

## Open Access

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 125,  
89–95 (2012)  
DOI 10.2376/0005-9366-125-89

© 2012 Schlütersche  
Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG  
ISSN 0005-9366

Korrespondenzadresse:  
reiner.helmuth@bfr.bund.de

Eingegangen: 25.11.2011  
Angenommen: 04.01.2012

Online first: 25.01.2012

[http://vetline.de/zeitschriften/bmtw/  
open\\_access.htm](http://vetline.de/zeitschriften/bmtw/open_access.htm)

## Zusammenfassung

## Summary

U.S. Copyright Clearance Center  
Code Statement:  
0005-9366/2012/12503-89 \$ 15.00/0

Bundesinstitut für Risikobewertung, Nationales Referenzlabor zur Durchführung von Analysen und Tests auf Zoonosen (*Salmonellen*), Berlin, Deutschland<sup>1</sup>  
Hessisches Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen, Zentrum für Gesundheitsschutz, Dillenburg, Deutschland<sup>2</sup>

## Hoch Ciprofloxacin resistente *Salmonella enterica* Serovar Kentucky-Isolate aus Putenfleisch und einem humanen Patienten

### *Highly ciprofloxacin resistant Salmonella enterica serovar Kentucky isolates in turkey meat and a human patient*

Janine Beutlich<sup>1</sup>, Beatriz Guerra<sup>1</sup>, Andreas Schroeter<sup>1</sup>, Mardjan Arvand<sup>2</sup>, Istvan Szabo<sup>1</sup>, Reiner Helmuth<sup>1</sup>

In den vergangenen Jahren gab es in Frankreich, England, Wales, Dänemark und den USA ca. 500 Humaninfektionen, die auf multiresistente *Salmonella enterica* Serovar (*S.*) Kentucky-Isolate mit hochgradiger Resistenz gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin, MHK  $\geq 4$  mg/l) zurückzuführen waren. Der dafür verantwortliche Klon wurde als ST198-X1 bezeichnet. Um festzustellen, ob dieser Klon auch bei deutschen *S.* Kentucky-Isolaten vorkommt, analysierte das Nationale Referenzlabor für Salmonellen (NRL-Salm) des BfR den Verlauf der in den letzten Jahren eingesandten *S.* Kentucky-Isolate. Es zeigte sich, dass ab 2010 die ersten Einsendungen hoch Ciprofloxacin resistenter *S.* Kentucky-Isolate, insbesondere aus Putenfleischprodukten, zu verzeichnen waren. 15 vom Tier bzw. Lebensmittel stammende Isolate sowie ein Humanisolat wiesen MHK-Werte von  $\geq 8$  mg/l gegen Ciprofloxacin auf. Die molekularbiologische Typisierung zeigte, dass die in Deutschland isolierten *S.* Kentucky-Isolate mit dem von Le Hello et al. (2011) beschriebenen Klon identisch waren und eine Multiresistenz übertragende Region (SGI1) trugen. Da Fluorchinolone von der WHO sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin als Mittel mit besonderer therapeutischer Bedeutung angesehen werden, bedarf diese Entwicklung erhöhter Aufmerksamkeit. Die Implementierung von Maßnahmen zur Eindämmung der weiteren Ausbreitung dieses hochresistenten Klons erscheint notwendig.

**Schlüsselwörter:** Antibiotika, Resistenz, Fluorchinolone, Multi Locus Sequence Typing, Pute, SGI1

In recent years in France, England, Wales, Denmark and the USA about 500 human infections occurred, which were caused by multidrug-resistant *Salmonella enterica* Serovar (*S.*) Kentucky isolates displaying high-level resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin, MIC  $\geq 4$  mg/l). The responsible clone was referred to as ST198-X1. To determine whether this clone is also present in German *S.* Kentucky isolates, the National Reference Laboratory for *Salmonella* (NRL-Salm) at the BfR analyzed the trend of *S.* Kentucky isolates received over the past years. Since 2010 the first entries of highly ciprofloxacin resistant *S.* Kentucky isolates, especially from turkey meat products, were recorded. 15 isolates originating from animal or food as well as one human isolate displayed MIC values of  $\geq 8$  mg/l to ciprofloxacin. Molecular biological typing methods showed the in Germany isolated *S.* Kentucky isolates to be identical to the clone described by Le Hello et al. (2011) and to carry a multidrug resistance conferring region (SGI1). Since fluoroquinolones are considered by the WHO in human and veterinary medicine as drugs of critical importance, this trend demands attention. The implementation of mitigation strategies for this highly resistant clone seems to be required.

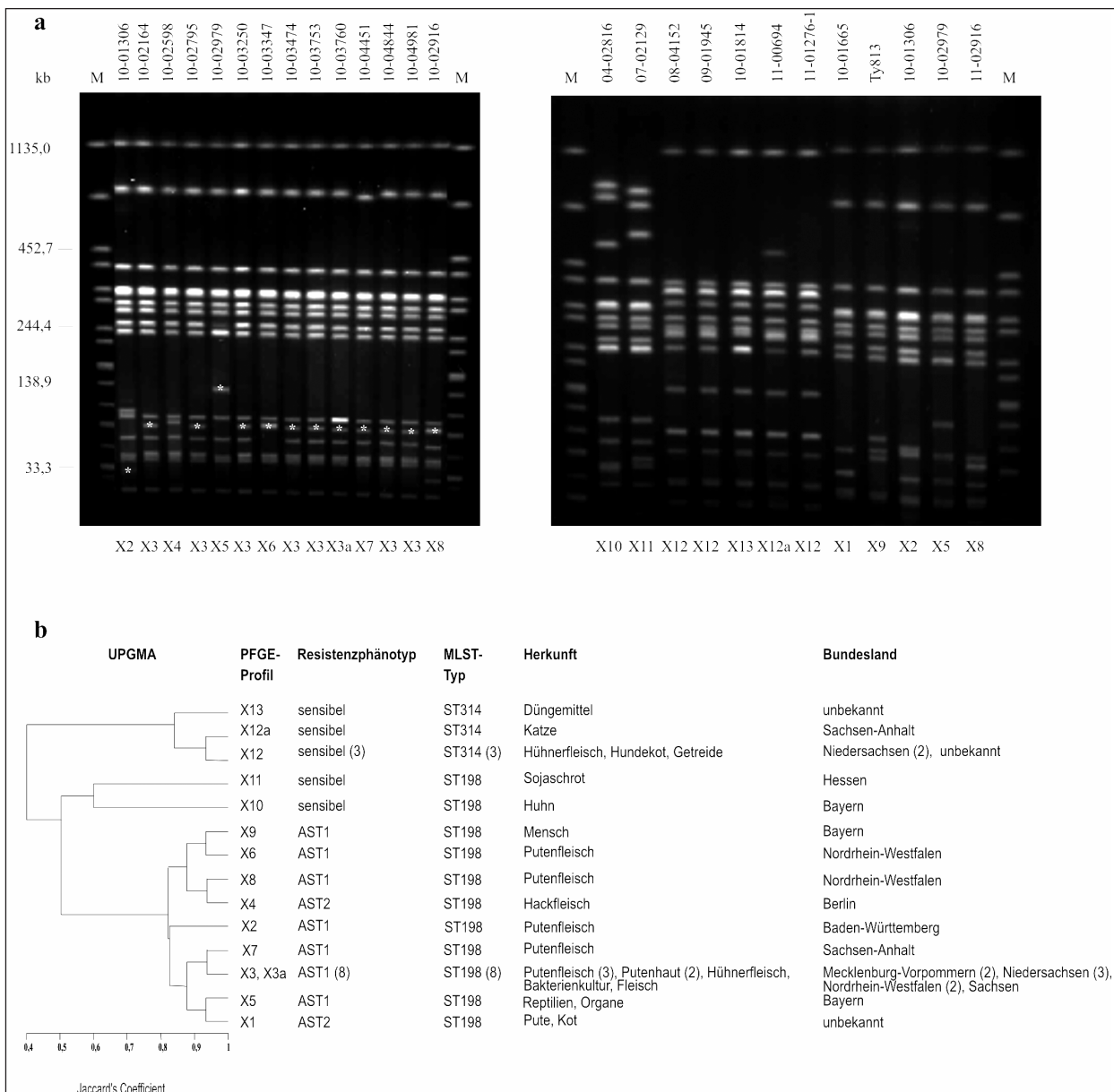
**Keywords:** antimicrobial agent, resistance, fluoroquinolones, multi locus sequence typing, turkey, SGI1

### Einleitung

Obwohl die Inzidenz humaner Salmonellosen in Deutschland und Europa allgemein rückläufig ist (European Food Safety Authority und European Centre for Disease Prevention and Control, 2011), wurde in den vergangenen Jahren ein Anstieg von *Salmonella*-Isolaten mit mehreren Resistenzen gegen antimikrobiell wirksame Substanzen (Multiresistenz) beobachtet (World Health Organization, 2005). Diese stellen ein zunehmendes Gesundheitsrisiko für den Menschen dar, da sie immer häufiger Ursache humaner Einzelerkrankungen und Ausbrüche sind (Alcaine et al., 2007). Verschiedenste Tierarten, insbesondere Lebensmittel produzierende

Tiere, wurden dabei als Reservoir für nicht typhöse, multiresistente Salmonellen identifiziert. Die Übertragung dieser pathogenen Erreger erfolgt entweder durch den direkten Kontakt mit infizierten Tieren oder hauptsächlich durch den Verzehr kontaminierter Lebensmittel (Cray et al., 2000; Pires et al., 2009). Multiresistenzen und speziell die Ciprofloxacin Resistenz können eine bei schwerem bzw. systemischen Verlauf der Erkrankung oder bei Patienten mit besonderer Disposition eingeleitete Chemotherapie mit Fluorchinolonen oder  $\beta$ -Laktam-Antibiotika unwirksam machen (Anonym, 2007; Helmuth und Hensel, 2004).

Von den mehr als 2600 bekannten *Salmonella* Serovaren stehen in vielen europäischen Ländern, wie auch



**ABBILDUNG 1:** (a) *Xba*I PFGE-Profile der untersuchten *S. Kentucky*-Isolate. Ähnliche Profile mit nur einer Bande Unterschied wurden mit Kleinbuchstaben versehen. Profile mit Unterschieden in zwei oder mehr Banden wurden mit Nummern bezeichnet. Die Gelspur M enthielt *Xba*I-verdaute DNA des Referenzstamms *S. Braenderup* H9812 und wurde als Größenstandard verwendet. \* Markiert die Hybridisierungsorte der *aac(3)-Ie*-Sonde. (b) Das Dendrogramm zeigt die genetische Ähnlichkeit zwischen den *Xba*I-Profilen, die mittels „unweighted pair group method with arithmetic averages (UPGMA)“ und Jaccard's Koeffizienten bestimmt wurde. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Isolate an, wenn es sich um mehr als ein Isolat handelte.

in Deutschland, *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium* im Vordergrund des epidemiologischen Geschehens (Hendriksen et al., 2011). Das Serovar *S. Kentucky* wurde in der EU beim Menschen bisher nur selten identifiziert und trat normalerweise in Verbindung mit Auslandsreisen auf (Weill et al., 2006; Collard et al., 2007). In 2009 allerdings stand *S. Kentucky* nach Angaben von European Food Safety Authority (EFSA) und European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) erstmals an achter Stelle der häufigsten Ursachen humaner Salmonellosen (European Food Safety Authority und European Centre for Disease Prevention and Control, 2011). In Deutschland wurden zwischen 2001 und 2010 insgesamt 529 603 Salmonellose-Fälle an das Robert-Koch-Institut übermittelt, davon wurden 787 (0,15 %) von *S. Kentucky* verursacht (<http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 24.08.2011). In den vergangenen Jahren wurden von den nationalen *Salmonella*-Überwachungssystemen in Frankreich, England, Wales, Dänemark und den USA ein vermehrtes Auftreten multiresistenter *S. Kentucky* mit erhöhter Resistenz gegenüber Ciprofloxacin (MHK  $\geq 4$  mg/ml) registriert (Le Hello et al., 2011). Die Isolate gehörten zum Ciprofloxacin resistenten *S. Kentucky* Klon ST198, der in den oben genannten Ländern zwischen 2000 und 2008 für etwa 500 Fälle von Humaninfektionen verantwortlich war. Es wird vermutet, dass Geflügel dabei der Hauptüberträger der Infektion war (Le Hello et al., 2011). Da diese ernst zu nehmende Entwicklung erhöhte Aufmerksamkeit bedarf, führte das NRL-Salm eine Studie innerhalb der laboreigenen Stammsammlung durch, um zu ermitteln, ob Ciprofloxacin resistente *S. Kentucky*-Isolate bereits auch in Deutschland vorkommen und ob sie mit bestimmten Lebensmitteln assoziiert sind.

## Material und Methoden

### Auswahl der Bakterienstämme

In einem ersten Schritt wurde zunächst eine Revision der Datenbank des NRL-Salm durchgeführt, in der alle seit 1997 eingegangenen Einsendungen erfasst sind. Für diese Studie wurden danach alle hoch Ciprofloxacin resistenten (MHK  $\geq 4$  mg/l) *S. Kentucky*-Isolate deutscher Herkunft (insgesamt 15 Isolate) ausgewählt. Dabei stammten sieben *S. Kentucky* aus Putenfleisch aus Baden-Württemberg (1 Isolat), Nordrhein-Westfalen (4), Sachsen (1) und Sachsen-Anhalt (1), zwei Isolate von Putenhaut aus Mecklenburg-Vorpommern (1) und Niedersachsen (1), zwei Isolate aus nicht spezifizierten Fleisch- bzw. Hackfleischproben aus Berlin (1) und Mecklenburg-Vorpommern (1), ein Isolat aus Hühnerfleisch aus Niedersachsen, ein Isolat aus Reptilienorganen aus Bayern, ein Isolat aus einer unspezifizierten Bakterienkultur aus Niedersachsen und ein Isolat aus einer Putenkotprobe (ohne Herkunft Angabe). Alle Stämme wurden zwischen März 2010 und Juli 2011 isoliert. Außerdem wurde ein hoch Ciprofloxacin resistentes (MHK  $\geq 8$  mg/l) Humanisolat untersucht, das an das NRL-Salm zur molekularen Analyse vom Hessischen Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen (Dillenburg, Deutschland) eingesandt wurde. Zusätzlich wurden als Vergleichsgruppe sieben sensible *S. Kentucky*-Isolate unterschiedlicher Herkunft der Jahre 2004 bis 2011 aus der NRL-Salm Stammsammlung in die Studie mit einbezogen (Tab. 1).

### Phänotypische Typisierung

Alle Isolate wurden in der Routinediagnostik des NRL-Salm mittels Objektträgeragglutination nach den Vorgaben des White-Kauffmann-Le-Minor-Schemas (Grimont und Weill, 2007) serotypisiert und mittels Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen antimikrobiellen Substanzen geprüft. Die Durchführung der Bouillon-Mikrodilution zur Bestimmung der MHK erfolgte nach Vorgaben des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009) unter Verwendung konfektionierter Mikrotiterplatten (TREK Diagnostic Systems, UK). In den Jahren 2000 bis 2007 wurde das Plattenformat NLMV1A mit 17 antimikrobiellen Substanzen eingesetzt: Ampicillin (AMP), Amoxicillin-Clavulansäure (AMC), Ceftiofur (XNL), Chloramphenicol (CHL), Ciprofloxacin (CIP), Colistin (COL), Florfenicol (FLO), Gentamicin (GEN), Kanamycin (KAN), Nalidixinsäure (NAL), Neomycin (NEO), Spectinomycin (SPE), Streptomycin (STR), Sulfamethoxazol (SUL), Tetracyclin (TET), Trimethoprim (TMP), und Sulfamethoxazol/Trimethoprim (SXT). Ab 2008 wurde das europäische Plattenformat EUMVS mit 14 antimikrobiellen Substanzen verwendet (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2010). Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte auf der Grundlage der in der Entscheidung (EG) 2007/407 festgelegten Grenzwerte, die wiederum auf den vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2001; [www.eucast.org](http://www.eucast.org)) festgelegten Grenzwerten und/oder epidemiologischen Cut-Off Werten (ECOFFs) beruhen.

### Molekularbiologische Methoden

Zur Bestimmung der Resistenzmechanismen wurden für alle 16 Ciprofloxacin resistenten *S. Kentucky*-Isolate die Gene *gyrA* und *parC*, die für Untereinheiten der DNA Gyrase und der Topoisomerase IV und somit Fluorchinolon-Targets kodieren, mittels PCR amplifiziert und anschließend bei der Firma Qiagen (D) sequenziert. Untersuchungen auf die Präsenz bzw. das Fehlen von *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) erfolgten durch PCR-Amplifikationen von Fragmenten der beiden typischen linken (U7L12/LJR1) und rechten Junctions (104RJ/104D) (Amar et al., 2008). Zusätzlich wurden alle Isolate auf die für die *S. Kentucky* SGI1 Variante SGI1-K (Doublet et al., 2008) typischen Markergene *aac(3)-Ie* und *aadA7* gescreent. Die Präsenz von Klasse 1 Integrons wurde unter Verwendung der 5'CS/3'CS Primer zur Amplifizierung der variablen Regionen untersucht. Darin inserierte Genkassetten wurden durch DNA-Sequenzierung der Amplikons (Qiagen) identifiziert. Die generierten Sequenzen wurden mithilfe des BLAST Programms (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) analysiert. Alle in dieser Studie verwendeten Primer und PCR-Bedingungen wurden – wie bereits beschrieben – eingesetzt (Beutlich et al., 2011).

Die genomische DNA aller 23 *S. Kentucky*-Isolate wurde einer Makrorestriktionsanalyse mit der XbaI Endonuklease (Roche Diagnostics, D) unterzogen. Die Auftrennung der generierten Fragmente erfolgte mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE) unter Verwendung des CHEF-DRIII SYS220/240 Systems (Bio-Rad Laboratories, D). Bei Präparation der Agarose-Blöckchen und PFGE-Laufbedingungen wurden nach den Vorgaben des standardisierten PulseNet-Protokolls (

europe.org) gearbeitet. Profile, die Unterschiede in zwei oder mehr Banden zeigten, wurden numerisch bezeichnet (z. B. X1, X2, etc.). Ähnliche Muster mit nur einer Bande Unterschied wurden mit Kleinbuchstaben versehen (z. B. X3 und X3a). Die DNA des XbaI-PFGE-Gels wurde mittels Southern Blot auf eine Membran übertragen und nach einer zuvor beschriebenen Methode (Guerra et al., 2004) mit einer Sonde für das *aac(3)-Ie* Gen hybridisiert. Zur weiteren Typisierung wurden alle Isolate einer Multilocus Sequenztypisierung nach Kidgell et al. (2002) und dem MLST-Protokoll für *Salmonella enterica* der MLST Database des University College Cork, Irland (<http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Senterica/documents/primersEnterica.html>) unterzogen. Für jedes Isolat wurden die sieben Haushaltsgene *aroC*, *dnaN*, *hemD*, *hisD*, *purE*, *sucA* und *thrA* mittels PCR amplifiziert und anschließend sequenziert (Qiagen, D). Die DNA-Sequenzen wurden mit der Software SeqMan Pro (DNAStar Inc., USA) bearbeitet und anschließend die Allele und Sequenztypen (ST) mithilfe der MLST Database Webseite (<http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Senterica/>) ermittelt.

## Ergebnisse

### Einsendungen resistenter *S. Kentucky*-Isolate

Das NRL-Salm identifizierte unter all seinen Einsendungen (n = 63 024) zwischen 1998 und 2011 (Stand: 15.07.2011) insgesamt 107 *S. Kentucky*-Isolate aus Deutschland. Alle Isolate stammten entweder aus dem Nutztier- oder Lebensmittelbereich. Unter allen Einsendungen wiesen 51 (47,7 %) Isolate Resistenzen gegen zwei oder mehr antimikrobielle Substanzen auf. Von den deutschen Isolaten wurden 29 (27,1 %) als multiresistent getestet, wobei die meisten aus Geflügelproben isoliert wurden. Insgesamt wiesen 15 der insgesamt 107 deutschen *S. Kentucky*-Isolate (13,1 %) einen MHK-Wert von mehr als 8 mg/l gegenüber Ciprofloxacin auf und gelten folglich sowohl nach EUCAST (clinical breakpoint MHK > 1 mg/l; ECOFF > = 0.064) als auch nach CLSI (MHK ≥ 4 mg/l) Richtlinien als hoch resistent (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2011; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008). Es fiel auf, dass alle aus Deutschland stammenden Ciprofloxacin resistenten *S. Kentucky*-Isolate erst ab dem Jahr 2010 isoliert worden waren und bis auf zwei Isolate zusätzlich zur Chinolon/Fluorchinolon Resistenz weitere Resistenzen gegen Ampicillin, Gentamicin, Streptomycin, Tetracyclin und Sulfamethoxazol trugen. Insgesamt sieben der 15 vom Tier bzw. Lebensmittel stammenden Isolate stammten von Putenfleisch, zwei von Putenhaut und eins aus einer Putenkotprobe. Die übrigen stammten von nicht spezifizierten Fleisch- bzw. Hackfleischproben, Hühnerfleisch, Reptilienorganen und einer unspezifizierten Bakte-

rienkultur. Ein Isolat stammte von einem humanen Patienten. In den Vorjahren wurden unter den Einsendungen noch keine hoch Ciprofloxacin resistenten (MHK ≥ 4 mg/l) *S. Kentucky*-Isolate deutscher Herkunft festgestellt.

### Identifizierung eines hoch Ciprofloxacin resistenten *S. Kentucky*-Klons

Neben der hohen Chinolon (NAL, MHK > 64 mg/l) bzw. Fluorchinolon Resistenz (CIP, MHK ≥ 8 mg/l) wurden in den 15 deutschen Isolaten zusätzliche Resistenzen beobachtet. Das häufigste Resistenzmuster, im folgenden Text nach der Nomenklatur von Le Hello et al. (2011) als AST1 bezeichnet, enthielt Resistenzen gegen Ampicillin, Gentamicin, Streptomycin, Tetracyclin und Sulfamethoxazol und wurde in 13 der insgesamt 15 Isolate nachgewiesen. Auch das Humanisolat trug diese Multiresistenz. Lediglich zwei der 15 Isolate trugen eine Monoresistenz gegen Ampicillin (AST2) (Tab. 1).

Die Ciprofloxacin-Resistenz beruhte in allen 15 deutschen vom Tier bzw. Lebensmittel stammenden *S. Kentucky*-Isolaten und dem deutschen Humanisolat auf Mutationen in den Genen *gyrA* und *parC*. Die Sequenzanalyse zeigte in allen Isolaten eine Doppelmutation in *gyrA* (Serin83 und Asparagin87). Dies resultierte in einem Aminosäurewechsel im Codon Ser83 zu Phenylalanin (Phe) und im Codon Asp87 zu Tyrosin (Tyr). Alle Isolate enthielten außerdem eine Punktmutation in *parC* (Ser80) mit einem Wechsel zu Isoleucin (Ile) und trugen folglich identische Mutationen (Tab. 1).

Die Untersuchungen auf eine mögliche Insertion der Multiresistenz übertragenden Region SGI1 zwischen den beiden chromosomalen Genen *thdF* und *gidY* zeigten für alle 16 Ciprofloxacin resistenten Isolate ein positives Ergebnis (Tab. 1). Alle zum Resistenztyp

**TABELLE 1:** Phänotypische und molekulare Charakterisierung der 23

NRL-Salm Nr	Land	Bundesland	Isolationsjahr	MLST-Typ	PFGE-Profil	Herkunft
10-01306	Deutschland	Baden-Württemberg	2010	ST198	X2	Putenfleisch
10-02164	Deutschland	Nordrhein-Westfalen	2010	ST198	X3	Putenfleisch
10-03347	Deutschland	Nordrhein-Westfalen	2010	ST198	X6	Putenfleisch
10-03760	Deutschland	Sachsen	2010	ST198	X3a	Putenfleisch
10-04451	Deutschland	Sachsen-Anhalt	2010	ST198	X7	Putenfleisch
10-04844	Deutschland	Nordrhein-Westfalen	2010	ST198	X3	Putenfleisch
11-02916	Deutschland	Nordrhein-Westfalen	2011	ST198	X8	Putenfleisch
10-03753	Deutschland	Mecklenburg-Vorpommern	2010	ST198	X3	Putenhaut
10-04981	Deutschland	Niedersachsen	2010	ST198	X3	Putenhaut
10-01665	Deutschland	unbekannt	2010	ST198	X1	Putenkot
10-02598	Deutschland	Berlin	2010	ST198	X4	Hackfleisch
10-02795	Deutschland	Niedersachsen	2010	ST198	X3	Hühnerfleisch
10-02979	Deutschland	Bayern	2010	ST198	X5	Reptilienorgane
10-03250	Deutschland	Niedersachsen	2010	ST198	X3	Bakterienkultur
10-03474	Deutschland	Mecklenburg-Vorpommern	2010	ST198	X3	Fleisch
Ty813	Deutschland	Bayern	2011	ST198	X9	Mensch
04-02816	Deutschland	Bayern	2004	ST198	X10	Huhn
07-02129	Deutschland	Hessen	2007	ST198	X11	Sojaschrot
08-04152	Deutschland	Niedersachsen	2008	ST314	X12	Hühnerfleisch
09-01945	Deutschland	Niedersachsen	2009	ST314	X12	Getreide
10-01814	Deutschland	unbekannt	2010	ST314	X13	Düngemittel
11-00694	Deutschland	Sachsen-Anhalt	2011	ST314	X12a	Katze
11-01276-1	Deutschland	unbekannt	2011	ST314	X12	Hundekot

<sup>a</sup> Die Abkürzungen sind im Material und Methoden Teil definiert.

<sup>b</sup> Von Le Hello et al. (2011) verwendete Nomenklatur für die entsprechenden Resistenz-Phänotypen.

<sup>c</sup> SGI1-Marker: LJ, linke Junction von SGI1; RJ, rechte Junction von SGI1



et al. (2011) beschriebenen ST198-X1, SGI1 positiven Kentucky-Klon gehörten. Diese Ergebnisse zeigen, dass vom Geflügel stammende Lebensmittel, insbesondere Putenfleisch, wichtige Überträger der Infektion mit diesem Klon sein können. Diese Ergebnisse geben Anlass zur Besorgnis, da der Verzehr von Putenfleisch in Österreich und Deutschland in 2009 mit einem Pro-Kopf-Konsum von 6,4 kg bzw. 6,0 kg innerhalb der EU am höchsten lag und im internationalen Vergleich nur von den USA mit einem Pro-Kopf-Konsum von 7,7 kg übertroffen wurde (Association of Poultry Processors and Poultry Trade in the EU countries, 2010).

In Polen wird seit Herbst 2009 ein ansteigender Trend von *S. Kentucky*-Isolaten in der Puten-Primärproduktion beobachtet (Wasył und Hoszowski, 2011). Eine aktuelle polnische Studie zeigte, dass unter diesen *S. Kentucky*-Isolaten ein großer Teil das von Le Hello et al. (2011) beschriebene Resistenzprofil AST1 und das PFGE-Muster X1 aufwies.

In deutschen Putenmastbetrieben wurde *S. Kentucky* unserer Kenntnis nach bis vor kurzem noch nicht isoliert (Friedrich et al., 2010; Friedrich et al., 2011). Das in diese Studie integrierte, in 2010 aus Putenkot isolierte Isolat 10-01665 ist das erste und bisher auch einzige in der Datenbank des NRL-Salm erfasste Ciprofloxacin resistente *S. Kentucky* Isolat, das direkt beim Tier nachgewiesen wurde. Das Auftreten des hoch Ciprofloxacin resistenten Klons ST198-X1 in Deutschland könnte vermutlich eine Folge des Imports kontaminierter Lebensmittel, z. B. von Putenfleisch, sein. Aber auch eine Kontamination mit *S. Kentucky* in der Sekundärproduktion wäre denkbar. Dennoch sollte angesichts des oben beschriebenen direkten Nachweises des Klons beim Tier in Deutschland auch die Primärproduktion intensiver beobachtet werden.

Beim Menschen wurde der Klon ST198 in Deutschland erstmalig im August 2011 aus der Stuhlprobe eines an akuter Gastroenteritis erkrankten Patienten aus Bayern nachgewiesen. Die Probe war zwecks Differenzierung an das Hessische Landesprüfungs- und Untersuchungsamt im Gesundheitswesen in Dillenburg eingesandt worden. Der Patient hatte keine Reiseanamnese in den letzten vier Wochen vor der Erkrankung, sodass davon auszugehen ist, dass die Infektion in Deutschland erworben wurde. Dieser Befund lässt vermuten, dass sich dieser Klon auch in Deutschland als Erreger menschlicher Infektionen etablieren könnte. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts wurde das Auftreten des klon-charakteristischen phänotypischen Resistenzmusters bei humanen *S. Kentucky*-Isolaten in den letzten Jahren beobachtet (pers. Komm. Dr. Erhard Tietze, Robert-Koch-Institut, Wernigerode, Deutschland).

Da die WHO die Fluorchinolone als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Human- und Veterinärmedizin ansieht (World Health Organization, 2001) und sie nach wie vor Mittel der Wahl bei der klinischen Behandlung systemischer *Salmonella*-Infektionen sind (Anonym, 2007; Helmuth und Hensel, 2004), bedarf diese Entwicklung erhöhter Aufmerksamkeit. Speziell bei der Putenmast sollte der Antibiotikaeinsatz begrenzt werden, damit es nicht zu vermehrten humanen Erkrankungen und dadurch zu einer Verweigerungshaltung des Verbrauchers kommt. Außerdem erscheint die Implementierung geeigneter Überwachungssystemen zur Erfassung empfehlenswert.

## Danksagung

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Einsendern der Isolate sowie bei Robert Bärman, Beatrice Baumann, Gabriele Berendonk, Martha Brom, Ernst Junker, Johanna Ledwolorz und Franziska May für die hervorragende technische Assistenz und bei der Fachgruppe 43 „Epidemiologie und Zoonosen“ für die Organisation und Auswertung der Monitoring-Programme. Besonderer Dank gilt ebenfalls Dr. Simon Le Hello (Institut Pasteur, Paris, Frankreich), Dr. M. Angeles Argudín und Dr. Burkhard Malorny für ihre freundliche Unterstützung.

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

- Alcaine SD, Warnick LD, Wiedmann M (2007):** Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella*. *J Food Prot* 70: 780–790.
- Amar CFL, Arnold C, Bankier A, Dear PH, Guerra B, Hopkins KL, Liebana E, Mevius DJ, Threlfall EJ (2008):** Real-time PCRs and fingerprinting assays for the detection and characterization of *Salmonella* Genomic Island-1 encoding multidrug resistance: application to 445 European isolates of *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, and *Proteus*. *Microb Drug Resist* 14: 79–92.
- Anonym (2007):** Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in Rome, Italy, 26 to 30 November 2007. Food and Agriculture Organization of the United Nations Headquarters, Rome, Italy.
- Association of Poultry Processors and Poultry Trade in the EU countries (2010):** Annual report 2010. <http://www.avec-poultry.eu/Default.aspx?ID=6379>
- Beutlich J, Jahn S, Malorny B, Hauser E, Hühn S, Schroeter A, Rodicio MR, Appel B, Threlfall J, Mevius D, Helmuth R, Guerra B, on behalf of the Med-Vet-Net WP21 Project Group (2011):** Antimicrobial resistance and virulence determinants in European *Salmonella* Genomic Island 1 positive *Salmonella enterica* isolates from different origins. *Appl Environ Microbiol* 77: 5655–5664.
- Bundesinstitut für Risikobewertung (2010):** Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink. [http://www.bfr.bund.de/cm/350/deutsche\\_antibiotika\\_resistenzsituation\\_in\\_der\\_lebensmittelkette\\_darlink.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/350/deutsche_antibiotika_resistenzsituation_in_der_lebensmittelkette_darlink.pdf)
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2008):** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 18<sup>th</sup> informational supplement (M100-S18), Vol. 28, No. 1. CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2009):** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 8<sup>th</sup> ed. (M07-A8), vol. 29, no. 2. CLSI, Wayne, PA.
- Collard JM, Place S, Denis O, Rodriguez-Villalobos H, Vrints M, Weill FX, Baucheron S, Cloeckaert A, Struelens M, Bertrand S (2007):** Travel-acquired salmonellosis due to *Salmonella* Kentucky resistant to ciprofloxacin, ceftriaxone and co-trimoxazole and associated with treatment failure. *J Antimicrob Chemother* 60: 190–192.

- Cray PJE, Gray JT, Wray C (2000):** *Salmonella* infections in pigs. In: Wray C, Wray A (Hrsg.), *Salmonella* in Domestic Animals. CABI Publishing, Oxon, New York, 191–208.
- Doublet B, Praud K, Bertrand S, Collard JM, Weill FX, Cloeckaert A (2008):** Novel insertion sequence- and transposon-mediated genetic rearrangements in genomic island SGI1 of *Salmonella enterica* serovar Kentucky. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 3745–3754.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2011):** Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, January 2011. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Disk\\_test\\_documents/EUCAST\\_breakpoints\\_v1.3\\_pdf.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.3_pdf.pdf)
- European Food Safety Authority und European Centre for Disease Prevention and Control (2011):** The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2009. *The EFSA Journal* 9: 1–378.
- Friedrich A, Dorn C, Schroeter A, Szabo I, Jaber M, Berendonk G, Brom M, Ledwolorz J, Helmuth R (2010):** Bericht des Nationalen Referenzlabors zur Durchführung von Analysen und Tests auf Zoonosen (Salmonellen) zum Vorkommen von Salmonellen in Nutztieren, Lebens- und Futtermitteln über den Zeitraum der letzten fünf Jahre in Deutschland (2004–2008). *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 123: 10–22.
- Friedrich A, Szabo I, Dorn C, Schroeter A, Jaber M, Berendonk G, Brom M, Ledwolorz J, Malorny B, Helmuth R (2011):** Bericht des Nationalen Referenzlabors zur Durchführung von Analysen und Tests auf Zoonosen (Salmonellen) über die im Jahr 2009 eingesandten *Salmonella*-Isolate. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 124: 10–19.
- Grimont PAD, Weill FX (2007):** Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars, WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France.
- Guerra B, Junker E, Miko A, Helmuth R, Mendoza MC (2004):** Characterization and localization of drug resistance determinants in multidrug-resistant, integron-carrying *Salmonella enterica* serotype Typhimurium strains. *Microb Drug Resist* 10: 83–91.
- Helmuth R, Hensel A (2004):** Towards the rational use of antibiotics: results of the first International Symposium on the Risk Analysis of Antibiotic Resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 51: 357–360.
- Hendriksen RS, Vieira AR, Karlsmose S, Lo Fo Wong DM, Jensen AB, Wegener HC, Aarestrup FM (2011):** Global monitoring of *Salmonella* serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network country data bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007. *Foodborne Pathog Dis* 8: 887–900.
- Kidgell C, Reichard U, Wain J, Linz B, Torpdahl M, Dougan G, Achtman M (2002):** *Salmonella typhi*, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old. *Infect Genet Evol* 2: 39–45.
- Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Møller Nielsen E, Whichard JM, Bouchrif B, Fashae K, Granier SA, Jourdan-Da Silva N, Cloeckaert A, Threlfall EJ, Angulo FJ, Aarestrup FM, Wain J, Weill FX (2011):** International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *J Infect Dis* 204: 675–684.
- Pires SM, Evers EG, van Pelt W, Ayers T, Scallan E, Angulo FJ, Havelaar A, Hald T, the Med-Vet-Net Workpackage 28 Working Group (2009):** Attributing the human disease burden of foodborne infections to specific sources. *Foodborne Pathog Dis* 6: 417–424.
- Wasył D, Hoszowski A (2011):** First isolation of ESBL-producing *Salmonella* and emergence of multiresistant *Salmonella* Kentucky in turkey in Poland. *Food Research International* doi:10.1016/j.foodres.2011.07.024.
- Weill FX, Bertrand S, Guesnier F, Baucheron S, Cloeckaert A, Grimont PA (2006):** Ciprofloxacin-resistant *Salmonella* Kentucky in travelers. *Emerg Infect Dis* 12: 1611–1612.
- World Health Organization (2001):** Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics. Geneva, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf)
- World Health Organization (2005):** Drug-resistant *Salmonella*. Fact Sheet No. 139. Unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Reiner Helmuth  
 Bundesinstitut für Risikobewertung  
 Nationales Referenzlabor für Salmonellen  
 Thielallee 88–92  
 14195 Berlin  
 reiner.helmuth@bfr.bund.de