

## Open Access

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 127,  
403–411 (2014)  
DOI 10.2376/0005-9366-127-403

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

Korrespondenzadresse:  
katja.hille@tiho-hannover.de

Eingegangen: 25.03.2014  
Angenommen: 11.06.2014

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

## Zusammenfassung

U.S. Copyright Clearance Center  
Code Statement:  
0005-9366/2014/12709-403 \$ 15.00/0

Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, WHO-Colaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>1</sup>

Abteilung Biologische Sicherheit, Institut für Risikobewertung, Berlin<sup>2</sup>

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen<sup>3</sup>

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Gießen-Marburg-Langen, Campus Gießen<sup>4</sup>

Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Institut für Nutztiergenetik, Neustadt-Mariensee<sup>5</sup>

Institute for Animal Hygiene and Environmental Health, Free University Berlin<sup>6</sup>

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover<sup>7</sup>

## Zum Vorkommen von Extended-Spektrum- und AmpC-Beta-Laktamase-produzierenden *Escherichia coli* in Nutztierbeständen: Ergebnisse ausgewählter europäischer Studien

*On the occurrence of Extended-spectrum- and AmpC-beta-lactamase-producing Escherichia coli in livestock: results of selected European studies*

Katja Hille<sup>1</sup>, Jennie Fischer<sup>2</sup>, Linda Falgenhauer<sup>3,4</sup>, Hannah Sharp<sup>2</sup>, Geovana Michael Brenner<sup>5</sup>, Kristina Kadlec<sup>5</sup>, Anika Friese<sup>6</sup>, Stefan Schwarz<sup>5</sup>, Can Imirzalioglu<sup>3,4</sup>, Manfred Kietzmann<sup>7</sup>, Christiane von Münchhausen<sup>1</sup>, Lothar Kreienbrock<sup>1</sup>

Extended-Spektrum-Beta-Laktamase (ESBL) und plasmidkodierte Cephamycinase (pAmpCs) produzierende *Escherichia (E.) coli* in Nutztierbeständen sind in jüngster Zeit Gegenstand einer erhöhten wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Aufmerksamkeit. In diesem Artikel werden ausgewählte europäische Studien zum Vorkommen und den Risikofaktoren für das Auftreten dieser Resistenzen zusammengefasst. Diese Studien sind durch ihre unterschiedliche Methodik nicht unmittelbar vergleichbar, dennoch kann insgesamt eine sehr hohe Prävalenz festgestellt werden. Für Broiler liegt die Betriebsprävalenz bei über 40 % und die Einzeltierprävalenz bei ca. 30 %. Für schweinehaltende Betriebe schwanken die Ergebnisse zur Prävalenz sehr stark. So wurden Betriebsprävalenzen von 1 bis 80 % und Einzeltierprävalenzen von 15 bis 100 % berichtet. Bei der Untersuchung rinderhaltender Betriebe spielen die Art des Betriebes sowie die jeweilige Lebensphase der Tiere eine wesentliche Rolle. So wurden die höchsten Prävalenzen bei Kälbern beobachtet, während diese bei älteren Mastrindern deutlich geringer waren. Bei Milchkühen wurden nach der Kalbung mehr positive Proben gefunden als davor. Die ermittelten Risikofaktoren für das Auftreten ESBL/pAmpC-produzierender *E. coli* unterscheiden sich je nach Tierart. In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten ESBL-produzierender *E. coli* und Faktoren wie dem Einsatz von Antibiotika sowie Managementfaktoren, z. B. Mastdauer und Zukauf von Tieren unterschiedlicher Herkunft, festgestellt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen länderübergreifende systematische und standardisierte epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* in Nutztierbeständen. Um die weitere Verbreitung und die Effektivität von Präventionsmaßnahmen kontrollieren zu können, sind flächendeckende, speziesübergreifende Monitoring- und Surveillance-Systeme mit harmonisierter Methodik essenziell. Moderne, insbesondere sequenzbasierte Typisierungsverfahren können dabei weitere Informationen zur Aufklärung von Übertragungswegen liefern.

**Schlüsselwörter:** Resistenzen, Prävalenz, Risikofaktoren, Enterobacteriaceae

## Summary

Extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) and plasmid-encoded cephamycinase (pAmpC) producing *Escherichia (E.) coli* in livestock farms have recently been matter of growing scientific and public concern. This article summarises selected European studies which focus on the prevalence and risk factors associated with the presence of such resistant *E. coli* isolates in livestock farms. Due to the different methodologies used in these studies, they cannot be compared directly; nonetheless, the overall prevalence found is very high. The prevalence found in broiler farms was higher than 40% and the individual animal prevalence was ca. 30%. The prevalence was more variable in pigs, with reports of pig farms showing prevalence of 1 to 80% and reports of individual animal prevalence of 15 to 100%. In studies on cattle farms the production type as well as the age of animals had an influence on the number of positive samples. The highest prevalence was found with calves after birth and in the first weeks, whereas with older cattle the numbers of positive samples were considerably lower. Samples taken from dairy cows were positive more often after calving than before calving. According to the livestock species different risk factors may be assessed for the occurrence of ESBL/pAmpC-producing *E. coli* isolates. In some studies an association between the occurrence of ESBL-producing *E. coli* and factors like the use of antimicrobial agents or management factors, as the duration of the fattening period and the acquisition of animals from different origins, were identified.

At the moment, there is a lack of systematic and standardised transnational epidemiological investigations on the occurrence of ESBL/pAmpC-producing *E. coli* in livestock. To control the further spread of ESBL/pAmpC-producing *E. coli* and the effectiveness of preventive measures, comprehensive monitoring and surveillance systems with harmonised methods are essential. Modern typing methods, in particular the sequence-based methods, can provide more information to clarify transmission pathways.

**Keywords:** resistance, prevalence, risk factors, Enterobacteriaceae

## Einleitung

Antibiotikaresistente Bakterien stellen ein Problem für die menschliche und tierische Gesundheit dar und sind zunehmend auch Gegenstand der öffentlichen und politischen Diskussion. Besonders die Verbreitung von Darmbakterien der Familie Enterobacteriaceae, die Enzyme wie Extended-Spektrum- $\beta$ -Laktamasen (ESBLs) und plasmidkodierte Cephamycinasen (pAmpCs) produzieren, nimmt zu (EFSA, 2011). Diese Enterobacteriaceae können Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum bis hin zu Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und Monobactame (z. B. Aztreonam) hydrolysieren und sind dadurch gegen diese Antibiotika resistent. Da diese (Darm-)Bakterien eine wesentliche Bedeutung als lebensmittelübertragene Infektionserreger haben, besteht das Risiko des Transfers resistenter Stämme zwischen Tier und Mensch. Eine Übertragung kann in beide Richtungen stattfinden, zum Beispiel durch direkten Kontakt, durch Lebensmittel oder durch die Umwelt. Diesem Thema widmet sich eine zunehmende Zahl von Studien.

Aus epidemiologischer Sicht können dabei zwei Arten von Studien unterschieden werden: (i) Studien, die eine definierte Studienpopulation, also eine bestimmte Anzahl von Betrieben oder Tieren, untersuchten; aus den Ergebnissen derartiger Studien kann in Abhängigkeit vom Studiendesign in der Regel eine Prävalenz zum Vorkommen abgeleitet werden, z. B. bei Querschnittstudien oder Surveys, bei denen die Untersuchungspopulation zufällig aus einer interessierenden Zielpopulation entnommen wird; (ii) Untersuchungen, die einen (beliebigen) Pool von Isolatn untersuchen.

Dabei kann häufig nicht angegeben werden, wie viele Tiere oder Betriebe ursprünglich beprobt wurden und nach welchen Kriterien diese Probenentnahme stattgefunden hat. Ein klassisches Beispiel hierfür sind Sammlungen klinischer Isolate oder Einsendungen an Labore, bei denen durch die Art der Akquise der Isolate die zugrunde liegende Gesamtheit nicht charakterisiert werden kann. Daher ist hier die Angabe von Prävalenzen meist nicht möglich. Diese Studien an ausgewählten Isolatn geben allerdings sehr gezielte Hinweise über die Eigenschaften der Stämme, Resistenzgene und der mit ihnen assoziierten mobilen genetischen Elemente. Im Idealfall werden daher populationsbasierte Studien mit einer tiefgehenden Typisierung kombiniert, was aufgrund des damit verbundenen hohen Aufwands jedoch nur selten umgesetzt wird.

ESBL- oder pAmpC-produzierende *Escherichia coli*, im weiteren Verlauf als ESBL-produzierende *E. coli* zusammengefasst, konnten bisher in den verschiedensten Quellen (Menschen, Nutztiere, Haustiere, Wildtiere, Umwelt) weltweit nachgewiesen werden (Cantón et al., 2008; Ewers et al., 2012; Guenther et al., 2012). Zum Vorkommen in Nutztieren wurden in den letzten 15 Jahren diverse Studien durchgeführt. Die meisten Studien konzentrieren sich auf das Auftreten dieser Resistenzen bei *E. coli*.

Um auch Ursachen für das Vorkommen bestimmter Bakterien zu ermitteln, müssen, zusätzlich zu den Proben, Daten zu möglichen Risikofaktoren, z. B. mithilfe eines Fragebogens, erfasst und die Assoziation zwischen diesen Faktoren und den Laborergebnissen analysiert werden. Dies ist bislang nur in wenigen veröffentlichten Untersuchungen der Fall.

In diesem Artikel sollen ausgewählte Publikationen, die sich mit dem Auftreten ESBL-produzierender *E. coli* in Nutztierbeständen in Europa (Europäische Union und Schweiz) von 2003–2013 befassen, zusammenfassend dargestellt werden. In diesen Studien werden Prävalenzen oder Anteile positiver Befunde ESBL-produzierender Enterobacteriaceae auf der Ebene von Betrieben, Tieren oder untersuchten Proben angegeben. Es wurden Studien an Nutztieren aus den Bereichen Geflügel, Schwein und Rind eingeschlossen, die in Pubmed recherchierbar waren. Einschlusskriterien waren dabei die explizite Angabe einer Bezugspopulation sowie einer Prävalenz bzw. eines Anteils an positiven Befunden.

## Auftreten von ESBL-produzierenden *E. coli* in Nutztieren

### Geflügel

In Mastgeflügelbeständen ist die Prävalenz, im Vergleich zu Schweine- und Rinderbeständen, am höchsten. Auf Betriebsebene wurden Prävalenzen von 25 % (30 von 120) (Endimiani et al., 2012) bis 100 % (Blanc et al., 2006; Smet et al., 2008; Friese et al., 2013) beschrieben. In diesen Studien wurde jeweils eine verhältnismäßig geringe Zahl von Betrieben (n = 3–10) untersucht (Tab. 1). Ein Betrieb wurde als positiv klassifiziert, wenn in mindestens einer der auf dem Betrieb genommenen Proben ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen werden konnten. Bei der Beprobung einzelner Tiere lag die Prävalenz daher mit ca. 50 % entsprechend niedriger (Smet et al., 2008; Wasyl et al., 2012; SWEDRES-SVARM, 2013). Laube et al. (2013) konnten zeigen, dass die Einzeltierprävalenz abhängig vom Zeitpunkt der Probenahme im Mastverlauf ist, wobei ein Anstieg der Einzeltierprävalenz zum Mastende festgestellt wurde. Dies ist eine der wenigen Untersuchungen, bei der auch die Konzentration von ESBL-produzierenden *E. coli* in verschiedenen Proben bestimmt wurde. Diese lag in Sammelkotproben durchschnittlich bei  $1,25 \times 10^6$  cfu/g. Auch in Eltern- und Großelternherden konnten ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen werden (Dierikx et al., 2013). Diese Befunde bieten erste Anhaltspunkte für mögliche präventive Maßnahmen.

Die Prävalenzen, die von Legehennen berichtet wurden sind insgesamt niedriger als bei Mastgeflügel. Für Legehennen wurden Einzeltierprävalenzen von 13

und 42 % beschrieben (Wasyl et al., 2012; SWEDRES-SVARM, 2013). Blaak et al. (2014a) konnten zeigen, dass sich die Isolate aus Betrieben mit Legehennen von denen aus broilerhaltenden Betrieben bezüglich ESBL-Genotyp, phylogenetischer Gruppe und Multilocus-Sequenztyp (ST) unterschieden. In Betrieben, die Legehennen hielten, wurden in Isolaten aus Fliegen und Gülle das Beta-Laktamase-Gen *bla*<sub>TEM-52</sub>, die phylogenetische Gruppe A und der MLST-Typ ST48 nachgewiesen. Dagegen dominierten in broilerhaltenden Betrieben *bla*<sub>SHV-12</sub>- und *bla*<sub>CTX-M-1</sub>-Gene und Isolate der phylogenetischen Gruppen A und B mit unterschiedlichen Multilocus-Sequenztypen.

Zu ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae bei Puten berichteten Wasyl et al. (2012) eine Einzeltierprävalenz von 48 % bei 25 untersuchten Tieren.

Bisher konnten kaum statistisch signifikante Risikofaktoren für das Auftreten ESBL-produzierender *E. coli* in der Broilerproduktion identifiziert werden. Gründe dafür sind das europaweit relativ ähnliche Management der Bestände und die kurze Mastzeit. Eine vertikale Übertragung von Großeltern- auf Elterntierherden und Masttiere scheint ebenso eine Rolle zu spielen wie eine Zirkulation der Bakterien im Stall (Borjesson et al., 2013; Dierikx et al., 2013; Carmo et al., 2014). Die jeweils unterschiedlichen Charakteristika der Isolate von Legehennen und Broilern deuten auf eine vertikale Übertragung resistenter Bakterien innerhalb der beiden Nutzungsrichtungen hin, da es sich hier um verschiedene Hühnerrassen und somit unterschiedliche Elterntierherden handelte (Blaak et al., 2014a). Auch der Nachweis von ESBL-produzierenden *E. coli* in Hühnerfleisch aus Ökobetrieben ist ein Hinweis auf eine vertikale Übertragung, denn es werden in Öko- und konventionellen Betrieben die gleichen Rassen und damit möglicherweise Tiere aus den gleichen Großeltern- oder Elterntierherden wie in konventionellen Betrieben gehalten (Cohen Stuart et al., 2012). Andere Eintragswege wie betreuendes Personal, Ratten und Mäuse (Guenther et al., 2011), Fliegen (Blaak et al., 2014a), Luft (Laube et al., 2014) oder kontaminierte Geräte sind prinzipiell ebenso möglich. Bei der Beurteilung von Studienergebnissen, die auf der Probennahme in Schlachthof oder Supermarkt basieren, sollte berücksichtigt werden, dass es im Verlauf des Transports zur Schlachtung und der weiteren Prozessierung zu einer Kreuzkontamination zwischen Tieren, Verarbeitungswerkzeugen und verarbeitendem Personal kommen kann (Melero et al., 2012).

Ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antibiotika und dem Auftreten von ESBL-produzierenden *E. coli* auf Populationsebene wurde in einigen Studien nachgewiesen, auch wenn dieser Zusammenhang nicht immer statistisch signifikant war (Cohen Stuart et al., 2012; Dierikx et al., 2013). In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden (Bortolaia et al., 2010; Hiroi et al., 2012). Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass Broiler häufig schon beim Einstellen die resistenten Bakterien tragen und aufgrund der kurzen Mastzeit diese Bakterien, unabhän-

**TABELLE 1:** Ausgewählte Studien bei Geflügel, in denen Betriebs- oder Einzeltierprävalenzen von ESBL- oder AmpC-produzierenden *E. coli* angegeben wurden

Tierart	Land <sup>1</sup>	Jahr der Beprobung	Betriebsprävalenz	Einzeltierprävalenz	Referenz
Legehennen	PL	2009	–	11 von 23 (42 %)	Wasyl et al., 2012
Legehennen	SE	2012	–	9 von 69 (16 %)	SWEDRES-SVARM, 2013
Pute	PL	2009	–	12 von 25 (48 %)	Wasyl et al., 2012
Broiler	ES	2003	10 von 10 (100 %)	–	Blanc et al., 2006
Broiler	PL	2009	–	18 von 33 (55 %)	Wasyl et al., 2012
Broiler	CH	2009–2011	59 von 93 (63 %)	–	Geser et al., 2012
Broiler	CH	2010–2011	30 von 120 (25 %)	–	Endimiani et al., 2012
Broiler	D	2011	8 von 8 (100 %)	–	Friese et al., 2013
Broiler	SE	2012	–	97 von 200 (49 %)	SWEDRES-SVARM, 2013
Broiler	BE	n. d. <sup>2</sup>	5 von 5 (100 %)	133 von 489 (27 %)	Smet et al., 2008

<sup>1</sup> BE, Belgien; CH, Schweiz; D, Deutschland; ES, Spanien; PL, Polen; SE, Schweden

<sup>2</sup> n. d., nicht definiert

gig von einer zusätzlichen Selektion durch Antibiotika, erhalten bleiben (Laube et al., 2013).

### Schweine

Die Ergebnisse von Studien in schweinehaltenden Betrieben zeigen eine große Heterogenität. In einer Schweizer Studie mit 60 Betrieben wurden in zwei (3 %) der Betriebe positive Proben gefunden (Endimiani et al., 2012). Betriebsprävalenzen von 30 % (6 von 20) bis 44 % (7 von 16) wurden in Studien aus Dänemark und Deutschland gefunden (Jørgensen et al., 2007; Friese et al., 2013). In Studien aus Spanien und England konnten in 80 % (8 von 10) und 100 % (7 von 7) der untersuchten Betriebe ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen werden, die Gene der *bla*<sub>CTX-M</sub>-Familie trugen (Blanc et al., 2006; Horton et al., 2011). In der bisher größten europäischen Studie aus Dänemark zu ESBL bei Schweinen wurden die Tiere im Schlachthof beprobt. Die untersuchten Schweine stammten aus 679 Betrieben. Bei Tieren aus insgesamt 72 Betrieben (11 %) wurden ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen (Agersø et al., 2012). Zur individuellen Prävalenz von einzelnen Tieren wurden bisher nur wenige Ergebnisse veröffentlicht. In einer Studie aus der Schweiz waren 9 der 59 untersuchten Tiere (15 %) positiv (Geser et al., 2012). Bei Wasyl et al., (2012; Polen) waren es 7 von 21 Tieren (33 %) (Tab. 2). In einer Langzeituntersuchung von sieben Mastschweinebetrieben wurden Einzeltierprävalenzen (n = 140) von 45 % zu Mastbeginn und 29 % bzw. 36 % zu Mitte und Ende der Mast erhoben (von Salvati et al., 2014). Die Anzahl von ESBL-produzierenden *E. coli* lag mit  $1,42 \times 10^4$  KbE/g Sammelkot niedriger als beim Masthähnchen.

Im Gegensatz zu Studien im Geflügel konnte in einigen Studien bei Schweinen der Einsatz von Antibiotika als Risikofaktor für das Auftreten von ESBL-produzierenden *E. coli* festgestellt werden (Jørgensen et al., 2007; Mollenkopf et al., 2013). Agersø et al. (2012) konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation und dem Auftreten von resistenten *E. coli* zeigen, wobei eine Co-Selektion durch die Anwendung anderer Antibiotika nicht ausgeschlossen werden konnte.

Hansen et al. (2013) fanden bei Ferkeln eine Prävalenz von 58 %, während Mastschweine eine Prävalenz von 12 % hatten. Die höhere Prävalenz bei Ferkeln deutet auf eine vertikale Übertragung von der Sau auf die Ferkel hin. Eine weitere Ursache könnte der häufigere Einsatz von Antibiotika bei Ferkeln sein (Jørgensen et al., 2007; Hansen et al., 2013).

### Rinder

Bei den rinderhaltenden Betrieben ist zum einen deren unterschiedliche Struktur und Management, je nach Region und Betriebsausrichtung, zu beachten. Zum anderen durchlaufen insbesondere Milchkühe verschiedene Lebensphasen, in denen sich auch die Haltung (im Stall, auf der Weide, einzeln oder in Gruppen) und die Behandlung mit Medikamenten stark unterscheiden kann. Dementsprechend sollten Studien zum Auftreten von resistenten Bakterien diese unterschiedlichen Bedingungen berücksichtigen.

Tragende Rinder werden häufig zusammen mit Färsen in Gruppen gehalten. In einer Langzeitstudie, durchgeführt in einem Betrieb in England, konnten Watson et al. (2012) feststellen, dass der Anteil ESBL-positiver Proben bei Kühen vor der Kalbung wesentlich geringer ist als nach der Abkalbung (3,4 vs. 56,5 %). Hier könnten der Stress der Geburt, die Umstellung des Stoffwechsels durch die beginnende Laktation sowie eine Kontamination der Abkalbebox, die häufig auch als Krankenstall verwendet wird, einen Einfluss haben (Noakes et al., 1991; Burvenich et al., 2007).

In den ersten Lebenswochen stieg der Anteil ESBL-positiver Proben, die bei Kälbern genommen wurden, an (von ca. 83 auf 98 %). Innerhalb der folgenden fünf Monate verringerte sich dieser Anteil auf 10 % (Watson et al., 2012). Auch in anderen Studien aus Deutschland, England und der Schweiz war bei Kälbern die Prävalenz am höchsten (Liebana et al., 2006; Geser et al., 2012; Reist et al., 2013; Schmid et al., 2013) (Tab. 3). Eine mögliche Ursache könnte die Fütterung mit Milch von antimikrobiell behandelten Kühen sein (Berge et al., 2005; Schmid et al., 2013). Der Rückgang des Anteils positiver Proben kann mit dem Umstellen der Haltungsbedingungen der Kälber nach der zweiten Lebenswoche zusammenhängen. Auch eine grundlegende Veränderung der Darmflora in den ersten Lebenswochen der Jungtiere könnte eine Rolle spielen (Hartman et al., 1966; Taschuk und Griebel, 2012). Erstaunlicherweise unterschieden sich viele der von Kühen und ihren Kälbern isolierten Stämme, während in beiden Tiergruppen die gleichen ESBL-Gene detektiert werden konnten (Watson et al., 2012). Dies könnte auf eine Übertragung dieser ESBL-Gene über Plasmid-vermittelten horizontalen Gentransfer zwischen den jeweils Tier- bzw. altersspezifischen Bakterienstämmen hinweisen. Bei Kühen gab es einen deutlichen Unterschied zwischen laktierenden und nicht-laktierenden Kühen (Anteil der positiven Proben: 30,3 vs. 3,4 %) (Watson et al., 2012).

Bei Rindern in der Mast war der Anteil der positiven Proben mit 2,6 % (8 von 305 Proben) relativ gering (Watson et al., 2012). Auch in Studien aus Deutschland und der

**TABELLE 2:** Ausgewählte Studien bei Schweinen, in denen Betriebs- oder Einzeltierprävalenzen von ESBL- oder AmpC-produzierenden *E. coli* angegeben wurden (keine Studien mit mehrfacher Beprobung derselben Betriebe)

Land <sup>1</sup>	Jahr der Beprobung	Betriebsprävalenz	Einzeltierprävalenz	Referenz
ES	2003	8 von 10 (80 %)	–	Blanc et al., 2006
DK	2005–2006	1 von 137 (1 %)	–	Wu et al., 2008
DK	2006	6 von 20 (30 %)	72 von 396 (18 %)	Jørgensen et al., 2007
PT	2008–2009	–	35 von 71 (49 %)	Ramos et al., 2013
PL	2009	–	7 von 21 (33 %)	Wasyl et al., 2012
DK	2009	72 von 679 (10,6 %)	–	Agersø et al., 2012
CH	2009–2011	–	9 von 59 (15 %)	Geser et al., 2012
CH	2011	2 von 60 (3 %)	–	Endimiani et al., 2012
D	2011	7 von 16 (44 %) <sup>3</sup>	–	Friese et al., 2013
D	2011	9 von 16 (56 %) <sup>4</sup>	–	Friese et al., 2013
UK	n. d. <sup>2</sup>	–	7 von 7 (100 %)	Horton et al., 2011

<sup>1</sup> CH, Schweiz; D, Deutschland; DK, Dänemark; ES, Spanien; PL, Polen; PT, Portugal; UK, England

<sup>2</sup> n. d., nicht definiert

<sup>3</sup> Definition der Studienpopulation als Mastschweine

<sup>4</sup> Definition der Studienpopulation als Zuchtschweine



**TABELLE 3:** Ausgewählte Studien bei Rindern, in denen Betriebs- oder Einzeltierprävalenzen von ESBL- oder AmpC-produzierenden *E. coli* angegeben wurden

Tierart	Land <sup>1</sup>	Jahr der Beprobung	Betriebsprävalenz	Einzeltierprävalenz	Referenz
Kälber	CH	2009–2011	–	16 von 63 (25 %)	Geser et al., 2012
Kälber	SE	2012	–	9 von 742 (1 %)	SWEDRES-SVARM, 2013
Rinder	FR	2005–2006	–	35 von 607 (6 %)	Madec et al., 2008
Rinder	FR	2009	12 von 182 (7 %)	–	Hartmann et al., 2012
Rinder	PL	2009	–	0 von 24 (0 %)	Wasyl et al., 2012
Rinder	UK	2009–2010	27 von 65 (42 %)	–	Snow et al., 2012
Rinder	CH	2010–2011	48 von 571 (8 %)	–	Reist et al., 2013
Rinder	D	2011	6 von 10 (60 %)	–	Friese et al., 2013
Rinder	CH	2011	2 von 51 (4 %)	–	Endimiani et al., 2012
Rinder	D	2011–2012	39 von 45 (87 %)	–	Schmid et al., 2013
Rinder	UK	n. d. <sup>2</sup>	–	3 von 3 (100 %)	Horton et al., 2011

<sup>1</sup> CH, Schweiz; D, Deutschland; FR, Frankreich; PL, Polen; SE, Schweden; UK, England

<sup>2</sup> n. d., nicht definiert

Schweiz wurden bei Masttieren weniger ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen als bei Milchvieh (Reist et al., 2013; Schmid et al., 2013).

Als Risikofaktoren wurden neben dem Alter der Tiere und dem Einsatz von Antibiotika (Hartmann et al., 2012; Schmid et al., 2013) auch der häufige Zukauf von Tieren identifiziert (Snow et al., 2012; Reist et al., 2013). Da Rinder oft in Weidehaltung gehalten werden, ist hier die Gefahr einer Kontamination der Umwelt höher. Gleichzeitig steigt das Risiko der Übertragung resistenter Bakterienstämme aus Reservoirs in der Umwelt auf die Tiere, z. B. durch Weide, Fliegen, Wasser oder Wildtiere (Guenther et al., 2011; Usui et al., 2013; Zurfluh et al., 2013).

## Diskussion

### Eigenschaften von ESBL-produzierenden *E. coli* in Nutztieren

Grundsätzlich unterscheidet sich die Zusammensetzung der ESBL-produzierenden *E. coli*-Isolate bezüglich ihrer Zugehörigkeit zur phylogenetischen Gruppe und den vorhandenen ESBL-Genen sowohl regional als auch zwischen den verschiedenen Tierarten. Beta-Laktamase-Gene der bla<sub>CTX-M</sub>-Familie gehören heutzutage zu der am weitesten verbreiteten ESBL-Genfamilie weltweit. Besonders die Variante bla<sub>CTX-M-1</sub> ist in Europa vorherrschend. Während ältere ESBL-Genfamilien, wie bla<sub>SHV</sub> und bla<sub>TEM</sub>, immer noch in Geflügelbetrieben europaweit detektiert werden, sind sie in Schweine- und Rinderbetrieben seltener nachgewiesen worden (Ewers et al., 2012; Schink et al., 2013; Wu et al., 2013). Auffällig ist darüber hinaus, dass europaweit im Geflügelsektor vermehrt das bla<sub>CMY-2</sub>-Gen (pAmpC-Gen) detektiert wird (Ewers et al., 2012; Seiffert et al., 2013). Beta-Laktamase-Gene können sehr dynamisch zwischen Stämmen verschiedener Spezies, aber auch verschiedener Gattungen ausgetauscht werden. Hierbei spielen mobile genetische Elemente wie Plasmide eine große Rolle (Dierix et al., 2010; Endimiani et al., 2012; Schink et al., 2013). Diese Dynamik erschwert es, bei den gewonnenen Isolaten ein Charakteristikum zu identifizieren, das den Vergleich von Isolaten und damit die Untersuchung von Übertragungswegen erlaubt (Carmo et al., 2014). Daher sollte auch die genaue

molekulare Charakterisierung dieser mobilen genetischen Elemente, die Resistenzgene tragen, mit in die Auswertung einbezogen werden. Aus den bisher veröffentlichten Studien wird deutlich, dass das in deutschen Tierbeständen am häufigsten nachgewiesene bla<sub>CTX-M-1</sub>-Gen in Europa meist auf Plasmiden bestimmter Familien zu finden ist (Inkompatibilitätsgruppen IncI1 oder IncN) (Carattoli, 2009). Derzeit werden in Deutschland Studien durchgeführt, die sich mit dem Vergleich molekularer Resistenzdeterminanten ESBL-produzierender *E. coli*-Isolate aus Tierbeständen (kranke sowie gesunde Tiere) und Isolaten menschlicher Herkunft beschäftigen (www.reset-verbund.de).

### Studien zur Prävalenz von ESBL-produzierenden *E. coli* in Nutztierbeständen

Die Anzahl empirischer Studien bei Nutztierbeständen über das Auftreten  $\beta$ -Laktam-resistenter *E. coli* hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt eine systematische Untersuchung unter den diversen Rahmenbedingungen der Nutztierhaltung noch nicht vorliegt, kann dennoch zusammenfassend festgestellt werden, dass in einem hohen Anteil der nutztierhaltenden Betriebe und Tierpopulationen ESBL-produzierende *E. coli* nachgewiesen werden können und dieser Anteil in den letzten zehn Jahren deutlich angestiegen ist (Hendriksen et al., 2008; Hordijk et al., 2013).

Die Suche nach möglichen Ursachen für das Auftreten von ESBL-produzierenden *E. coli* wird durch die ubiquitäre Verbreitung der Keime, die lange Persistenz  $\beta$ -Laktamase-produzierender *E. coli* (Hansen et al., 2013), die Übertragbarkeit der ESBL-kodierenden Gene über die Gattungsgrenzen von Bakterien hinaus und die häufig geringe Zahl untersuchter Betriebe im Verhältnis zur großen Zahl der zu untersuchenden Faktoren erschwert. Ein kurzfristiger Verzicht auf Antibiotika hat kaum einen Effekt (Morley et al., 2011; Hiroi et al., 2012), da ESBL-Gene meist auf Plasmiden oder auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert sind und viele dieser Plasmide bzw. Elemente über mehr als nur ein einzelnes Resistenzgen verfügen. Co-Selektion spielt daher eine wesentliche Rolle bei der Persistenz von ESBL-Genen, denn Mehrfachresistenzen fördern die Selektion der Bakterien, sobald die jeweiligen Substanzen in den Ställen eingesetzt werden (Jacoby und Sutton, 1991). Darüber hinaus hat das Vorhandensein von ESBL-Genen wenig Einfluss auf die Fitness von *E. coli* (Escudero et al., 2010; Cottell et al., 2012). Somit bestehen für Erreger mit ESBL-Genen im Vergleich zu Erregern ohne diese Gene kaum Selektionsnachteile, auch wenn kurzfristig keine Antibiotika zum Einsatz kommen. Andererseits führen bereits geringe Konzentrationen von Antibiotika, wie sie bei Unterdosierung oder Verschleppung der Wirkstoffe in Stäuben oder den Ausscheidungen der Tiere auftreten, zu einer Selektion der resistenten Keime (Harada et al., 2008). Chantziaras et al. (2014) konnten eine starke Korrelation (Korrelationskoeffizient 94 %) zwischen dem Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation und dem Auftreten von resistenten Bakterien in

sieben europäischen Ländern zeigen. Daher können nur langfristige Änderungen der Behandlungskonzepte und Reinigungs- bzw. Hygienemaßnahmen zu einer Reduktion des Vorkommens resistenter Bakterien führen (Bengtsson et al., 2012).

Wie generell zu erwarten, konnten Studien, die neben ESBL-produzierenden *E. coli* auch andere resistente Keime untersucht haben, bei Betrieben mit guter Hygiene, Biosecurity, Schädlingsbekämpfung, einer begrenzten Größe der Herden, guter Tiergesundheit und einem gewissenhaften Einsatz von Antibiotika ein geringeres Vorkommen resistenter Keime feststellen (Schuppers et al., 2005; Dewulf et al., 2007; Vieira et al., 2009; Alt et al., 2011; Persoons et al., 2011; Snow et al., 2012; Jones et al., 2013). Darüber hinaus kann der internationale Handel mit Tieren und tierischen Produkten zu einer Verbreitung von Resistenzen führen (Bortolaia et al., 2010; Agerød et al., 2012; DANMAP, 2012; Wasyl et al., 2012). Um konkrete Präventionsansätze zu etablieren, sollten entsprechende Interventionsstudien durchgeführt und Maßnahmen langfristig etabliert werden.

Generell handelt es sich bei den hier zitierten Untersuchungen um Beobachtungsstudien, die in ihrer Durchführung bislang kaum standardisiert sind. Diese Studien unterscheiden sich nicht nur in Bezug auf die untersuchte Tierart und die Region, in der sie durchgeführt wurden, sondern auch in anderen wesentlichen Aspekten. Beim Vergleich der Studienergebnisse spielen aus epidemiologischer Sicht die Auswahl und Größe der Studienpopulation sowie deren Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand) eine wichtige Rolle. Weiterhin ist von Bedeutung, ob die Proben im Betrieb oder im Schlachthof genommen wurden, da es beim Transport zu einer Übertragung von Keimen von Gegenständen (Transportfahrzeug) oder zwischen Tieren kommen kann. Um von Studienergebnissen Rückschlüsse auf die Prävalenz in der Grundgesamtheit der Betriebe oder Tiere ziehen zu können, ist von entscheidender Bedeutung, ob das Studienkollektiv auf Grundlage eines strukturierten Erhebungsplans ausgewählt wurde. Daher ist es unbedingt zu fordern, dass systematische epidemiologische Erhebungen durchgeführt werden, die im Sinne von Monitoring- und Surveillance-Systemen eine angemessene Bewertung der Resistenzlage zulassen.

Neben diesen epidemiologischen Kriterien hat aus mikrobiologischer Sicht besonders die Methodik bei der Isolierung und Charakterisierung von Isolaten einen Einfluss. So können nach Anreicherung aus deutlich mehr Proben ESBL-produzierende *E. coli* isoliert werden als nach einem Direktausstrich (Laube et al., 2013; Reich et al., 2013). Weiterhin werden in den Studien jeweils unterschiedliche Resistenzgene mit verschiedenen Methoden nachgewiesen (Mikro-Array, PCR, Sequenzierung). Zur besseren Vergleichbarkeit der Studien wären sowohl ein standardisiertes Vorgehen als auch eine einheitlichere Beschreibung der Methodik wünschenswert (Sargeant und O'Connor, 2014). Hier liefern aktuelle Studien in größeren Forschungskonsortien einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag zur Harmonisierung der diagnostischen Arbeit unter allgemeinen Praxisbedingungen (siehe z. B. [www.reset-verbund.de](http://www.reset-verbund.de)).

Das Auftreten von ESBL-produzierenden *E. coli* in Nutztierbeständen allein erlaubt noch keine Aussage darüber, wie hoch das Risiko für die menschliche Gesundheit durch Übertragung dieser Bakterien tatsächlich ist. Bisherige Studien liefern Basiswissen, auf

dessen Grundlage eine Risikobewertung erfolgen kann. Abhängig davon, welche Eigenschaften der Isolate untersucht werden, konnten bislang Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen Isolaten aus menschlichen und tierischen Quellen nachgewiesen werden (Leverstein-van Hall et al., 2011; Randall et al., 2011; Wu et al., 2013). Untersuchungen zum möglichen Austrag der ESBL-produzierenden *E. coli* aus Nutztierbeständen in die Umwelt belegen klonale Zusammenhänge von Isolaten aus Broiler- bzw. Mastschweineherden und deren Umgebung. Vor allem der Austrag über die Düngung der Felder mit Gülle scheint neben anderen möglichen Wegen, z. B. der Luft und Vektoren wie Mäuse, Ratten oder Fliegen, eine bedeutende Rolle zu spielen (Laube et al., 2014). Das Risiko für die Gesundheit von Anwohnern durch den Austrag von Keimen aus nutztierhaltenden Betrieben kann derzeit noch nicht bewertet werden, da es hierzu noch keine konkreten Ergebnisse gibt. Hierbei ist die Überlebensfähigkeit (Tenazität) von ESBL-produzierenden *E. coli* in der Umwelt von besonderer Bedeutung. Hartmann et al. (2012) wiesen noch ein Jahr nach Düngung ESBL-produzierende *E. coli* in Bodenproben nach. Die Tenazität ist von vielen Faktoren wie Temperatur, Feuchtigkeit, ultraviolette Strahlung, der Zusammensetzung des Bodens und der vorhandenen Konkurrenzflora abhängig (Chapple et al., 1992; Wang et al., 2007; Hartmann et al., 2012). Auch mobile genetische Elemente und damit Resistenzgene können auf andere, im Boden lebende Bakterien übertragen werden, die somit ein Reservoir für Resistenzen darstellen können (Cantón et al., 2012; Blaak et al., 2014b). Die Anzahl an Keimen, die für eine Besiedlung des Menschen notwendig ist, ist nicht bekannt. Zur Klärung dieser Fragen bedarf es daher weiterer umfangreicher experimenteller und epidemiologischer Untersuchungen.

## **Schlussbemerkungen**

Auch wenn zum jetzigen Zeitpunkt aus epidemiologischer wie aus mikrobiologischer Sicht systematische und standardisierte Untersuchungen zum Vorkommen von ESBL-produzierenden *E. coli* in Nutztierbeständen fehlen, kann dennoch attestiert werden, dass die Prävalenz in verschiedenen Nutztierarten hoch ist. Um die weitere Entwicklung der Verbreitung und die Effektivität von Präventionsmaßnahmen kontrollieren zu können, ist es essenziell, dass flächendeckende, speziesübergreifende Monitoring- und Surveillance-Systeme mit harmonisierter Methodik etabliert werden. Moderne (insbesondere sequenzbasierte) Typisierungsverfahren und die Analyse involvierter mobiler genetischer Strukturen (z. B. Plasmide) können dabei mehr Informationen zur Aufklärung von Übertragungswegen liefern.

## **Danksagung**

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Forschungsverbundes RESET, gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Kennzeichen: 01KI1013A).

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

## Literatur

- Agerso Y, Aarestrup FM, Pedersen K, Seyfarth AM, Struve T, Hasman H (2012):** Prevalence of extended-spectrum cephalosporinase (ESC)-producing *Escherichia coli* in Danish slaughter pigs and retail meat identified by selective enrichment and association with cephalosporin usage. *J Antimicrob Chemother* 67: 582–588.
- Alt K, Fetsch A, Schroeter A, Guerra B, Hammerl J, Hertwig S, Senkov N, Geinets A, Mueller-Graf C, Braeunig J, Kaesbohrer A, Appel B, Hensel A, Tenhagen BA (2011):** Factors associated with the occurrence of MRSA CC398 in herds of fattening pigs in Germany. *BMC Vet Res* 7: 69.
- Bengtsson B, Börjesson S, Englund S, Unnerstad HE, Greko C, Andersson UG, Landén A, Nilsson O, Pringle M, Egervärn M, Girma K (2012):** Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (SVARM) 2011. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, National Veterinary Institute, Uppsala, Sweden.
- Berge ACB, Atwill ER, Sischo WM (2005):** Animal and farm influences on the dynamics of antibiotic resistance in faecal *Escherichia coli* in young dairy calves. *Prev Vet Med* 69: 25–38.
- Blaak H, Hamidjaja RA, van Hoek AH, de Heer L, de Roda Husman AM, Schets FM (2014a):** Detection of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* on flies at poultry farms. *Appl Environ Microbiol* 80: 239–246.
- Blaak H, van Hoek AH, Veenman C, Docters van Leeuwen AE, Lynch G, van Overbeek WM, de Roda Husman AM (2014b):** Extended spectrum  $\beta$ -lactamase- and constitutively AmpC-producing Enterobacteriaceae on fresh produce and in the agricultural environment. *Int J Food Microbiol* 168–169: 8–16.
- Blanc V, Mesa R, Saco M, Lavilla S, Prats G, Miró E, Navarro F, Cortés P, Llagostera M (2006):** ESBL- and plasmidic class C  $\beta$ -lactamase-producing *E. coli* strains isolated from poultry, pig and rabbit farms. *Vet Microbiol* 118: 299–304.
- Borjesson S, Bengtsson B, Jernberg C, Englund S (2013):** Spread of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates in Swedish broilers mediated by an *incl* plasmid carrying *bla*(CTX-M-1). *Acta Vet Scand* 55: 3.
- Bortolaia V, Bisgaard M, Bojesen AM (2010):** Distribution and possible transmission of ampicillin- and nalidixic acid-resistant *Escherichia coli* within the broiler industry. *Vet Microbiol* 142: 379–386.
- Burvenich C, Bannerman DD, Lippolis JD, Peelman L, Nonnecke BJ, Kehrl ME Jr, Paape MJ (2007):** Cumulative physiological events influence the inflammatory response of the bovine udder to *Escherichia coli* infections during the transition period. *J Dairy Sci* 90 Suppl: E39–E54.
- Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM (2008):** Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 14: 144–153.
- Cantón R, Gonzalez-Alba JM, Galán JC (2012):** CTX-M enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol* 3: 110.
- Carattoli A (2009):** Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2227–2238.
- Carmo LP, Nielsen LR, da Costa PM, Alban L (2014):** Exposure assessment of extended-spectrum beta-lactamases/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in meat in Denmark. *Infect Ecol Epidemiol* 4. doi: 10.3402/iee.v4.22924.
- Chantziaras I, Boyen F, Callens B, Dewulf J (2014):** Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J Antimicrob Chemother* 69: 827–834.
- Chapple R, Inglis B, Stewart P (1992):** Lethal and mutational effects of solar and UV radiation on *Staphylococcus aureus*. *Arch Microbiol* 157: 242–248.
- Cohen Stuart J, van den Munckhof T, Voets G, Scharringa J, Fluit A, Leverstein-Van Hall M (2012):** Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *Int J Food Microbiol* 154: 212–214.
- Cottell JL, Webber MA, Piddock LJV (2012):** Persistence of transferable extended-spectrum- $\beta$ -Lactamase resistance in the absence of antibiotic pressure. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 4703–4706.
- DANMAP (2012):** Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark 2011.
- Dewulf J, Catry B, Timmerman T, Opsomer G, de Kruif A, Maes D (2007):** Tetracycline-resistance in lactose-positive enteric coliforms originating from Belgian fattening pigs: Degree of resistance, multiple resistance and risk factors. *Prev Vet Med* 78: 339–351.
- Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Smith H, Mevius D (2010):** Increased detection of extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from poultry. *Vet Microbiol* 145: 273–278.
- Dierikx CM, van der Goot JA, Smith HE, Kant A, Mevius DJ (2013):** Presence of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production pyramid: A descriptive study. *PLoS One* 8: e79005.
- EFSA (2011):** Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and/or AmpC  $\beta$ -lactamases in food and food-producing animals. *EFSA J* 8: 2322.
- Endimiani A, Rossano A, Kunz D, Overesch G, Perreten V (2012):** First countrywide survey of third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from broilers, swine, and cattle in Switzerland. *Diagn Microbiol Infect Dis* 73: 31–38.
- Escudero E, Vinué L, Teshager T, Torres C, Moreno MA (2010):** Resistance mechanisms and farm-level distribution of fecal *Escherichia coli* isolates resistant to extended-spectrum cephalosporins in pigs in Spain. *Res Vet Sci* 88: 83–87.
- Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH (2012):** 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* 18: 646–655.
- Friese A, Schulz J, Laube H (2013):** Faecal occurrence and emissions of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (laMRSA) and ESBL/AmpC-producing *E. coli* from animal farms in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 126: 175–180.
- Geser N, Stephan R, Hachler H (2012):** Occurrence and characteristics of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk. *BMC Vet Res* 8: 21.
- Guenther S, Ewers C, Wieler LH (2011):** Extended-spectrum beta-lactamases producing *E. coli* in wildlife, yet another form of environmental pollution? *Front Microbiol* 2.



- Guenther S, Aschenbrenner K, Stamm I, Bethe A, Semmler T, Stubbe A, Stubbe M, Batsajkhan N, Glupczynski Y, Wieler LH, Ewers C (2012):** Comparable high rates of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in birds of prey from Germany and Mongolia. *PLoS One* 7: e53039.
- Hansen KH, Damborg P, Andreassen M, Nielsen SS, Guardabassi L (2013):** Carriage and fecal counts of cefotaxime M-producing *Escherichia coli* in pigs: a longitudinal study. *Appl Environ Microbiol* 79: 794–798.
- Harada K, Asai T, Ozawa M, Kojima A, Takahashi T (2008):** Farm-level impact of therapeutic antimicrobial use on antimicrobial-resistant populations of *Escherichia coli* isolates from pigs. *Microb Drug Resist* 14: 239–244.
- Hartman P, Morrill J, Jacobson N (1966):** Influence of diet and age on bacterial counts of ileal digesta and feces obtained from young calves. *Appl Environ Microbiol* 14: 70–73.
- Hartmann A, Amoureux L, Locatelli A, Depret G, Jolivet C, Gueneau E, Neuwirth C (2012):** Occurrence of CTX-M Producing *Escherichia coli* in Soils, Cattle and Farm Environment in France (Burgundy Region). *Front Microbiol* 3: 83.
- Hendriksen R, Mevius D, Schroeter A, Teale C, Meunier D, Butaye P, Franco A, Utinane A, Amado A, Moreno M, Greko C, Stark K, Berghold C, Myllyniemi AL, Wasyl D, Sunde M, Aarestrup F (2008):** Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from cattle in different European countries: 2002–2004. *Acta Vet Scand* 50: 28.
- Hiroi M, Matsui S, Kubo R, Iida N, Noda Y, Kanda T, Sugiyama K, Hara-Kudo Y, Ohashi N (2012):** Factors for occurrence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers. *J Vet Med Sci* 74: 1635–1637.
- Hordijk J, Wagenaar JA, van de Giessen A, Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Kant A, Mevius D (2013):** Increasing prevalence and diversity of ESBL/AmpC-type  $\beta$ -lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from veal calves from 1997 to 2010. *J Antimicrob Chemother* 68: 1970–1973.
- Horton RA, Randall LP, Snary EL, Cockrem H, Lotz S, Wearing H, Duncan D, Rabie A, McLaren I, Watson E, La Ragione RM, Coldham NG (2011):** Fecal carriage and shedding density of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in cattle, chickens, and pigs: Implications for environmental contamination and food production. *Appl Environ Microbiol* 77: 3715–3719.
- Jacoby GA, Sutton L (1991):** Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 164–169.
- Jones EM, Snow LC, Carrique-Mas JJ, Gosling RJ, Clouting C, Davies RH (2013):** Risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* found in GB turkey flocks. *Vet Rec* 173: 422.
- Jørgensen CJ, Cavaco LM, Hasman H, Emborg HD, Guardabassi L (2007):** Occurrence of CTX-M-1-producing *Escherichia coli* in pigs treated with ceftiofur. *J Antimicrob Chemother* 59: 1040–1042.
- Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U (2013):** Longitudinal monitoring of extended-spectrum-beta-lactamase/AmpC-producing *Escherichia coli* at German broiler chicken fattening farms. *Appl Environ Microbiol* 79: 4815–4820.
- Laube H, Friese A, Salviati C v, Guerra B, Rösler U (2014):** Transmission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from broiler chicken farms to surrounding areas. *Vet Microbiol* 172: 519–527.
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJM, Mevius DJ; National ESBL surveillance group (2011):** Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 17: 873–880.
- Liebana E, Batchelor M, Hopkins KL, Clifton-Hadley FA, Teale CJ, Foster A, Barker L, Threlfall EJ, Davies RH (2006):** Longitudinal farm study of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-mediated resistance. *J Clin Microbiol* 44: 1630–1634.
- Madec JY, Lazizzera C, Châtre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, Ménard MF, Lebreton P, Rambaud T (2008):** Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol* 46: 1566–1567.
- Melero B, Juntunen P, Hänninen ML, Jaime I, Rovira J (2012):** Tracing *Campylobacter jejuni* strains along the poultry meat production chain from farm to retail by pulsed-field gel electrophoresis, and the antimicrobial resistance of isolates. *Food Microbiol* 32: 124–128.
- Mollenkopf DF, Mirecki JM, Daniels JB, Funk JA, Henry SC, Hansen GE, Davies PR, Donovan TS, Wittum TE (2013):** *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M cephalosporinase from swine finishing barns and their association with antimicrobial use. *Appl Environ Microbiol* 79: 1052–1054.
- Morley P, Dargatz D, Hyatt D, Dewell G, Patterson J, Burgess B, Wittum T (2011):** Effects of restricted antimicrobial exposure on antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* from feedlot cattle. *Foodborne Pathog Dis* 8: 87–98.
- Noakes D, Wallace L, Smith G (1991):** Bacterial flora of the uterus of cows after calving on two hygienically contrasting farms. *Vet Rec* 128: 440–442.
- Persoons D, Haesebrouck F, Smet A, Herman L, Heyndrickx M, Martel A, Catry B, Berge AC, Butaye P, Dewulf J (2011):** Risk factors for ceftiofur resistance in *Escherichia coli* from Belgian broilers. *Epidemiol Infect* 139: 765–771.
- Ramos S, Silva N, Caniça M, Capelo-Martinez JL, Brito F, Igrejas G, Poeta P (2013):** High prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* from animals at slaughter: a food safety risk. *J Sci Food Agric* 93: 517–526.
- Randall LP, Clouting C, Horton RA, Coldham NG, Wu G, Clifton-Hadley FA, Davies RH, Teale CJ (2011):** Prevalence of *Escherichia coli* carrying extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (CTX-M and TEM-52) from broiler chickens and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009. *J Antimicrob Chemother* 66: 86–95.
- Reich F, Atanassova V, Klein G (2013):** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- and AmpC-producing enterobacteria in healthy broiler chickens, Germany. *Emerg Infect Dis* 19: 1253–1259.
- Reist M, Geser N, Hächler H, Schärer S, Stephan R (2013):** ESBL-producing Enterobacteriaceae: Occurrence, risk factors for fecal carriage and strain traits in the Swiss slaughter cattle population younger than 2 years sampled at abattoir level. *PLoS One* 8: e71725.
- Salviati C v, Friese A, Roschanski N, Laube H, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U (2014):** Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in German fattening pig farms: a longitudinal study. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 127: 412–419.



- Sargeant JM, O'Connor AM (2014):** Issues of reporting in observational studies in veterinary medicine. *Prev Vet Med* 113: 323–330.
- Schink AK, Kadlec K, Kaspar H, Mankertz J, Schwarz S (2013):** Analysis of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates collected in the GERM-Vet monitoring programme. *J Antimicrob Chemother* 68: 1741–1749.
- Schmid A, Hörmansdorfer S, Messelhäusser U, Käsbohrer A, Sauter-Louis C, Mansfeld R (2013):** Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Escherichia coli* on Bavarian dairy and beef cattle farms. *Appl Environ Microbiol* 79: 302–332.
- Schuppers ME, Stephan R, Ledergerber U, Danuser J, Bissig-Choisat B, Stärk KDC, Regula G (2005):** Clinical herd health, farm management and antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* on finishing pig farms in Switzerland. *Prev Vet Med* 69: 189–202.
- Seiffert SN, Tinguely R, Lupo A, Neuwirth C, Perreten V, Endimiani A (2013):** High prevalence of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* in poultry meat in Switzerland: Emergence of CMY-2- and VEB-6-possessing *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 6406–6408.
- Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Catry B, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P (2008):** Diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and class C  $\beta$ -Lactamases among cloacal *Escherichia coli* isolates in belgian broiler farms. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 1238–1243.
- Snow LC, Warner RG, Cheney T, Wearing H, Stokes M, Harris K, Teale CJ, Coldham NG (2012):** Risk factors associated with extended spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* (CTX-M) on dairy farms in North West England and North Wales. *Prev Vet Med* 106: 225–234.
- SWEDRES-SVARM (2013):** Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden 2012. Swedish Institute for Communicable Disease Control and National Veterinary Institute, Solna/Uppsala.
- Taschuk R, Griebel PJ (2012):** Commensal microbiome effects on mucosal immune system development in the ruminant gastrointestinal tract. *Anim Health Res Rev* 13: 129–141.
- Usui M, Iwasa T, Fukuda A, Sato T, Okubo T, Tamura Y (2013):** The role of flies in spreading the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase gene from cattle. *Microb Drug Resist* 15: 415–420.
- Vieira AR, Houe H, Wegener HC, Lo Fo Wong DM, Emborg HD (2009):** Association between tetracycline consumption and tetracycline resistance in *Escherichia coli* from healthy Danish slaughter pigs. *Foodborne Pathog Dis* 6: 99–109.
- Wang Y, Shi J, Wang H, Lin Q, Chen X, Chen Y (2007):** The influence of soil heavy metals pollution on soil microbial biomass, enzyme activity, and community composition near a copper smelter. *Ecotoxicol Environ Saf* 67: 75–81.
- Wasył D, Hasman H, Cavaco L, Aarestrup F (2012):** Prevalence and characterization of cephalosporin resistance in nonpathogenic *Escherichia coli* from food-producing animals slaughtered in Poland. *Microb Drug Resist* 18: 79–82.
- Watson E, Jeckel S, Snow L, Stubbs R, Teale C, Wearing H, Horton R, Toszeghy M, Tearne O, Ellis-Iversen J, Coldham N (2012):** Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase *E. coli* (CTX-M-15) on a commercial dairy farm. *Vet Microbiol* 154: 339–346.
- Wu G, Day MJ, Mafura MT, Nunez-Garcia J, Fenner JJ, Sharma M, van Essen-Zandbergen A, Rodríguez I, Dierikx C, Kadlec K, Schink AK, Wain J, Helmuth R, Guerra B, Schwarz S, Threlfall J, Woodward MJ, Woodford N, Coldham N, Mevius D (2013):** Comparative analysis of ESBL-positive *Escherichia coli* isolates from animals and humans from the UK, The Netherlands and Germany. *PLoS One* 8: e75392.
- Wu S, Chouliara E, Hasman H, Dalsgaard A, Vieira A, Jensen LB (2008):** Detection of a single isolate of CTX-M-1-producing *Escherichia coli* from healthy pigs in Denmark. *J Antimicrob Chemother* 61: 747–749.
- Zurfluh K, Hächler H, Nüesch-Inderbilen M, Stephan R (2013):** Characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Appl Environ Microbiol* 79: 3021–3026.

**Korrespondenzadresse:**

Katja Hille  
Institut für Biometrie, Epidemiologie und  
Informationsverarbeitung  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bünteweg 2  
30559 Hannover  
katja.hille@tiho-hannover.de