

### \*Korrespondierender Autor

Dr. Christiane Cuny  
Robert Koch-Institut  
Bereich Wernigerode  
Burgstraße 37  
38855 Wernigerode  
E-Mail: CunyCh@rki.de

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) besteht.

### Zitierweise

Cuny C., Pfeifer Y., Witte W.  
MRE bei Mensch und Tier:  
Übertragungswege und  
Infektionsrisiko.  
Hyg Med 2017; 42(1): D22–D29.

### Manuskriptdaten

Eingereicht: 19.01.2017  
revidierte Fassung  
angenommen: 24.01.2017

## Übersicht

Christiane Cuny\*<sup>1</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>1</sup>, Wolfgang Witte<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode

<sup>2</sup> RKI-Fellow

# MRE bei Mensch und Tier: Übertragungswege und Infektionsrisiko

MRE in humans and animals:  
transmission pathways and infection risk

## Zusammenfassung

Livestock assoziierte MRSA (LA-MRSA) sind bei konventionell gehaltenen Nutztieren als nasale Besiedler weit verbreitet. Sie stellen innerhalb der Species *S. aureus* eine eigene Subpopulation dar (klonaler Komplex CC398) und können von MRSA, die in Krankenhäusern verbreitet sind (HA-MRSA) und auch von denen, die unabhängig davon in der Bevölkerung Besiedlungen und Infektionen verursachen (CA-MRSA), durch molekulare Typisierung gut unterschieden werden. LA-MRSA CC398 sind nur eingeschränkt wirtsspezifisch und kolonisieren in Abhängigkeit vom Grad der Exposition sehr häufig Menschen, seltener deren familiäres Umfeld und selten im ländlichen Umfeld wohnhafte Personen. Ebenso wie CA-MRSA können auch LA-MRSA CC398 als Infektionserreger auftreten und in Krankenhäuser eingetragener werden, obgleich sie sich dort bisher kaum ausbreiten. Ausgehend vom Lebewesen kann es im Zuge des Schlachtprozesses und der weiteren Verarbeitung der Rohfleischprodukte nicht verhindert werden, dass auch Lebensmittel tierischen Ursprungs mit LA-MRSA kontaminiert sind. Eine strikte Einhaltung der empfohlenen Küchenhygiene kann eine mögliche Übertragung ausgehend durch Kontakt zu kontaminierten Lebensmitteln auf den Menschen verhindern. LA-MRSA CC398 haben bisher nur selten die für Lebensmittelvergiftungen relevanten Gene (Enterotoxine) erworben, weshalb Fälle von Lebensmittelintoxikationen bisher auch nicht bekannt wurden. Auch *Enterobacteriaceae* mit Bildung von Beta-Lactamasen mit erweitertem Wirtsspektrum (engl. Extended-Spectrum Beta-Lactamases, ESBL-E) sind europaweit in Masttierbeständen verbreitet, vorrangig beim Mastgeflügel und Schweinen, mit ebenso hohen Nachweisraten in Rohfleischprodukten. Die Übertragung der auf mobilen genetischen Elementen lokalisierten ESBL Gene erfolgt häufig und über Speziesgrenzen hinweg. ESBL-bildende *Escherichia coli* von Masttieren werden durch eine Reihe verschiedener klonaler Linien repräsentiert, die Nachweise in Gülle- und Bodenproben sowie Gewässern deuten auf verschiedene Verbreitungswege hin. Übertragungen von bei Masttieren verbreiteten ESBL-Bildnern auf den Menschen sind dokumentiert, obgleich bisher noch nicht eingeschätzt werden kann, in welchem Ausmaß diese zur Resistenzentwicklung beim Menschen beitragen.

**Schlüsselwörter:** MRSA · Livestock assoziierte MRSA (LA-MRSA) · klonaler Komplex CC398 · ESBL · *Escherichia coli* · Nutztiere · Masttiere

## Summary

Livestock associated MRSA (LA-MRSA) is widely disseminated among conventionally raised livestock (pigs, poultry) as nasal colonizer. It represents a particular subpopulation of the species *S. aureus* (clonal complex CC398) which can be clearly discriminated from hospital associated MRSA (HA-MRSA) and community acquired MRSA (CA-MRSA). Host specificity of LA-MRSA is limited. It frequently colonizes the nares of humans with occupational exposition to livestock, more rarely their family environment and seldom humans living in rural areas with livestock farming. Comparable to CA-MRSA, LA-MRSA are able to cause infections in humans in the community, and can be introduced into hospitals where further dissemination seems to be rare. During slaughter and further processing LA-MRSA can contaminate meat and meat products. Acquisition of genes coding for food intoxication was rarely observed, there are no reports on food intoxications so far. Besides MRSA *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL-E) have been emerged in livestock, particularly in poultry and in pigs. Especially ESBL- *E. coli* are contaminants of meat and of meat products. Different ESBL producing clonal lineages of *E. coli* were observed in livestock, and the location of ESBL genes on mobile genetic elements facilitates the transfer within *E. coli* species and other *Enterobacteriaceae*. Although cases of spread of ESBL producers from livestock to humans have been documented, an assessment of the extent of contribution to the emergence of ESBL-*E. coli* in humans is difficult so far.

**Keywords:** MRSA · Livestock associated MRSA (LA-MRSA) · clonal complex CC398 · ESBL · *Escherichia coli* · livestock · meat

## Einleitung

Zwei Gruppen von multiresistenten Erregern (MRE) sind von besonderer Bedeutung für die Resistenzentwicklung bakterieller Infektionserreger des Menschen sowie für die Übertragung von resistenten Bakterien und ihren Resistenzgenen zwischen den Mikrobiota des Menschen und der Tiere: MRSA und Gram-negative Infektionserreger mit ESBL-Bildung. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf diese beiden Gruppen.

### *S. aureus*/Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)

Staphylokokken sind als Besiedler von Haut und Schleimhäuten des Oropharynx bei Menschen und Tieren weit verbreitet. Besiedlungen mit *Staphylococcus aureus* sind beschrieben worden für gesunde Hunde, Katzen, Kaninchen, Schafe, Kühe und Pferde. *S. aureus* besiedelt bei 20-30% der gesunden Menschen dauerhaft das Vestibulum nasi. Ein geringerer Anteil kolonisiert außerdem den Intestinaltrakt und die Haut. Neben zahlreichen asymptomatischen Besiedlungen verursachen *S. aureus* eine Vielzahl verschiedener Infektionen des Haut-Weichgewebes bei Mensch und Tier und sind darüber hinaus in der Lage, schwere systemische Infekti-

onsverläufe zu generieren, wie beispielsweise die Sepsis. Angesichts der weiten Verbreitung von *S. aureus* stellt sich die Frage nach der Wirtsspezifität dieser Bakterien-Spezies.

Die Anwendung moderner Genom-basierter Methoden (vor allem Multi-Locus-Sequenz-Typ Bestimmung (MLST) ermöglichte durch Typisierung und Charakterisierung von *S. aureus*-Stämmen die Zuordnung zu klonalen Komplexen (CC) mit prädominanten Nachweisen bei Menschen (CC8, C15, CC22, CC30, CC45, CC80). Als Ausdruck einer ausgeprägten Wirtsspezifität sind die klonalen Linien ST97 und ST151 vorwiegend mit Wiederkäuern assoziiert, wohingegen die klonale Linie ST385 bisher ausschließlich mit Mastgeflügel in Verbindung gebracht wird. Andere klonale Linien besitzen keine ausgeprägte Wirtsspezifität und treten daher als Besiedler und Infektionserreger bei Mensch und Tier gleichermaßen in Erscheinung [1].

Vergleichende Genomanalysen von Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA) der klonalen Linie ST5 von Menschen und vom Mastgeflügel und MSSA/MRSA des klonalen Komplexes CC398 weisen darauf hin, dass im Zuge der Entwicklung von Intensivtierhaltungen eine Adaptation ursprünglich beim Menschen vorkommender klonaler Linien an landwirtschaftliche Nutztiere erfolgte [2,3]. Die damit verbundenen ge-

netischen Veränderungen betreffen weniger das core-Genom, sondern vielmehr mobile genetische Elemente, wie Prophagen und genomische Pathogenitätsinseln [3]. Derartige LA-MRSA haben offenbar eine Pathopotenz für den Menschen behalten oder erwerben sie im Sinne einer erweiterten Wirtsadaptation zurück [4].

Seit ein paar Jahren wird verstärkt über MRSA des klonalen Komplexes CC130 berichtet, die anstelle des *mecA*-Gens das Homolog *mecC* besitzen. Diese MRSA haben ebenfalls eine gering ausgeprägte Wirtsspezifität, wie Nachweise bei Kühen, Schafen, Rehen, Pferden, Hunden, Katzen, Meerschweinchen sowie Menschen beweisen. Aufgrund von Daten aus England und Dänemark liegt das ursprüngliche Reservoir bei Rindern, was die Nachweishäufigkeit von 2% in Tankmilchproben in UK verdeutlicht [5].

Als erwiesen gilt, dass sich LA-MRSA CC398 aus Methicillin-empfindlichen *S. aureus* (MSSA) als Vorläufer mit Herkunft beim Menschen entwickelt haben. Bei der Wirtsadaptation an Tiere haben sie mobile genetische Elemente verloren und wiederum andere erworben [6]. Ein derartiger Gen-Austausch ist in beide Richtungen vorstellbar, womit LA-MRSA aufgrund ihrer sehr weiten Verbreitung bei Tieren zu einer gesundheitlichen Bedrohung für den Menschen avancieren können. Bestimmte MSSA des klonalen Komplexes CC398, die zur Methicillin-empfindlichen „Vorläufer-Population“ gehören und den *spa*-Typ t571 zeigen, haben offensichtlich ein hohes pathogenes Potential im Hinblick auf Sepsis und tiefgehende Wundinfektionen (Übersicht bei [7]). MSSA CC398 können durch Aufnahme eines Prophagen die Fähigkeit zur Bildung von Panton-Valentin-Leukozydin (lukPV) erwerben und damit verstärkt tiefgehende Haut-Weichgewebeinfektionen verursachen. Derartige Isolate sind in China verbreitet, sie traten jedoch vereinzelt in Deutschland auf. Die bisher in Deutschland nachgewiesenen MSSA / MRSA CC389 mit lukPV gehören zur „Vorläufer-Population“ und stehen nicht im Zusammenhang mit Tieren (Übersicht bei [7]).

Einen deutlichen Hinweis auf die „Anpassung“ von LA-MRSA CC398 an den Menschen ist der Wiedererwerb des Immun-Evasions-Gen-Clusters (IEC). IEC ist typisch für *S. aureus*-Stämme vom Menschen (98%) und als Bestandteil von Prophagen gut übertragbar. Das Vorhandensein von IEC stellt keine Voraussetzung für die Pathopotenz dar, ist aber wahrscheinlich für eine permanente nasale Besiedlung

beim Menschen verantwortlich. MSSA CC398 haben IEC auf dem Weg zum Tier, wo sie die Methicillinresistenz erwarben und zum LA-MRSA CC398 wurde, verloren. Der Wiedererwerb von IEC durch LA-MRSA CC398 infolge des Kontaktes mit *S. aureus*-Stämmen vom Menschen (wechselseitige Transmission Mensch-Tier) ist Ausdruck der Readaptation an den Menschen [3,7].

## Kategorisierung von MRSA nach ihrer epidemiologischen Herkunft

Weltweit und auch in Deutschland kam es in den vergangenen 20 Jahren zu einem erheblichen Anstieg der Häufigkeit des Auftretens von MRSA in Krankenhäusern (HA-MRSA). Besiedlungen und Infektionen mit MRSA, die außerhalb und unabhängig von Krankenhäusern auftreten und demgegenüber in Mitteleuropa selten sind, werden durch Community acquired MRSA (CA-MRSA) verursacht. Mindestens 10% dieser sporadisch auftretenden Infektionen, vornehmlich des Haut-Weichgewebes, werden in Deutschland durch MRSA verursacht, die ursprünglich mit Masttieren assoziiert sind, den Livestock assoziierten (LA-) MRSA.

## Auftreten von LA-MRSA bei Heim- und Hobbytieren

In unterschiedlichen Studien wurde bereits auf die ansteigenden Kolonisations- und Infektionsraten mit LA-MRSA bei verschiedenen Tierspezies aufmerksam gemacht, die auf das erweiterte Wirtsspektrum und sehr unterschiedliche Expositionsquellen für LA-MRSA hindeuten. Bisher waren in Deutschland von den registrierten 855 Mio. Heim- und Nutztieren (Statistisches Bundesamt, 2012) vorwiegend die industriell gehaltenen Nutztieren asymptomatisch kolonisiert und zu 85% LA-MRSA CC398 zugeordnet.

Die Ergebnisse einer in Deutschland durchgeführten Studie [8] zeigen, dass bei 5.229 Wundabstrichen von Hunden, Katzen und Pferden in zunehmendem Maße LA-MRSA CC398 nachgewiesen wurden. Die Bedeutung von LA-MRSA CC398 als Infektionserreger bei Heim- und Hobbytieren bedarf deshalb größerer Aufmerksamkeit. In Österreich und Belgien, später auch in Deutschland, wurden sie als Erreger postoperativer Wundinfektionen bei hospitalisierten Pferden bereits beschrieben. Die dabei detektierten Stämme sind in ei-

ner Reihe von Merkmalen verschieden zu den bei Masttieren verbreiteten LA-MRSA, repräsentieren offenbar einen inzwischen weltweit in Pferdekliniken verbreiteten Hospitalstamm [9] und stellen mit den Typisiermerkmalen: ST398; spa-Typ t011, SCCmec IV, Gentamycin-Resistenz, clade C eine Subpopulation zu LA-MRSA CC398 dar.

Diese MRSA-Klone haben die gleiche Pathopotenzen und damit die Fähigkeit, Krankheitsbilder wie *S. aureus*-Infektionen allgemein zu verursachen [10]. Dass dies offenbar auch für die in Pferdekliniken verbreitete Subpopulation zutrifft, geht aus dem Nachweis aus Blutkulturen (Sepsis) beim Menschen hervor. Wie die Auswertung der Typisiermerkmale zeigte, ist der Anteil von den vornehmlich in Pferdekliniken verbreiteten MRSA ST398 verglichen mit allen MRSA-Nachweisen aus Infektionen beim Menschen in Deutschland bisher noch gering (< 1% von 10864 Isolaten, [9]).

## MRSA-Nachweise bei Lebensmitteln liefernden Nutztieren

Von den bei landwirtschaftlichen Nutztieren, die der Lebensmittellieferung dienen, bisher detektierten LA-MRSA ist der klonale Komplex CC398 der am weitesten verbreitete. Nach dem ersten Bekanntwerden von LA-MRSA CC398 bei Schweinen in industriell geführten Mastanlagen in den Niederlanden im Jahr 2005 folgten in kurzen zeitlichen Abständen weitere Berichte aus den Niederlanden, Dänemark, Deutschland sowie weiteren europäischen Ländern mit ausgeprägter konventioneller Nutztierhaltung. Später wurde über das Auftreten in Nordamerika, wie in der Übersicht von Pantosti [11] ersichtlich, berichtet. Die Nachweise beschränkten sich zunächst auf Schweine, später kamen Mastrinder und Wirtschaftsgeflügel hinzu. Umfangreiche in Deutschland durchgeführte Studien in konventionellen Mastanlagen zeigten, dass Schweine und Puten mit LA-MRSA CC398 asymptomatisch nasal kolonisiert sind [Übersicht bei [7]).

Im Nutztiersektor auftretende Infektionen mit LA-MRSA werden weiterhin selten beschrieben [7,11]. Die Nachweishäufigkeit in diesen Anlagen korreliert positiv mit der Bestandsgröße und den Antibiotikaawendungen, die Verbreitung zwischen den Mastbetrieben erfolgt primär über den Tierhandel, also dem in Verkehr bringen von Ferkeln durch Zu- und Verkauf [12]. Während des Tiertransportes sowie im Wartebereich des Schlachthofes kommt es zur Vermischung MRSA positiver und ne-

gativer Schlachtchargen und damit der Übertragung von MRSA auf anfänglich negative Tiere.

Erwartungsgemäß und durch den Verarbeitungsprozess kaum zu verhindern, sind ebenfalls die Rohfleischprodukte dieser Tiere kontaminiert, wie eine Studie aus Deutschland bei 2,8% der Endprodukte von Schweinen nachwies [13]. Allerdings kommt es durch den Verarbeitungsprozess zu einer Keimreduzierung, so dass die Keimzahlen auf dem Lebetier höher sind als auf dem Schlachtkörper selbst. Dies gilt für Mastschweine und -rinder.

Beim Wirtschaftsgeflügel verhält es sich umgekehrt. Bei Putenfleischproben, die im Jahr 2010 untersucht wurden, lag die Nachweishäufigkeit für LA-MRSA bei 32% [14]). In einer von uns 2011 untersuchten Stichprobe fanden wir LA-MRSA CC398 im Auftauwasser von ca. 30% der untersuchten Masthähnchen ohne Anreicherungskultur mit einer Keimzahl von 100–1000 Kolonie bildenden Einheiten/ml. In den Niederlanden lag die MRSA-Prävalenz in 2217 untersuchten Fleischproben bei 11,9% mit den höchsten Nachweisraten für Putenfleisch (35,3%) und Masthähnchen (16%). Vergleichbare Werte wurden aus Kanada und den USA berichtet, ebenso aus Taiwan (Übersichten zu diesen Studien bei [7,11]). Bis auf eine Beobachtung sind bisher bei den diesbezüglich untersuchten CC398-Isolaten keine Gene für die Expression von Enterotoxinen nachgewiesen worden, die für Lebensmittelvergiftungen verantwortlich sind. Tatsächlich sind auch keine LA-MRSA CC398 vermittelten Intoxikationen bekannt.

Aus Belgien wurde zuerst darüber berichtet, dass bei ca. 10% der untersuchten Rinderfarmen mit klinischer und subklinischer Mastitis LA-MRSA CC398 (Typisiermerkmale: spa-Typ t011/t567 und SCCmec IVa oder V) detektiert wurden. Auch in Deutschland stehen MRSA-Nachweise aus Tankmilchproben im Zusammenhang mit Euterbesiedlung/ subklinischer Mastitis bei Milchkühen, wobei auch hier der Anteil für LA-MRSA CC398 zunimmt (unveröffentlichte Daten in Kooperation mit dem Diagnostiklabor synlab, Augsburg (<http://www.synlab.de/vet.phpg>) sowie Daten aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)) Diesbezügliche weitere Berichte aus anderen europäischen Ländern zeigt die Übersicht bei [7,11].

Bei Schweinen aus alternativen Haltungformen sind MRSA-Nachweise deutlich seltener oder nicht nachweisbar, wie eine eigene Untersuchung in Betrieben bei

Neuland e.V. zeigte. Diese Tiere werden einerseits in einem geschlossenen System (kein Zukauf) und auf Stroh gehalten, die Tierzahlen sind mit maximal 600 Mastplätzen deutlich geringer. Zumeist erfolgt die Schlachtung der Tiere im eigenen Betrieb, weshalb eine Kontamination dieser Fleischprodukte durch Übertragung von LA-MRSA von Tieren aus industrieller Tiermast auszuschließen ist.

Eine in den Niederlanden durchgeführte vergleichende Studie zu den Haltungssystemen ergab deutlich weniger MRSA-positive Schweinemastbetriebe bei „organic“ gegenüber konventionell. In den Bio-Geflügelmastbetrieben wurden weder bei den Tieren noch bei den exponierten Personen MRSA-Nachweise erbracht (Übersicht bei [7]). Vergleichende Studien zum Nachweis mehrfachresistenter bakterieller Infektionserreger (MRE) auf Fleischprodukten von konventionell im Vergleich zu alternativ gehaltenen Tieren berücksichtigen diesen Punkt bisher nur unzureichend.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass wir bei 150 erlegten Wildschweinen in Mitteldeutschland, bei 20 im Harz erlegten Rehen sowie bei 200 in NRW erlegten Hasen keine MRSA-Nachweise erbracht haben. Auch die untersuchten Proben von 130 Schlachtequiden waren ohne *S. aureus*/MRSA-Nachweis. Bestandsdichte, Tierhaltungssystem, Antibiotikaaanwendungen sowie Tierhandel und -verkehr sind aussagekräftige Prädiktoren für die MRSA-Prävalenz im Nutztiersektor.

## Expositionswege für den Erwerb von MRSA

Übertragungen von Staphylokokken erfolgen über direkte/ indirekte Kontakte und sind insbesondere bei Erregern mit erweiterter Wirtsspezifität ungerichtet. In MRSA-positiven Schweinebeständen werden diese auch im Stallstaub nachgewiesen, so dass eine Kolonisation exponierter Personen ebenfalls über die Inhalation erregerehaltigen Stallstaubes erfolgen kann. Bei 77–86% der Landwirte mit Tätigkeit in MRSA-positiven Anlagen liegt eine nasale Besiedlung mit LA-MRSA CC398 vor [7, 4, 10]. Der Grad der Besiedlung ist abhängig von der Dauer des Stall-Aufenthaltes und der Intensität der Tierkontakte [12]. Für einen nicht unbeträchtlichen Anteil kolonisierter Personen bleibt diese Besiedlung auch nach zeitlicher Unterbrechung der Tätigkeit im Stall (z.B. Abwesenheit durch Krankheit oder Urlaub) bestehen. Bei nicht unmittelbar exponierten Menschen, die auf

dem gleichen Hof leben (Haushaltskontakte), ist dies nur zu 4–5% der Fall. Unmittelbar exponierte Menschen, d.h. mit direktem Tierkontakt, haben ein 138-fach erhöhtes Risiko, eine MRSA-Besiedlung zu erwerben als nicht Exponierte im gleichen Umfeld. Eine Verbreitung über diesen Personenkreis hinausgehend ist bisher selten [15]. Auch für Arbeiter in Schlachtbetrieben wurden hohe Kolonisationsraten mit LA-MRSA CC398 nachgewiesen (Übersicht bei [7]) und ebenfalls für Tierärzte mit Exposition zu landwirtschaftlichen Nutztieren [15]. Die weitere dazu in Deutschland durchgeführte Studie ergab bei dieser Berufsgruppe eine Besiedlungsrate von 9% sowie bei deren Familienangehörigen von 6% [16]. Eine im Zeitraum von 2008–2014 durchgeführte Longitudinalstudie zur Dynamik des MRSA-Trägertums bei Tierärzten und deren Haushaltskontakten zeigte, dass 4 der 31 (13%) Veterinäre, die viermal auf ihren MRSA-Trägerstatus untersucht wurden, permanent mit LA-MRSA CC398 kolonisiert waren. 21 der 185 (11%) untersuchten Familienangehörigen haben einen MRSA-Träger im Haushaltskontakt, weshalb der Kontakt zu einem MRSA-Träger im häuslichen Umfeld einen Risikofaktor für den Erwerb einer MRSA-Kolonisation darstellt. Die Dauer der Kolonisation mit LA-MRSA CC398 kann dabei transient bis persistent sein [16].

Eine über die Tiermastanlagen und das Wohnumfeld hinausgehende Verbreitung innerhalb der Bevölkerung im ländlichen Raum erfolgt offenbar selten, wie unsere Untersuchung an Schülern einer Zentralschule sowie Bewohnern zweier Alten- und Pflegeheime zeigte [15]. Diese in einer Region mit hoher Dichte an Schweinemastanlagen durchgeführte Untersuchung ergab vier Nachweise von LA-MRSA CC398, die in direktem Zusammenhang mit Tierkontakten bzw. der Mitarbeit in Schweinemastanlagen standen. Weiterhin gelangen MRSA über Entlüftungsanlagen von Mastbetrieben nach außen und wurden in Windrichtung gemessen in einem Abstand von 350 m in der Abluft nachgewiesen und auf dem Boden in einer Entfernung von 500 m zum Stall gefunden. Aufgrund der Tenazität können MRSA dort über längere Zeit überdauern. In diesem Zusammenhang scheint auch der Nachweis von LA-MRSA in Kotproben von Saatkrähen in Deutschland und in Österreich von großem Interesse zu sein (Übersicht bei [5]). Wie eine Untersuchung im ländlichen Raum Niedersachsens zeigte [17], wurden LA-MRSA CC398 in Einzelfällen bei Menschen ohne

Nutztierkontakte, jedoch mit Wohnsitz in Nachbarschaft zu Mastanlagen, nachgewiesen (1%). Weitere Untersuchungen werden klären müssen, ob dies ursächlich mit der Emission aus derartigen Anlagen im Zusammenhang steht.

In europäischen und eigenen Studien nimmt der Anteil an Patienten mit Nachweis von LA-MRSA CC398 zu, die anamnestisch jedoch keine Kontakte zum Livestock aufweisen (Übersicht bei [4]). Vor diesem Hintergrund muss kritisch die Frage nach weiteren Quellen für den Erwerb von LA-MRSA unabhängig von Kontakten zum Livestock geklärt werden. Bisher war davon auszugehen, dass Übertragungen von LA-MRSA CC398 von Mensch zu Mensch eher selten erfolgen. Aktuelle Daten aus dem Aufnahme-Screening in Rehabilitationskliniken im Nordwesten Deutschlands ergaben für eine MRSA-Gesamtprävalenz von 1,2% einen Anteil von 0,24% für LA-MRSA CC398 (21% von allen MRSA-Nachweisen). Dabei gaben 38% der betroffenen Patienten mit LA-MRSA CC398-Trägerstatus an, keinen direkten Kontakt zu Schweinen zu haben, und 75% hatten laut Befragung keine Exposition gegenüber Rindern (Übersicht bei [4]). Nationale Surveillance Daten aus den Niederlanden zeigen, dass sich für 20% der Personen mit LA-MRSA-Nachweis keine Tierkontakte nachweisen ließen. Die Befragung von Patienten mit Infektionen und Nachweisen von LA-MRSA-CC398, die in einem Klinikum in Portugal behandelt wurden, ergab für fast die Hälfte von ihnen keine Kontakte zu landwirtschaftlich Nutztieren oder Haustieren. In den Niederlanden wurde gezeigt, dass Bewohner von Regionen mit hoher Nutztierhaltungsdichte, unabhängig von deren eigenen Tierkontakten, signifikant häufigere Kolonisationsraten mit LA-MRSA CC398 aufwiesen. Zudem weisen zwei 2012 durchgeführte Untersuchungen unter Patienten niederländischer Krankenhäuser nach, dass unter den dort behandelten Patienten mit LA-MRSA-Nachweis 15% bis 70% keine anamnestischen Angaben zu Nutztierkontakten machen konnten. In einer in der Region Münsterland durchgeführten Fall-Kontroll-Studie bestätigen sich diese Tendenzen: bei 31% der befragten Patienten mit CC398-Nachweis fehlte die Exposition zum Nutztiersektor (Übersichten zu diesen Studien bei [4, 5]).

Ogleich bei allen lebensmittelliefernden Nutztieren aus konventionellen Haltungen sowie deren Rohfleischprodukten MRSA-Nachweise erbracht wurden, wird das Risiko einer Kolonisation oder Infektion durch Kontakt und Verzehr von Lebens-

mitteln tierischen Ursprungs für den Menschen bei Beachtung von Regeln guter Küchenhygiene durch die EFSA (EFSA, 2009) sowie durch das BfR ([http://www.bfr.bund.de/cm/350/verbrauchertipps\\_schutz\\_vor\\_lebensmittelinfektionen\\_im\\_privathaushalt.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/350/verbrauchertipps_schutz_vor_lebensmittelinfektionen_im_privathaushalt.pdf)) als gering eingeschätzt.

Nachdem eine in den Niederlanden durchgeführte Studie zeigte, dass der regelmäßige Verzehr von Mastgeflügel das nasale Kolonisationsrisiko erhöht [18], gehen wir momentan in einer 2016 gestarteten Studie an bisher 360 beprobten Mitarbeitern von Großküchen sowie in Fleischerfachgeschäften der Frage nach, inwiefern der Kontakt zu Rohfleischprodukten im Zusammenhang mit der Zubereitung von Lebensmitteln die Besiedlungs- oder Infektionsrate mit LA-MRSA bei diesem Personenkreis beeinflusst.

## Risikoeinschätzung für den Menschen

Nach bisheriger Datenlage (Stand 2016) sind LA-MRSA als ein potenzielles Risiko für Infektionen des Menschen, insbesondere bei direkter Exposition, einzuschätzen. Erste Beobachtungen, die auf eine Verbreitung von Mensch zu Mensch in der Bevölkerung hindeuten, bedürfen erhöhter Aufmerksamkeit. Als Infektionserreger sind sie nicht weniger virulent als andere MRSA, unterscheiden sich jedoch von HA-MRSA in ihrem epidemischen Auftreten. Die Ausbreitung von LA-MRSA im Krankenhaus (Mensch → Mensch, Mensch → Umgebung → Mensch) erfolgt im Unterschied zu den HA-MRSA bisher selten.

Eine niederländische Studie kam zu dem Ergebnis, dass LA-MRSA CC398 im Vergleich zu klassischen Krankenhaus-assoziierten MRSA eine 5,9-fach geringere Transmissionswahrscheinlichkeit in Krankenhäusern aufwies [19]. Mögliche Gründe könnten sein, dass die Nachweisraten für LA-MRSA häufiger aus der bereits bei Aufnahme in Krankenhäusern bestehenden Besiedlung stammen. Weiterhin weisen die von LA-MRSA betroffenen Patienten selten prädisponierende Vorerkrankungen auf oder bedürfen einer intensiv-stationären Betreuung, wodurch die behandlungsassoziierten Kontakte geringer sind.

## ESBL

Neben MRSA stellt das Auftreten multiresistenter *Enterobacteriaceae* in deutschen Krankenhäusern ein großes Problem dar. Insbesondere der Anteil von *Escherichia coli*

mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (z.B. Cefotaxim) ist in den letzten Jahren auf mehr als 10% gestiegen (<http://ars.rki.de/>). Ursache dieser Resistenz ist vor allem die Bildung von verschiedenen Enzymen, den sog. „extended-spectrum  $\beta$ -lactamases“ (ESBLs), die zur enzymatischen Hydrolyse von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika fähig sind.

Seit 2004 wird europaweit ein deutlicher Anstieg der Nachweis-Häufigkeiten von *Enterobacteriaceae* mit ESBL in mikrobiologisch-diagnostischen Proben beobachtet [20]. Allerdings schon in den 1990er Jahren traten *Enterobacteriaceae* mit phänotypischen ESBL-Eigenschaften und damals neuen ESBL-Typen, den CTX-M-Enzymen, auf. Die sie kodierenden Gene stammen aus kommensalen Bakterien (*Kluyvera* spp.), von denen aus sie mehrfach und unabhängig voneinander auf Spezies wie *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* übertragen wurden [21]. ESBL-Gene liegen zumeist auf konjugativen Plasmiden, die leicht innerhalb einer Spezies und Spezies-überschreitend ausgetauscht werden können, was zur weltweiten Verbreitung bei *Enterobacteriaceae*-Spezies innerhalb der letzten Jahre beigetragen hat.

In dem seit 2011 vom BMBF geförderten Forschungsverbund „RESET“ werden von verschiedenen wissenschaftlichen Institutionen aus Human- und Veterinärmedizin verschiedene Studien zu ESBL-Bildnern aus unterschiedlichen Quellen (Mensch, Nutztier, Tierprodukte und Umwelt) durchgeführt und identifizierte ESBL-Isolate in molekular-epidemiologisch basierten Untersuchungen miteinander verglichen. Die bisherigen Ergebnisse sollen im Folgenden vorgestellt werden.

## Vorkommen von ESBL-bildenden Darmbakterien beim Menschen

In *E. coli* ist die ESBL-Bildung eng mit der Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen, insbesondere Cefotaxim, assoziiert, d.h. mehr als 90% der Cefotaxim-resistenten Isolate sind ESBL-Bildner. Diese ESBL-*E. coli* sind nicht nur als Infektionserreger in Krankenhäusern verbreitet. Im ambulanten Sektor treten sie insbesondere mit Nachweisen aus Harnwegsinfektionen in Erscheinung.

Ein in Bayern durchgeführtes Screening von mehr als 3000 gesunden Probanden ergab eine Besiedlungsrate mit ESBL-bildenden *E. coli* von 6,3%, wobei die

ESBL-Varianten CTX-M-15 und CTX-M-1 am häufigsten gefunden wurden [22]. In ESBL-Studien bei ambulanten und hospitalisierten Patienten wurden ebenfalls CTX-M-15 und CTX-M-1 mit einem jeweiligen Anteil von 30–40% aller ESBL als häufigste Varianten detektiert [23]. Insbesondere die Häufigkeit der Variante CTX-M-15 ist assoziiert mit dem Auftreten von Stämmen einer klonalen Linie, die als Sequenztyp 131 (ST131) bezeichnet wird und einen Anteil von 30–40% bei Isolaten aus nosokomialen Infektionen bzw. ambulanten Harnwegsinfektionen stellt.

Bei gesunden Probanden wurde hingegen nur ein *E. coli*-ST131-Anteil von 12% nachgewiesen und bei Haus- und Nutztieren gibt es weltweit bisher nur wenige Einzelnachweise dieses Sequenztyps [23–25]. Stämme der klonalen Linie *E. coli*-ST131 sind häufig mit der ESBL-Variante CTX-M-15 sowie zusätzlicher Resistenz gegenüber Fluorchinolonen (z.B. Ciprofloxacin) assoziiert und stellen weltweit den dominanten Sequenztyp im humanmedizinischen Bereich [26]. Neueste Untersuchungen deuten darauf hin, dass der Erfolg von *E. coli*-ST131 nicht nur allein auf der Selektion durch Antibiotikaeinsatz in der Humanmedizin beruht, sondern dass verschiedene Stammeigenschaften, die die wirtsspezifische Kolonisation ermöglichen, dazu beitragen [27].

*E. coli* und andere *Enterobacteriaceae* sind Bestandteil der normalen Darmflora des Menschen, der Säugetiere, Vögel und Reptilien. Eine Besiedelung mit oral aufgenommenen ESBL-bildenden *E. coli* ist grundsätzlich möglich, wie Erkenntnisse aus Studien bei Reiserückkehrern oder im Rahmen von lebensmittelassoziierten Ausbrüchen zeigen [28, 29]. Die Besiedlungsdauer kann bis zu mehrere Monate betragen und wird z.T. auch über den Selektionsdruck interkurrenter Antibiotikaawendungen mitbestimmt.

ESBL-Infektionen werden oft und erfolgreich mit Carbapenemen therapiert. Seit mehr als 10 Jahren wird jedoch eine Zunahme Carbapenem-resistenter *Enterobacteriaceae*, deren Ursache oftmals die Bildung spezieller  $\beta$ -Laktamasen – sog. Carbapenemasen – ist, weltweit mit Besorgnis beobachtet [30]. Die in Deutschland häufigsten Carbapenemasen sind OXA-48, KPC, VIM und NDM. Jährlich werden mehrere tausend Isolate (freiwillige Einsendungen aus Krankenhäusern deutschlandweit) im Nationalen Referenzzentrum für gramnegative Krankenerreger in Bochum nachgewiesen [31].

Bereits 2011 wurden erstmals Carbapenemase-produzierende *E. coli* und Salmonella in deutschen Nutztierbeständen detektiert. Es handelte sich um einzelne Isolate aus Schweine- und Geflügelmastanlagen, welche eine Metallo- $\beta$ -Laktamase des Typs VIM-1 produzierten [32]. Ein Jahr später wurde dann über den Nachweis der ersten OXA-48 Carbapenemase-bildenden *E. coli* bzw. *Klebsiella pneumoniae* bei Haustieren (Hund) berichtet. Eine Übertragung von Mensch zu Tier wird hier als Ursache diskutiert [33].

## ESBL-bildende *Enterobacteriaceae* bei lebensmittelliefernden Tieren

Bei Untersuchungen in landwirtschaftlichen Nutztierbeständen und Rohfleischprodukten in Deutschland wurden ESBL-bildende *E. coli* sehr häufig (>50% Prävalenz) nachgewiesen [34-36]. Molekulare Untersuchungen zeigten, dass CTX-M-1 (30-70% aller ESBL) sowie SHV bei Nutztieren/Nutztierprodukten die häufigsten ESBL-Varianten sind [36, 37]. Vorrangig in Geflügelbeständen wurden neben ESBL insbesondere Plasmid-vermittelte AmpC- $\beta$ -Laktamasen des Typs CMY (Anteil bis zu 20%) identifiziert, die als Ursache der Cephalosporin-Resistenz gelten [34]. Internationale Untersuchungen konnten zeigen, dass diese Problematik sich durch die Zuchtlinie hindurchzieht, indem sich die Besiedlung mit CMY-*E. coli* ausgehend von den Großeltern-Generationen durch die gesamte Produktionskette erstreckt; allerdings wurden auch Stallkontaminationen als Ursache der Verbreitung identifiziert [38, 39].

Grundsätzlich ist die Übertragung des ESBL-Bildners oder aber die Weitergabe des ESBL-Gen-tragenden Plasmides möglich. Untersuchungen zu ESBL-bildenden Salmonellen zeigen, dass die Durchfallerkrankungen des Menschen zumeist durch die direkte Übertragung eines Salmonellen-Stammes vom Tier(produkt) verursacht werden [40]. Da ESBL-Bildung bei Salmonellen insgesamt sehr selten vorkommt (<1%; [40]), ist jedoch auch möglich, dass diese ESBL-Gene von *E. coli*-Stämmen, mit Herkunft aus der Darmbesiedlung von Tier oder Mensch, erworben wurden. Studien aus den Niederlanden belegen, dass ESBL-*E. coli* von Hühnerfleischprodukten z.T. die gleichen Eigenschaften (ähnliche Resistenzplasmide oder ähnliche *E. coli*-Stämme) aufweisen, wie ESBL-*E. coli* aus Infektionen bei Menschen [41].

In einer Studie aus Schweden wurde außerdem gezeigt, dass in *E. coli* mit der AmpC- $\beta$ -Laktamase CMY-2 mit Nachweisen beim importierten Mastgeflügel das entsprechende Gen auf den gleichen Plasmiden lokalisiert war, wie in CMY-2 positiven Stämmen aus Infektionen beim Menschen [42]. Derzeit konzentrieren sich die weiteren Analysen auf den Vergleich von ESBL-*E. coli* Stämmen von Mensch und Tier.

Der beim Menschen sehr häufig vorkommende Sequenztyp *E. coli*-ST131 wurde in mehreren Fällen auch bei Haustieren und auch Wildtieren nachgewiesen; bei Nutztieren ist er sehr selten [23-26]. Weitere ESBL-bildende Sequenztypen, wie *E. coli*-ST410, *E. coli*-ST10 oder *E. coli*-ST38 kommen zu ähnlichen Anteilen bei Mensch und Tier vor [23]. Untersuchungen der Genome von *E. coli*-ST410, der einen Anteil von 5-10% der ESBL-*E. coli* bei Mensch und Tier stellt, wiesen die Isolate von Haus- und Nutztier, Mensch und Umwelt (Biogasanlagen) einen hohen Grad genetischer Verwandtschaft auf [43]. Derzeit erfolgen für die anderen Sequenztypen Genom-Vergleiche um beurteilen zu können, in welchem Ausmaß das Vorkommen dieser ESBL-Bildner beim Nutztier zu einer Verbreitung von ESBL-Bildnern beim Menschen beiträgt.

## Verbreitungswege von ESBL-Bildnern zwischen Tieren und Menschen

Dass eine Verbreitung übertragbarer Antibiotikaresistenzgene auch zwischen Mensch und Tier erfolgen kann, ist seit längerem bekannt [44]. Anders als bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) erfolgen Aufnahme und Weiterverbreitung von ESBL-*E. coli* vorrangig über den fäkal-oralen Weg.

Die Möglichkeiten des Erwerbs von ESBL-Bildnern als Besiedler des Menschen sind sehr vielgestaltig. Reisen in tropische Länder mit hoher ESBL-Prävalenz, insbesondere der indische Subkontinent und asiatische Länder, stellen ein hohes Risiko für den Erwerb dieser Erreger dar [28]. Im Hinblick auf das häufige Vorkommen jedoch bei konventionell gemästeten Tieren steht der Übertragungsweg durch die Zubereitung und den Verzehr kontaminierter Fleischprodukte im Vordergrund des Interesses [45].

Wie Untersuchungen in Deutschland, Österreich, aus den Niederlanden und England gezeigt haben, ist Geflügelfleisch besonders häufig kontaminiert mit einer

Nachweisrate von 40-60% der untersuchten Proben [46-49]. Schweinefleisch und Rindfleisch scheinen weniger häufig betroffen zu sein [50]. Ein Bericht aus der Schweiz verdeutlicht außerdem die Rolle des internationalen Handels: nur 19% der in der Schweiz selbst erzeugten Fleischprodukte waren ESBL-positiv gegenüber 59% der importierten Produkte [51].

Auch auf (importiertem) Gemüse wurden ESBL-bildende Keime nachgewiesen [52, 53]. Überraschend ist daher nicht, dass ESBL-*E. coli* als kolo-rektale Besiedler bei Vegetariern in gleicher Häufigkeit wie innerhalb der gesunden, Fleisch verzehrenden Bevölkerung in Deutschland nachgewiesen wurden [54].

Zur Verhinderung der Transmission auf den Menschen ist eine wirksame Küchenhygiene unerlässlich und es ist selbstverständlich, dass auch die Ausbreitung in der Küche auf weitere Lebensmittel verhindert werden muss (z.B. Zubereitung auf dem gleichen Schnittbrett, in den gleichen, nicht zwischendurch gereinigten Schüsseln oder Schneiden mit dem gleichen Messer [55]).

Wechselseitige Übertragungen von ESBL-bildenden Bakterien erfolgen auch zwischen Menschen und Haustieren. Laut einer Studie von Walther et al. 2012 lecken 53% der im Haushalt lebenden Hunde ihren Besitzern über das Gesicht und 40% dieser Tiere schlafen mit im Bett [56]. Deshalb verwundert es nicht, dass in verschiedenen Studien auch über ESBL-Nachweise beim Haustier berichtet wird [57-58]. Diese Nachweise stehen jedoch im Unterschied zu den asymptomatischen Besiedlungen im Nutztiersektor vermehrt im Zusammenhang mit klinischen Infektionen. Es wurde sogar über das Vorkommen Carbapenemase-bildender *E. coli* und *K. pneumoniae* bei Hunden berichtet [33].

Weiterhin kommt es zur Verbreitung ESBL-bildender Keime in die Umwelt durch verschiedene Abwässer, Gülle und Klärschlamm [59-61]. In Folge dessen gibt es Berichte über Nachweise ESBL-bildender *E. coli* im Oberflächenwasser von Seen und Flüssen [62]. Weiterhin können auch Insekten (z.B. Fliegen) und Zugvögel als Vektoren für die weitere Verbreitung fungieren [63-65].

## Fazit

Dass MRE von Fleisch liefernden Tieren sowie auch von Heim- und Hobbytieren auf Menschen übertragen werden, ist durch molekular-epidemiologische Studien gut belegt. Für LA-MRSA kann dabei der Anteil

an allen MRSA aus Infektionen beim Menschen gut eingeschätzt werden. Er ist von größerer Bedeutung in Gegenden mit hoher Nutztierbestandsdichte. Für ESBL-Bildner ist diese Einschätzung aufgrund der komplexen Gegebenheiten gegenwärtig sehr schwierig. Das Gleiche gilt für eine Risiko-Einschätzung der mit MRE kontaminierten Lebensmittel und deren Übertragung auf den Menschen [45, 65].

Bei ansteigender Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. und 4. Generation bleiben infolge der Mehrfachresistenz nur Carbapeneme zur Behandlung einer enterobakteriellen Infektion. Mit dem zunehmenden Verlust der Wirksamkeit dieser Antibiotika-Substanzgruppe zeichnet sich eine bedrohliche Resistenzentwicklung ab, die zum Therapienotstand führen kann. Für die Behandlung von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern ist die Entwicklung neuer Antibiotika derzeit nicht in Sicht, weshalb bisher nur auf die alte, aber toxisch wirkende Substanz Colistin zurückgegriffen werden kann.

Ein Bericht aus China über gehäufte Nachweise von *E. coli* mit Plasmid-vermittelter Resistenz gegenüber Colistin (MCR-1) in Nutztierpopulationen und in Fleischprodukten sowie auch in geringem Anteil (ca. 1%) in Isolaten aus Infektionen des Menschen sorgte Ende 2015 international für große Aufmerksamkeit [66]. In Deutschland initiierte Untersuchungen des BfR zeigten, dass 5–10% der *E. coli* (darunter häufig ESBL-Bildner) Colistin-resistent sind, und 80% davon tragen das entsprechende Plasmid-lokalisierte Resistenzgen *mcr-1* [66]. In Carbapenem-resistenten Isolaten wurde *mcr-1* dagegen bisher nur in Einzelfällen gefunden [67].

Nicht zuletzt dieses Beispiel weist auf das dringende Erfordernis einer interdisziplinär angelegten strengen Überwachung der Resistenzsituation sowie die Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen zur wechselseitigen Transmission resistenter Erreger zwischen Mensch und Tier hin. Daraus abzuleitende Maßnahmen zur Prävention der weiteren Verbreitung und zur Verminderung des antibiotischen Selektionsdruckes dürfen daher nicht mehr nur einseitig betrachten werden, sondern stellen ein gemeinsames Anliegen von Human- und Veterinärmedizin auch auf internationaler Ebene im Sinne des One World – One Health Ansatzes dar.

## Danksagung

Wir danken dem BMBF für die Finanzierung der beiden Forschungsverbände Med-

Vet-Staph (RKI-Förderkennzeichen: 01KI1301G) und RESET (RKI-Fördernr.: 01KI1013E/01KI1313F). Wir danken allen Mitgliedern beider Forschungsverbände sowie allen Studienteilnehmern, die auf freiwilliger Basis durch ihre Unterstützung diese Studien ermöglicht haben.

## Literatur

- Cuny C, Friedrich A, Kozytska S, Layer F, Nübel U, Ohlsen K, Strommenger B, Walther B, Wieler L, Witte W. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300: 109–117.
- Lowder BV, Guinane CM, Ben Zakour NL, Weirner LA, Conway-Morris A, Cartwright RA, Simpson AJ, Rambaut A, Nübel U, Fitzgerald JR. Recent human-to-poultry host jump, adaptation, and pandemic spread of *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 19545–19550.
- Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, Pearson T, Waters AE, Foster JT, Schupp J, Gillece J, Driebe E, Liu CM, Springer B, Zdovc I, Battisti A, Franco A, Zmudzki J, Schwarz S, Butaye P, Jouy E, Pombo C, Porrero MC, Ruimy R, Smith TC, Robinson DA, Weese JS, Arriola CS, Yu F, Lautend F, Keim P, Skov R, Aarestrup FM. *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio.* 2012; 3(1): 40305–40311.
- Köck R, Ballhausen B, Bischoff M, Cuny C, Eckmanns T, Fetsch A, Harmsen D, Goerge T, Oberheitmann B, Schwarz S, Selhorst T, Tenhagen BA, Walther B, Witte W, Ziebuhr W, Becker K. The impact of zoonotic MRSA colonization and infection in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2014; 127: 9–10.
- Paterson GK, Larsen AR, Robb A, Edwards GE, Pennycott TW, Foster G. The newly described *mecA* homologue, *mecALGA251*, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12):2809–2813.
- Fitzgerald JR. Livestock-associated *Staphylococcus aureus*: origin, evolution and public health threat *Trends Microbiol.* 2012; 20(4):192–198.
- Cuny C, Wieler LH, Witte W. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics.* 2015; 4(4):521–543.
- Vincze S, Stamm I, Kopp PA, Hermes J, Adl-hoch C, Semmler T, Wieler LH, Lübke-Becker A, Walther B. Alarming proportions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010–2012. *PLoS One.* 2014; 9:e85656.
- Cuny C, Witte W. MRSA in equine hospitals and its significance for infections in humans. *Vet Microbiol.* 2016; S0378-1135(16): 30013-X.
- Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Koksall M, Jurke A, Becker K. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. *PLoS One.* 2013; 8(2):e55040
- Pantosti A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with animals and its relevance to human health. *Front Microbiol.* 2012; 3:127
- Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *Int J Med Microbiol.* 2011; Dec; 301(8):630–4.
- Beneke B, Klees S, Stührenberg B, Fetsch A, Kraushaar B, Tenhagen BA. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a fresh meat pork production chain. *J Food Prot.* 2011; 74(1):126–129.
- Vossenkuhl B, Brandt J, Fetsch A, Käsbohrer A, Kraushaar B, Alt K, Tenhagen BA. 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. *BA. PLoS One.* 2014; 9(5):e96308
- Cuny C, Nathaus R, Layer F, Strommenger B, Altmann D, Witte W. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS One.* 2009; 4(8):e6800.
- Walter J, Espelage W, Cuny C, Jansen A, Witte W, Eckmanns T, Hermes J. Veterinarians Visiting Swine Farms Are at High Risk for Colonization With Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(1):126–128.
- Bisdorff B, Scholthöfer JL, Claußen K, Pulz M, Nowak D, Radon K. MRSA ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany *Epidemiol. Infect.* 2012; 140: 1800–1808.
- van Rijen MM, Kluytmans-van den Bergh MF, Verkade EJ, Ten Ham PB, Feingold BJ, Kluytmans JA. Lifestyle-Associated Risk Factors for Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage in the Netherlands: An Exploratory Hospital-Based Case-Control Study. *PLoS One.* 2013; 8(6):e65594.
- Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A, Kluytmans JA, Bonten MJ. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. *Microbiol. Infect.* 2011; 17:316.
- Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2010 Aug; 300(6):371–9. doi: 10.1016/j.ijmm.2010.04.005. Review
- Cantón RI, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2012; 3:110.
- Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y, Eller C, Krupa E, Lehner-Reindl V, Höller C. Extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2):1228–1230.
- Pietsch M, Eller C, Wendt C, Holfelder M, Falgenhauer L, Fruth A, Grössl T, Leistner R, Valenza G, Werner G, Pfeifer Y; RESET Study Group. Molecular characterisation of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates from hospital and ambulatory patients in Germany. *Vet Microbiol.* 2015; pii: S0378-1135(15)30097-3. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.11.028. [Epub ahead of print].
- Ghodousi A, Bonura C, Di Carlo P, van Leeuwen WB, Mammaia C. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* sequence type 131 H30-R and H30-Rx subclones in retail chicken meat, Italy. *Int J Food Microbiol.* 2016 Jul 2; 228:10–13.
- Bogaerts P, Huang TD, Bouchahrouf W, Bau-raing C, Berhin C, El Garch F, Glupczynski Y; ComPath Study Group. Characterization of ESBL- and AmpC-Producing *Enterobacteriaceae* from Diseased Companion Animals in Europe. *Microb Drug Resist.* 2015 Dec; 21(6):643–650.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan; 66(1):1–14.
- Kakkanat A, Totsika M, Schaale K, Duell BL, Lo AW, Phan MD, Moriel DG, Beatson SA, Sweet MJ, Ulett GC, Schembri MA. The role of H4 flagella in *Escherichia coli* ST131 virulence. *Sci Rep.* 2015 Nov 9; 5:16149. doi: 10.1038/srep16149.
- Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mössner J, Pletz MW, Rodloff AC. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in international

- travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015; 305: 148–156.
29. Arvand M, Bettge-Weller G, Fruth A, Uphoff H, Pfeifer Y. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Shiga toxin gene (stx1)-positive *Escherichia coli* O91:H14 carrying blaCTX-M-15 on an IncI1-ST31 plasmid isolated from a human patient in Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015; 305: 404–407.
30. Hawkey PM. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. *J Hosp Infect.* 2015 Apr; 89(4):241–247. doi: 10.1016/j.jhin.2015.01.008. Epub 2015 Feb 4.
31. Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. *Epidemiol. Bull.* 25/2016.
32. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol.* 2014; 171: 290–297.
33. Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, Bethe A, Pfeifer Y, Ewers C. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Dec; 68(12):2802–2808.
34. Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U. Longitudinal monitoring of extended-spectrum beta-lactamase/AmpC-producing *Escherichia coli* at German broiler chicken fattening farms. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Aug; 79(16):4815–20. doi: 10.1128/AEM.00856-13.
35. Von Salviati C, Friese A, Roschanski N, Laube H, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in German fattening pig farms: a longitudinal study. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2014 Sep-Oct; 127(9-10):412–419.
36. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Nov; 67(11):2631–2634. doi: 10.1093/jac/dks295.
37. Valentin L, Sharp H, Hille K, Seibt U, Fischer J, Pfeifer Y, Michael GB, Nickel S, Schmiedel J, Falgenhauer L, Friese A, Bauerfeind R, Roesler U, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Helmuth R, Valenza G, Werner G, Schwarz S, Guerra B, Appel B, Kreienbrock L, Käsbohrer A. 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.* 2014 Oct; 304(7):805–816. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.07.015.
38. Mo SS, Norström M, Slettemeås JS, Lovland A, Urdahl AM, Sunde M. Emergence of AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production chain in a country with a low antimicrobial usage profile. *Vet Microbiol.* 2014 Jul 16; 171(3–4):315–320.
39. Projahn M, Daehre K, Roesler U, Friese A. Extended-Spectrum-Beta-Lactamase- and Plasmid-Encoded Cephamycinase-Producing Enterobacteria in the Broiler Hatchery as a Potential Mode of Pseudo-Vertical Transmission. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Dec 15; 83(1). pii: e02364-16.
40. Eller C, Simon S, Miller T, Frick JS, Prager R, Rabsch W, Guerra B, Werner G, Pfeifer Y. Presence of  $\beta$ -lactamases in extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* of 30 different serovars in Germany 2005–11. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Sep; 68(9):1978–1981.
41. Kluytmans JA, Overdeest IT, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MF, van der Zwaluw K, Heck M, Rijnsburger M, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH, Johnston BD, Gordon D, Johnson JR. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(4):478–8.
42. Egervärn M, Börjesson S, Byfors S, Finn M, Kaibe C, Englund S, Lindblad M. *Escherichia coli* with extended-spectrum beta-lactamases or transferable AmpC beta-lactamases and *Salmonella* on meat imported into Sweden. *Int J Food Microbiol.* 2014; 171: 8–14.
43. Falgenhauer L, Imirzalioglu C, Ghosh H, Gwozdinski K, Schmiedel J, Gentil K, Bauerfeind R, Kämpfer P, Seifert H, Michael GB, Schwarz S, Pfeifer Y, Werner G, Pietsch M, Roesler U, Guerra B, Fischer J, Sharp H, Käsbohrer A, Goesmann A, Hille K, Kreienbrock L, Chakraborty T. Circulation of clonal populations of fluoroquinolone-resistant CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST410 in humans and animals in Germany. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Jun; 47(6):457–65.
44. Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science.* 1998; 279(5353): 996–997.
45. Lazarus B, Paterson DL, Mollinger JL, Rogers BA. Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(3):439–452.
46. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(11):2631–2634.
47. Zarfel G, Galler H, Luxner J, Petternel C, Reinthaler FF, Haas D, Kittinger C, Grisold AJ, Pless P, Feierl G. Multiresistant bacteria isolated from chicken meat in Austria. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(12):12582–12593.
48. Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, De Bruyne K, Friedrich AW, Rossen JW, Savelkoul PH, Kluytmans JA. Presence of mcr-1-positive *Enterobacteriaceae* in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill.* 2016; 21(9).
49. Randall LP, Lodge MP, Elviss NC, Lemma FL, Hopkins KL, Teale CJ, Woodford N. Evaluation of meat, fruit and vegetables from retail stores in five United Kingdom regions as sources of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing and carbapenem-resistant *Escherichia coli*. *Int J Food Microbiol.* 2017; 241:283–290.
50. Bfr 2015. [www.bfr.bund.de/.../vergleich-von-resistenzmustern-entlang-der-lebensmittelkette](http://www.bfr.bund.de/.../vergleich-von-resistenzmustern-entlang-der-lebensmittelkette)
51. Zogg AL, Zurfluh K, Nüesch-Inderbinen M, Stephan R. Characteristics of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from Swiss and imported raw poultry meat collected at retail level. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2016; 158(6):451–456.
52. Zurfluh K, Nüesch-Inderbinen M, Morach M, Zihler Berner A, Hächler H, Stephan R. Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolated from vegetables imported from the Dominican Republic, India, Thailand, and Vietnam. *Appl Environ Microbiol.* 2015 May 1; 81(9):3115–3120.
53. Reuland EA, Al Naiemi N, Raadsen SA, Savelkoul PH, Kluytmans JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in raw vegetables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 ; 33(10):1843–1846.
54. Königer D, Gastmeier P, Kola A, Schwab F, Meyer E. Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing bacteria than meat eaters. *Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 281–282.
55. Bundesinstitut für Risikobewertung (2011) [http://www.bfr.bund.de/Fragen\\_und\\_antworten\\_zu\\_esbl\\_und\\_ampc\\_bildenden\\_antibiotikaresistenten\\_keimen-106471.html](http://www.bfr.bund.de/Fragen_und_antworten_zu_esbl_und_ampc_bildenden_antibiotikaresistenten_keimen-106471.html)
56. Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Abou Elnaga Y, Stamm I, Kopp PA, Kohn B, Witte W, Jansen A, Conraths FJ, Semmler T, Eckmanns T, Lübke-Becker A. Sharing More than Friendship – Nasal Colonization with Coagulase-Positive *Staphylococci* (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners *PLoS One.* 2012; 7(4): e35197.
57. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 646–655.
58. Hocquet D, Müller A, Bertrand X. What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. *J Hosp Infect.* 2016 Aug; 93(4):395–402.
59. von Salviati C, Laube H, Guerra B, Roesler U, Friese A. Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. *Vet Microbiol.* 2015 Jan 30; 175(1):77–84.
60. Schauss T, Glaeser SP, Gütschow A, Dott W, Kämpfer P. Improved detection of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in input and output samples of German biogas plants by a selective pre-enrichment procedure. *PLoS One.* 2015 Mar 23; 10(3):e0119791.
61. Zurfluh K, Hächler H, Nüesch-Inderbinen M, Stephan R. Characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* Isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Appl Environ Microbiol.* 2013 May; 79(9):3021–3026.
62. Schaumburg F, Onwugamba FC, Akulenko R, Peters G, Mellmann A, Köck R, Becker K. A geospatial analysis of flies and the spread of antimicrobial resistant bacteria. *Int J Med Microbiol.* 2016 Nov; 306(7):566–571.
63. Guenther S, Aschenbrenner K, Stamm I, Bethe A, Semmler T, Stubbe A, Stubbe M, Batsajkhan N, Glupczynski Y, Wieler LH, Ewers C. Comparable high rates of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in birds of prey from Germany and Mongolia. *PLoS One.* 2012; 7(12):e53039. doi: 10.1371/journal.pone.0053039.
64. Manaia CM. Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. *Trends Microbiol.* 2016; 16(30):191–93.
65. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:161–168.
66. Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen BA, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Roesler U, Käsbohrer A. Prevalence of mcr-1 in *E. coli* from Livestock and Food in Germany, 2010–2015. *PLoS One.* 2016 Jul 25; 11(7):e0159863. doi: 10.1371/journal.pone.0159863.
67. Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roesler U, Michael GB, Schwarz S, Werner G, Kreienbrock L, Chakraborty T; RESET consortium. Colistin resistance gene mcr-1 in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 282–283