

PHÄNOTYPISCHE ANTIBIOTIKARESISTENZEN  
SCHNELLWACHSENDER AEROBER BAKTERIEN VON  
ZIER-, ZOO- UND BEIZVÖGELN

von Leonie Katharina Steger

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

PHÄNOTYPISCHE ANTIBIOTIKARESISTENZEN  
SCHNELLWACHSENDER AEROBER BAKTERIEN VON  
ZIER-, ZOO- UND BEIZVÖGELN

von Leonie Katharina Steger  
aus München  
München 2019

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Aviäre Medizin und Chirurgie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von  
Univ.-Prof. Dr. Rüdiger T. Korbel

Mitbetreuung durch  
Priv.-Doz. Dr. Monika Rinder

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Univ.-Prof. Dr. Rüdiger T. Korbel

**Korreferent/en:** Univ.-Prof. Dr. Manfred Gareis

**Tag der Promotion:** 25. Februar 2019

MEINER FAMILIE GEWIDMET

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>4</b>
<b>1</b>	<b>Antibiotika .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Antibiotikaresistenzen .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>Arten von Antibiotikaresistenzen .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Resistenzmechanismen.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Resistenzprüfung.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einsatz und der Entstehung von Resistenzen .....</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Antibiotikaverbrauch in Human- und Veterinärmedizin .....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>Auswirkungen von Antibiotikaresistenzen auf die Therapie von Mensch und Tier.....</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>Verbreitung resistenter Bakterien.....</b>	<b>22</b>
<b>6.1</b>	<b>Umweltkontamination .....</b>	<b>22</b>
<b>6.2</b>	<b>Übertragung zwischen Menschen und Tieren .....</b>	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>Maßnahmen zur Reduktion von Antibiotikaresistenzen.....</b>	<b>26</b>
<b>7.1</b>	<b>International .....</b>	<b>26</b>
<b>7.2</b>	<b>Deutschland.....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>Vorkommen von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien von Vögeln ...</b>	<b>31</b>
<b>8.1</b>	<b>Wildvögel.....</b>	<b>31</b>
<b>8.2</b>	<b>Wirtschaftsgeflügel.....</b>	<b>33</b>
<b>8.3</b>	<b>Zier-, Zoo- und Beizvögel .....</b>	<b>36</b>
<b>III</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>41</b>
<b>1</b>	<b>Probenaufkommen .....</b>	<b>41</b>
<b>2</b>	<b>Anzucht und Differenzierung der Bakterien .....</b>	<b>42</b>
<b>3</b>	<b>Resistenzprüfung.....</b>	<b>47</b>
<b>3.1</b>	<b>Agardiffusionstest.....</b>	<b>47</b>
<b>3.2</b>	<b>Grenzwerte für Hemmhofdurchmesser .....</b>	<b>51</b>
<b>3.3</b>	<b>Kontrollstämme .....</b>	<b>52</b>

---

<b>4</b>	<b>Auswertung und Statistik .....</b>	<b>55</b>
<b>IV</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>58</b>
<b>1</b>	<b>Art und Herkunft der Proben .....</b>	<b>58</b>
<b>2</b>	<b>Untersuchte Vögel .....</b>	<b>60</b>
<b>3</b>	<b>Untersuchte Bakterien .....</b>	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>Nachgewiesene Resistenzen .....</b>	<b>68</b>
<b>4.1</b>	<b>Enterobakterien.....</b>	<b>68</b>
<b>4.2</b>	<b>Andere gramnegative Bakterien .....</b>	<b>76</b>
<b>4.3</b>	<b>Staphylokokken .....</b>	<b>80</b>
<b>4.4</b>	<b>Enterokokken .....</b>	<b>84</b>
<b>4.5</b>	<b>Streptokokken.....</b>	<b>86</b>
<b>5</b>	<b>Zeitlicher Verlauf der nachgewiesenen Resistenzraten .....</b>	<b>87</b>
<b>V</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>93</b>
<b>1</b>	<b>Material- und Methodendiskussion.....</b>	<b>95</b>
<b>2</b>	<b>Ergebnisdiskussion.....</b>	<b>100</b>
<b>2.1</b>	<b>Antibiotikaresistenzen bei Enterobakterien .....</b>	<b>102</b>
<b>2.2</b>	<b>Antibiotikaresistenzen bei anderen gramnegativen Bakterien.....</b>	<b>107</b>
<b>2.3</b>	<b>Antibiotikaresistenzen bei Staphylokokken .....</b>	<b>110</b>
<b>2.4</b>	<b>Antibiotikaresistenzen bei Enterokokken und Streptokokken.....</b>	<b>112</b>
<b>2.5</b>	<b>Abhängigkeit der Antibiotikaresistenzen von der Art und Haltung der Vögel .....</b>	<b>114</b>
<b>2.6</b>	<b>Zeitliche Entwicklung der Resistenzsituationen.....</b>	<b>118</b>
<b>3</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>121</b>
<b>VI</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>123</b>
<b>VII</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>126</b>
<b>VIII</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS: .....</b>	<b>129</b>
<b>IX</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS: .....</b>	<b>130</b>
<b>X</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>131</b>
<b>XI</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>149</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AB	Antibiotikum, Antibiotika
ABR	Antibiotikaresistenzen
AK	Amikacin
AMC	Amoxicillin-Clavulansäure
AMG	Arzneimittelgesetz
AMINO	Aminoglykoside
AMP	Ampicillin
AmpC	Ampicillinase C
AMR	antimikrobielle Resistenzen
APEC	avian pathogenic <i>Escherichia coli</i>
ARE-Vet	Arbeitsgemeinschaft Resistente Erreger in der Veterinärmedizin
ARG	Antibiotikaresistenz-Gene
ARS	Antibiotika Resistenz Surveillance
ATCC	American Type Culture Collection
AVID	Arbeitskreis Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik
AVV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift
AZM	Azithromycin
BAKT	Bayerisches Aktionsbündnis gegen Antibiotikaresistenz
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BPBLI	Breitspektrum-Penicilline mit $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren
BTK	Bundestierärztekammer
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CAZ	Ceftazidim
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLI	Clindamycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNA-Agar	Colistin-Nalidixinsäure-Agar
COL	Colistin
COL-Agar	Columbia-Agar mit Schafblut
CPE	Carbapenemase produzierende Enterobacteriaceae
CTX-M	Cefotaximase
DNA	desoxyribonucleic acid

---

DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	defined daily dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIN	Deutsches Institut für Normung
DO	Doxycyclin
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
DVG	Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECOFF	epidemiologischer cut-off-Wert
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
EMB Agar	Eosin-Methylenblau-Agar
ENR	Enrofloxacin
EPS	Exopolysaccheride
ERY	Erythromycin
ESBL	Extended-Spektrum $\beta$ -Laktamasen
ESBL-E	Extended-Spektrum $\beta$ -Laktamasen produzierende Enterobacteriaceae
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO	Food and Agriculture Organization
FLUO	Fluorchinolone
GEN	Gentamicin
GERM-Vet	German Resistance Monitoring Veterinär
HHD	Hemmhofdurchmesser
HP-CIA	Highest Priority Critically Important Antibiotics
i	intermediär
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISO	International Organization for Standardization
KAA- Agar	Kanamycin-Äsculin-Acid-Agar
KAN	Kanamycin
KISS	Krankenhaus Infektions Surveillance System
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LARE	Landesarbeitsgemeinschaft Multiresistente Erreger

---

LIN	Lincomycin
LINK	Linkosamide
MAK	Makrolide
MAR	Marbofloxacin
MBK	minimale bakterizide Konzentration
mcr	mobilized colistin resistance
MDR	multidrug resistant
MH-Agar	Mueller-Hinton-Agar
MHK	minimale Hemmkonzentration
MLS-Resistenz	Makrolid-Linkosamid-Streptogramin-Resistenz
MRE	multiresistente Erreger
MRS	Methicillin-resistente Staphylokokken
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSP	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
NEO	Neomycin
OFX	Ofloxacin
OIE	Office International des Epizooties
PB	Polymyxin B
PCR	polymerase chain reaction
pd	patient days
PDR	pandrug resistant
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
PEN	Penicillin
POLY	Polymyxine
qnr	plasmid-mediated quinolone-resistance
r	resistent
RAPD	randomly amplified polymorphic DNA
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid
RND-Transporter	resistance-nodulation-division-Transporter
RV-Medium	Rappaport-Vassiliadis-Medium
s	sensibel
SCV	small colony variants
SP	Spiramycin
sp.	Spezies

---

SPE	Spectinomycin
spp.	Spezies (Plural)
ssp.	Subspezies
SUL	Sulfonamide
SXT	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
TAR	Tierarzneimittelregister zur Erfassung von Abgabemengen von Antibiotika in Deutschland
TÄHAV	Tierärztliche Hausapothekenverordnung
TE	Tetracyclin
TETRA	Tetracycline
TOB	Tobramycin
TY	Tylosin
TZP	Piperacillin-Tazobactam
VA	Vancomycin
WHO	World Health Organization
XDR	extensively drug resistant
XLD-Agar	Xylose-Lysin-Desoxycholat-Agar

## I EINLEITUNG

Seit der Entdeckung der ersten Antibiotika Anfang des 20. Jahrhunderts und der Massenproduktion des von Alexander Fleming entdeckten Penicillins in den 1940er Jahren sind diese Wirkstoffe nicht mehr aus der Medizin wegzudenken (WILLIAMS, 2009; QUINN, 2013). Antibiotika ermöglichen heute in vielen Fällen die Heilung bakterieller Erkrankungen von Menschen und Tieren, die zuvor oft tödlich endeten. Aufgrund mangelnder Alternativen kann auf diese Medikamente zur Behandlung von Menschen und Tieren nicht verzichtet werden.

Bakterien besitzen jedoch die Fähigkeit, Resistenzen gegenüber Antibiotika zu entwickeln und sich dadurch einen Selektionsvorteil sowie ihr Überleben zu sichern. Antibiotikaresistenzen stellen ein natürliches Phänomen dar und jede Exposition von Bakterien mit Antibiotika kann zu einer Resistenzbildung führen (BHULLAR et al., 2012; SMITH et al., 2015). Dadurch verlieren Antibiotika an Wirksamkeit und therapieresistente Infektionen können persistieren und sich verbreiten. Resistenzgene können zwischen verschiedenen Bakterienarten übertragen werden und es wird angenommen, dass resistente Bakterien zwischen Menschen und Tieren sowie Lebensmitteln und den Kompartimenten der Umwelt ausgetauscht werden (KROKER et al., 2009; SCHAUFLENER et al., 2016; WESTPHAL-SETTELE et al., 2018). Seit einiger Zeit breiten sich Antibiotikaresistenzen bei Bakterien weltweit immer weiter aus. Dies ist vor allem einem unsachgemäßen und übermäßigen Verbrauch an Antibiotika geschuldet. Gleichzeitig wurden seit den 1980er Jahren nur sehr wenige neue Antibiotika auf den Markt gebracht (SILVER, 2011; SMITH et al., 2015). Antimikrobielle Resistenzen stellen heute eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit dar und führen unter anderem zu verlängerten Krankheitsgeschehen und erhöhten Mortalitätsraten, Behandlungskosten und wirtschaftlichen Verlusten. Antibiotikaresistenzen bedrohen so die jahrzehntelange Verbesserung der Gesundheitsversorgung (O'NEILL, 2014; WHO, 2015; FAO, 2016).

Sowohl bei Nutz- als auch bei Begleittieren wurden in den letzten Jahren vermehrt multiresistente Bakterien nachgewiesen (ANONYM, 2015). Im Sinne des „One Health“ Ansatzes kann nur durch ein gemeinschaftliches Vorgehen, insbesondere in der Human- und Veterinärmedizin, eine Verbesserung der Situation und eine

Erhaltung der Wirksamkeit von Antibiotika erreicht werden. Es besteht weiterhin hoher Forschungsbedarf in Bezug auf Antibiotikaresistenzen und es ist nicht nur von großer Bedeutung, den Antibiotikaverbrauch kritisch zu betrachten, sondern auch aktuelle Resistenzsituationen von Bakterien zu erkennen und zu überwachen (ANONYM, 2015).

Es wird davon ausgegangen, dass resistente Bakterien direkt oder indirekt zwischen Menschen und den Begleittieren Hund, Katze und Pferd übertragen werden können (WIELER et al., 2011; DAMBORG et al., 2016; IDELEVICH et al., 2016). Studien zu antibiotikaresistenten Bakterien von Wirtschaftsgeflügel sowie Wildvögeln lassen annehmen, dass auch Vögel Reservoirs und Vektoren für resistente Keime bei Menschen und anderen Tieren darstellen könnten (HERNANDEZ et al., 2013; GERHOFER, 2015; SCHAUFLENER et al., 2016; VAN HOEK et al., 2016; BORGESCARDOZO et al., 2017). Zur Prävalenz von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien von Zier-, Zoo- und Beizvögeln ist bisher wenig bekannt. Diese Vögel werden als Begleit- oder Hobbytiere sowie in zoologischen Gärten teilweise in sehr engem Kontakt zu Menschen gehalten. In Bezug auf die Gefahr, die von einer möglichen Übertragung resistenter Bakterien auf den Menschen ausgeht, ist es wichtig, Resistenzsituationen von Bakterien aus diesen Tiergruppen aufzudecken.

Antibiotika dürfen nur eingesetzt werden, wenn von einer Empfindlichkeit des bakteriellen Erregers ausgegangen werden kann (BTK, 2015). Daher sind bakteriologische Untersuchungen und Resistenzbestimmungen unerlässlich. Unter gewissen Umständen kann jedoch auch ein prophylaktischer bzw. metaphylaktischer Einsatz von Antibiotika nötig sein. Bei Vögeln verlaufen bakterielle Infektionen im Gegensatz zu Säugetieren tierartsspezifisch nicht selten perakut. In solchen Notfallsituationen ist es notwendig, ein Antibiotikum als lebensrettende Maßnahme einzusetzen, noch bevor die bakteriologische Untersuchung und die Empfindlichkeitsbestimmung abgeschlossen sind (GERLACH, 1990; BERGS und KORBEL, 2012). Klinische Erfahrungswerte sowie aktuelle und lokale Resistenzdaten spielen in diesen Situationen als Entscheidungsgrundlagen für die Auswahl eines geeigneten Wirkstoffes eine wichtige Rolle.

---

Zu den Zielen der vorliegenden Arbeit gehörte es zu evaluieren, welche Resistenzen bei häufig nachgewiesenen und mittels Antibiogrammen untersuchten Bakterienarten von Zier-, Zoo- und Beizvögeln auftreten. Außerdem sollte untersucht werden, wie sich die Resistenzsituation dieser Bakterien über die letzten 10 Jahre entwickelt hat. Dazu wurden Antibiogramme schnellwachsender, aerober Bakterien ausgewertet und analysiert, die zwischen 2007 und 2016 an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische der Ludwig-Maximilians-Universität München angefertigt wurden.

## II LITERATURÜBERSICHT

### 1 Antibiotika

Als Antibiotika (AB) werden Substanzen bezeichnet, die Bakterien abtöten (bakterizide Wirkstoffe) oder deren Vermehrung hemmen (bakteriostatische Wirkstoffe). Sie werden natürlicherweise von verschiedenen Mikroorganismen wie Pilzen produziert und für den medizinischen Gebrauch hergestellt, um bakterielle Infektionen zu behandeln (SMITH et al., 2015).

Das erste antimikrobiell wirksame Chemotherapeutikum, Arsphenamin (Salvarsan), wurde Anfang des 20. Jahrhunderts von Sahashiro Hata und Paul Ehrlich, der den Begriff der Chemotherapie einführte, entdeckt. Es wurde zur Therapie von Syphilis und Trypanosomiasis eingesetzt (WILLIAMS, 2009). Mit Prontosil wurde 1932 das erste Sulfanilamid von den Chemikern Klarer und Mietzsch sowie Domagk eingeführt (ZAFFIRI et al., 2012). Im Jahr 1928 entdeckte Alexander Fleming per Zufall das AB Penicillin. Er beobachtete, dass der Pilz *Penicillium notatum* in einer kontaminierten Petrischale das Wachstum von Bakterien verhinderte. Diese Entdeckung fand in der Gesellschaft zunächst wenig Anerkennung, bis die Wissenschaftler Howard Florey, Ernst Chain und Norman Heatley sich 1940 für Penicillin interessierten und ihre Arbeit dazu führte, dass zum zweiten Weltkrieg eine Massenproduktion möglich wurde (QUINN, 2013; TAN und TATSUMURA, 2015).

Darauf begann die goldene Ära der Entdeckung von AB. Selman Waksman war der Erste, der die Fähigkeit von Bakterien, eigene AB als Selektionsvorteil zu produzieren, ausnutzte. Er testete systematisch Bodenmikroben, was 1943 zur Entdeckung von Streptomycin führte, das als erstes AB zur Therapie von Tuberkulose eingesetzt wurde. Nach Jahren des Erfolges und der Entdeckung zahlreicher AB-Klassen führte die Überprüfung von Bodenmikroben jedoch kaum noch zu neuen Ergebnissen. Bis zu den 1980er Jahren wurden auch einige synthetische Wirkstoffe, wie beispielsweise die Fluorchinolone, entwickelt. Man gelangte jedoch auch zu der Erkenntnis, dass nur wenige synthetische Wirkstoffe in der Lage sind, Bakterienzellen erfolgreich zu penetrieren (LEWIS, 2012).

Seit 1980 wurden nur noch sehr wenige neue AB eingeführt (SILVER, 2011; SMITH et al., 2015). Mangelnde Forschungserfolge und strenge, international verschiedene Zulassungsbedingungen sowie wirtschaftliche Gründe führten dazu, dass die Entwicklung und Vermarktung neuer AB für Pharmaunternehmen unattraktiv wurde. Bis zur Markteinführung eines neuen ABs fallen schätzungsweise Kosten zwischen 0,5 und 1 Billion £ an (SABTU et al., 2015).

Die Wirkung von AB ist zeit- und/oder konzentrationsabhängig und AB können nach Wirkweise, -spektrum und -mechanismus unterschieden werden. Nach NEMETH et al. (2015) wirken  $\beta$ -Laktam-AB, Aminoglykoside, Fluorchinolone, Glykopeptide und Lipopeptide bakterizid und Tetracycline, Linkosamide, Makrolide und Sulfonamide bakteriostatisch. Während Aminoglykoside beispielsweise konzentrationsabhängig wirken und die Spitzenspiegel entscheidend sind für die Wirksamkeit, ist die Wirkung von  $\beta$ -Laktam-AB abhängig von der Dauer der Zeit, in der eine wirksame Konzentration vorliegt (STAHLMANN und LODE, 2005). Das Wirkspektrum ist je nach AB breit oder schmal und umfasst verschiedene grampositive und/oder gramnegative Bakterien. Das Wirkspektrum von Penicillin, Vancomycin, Makroliden und Linkosamiden z. B. ist überwiegend grampositiv. Cephalosporine der dritten und vierten Generation, Aminoglykoside, Tetracycline, Sulfonamide, Fluorchinolone und Aminopenicilline haben ein breites Wirkspektrum und Polymyxine wirken gegen gramnegative Bakterien (KROKER et al., 2009).

Die Wirkmechanismen von AB unterscheiden sich in ihren zellulären und molekularen Angriffspunkten an Bakterien (KROKER et al., 2009):

- Zellwandsynthese (z. B.  $\beta$ -Laktam-AB, Glykopeptide)
- Zellmembranstruktur und -funktion (Colistin, Polymyxin B)
- DNA-Replikation (z. B. Fluorchinolone)
- Transkription (z. B. Rifampicin, Novobiocin)
- Folsäuresynthese (Sulfonamide, Diaminopyrimidine)
- Proteinsynthese (z. B. Fehlsteuerung: Aminoglykoside; Blockade der 30S-Untereinheit der Ribosomen: Tetracycline; Blockade der 50S-Untereinheit mit Hemmung der Translokation: Makrolide und Linkosamide)

AB sind für die Therapie von bakteriellen Infektionen bei Menschen und Tieren unverzichtbar. Aufgrund der fortschreitenden Resistenzbildung ist es unter anderem erforderlich, neuartige Wirkstoffe zu entwickeln. Dies gilt vor allem für die Bekämpfung resistenter gramnegativer Bakterien (SPELLBERG und SHLAES, 2014).

Die *in situ*-Kultivierung stellt einen neuen Ansatz für die AB-Herstellung dar. Sie ermöglicht das Anzüchten von Bakterien, die unter normalen Laborbedingungen nicht kultivierbar sind. So wurde beispielsweise das AB Teixobactin aus einem neu entdecktem Bodenbakterium (*Eleftheria terrae*) isoliert. Es greift in die Peptidoglycan-Synthese ein und hat ein grampositives Wirkspektrum. Teixobactin bindet an verschiedenen Targets, die alle keine Proteine sind. Es stellt damit den ersten Vertreter einer neuen Klasse von Lipid II-bindenden AB dar. Bei Vancomycin, das ebenfalls die Peptidoglycan-Synthese über Lipid II hemmt, hat es 30 Jahre gedauert, bis sich Resistenzen entwickelt haben. Da Teixobactin seltener in der Natur auftritt als Vancomycin, vermuten die Autoren, dass es bei Teixobactin sogar noch länger dauern könnte, bis Resistenzen entstehen (LING et al., 2015).

## 2 Antibiotikaresistenzen

Antibiotikaresistenz ist eine Eigenschaft von Bakterien, welche die Wirksamkeit von AB reduziert oder vollkommen neutralisiert. Antibiotikaresistenzen (ABR) sind von antimikrobiellen Resistenzen (AMR) abzugrenzen, die auch Resistenzen anderer Mikroorganismen (Viren, Pilze und Parasiten) einschließen. Aufgrund von Resistenzen können Infektionen persistieren und das Risiko ihrer Verbreitung ist erhöht (SMITH et al., 2015; WHO, 2018).

ABR sind ein natürliches Phänomen und stellen einen Selektionsvorteil für Bakterien dar. Schon lange bevor der Mensch begann AB zur Bekämpfung von Krankheiten einzusetzen, haben Bakterien Resistenzen entwickelt. So wurden beispielsweise in einer Höhle in New Mexico, die über 4 Millionen Jahre isoliert war, Bakterien nachgewiesen, die Resistenzen gegenüber bis zu 14 verschiedenen kommerziell erhältlichen AB aufwiesen. Zudem zeigten die Bakterien bisher unbekannte Resistenzmechanismen. So wurden eine neuartige Makrolid-Kinase und eine induzierbare Daptomycin-Hydrolase mit möglicherweise großer klinischer Bedeutung entdeckt (BHULLAR et al., 2012).

Jegliche Exposition von Bakterien mit AB kann die Bildung von Resistenzen bedingen und nach jeder Neueinführung von AB haben sich auch Resistenzen gegen die jeweiligen Wirkstoffe gebildet (SMITH et al., 2015). Seit einigen Jahren breiten sich ABR bei Bakterien immer weiter aus, was vor allem dem unsachgemäßen und übermäßigen Verbrauch an AB geschuldet ist. AMR stellen heute eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit und Lebensmittelsicherheit dar und führen zu einer hohen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. Infektionskrankheiten sind schwerer behandelbar, was zu verlängerten Behandlungsdauern und Todesfällen führt. Ein weiteres Fortschreiten der Resistenzproblematik bis 2050 würde weltweit zu jährlich 10 Millionen Todesfällen führen und das Bruttosozialprodukt um 2,0 - 3,5 % reduzieren, was weltweit zu Kosten bis zu 100 Billionen USD führen könnte. ABR bedrohen die jahrzehntelange Verbesserung der Gesundheitsversorgung und könnten den früheren Nutzen von AB umkehren (O'NEILL, 2014; FAO, 2016; WHO, 2018).

## **2.1 Arten von Antibiotikaresistenzen**

### **2.1.1 Natürliche Resistenz**

Bei einer natürlichen oder intrinsischen Resistenz können Bakterien aufgrund bestimmter Eigenschaften von AB nicht angegriffen werden, auch ohne dass sie erworbene oder mutationsassoziierte Mechanismen aufweisen. Die Zellwände gramnegativer Bakterien sind beispielsweise undurchlässig für Benzylpenicillin (KROKER et al., 2009). Enterokokken sind gegenüber Sulfonamiden resistent, welche die bakterielle Folsäuresynthese hemmen, da Enterokokken Folsäure aus der Umwelt verstoffwechseln können und nicht auf die eigene Produktion angewiesen sind (BUSHBY und HITCHINGS, 1968). Klassischerweise verfügen natürlich resistente Bakterien entweder nicht über die Zielstruktur, an der ein AB angreift oder sie sind schlecht permeabel für bestimmte AB. Nach klinischen Maßstäben liegt eine intrinsische Resistenz vor, wenn bei allen Stämmen einer Bakterienspezies die Minimale Hemmkonzentration (MHK) für ein bestimmtes AB über einem Schwellenwert liegt. Die MHK beschreibt die niedrigste AB-Konzentration, die nötig ist, um das sichtbare Wachstum eines Bakterienisolates *in vitro* zu hemmen. Zur Festlegung der Schwellenwerte werden Pharmakodynamik und -kinetik des ABs berücksichtigt (MARTINEZ, 2014).

### 2.1.2 Erworbene Resistenz

Bei einer erworbenen Resistenz sind Bakterien, die ehemals sensibel gegenüber einem AB waren, aufgrund von Mutationen oder horizontalem Gentransfer nicht mehr empfänglich (KROKER et al., 2010). Mutationen, die zu ABR führen, betreffen in der Regel drei Arten bakterieller Gene: Gene, die für Zielstrukturen der AB kodieren, Gene, die für Zell-Transporter kodieren oder die Expressionsregulatoren der Transporter (Efflux-Pumpen) beeinflussen und Gene, die AB-dekontaminierende Elemente (modifizierende Enzyme) beeinflussen (MARTINEZ, 2014). Eine Resistenz durch Mutation kann nach dem Einschnitt-Muster oder dem Vielschritt-Muster erfolgen. Beim Einschnitt-Muster tritt eine Resistenz dabei infolge nur eines Mutationsvorganges auf, während beim Vielschritt-Muster mehrere Mutationen nacheinander erfolgen müssen. Ein Beispiel für eine Einschnitt-Resistenz stellen Punktmutationen im *gyrA*-Gen dar, welche die Fluorchinolon-Affinität für die A-Komponente der Gyrase reduzieren (KAYSER und BÖTTGER, 2010). Eine Vielschritt-Resistenz kann beispielsweise gegen Benzylpenicillin entstehen. Sie wird durch Mutationen sechs verschiedener sogenannter „penicillin binding proteins“ verursacht (KROKER et al., 2009).

Resistenzen können zwischen Bakterien ausgetauscht werden (horizontaler Gentransfer). Die Antibiotikaresistenz-Gene (ARG) befinden sich dabei auf Plasmiden (extrachromosomal lokalisierte DNA) oder einzelnen Transposons (bewegliche DNA-Stücke), die durch Konjugation bei Kontakt zweier Bakterienzellen ausgetauscht, durch Bakteriophagen transduziert oder im Fall von Transposons auch durch „Überspringen“ auf eine Empfängerzelle übertragen werden können. So können ARG auch zwischen verschiedenen Bakterienarten sowie zwischen human- oder tierpathogenen Bakterien und Kommensalen ausgetauscht werden (KROKER et al., 2009). Die Ursprünge von Resistenzgenen pathogener Erreger lassen sich teilweise auf Umweltbakterien zurückverfolgen. Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass das Chinolon-Resistenzgen *qnrA* von dem Bakterium *Shewanella algae* stammt (POIREL et al., 2005) und die CTX-M  $\beta$ -Laktamasen auf *Kluyvera* sp. zurückzuführen sind (CANTON et al., 2012).

### 2.1.3 Kreuz-, Parallel- und Ko-Resistenz

Bei einer Kreuzresistenz oder Parallelresistenz sind Bakterien resistent gegen mindestens zwei verschiedene AB. Eine Kreuzresistenz kann entstehen, wenn die AB zur selben Wirkstoffgruppe gehören, der Wirkmechanismus gleich ist, oder die Resistenz durch „Multidrug-Transporter“ vermittelt wird, die ein wenig spezifisches Substratspektrum aufweisen. Die Kreuzresistenz basiert auf einer einzelnen genetischen Grundlage. Die Parallelresistenz lässt sich dagegen auf mehrere ARG zurückführen, die auf dem gleichen mobilen Plasmid, Transposon oder Integron (Genkassette) liegen (WERCKENTHIN und SCHWARZ, 2003). Bei der MLS-Resistenz beispielsweise sind Bakterien gleichzeitig resistent gegenüber Makroliden, Linkosamiden und Streptograminen (KROKER et al., 2009).

Bakterien können auch Resistenzen gegenüber Schwermetallen (insbesondere Zink und Kupfer) entwickeln. Durch Ko-Selektion können Resistenzen gegen Schwermetalle und AB entstehen und über mobile Genabschnitte gleichzeitig übertragen werden. So können Schwermetalle durch einen verstärkten Selektionsdruck das Auftreten von ABR bei Bakterien begünstigen. Wird Gülle, die mit AB-Rückständen belastet ist, als Dünger auf Böden mit hohem Zink und Kupfergehalt ausgebracht, können Ko-Resistenzen gefördert werden (SCHÖNFELD et al., 2017).

### 2.1.4 Multiresistenz

Nach der Definition des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) werden Bakterien als multiresistent (MDR) bezeichnet, wenn sie resistent gegen mindestens ein AB aus drei oder mehr verschiedenen AB-Klassen sind. Als extensiv resistent (XDR) gelten Bakterien, die nur noch gegenüber einer oder zwei AB-Klassen empfänglich sind und Bakterien, die resistent gegenüber allen AB sind, werden als panresistent (PDR) bezeichnet (MAGIORAKOS et al., 2011).

Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) hat das Akronym ESKAPE geprägt für Erreger, die aufgrund ihrer kritischen Resistenzsituation die wichtigsten Verursacher der aktuellen Resistenzproblematik darstellen und deren Ausbreitung von AB nicht beeinflussbar ist. Dazu zählen *Enterokokken* (insbesondere *Enterococcus faecium*), *Staphylococcus aureus* (Methicillin-

resistent, MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Extended-Spektrum  $\beta$ -Laktamasen (ESBL) bildende Enterobacteriaceae (z. B. *E. coli* und *Enterobacter* spp.) (RICE, 2008; IDSA, 2012).

## 2.2 Resistenzmechanismen

### 2.2.1 Produktion inaktivierender Enzyme

Die Wirksamkeit von AB kann durch Mutationen in Enzymen, welche ein Prä-AB aktivieren, oder durch inaktivierende Enzyme beeinträchtigt werden.  $\beta$ -Laktamasen inaktivieren AB durch Hydrolyse des  $\beta$ -Laktamrings. Inzwischen sind mehr als 200 verschiedene  $\beta$ -Laktamasen bekannt, die sich anhand von Substrat- und Inhibitorprofilen einteilen lassen. Unterschieden werden z. B. Penicillinasen, Cephalosporinasen, Carbapenemasen und Extended-Spektrum  $\beta$ -Laktamasen. Durch Aminoglykosidasen werden Aminoglykosid-AB inaktiviert, dazu zählen Phosphotransferasen, Nucleotidyltransferasen oder Acetyltransferasen (KROKER et al., 2009; KAYSER und BÖTTGER, 2010).

Durch die Inaktivierung eines ABs durch Bakterien mit Resistenzenzymen wird die AB-Konzentration reduziert, wodurch sensible Zellen überleben können und somit von Bakterien mit Resistenzenzymen profitieren. So sind bei dichter Bakterienbesiedelung höhere Konzentrationen an AB zur Abtötung der Erreger nötig als bei einer geringeren Dichte (Inokulum Effekt). Die Kapazität dieser kooperativen Resistenz ist abhängig von der Anzahl an Zellen, die solche Resistenzenzyme produzieren (VEGA und GORE, 2014).

### 2.2.2 Modifikation der Zielstruktur

Die Modifizierung der Zielstruktur von AB kann durch verschiedene Mechanismen entstehen (KAYSER und BÖTTGER, 2010; MARTINEZ, 2014):

- Mutation von Genen, die für die Zielstruktur kodieren (z. B. kann Chinolon-Resistenz durch Mutation der DNA-Gyrase verursacht werden)
- Ersatz der Zielstruktur (z. B.  $\beta$ -Laktam-Resistenz als Folge der Akquisition eines chimären Penicillin-Bindeproteins)
- Enzymatische Modifikation der Zielstruktur (Vancomycin-Resistenz entsteht durch Neugestaltung der Zellwand)
- Zielprotektion (z. B. über Methylierung der ribosomalen RNA, wodurch Makrolide, Linkosamide und Streptogramine nicht mehr binden können, MLS-Resistenz)

### 2.2.3 Permeabilitätsmechanismen

Die Konzentration des ABs in der Bakterienzelle kann entweder durch reduzierten Eintritt in (Influx) oder durch vermehrte Ausschleusung aus (Efflux) dem Erreger reduziert werden. Für einen reduzierten Influx und damit Carbapenem-Resistenz sorgen beispielsweise veränderte Porine bei Pseudomonaden. Bisher sind fünf Klassen von Efflux-Pumpen bekannt, z. B. die RND-Transporter gramnegativer Bakterien, die Tetracyclin-Resistenz vermitteln (KAYSER und BÖTTGER, 2010). Die Permeabilität der Zellmembran wird vor allem bei  $\beta$ -Laktam-AB, Aminoglykosiden, Fluorchinolonen und Tetracyclinen beeinflusst (KARAM et al., 2016).

### 2.2.4 Phänotypische Heterogenität

Durch phänotypische Eigenheiten innerhalb einer Bakterienpopulation kann eine kollektive Resistenz entstehen. Stressresistente Varianten können eine Art Risikopuffer darstellen, der die Überlebensfähigkeit der Population auch unter widrigen Bedingungen sichert und so die effektive Behandlung von Infektionen mit AB erschwert (VEGA und GORE, 2014).

Durch Toxin-Antitoxin-Systeme können persistierende Phänotypen (Persister) gebildet werden, die sich in einer reversiblen metabolischen Ruhephase befinden. Sie wachsen nur sehr langsam oder gar nicht und überleben unter AB-Therapie, da sie keine zellulären Aktivitäten aufweisen, die durch AB korrumpiert werden

könnten (WOOD et al., 2013). Manche Bakterien, wie z. B. *Staphylococcus aureus*-Stämme sind in der Lage „small-colony-variants“ (SCV) zu bilden. Die langsam wachsenden SCV sind toleranter gegenüber schädlichen Umwelteinflüssen wie AB. *Staphylococcus aureus*-Klone wechseln beispielsweise dynamisch zu SCV, die resistent gegen Gentamicin sind. Durch Nebenprodukte der Fermentation der SCV wird der pH-Wert der Umgebung verändert, wodurch die Wirksamkeit von Gentamicin beeinträchtigt wird. Diese stochastische Differenzierung kann durch einen Anstieg der SCV unter AB-Therapie die Überlebenschancen der Population verbessern. (EDWARDS, 2012; VEGA und GORE, 2014).

Durch die Differenzierung zu begeißelten Schwarmzellen und durch gemeinschaftlich koordinierte Migration können Bakterien wie *Salmonella*, *E. coli* oder *Pseudomonas* sich außerdem zum Teil den Einwirkungen von AB entziehen. Diese auf widrige Umgebungsbedingungen spezialisierten, reversiblen Phänotypen sind aufgrund des veränderten zellulären Aufbaus und der aktiven Auswanderung resistenter als ihre vegetative Form (KIM et al., 2003; LAI et al., 2009).

Zum Erhalt eines Risikopuffers kann auch die Produktion chemischer Signale durch Bakterien beitragen. Antibiotikatolerante Phänotypen können durch Signale, die Resistenzmechanismen induzieren, responsive Zellen schützen. So können z. B. resistente *E. coli*-Mutanten über Indol-Produktion unter AB-Therapie die Toleranz innerhalb derselben Spezies, aber auch anderer, gemeinsam auftretender Spezies erhöhen, wie es beispielsweise für *Salmonella* Typhimurium nachgewiesen wurde (LEE et al., 2010; VEGA et al., 2013).

### **2.2.5 Biofilmbildung**

Biofilme bestehen aus einer strukturierten Gemeinschaft von Bakterien, die in feuchten Umgebungen Oberflächen anhaften und eine klebrige Matrix aus Exopolysacchariden (EPS) produzieren. Sie können sich an Gewebeoberflächen oder auf künstlichen Materialien, wie z. B. Implantaten, Kathetern oder auch Tränken bilden. Biofilme setzen sich häufig aus verschiedenen Bakterienspezies zusammen. Die EPS bestehen aus Zellulose, Alginaten, Acetylglucosaminen, Teichonsäure, verschiedenen Proteinen und Lipiden sowie extrazellulärer DNA und RNA (JOLIVET-GOUGEON und BONNAURE-MALLET, 2014).

In dieser Gemeinschaft teilen sich Bakterien effizient verschiedene Ressourcen und profitieren voneinander. Zelldichte, funktionelle Spezialisierung verschiedener Kompartimente sowie Struktur und Zusammensetzung der Matrix tragen zur hohen Beständigkeit bei (VEGA und GORE, 2014). Heterogenität, Austausch (Plasmide) und Kommunikation der Bakterienzellen untereinander (Quorum Sensing) sorgen über verschiedene Mechanismen für die hohe Toleranz von Erregern gegenüber AB und Desinfektionsmitteln. Die Biofilm-Matrix stellt eine erste Barriere dar, wobei die Effektivität der Diffusion von AB in den Biofilm abhängig ist von der Art des Wirkstoffes. Zu den Resistenzmechanismen innerhalb des Biofilms zählen unter anderem die Produktion inaktivierender Enzyme, das Einnehmen verschiedener Stoffwechsellustände, genetische Adaptionen, Stoffwechselprodukte und Efflux Pumpen (SINGH et al., 2017).

Es gibt verschiedene Ansätze für die Beseitigung von Biofilmen, wie die enzymatische Degradation, die Störung der Zell-Zell-Interaktion oder den Einsatz von Antikörpern. Es wird unter anderem an synthetischen Peptiden geforscht, die Biofilme eindämmen, multiple Bakterienspezies abtöten, synergistisch mit AB wirken und die Stressantwort von Bakterien beeinflussen (PLETZER und HANCOCK, 2016).

### **2.3 Resistenzprüfung**

Aus klinischer Sicht ist es notwendig, die Wahrscheinlichkeit der therapeutischen Wirksamkeit von AB zu definieren. Für die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration, die *in vivo* notwendig ist, um eine Infektion zu bekämpfen, werden die Pharmakodynamik und -kinetik eines ABs berücksichtigt. Auf Basis der minimalen Hemmkonzentration (MHK) können Bakterien *in vitro* in sensibel, resistent und intermediär eingeteilt werden (MARTINEZ, 2014). Die MHK wird definiert durch die niedrigste AB-Konzentration, die nötig ist, um das sichtbare Wachstum eines Bakterienisolates zu hemmen (SMALL, 2000).

Nach der weltweit gültigen Norm der International Organization for Standardization (ISO 20776-1) sind die Kategorien wie folgt definiert (RKI, 2018):

- Sensibel (s): Ein Bakterienstamm, der *in vitro* von einer Konzentration eines bestimmten ABs inhibiert wird, die mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert wird
- Intermediär (i): Ein Bakterienstamm, der *in vitro* von einer Konzentration eines bestimmten ABs inhibiert wird, die mit unsicherem therapeutischen Ausgang assoziiert wird
- Resistent (r): Ein Bakterienstamm, der *in vitro* von einer Konzentration eines ABs inhibiert wird, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit Therapieversagen assoziiert wird

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Resistenzen von Bakterien aufzuzeigen, jedoch besteht keine Einigkeit darüber, inwiefern die einzelnen Versuchsbedingungen auf das Milieu im menschlichen/tierischen Organismus übertragbar sind. Unabhängig davon, welche Methode verwendet wird, muss das Wachstum des Erregers *in vitro* gewährleistet sein (SMALL, 2000). Mit dem Bouillon-Verdünnungstest (Referenzmethode), dem Agar-Verdünnungstest und dem Gradientendiffusionstest (E-Test) lässt sich die MHK direkt bestimmen. Der Plattendiffusionstest (Agardiffusionstest) erlaubt eine Einteilung von Bakterienstämmen in resistent, intermediär oder sensibel anhand von Hemmhofdurchmessern, die mit MHK-Werten korrelieren (SMALL, 2000).

Die diagnostischen Grenzwerte für die MHKs und Hemmhofdurchmesser (HHD) werden weltweit durch verschiedene Organisationen und Komitees bestimmt. In Deutschland werden Standards verwendet, die vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI; früher National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS), dem Deutschen Institut für Normung (DIN 58940 bis 2007 und DIN EN ISO 20776) sowie dem European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt wurden. Das EUCAST wurde Ende der 1990er Jahre gegründet und hat das Ziel, die verschiedenen Standards in Europa zu harmonisieren (RKI, 2018).

Grenzwerte für die veterinärmedizinische Diagnostik werden aktuell nur durch das CLSI definiert (CLSI VET01S). Die vom CLSI veröffentlichten Standards führen jedoch nicht alle in der Veterinärmedizin verwendeten AB und beinhalten nur einige Erreger-Wirt-Indikation-Kombinationen. Zum Teil werden Angaben gelistet, die für die Humanmedizin etabliert wurden. Für Vögel wurden beispielsweise spezifische HHD bisher nur für Enrofloxacin zur Anwendung bei *E. coli*- oder *Pasteurella multocida*-Infektionen des Geflügels (Huhn, Pute) festgelegt (CLSI, 2015a).

### 2.3.1 Reihenverdünnungstest

Für den Bouillon-Verdünnungstest wird eine serielle Verdünnungsreihe des zu untersuchenden ABs hergestellt. Die einzelnen Verdünnungsstufen sowie eine wirkstofffreie Wachstumskontrolle werden dann mit einer identischen Erregermenge beimpft und anschließend inkubiert. Durch das Bakterienwachstum entsteht eine makroskopisch sichtbare Trübung. Über die niedrigste AB-Konzentration, die zu einer Wachstumshemmung führt (ausbleibende Trübung), kann die MHK bestimmt werden. Durch stark verkleinerte Testsysteme (Mikrodilution) ist heute auch eine automatisierte Empfindlichkeitsprüfung mit industriell vorgefertigten, geschlossenen Systemen und fotometrischer Auswertung möglich. Dynamische Ansätze erlauben zudem durch Wachstumsmessungen schon während der Inkubation eine stark beschleunigte Empfindlichkeitsprüfung. Dadurch kann teilweise schon nach sechs Stunden eine Auswertung stattfinden (ZIESING et al., 2016).

Im Anschluss an die Bouillon-Verdünnungsmethode kann zusätzlich die minimale bakterizide Konzentration (MBK) ermittelt werden. Dafür werden die ungetrübten Testansätze auf antibiotikafreie Nährmedien überimpft. Wachsen die Bakterien nach Inkubation nicht an, war die getestete AB-Konzentration bakterizid (ZIESING et al., 2016).

### 2.3.2 Agardiffusionstest

Bei der Empfindlichkeitsprüfung mittels Plattendiffusionstest bzw. Agardiffusionstest wird ein Inokulum des zu untersuchenden Erregers (Trübungsstandard McFarland 0,5) flächig auf eine Agarplatte aufgebracht. Im Anschluss werden Filterpapierplättchen aufgesetzt, die jeweils eine definierte Menge des zu testenden ABs enthalten. Der Wirkstoff diffundiert in den Agar, wodurch ein radiales Konzentrationsgefälle um das Plättchen entsteht. Nach der Inkubation entsteht bei Wachstumshemmung eine erregerefreie Zone um das Plättchen (Hemmhof). In der Peripherie des Hemmhofes entspricht die AB-Konzentration der MHK. Anhand des ermittelten HHDs lassen sich Bakterienisolate durch Hinzuziehen entsprechender klinischer Grenzwerte in sensibel, intermediär oder resistent einteilen. Die Bestimmung der MHK sowie die Unterscheidung zwischen bakterizider oder bakteriostatischer Wirkung sind mittels Agardiffusionstest nicht möglich (ZIESING et al., 2016).

### 2.3.3 Gradientendiffusionstest (E-Test)

Der E-Test (bioMérieux, Nürtingen) stellt eine Variante des Agardiffusionsverfahrens dar, mit der die MHK bestimmt werden kann. Es werden kommerzielle Teststreifen verwendet, auf denen das zu untersuchende AB in einem Konzentrationsgefälle aufgebracht wurde. Der Teststreifen wird auf eine Agarplatte mit frisch angesetzter Bakterienkultur aufgelegt. Nach der Inkubation bildet sich durch die Hemmwirkung des in den Agar diffundierten Wirkstoffes ein elliptischer Hemmhof. An der unteren Schnittstelle des Hemmhofes mit dem Streifen kann die MHK anhand der auf den Streifen gedruckten Skala abgelesen werden (RODLOFF, 2009).

### 2.3.4 Genotypische Verfahren

Die verschiedenen Methoden zur phänotypischen Empfindlichkeitsprüfung können beeinträchtigt werden durch äußere Faktoren, welche die Expression von Resistenzgenen beeinflussen. Dazu gehören die Inkubationsdauer, die Zusammensetzung der Medien sowie die Konzentration des Inokulums. Dies spielt eine Rolle bei dem Nachweis von Oxacillin-Resistenz bei MRSA, Glykopeptid-Resistenz bei Enterokokken und ESBL-Produktion bei Enterobakterien. Bekannte ARG lassen sich mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) detektieren und in der diagnostischen Praxis wurden PCR-Verfahren für

die Feststellung von Resistenzen etabliert, die phänotypisch unsicher nachgewiesen oder interpretiert werden können. Für den gleichzeitigen Nachweis mehrerer ARG wurden zudem teilweise Multiplex-PCRs entwickelt (WITTE et al., 2004).

### **3 Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einsatz und der Entstehung von Resistenzen**

Die Selektion resistenter Bakterien ist eine nahezu unabdingbare Folge jeder AB-Therapie. Das Risiko für die Entstehung resistenter Keime steigt bei ungezieltem, verlängertem und wiederholtem Einsatz sowie subtherapeutischer Dosierung von AB an (BTK, 2015). Die Anwendung von Breitspektrum-AB trägt zur Förderung der Entstehung resistenter Bakterien bei, da das sensitive Mikrobiom angegriffen wird. Dadurch wird ermöglicht, dass resistente Stämme sich wettbewerbslos vermehren und zu vorherrschenden Pathogenen werden können (KARAM et al., 2016). Die Weiterverbreitung resistenter Bakterien wird durch den Selektionsvorteil bei anhaltender AB-Therapie, schlechte Infektionskontrolle und mangelnde Hygienemaßnahmen gefördert (SABTU et al., 2015). Der unsachgemäße und übermäßige Einsatz von AB treibt die Resistenzproblematik weltweit voran. In vielen Ländern außerhalb der Europäischen Union und Nordamerika sind AB frei verkäuflich, was Anwendern uneingeschränkten Zugang erlaubt (MORGAN et al., 2011). Laut Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wird zudem davon ausgegangen, dass mindestens 30 % der AB-Verschreibungen beim Menschen unnötig sind. Bei Atemwegsinfektionen, die überwiegend viral bedingt sind, beträgt der Anteil an unnötigen Verschreibungen sogar mindestens 50 % (CDC, 2017).

Weltweit wird schätzungsweise das Doppelte der Menge an AB, die in der Humanmedizin angewandt wird, in der Tierhaltung eingesetzt (AARESTRUP, 2012). Während der Einsatz von AB bei Tieren zur Wachstumsförderung seit 2006 EU-weit verboten ist, wird diese Art der Anwendung in anderen Ländern weiterhin praktiziert, wodurch die Verbreitung resistenter Bakterien gefördert wird. In den USA werden beispielsweise etwa 300 mg AB für die Produktion von einem Kilogramm Fleisch oder Eier verbraucht (AARESTRUP, 2012).

Den Zusammenhang von AB-Einsatz und Resistenzraten haben unter anderem MEYER et al. (2013) beschrieben. Der Gesamtverbrauch an AB in Deutschland stieg zwischen 2001 und 2011 von 1180 auf 1357 DDD/1000 pd (defined daily dose/1000 patient days). Die DDD beschreibt die durchschnittliche Dosis eines Medikamentes, die täglich für eine bestimmte Indikation verwendet wird. Der Verbrauch an Chinolonen, Glykopeptiden und Cephalosporinen der dritten Generation ist zwischen 2001 und 2011 angestiegen und die Menge an verschriebenen Carbapenemen hat sich zwischen 2001 und 2011 fast verdreifacht. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der eingesetzten AB-Menge und dem Anteil resistenter Isolate wurde für Cephalosporine der dritten Generation sowie Carbapeneme und Cephalosporin-resistente *E. coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolate, für Fluorchinolone und Cephalosporin-resistente *E. coli*-Isolate und für Imipinem und resistente *Pseudomonas aeruginosa*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolate gezeigt. Für andere Resistenzen konnte zwar ein Anstieg, aber kein signifikanter Zusammenhang mit dem Verbrauch bestimmter AB verzeichnet werden. Die Nachweisrate von MRSA zeigte sich im Kontrast dazu zwischen 2001 und 2011 konstant (MEYER et al., 2013).

#### **4 Antibiotikaverbrauch in Human- und Veterinärmedizin**

In Deutschland werden in der Humanmedizin jährlich zwischen 700 und 800 Tonnen AB eingesetzt, 85 % davon im ambulanten Bereich. In dem Jahr 2014 wurden hier 45 Mio. AB-Verschreibungen mit 448 Mio. definierten Tagesdosen (DDD) verzeichnet. Der Gesamtverbrauch an AB steigt seit vielen Jahren tendenziell an, vor allem Oralcephalosporine und Fluorchinolone werden mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt. Amoxicillin und Cefuroxim waren 2014 die meistverordneten AB (ANONYM, 2016).

In der Veterinärmedizin wird der AB-Verbrauch nicht in DDD ermittelt. Seit 2011 müssen die AB-Mengen, die von pharmazeutischen Unternehmen an Tierärzte abgegeben werden nach der Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung) und dem Arzneimittelgesetz (AMG) gemeldet werden. Das vom DIMDI betreute „Tierarzneimittelregister zur Erfassung von Abgabemengen von Antibiotika in Deutschland“ (TAR) ermöglicht die Auswertung durch das Bundesamt für

Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Seit dem 2014 in Kraft getretenen 16. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (16. AMG-Novelle) wird zudem mittels Kennzahlen die Therapiehäufigkeit in Nutztierbeständen (Rinder, Schweine, Geflügel) ermittelt (ANONYM, 2018b).

Die Menge an abgegebenen AB in der Veterinärmedizin hat sich zwischen 2011 und 2017 von insgesamt 1.706 auf 733 Tonnen, also auf weniger als die Hälfte reduziert. Außerdem konnte ein Rückgang der Kennzahlen der Therapiehäufigkeiten, die nach dem AMG erfasst werden müssen, beobachtet werden. Am häufigsten wurden 2017 Penicilline (289 t) und Tetracycline (188 t) abgegeben, gefolgt von Polypeptid-AB (74 t), Sulfonamiden (62 t) und Makroliden (55 t). Die anderen Wirkstoffgruppen machten nur einen geringen Anteil an der Gesamtmenge aus. Für die Abgabemenge von Fluorchinolonen konnte zwar seit 2014 ein Rückgang beobachtet werden, jedoch lag sie 2017 1,7 Tonnen über dem Wert von 2011 (8,2 t). Auch bei Cephalosporinen der dritten Generation, die seit 2013 in konstanter Menge (2,3 t) abgegeben wurden, lag die Abgabemenge 2017 0,2 Tonnen über dem 2011 erfassten Wert. Sowohl Fluorchinolone als auch Cephalosporine der dritten Generation werden in vergleichsweise geringen Dosierungen verabreicht. Ihr Anstieg könnte daher den Rückgang der Gesamtmenge zu einem gewissen Maß ausgeglichen haben. Die Abgabemengen lassen keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Anwendung der AB bei den einzelnen Tierarten zu, da die Mehrzahl der Präparate für verschiedene Tierarten zugelassen ist. Außerdem ist eine Korrelation der Abgabemengen mit regionalen Resistenzdaten nicht möglich, da Abgabe und Anwendung nicht zwingend in derselben Region stattfinden und die tatsächlichen Verbrauchsmengen nicht ermittelt wurden (ANONYM, 2016, 2018b, 2018c).

## **5 Auswirkungen von Antibiotikaresistenzen auf die Therapie von Mensch und Tier**

ABR stellen ein bedeutendes Problem für die Gesundheit von Menschen und Tieren dar. Durch resistente Erreger können bakterielle Infektionen unter Umständen nicht mehr effektiv behandelt werden, wodurch sich Mortalitätsraten erhöhen, Krankenhausaufenthalte verlängern und Ausgaben für Medikamente ansteigen. In der Europäischen Union verursachen Infektionen mit resistenten Keimen jährlich ca. 25.000 Todesfälle und Kosten von 1,5 Billionen Euro (ECDC und EMA, 2009).

Von DALLAP SCHAER et al. (2010) wurde ein Ausbruch von Salmonellose, verursacht durch *Salmonella* Newport, in einer Lehrklinik für Großtiere in den USA beschrieben. Es handelte sich um einen multiresistenten AmpC- $\beta$ -Laktamase produzierenden Stamm (resistent gegen Penicilline und Cephalosporine). Es wurden 61 Tiere infiziert, der Großteil davon Pferde (54) und die Mortalitätsrate betrug 36,1 %. Der finanzielle Schaden, der durch Behandlungskosten, Bestandsverlust, Schließung der Klinik, Dekontamination und Sanierung entstand, betrug 4,12 Millionen USD.

Aufgrund der weltweiten Resistenzproblematik hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Wirkstoffe kategorisiert, die von besonderer Bedeutung für die Humanmedizin sind. Ziel ist es, die Wirksamkeit dieser AB durch einen besonders sparsamen Einsatz zu bewahren und ihre Anwendung insbesondere bei lebensmittelliefernden Tieren zu reduzieren. Zu den Wirkstoffen mit höchster Priorität (Highest Priority Critically Important Antibiotics, HP-CIA) zählen Cephalosporine der dritten, vierten und fünften Generation, Glykopeptide, Makrolide und Ketolide, Polymyxine und Chinolone (WHO, 2016).

Die Neufassung der Tierärztlichen Hausapothekenverordnung (TÄHAV) schreibt seit ihrem Inkrafttreten im Februar 2018 unter bestimmten Voraussetzungen die Erstellung von Antibiogrammen für bestimmte Tierarten vor. Außerdem enthält die Verordnung Neuregelungen für die Umwidmung von AB (Anwendung von Präparaten, die nicht für die in Frage stehende Indikation oder Tierart zugelassen sind) sowie Aufzeichnungspflichten für die Anwendung von Arzneimitteln. Cephalosporine der dritten und vierten Generation, sowie Fluorchinolone stehen

hierbei im Fokus. Bei Vögeln gelten die Regelungen nur für Hühner und Puten (ANONYM, 2018d).

Resistente Erreger können lebensbedrohliche Erkrankungen bei Tieren hervorrufen und zu Therapienotständen führen, was soziale, emotionale und wirtschaftliche Verluste verursachen kann. Außerdem können Tiere als Reservoir für resistente Keime fungieren und zu ihrer Weiterverbreitung beitragen. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass neu entwickelte Wirkstoffe auch für den Veterinärbereich zugelassen werden, weshalb dem Erhalt der Wirksamkeit von bereits existierenden AB eine besondere Bedeutung zukommt (BENGTSSON und GREKO, 2014). In der Veterinärmedizin werden neben MRSA auch MRSP (Methicillin-resistenter *Staphylococcus pseudintermedius*) und multiresistente gramnegative Bakterien beschrieben. Diese Erreger sind zum Teil auch resistent gegen Cephalosporine der dritten Generation sowie Carbapeneme. Tierärzte stehen vor einem ethischen Problem, wenn aufgrund von Resistenzen AB angewandt werden müssen, die von kritischer Bedeutung für die Humanmedizin sind, weil dadurch resistente Bakterien entstehen und auf den Menschen übertragen werden könnten (BENGTSSON und GREKO, 2014).

AB dürfen generell nur dann eingesetzt werden, wenn von einer Empfindlichkeit des bakteriellen Erregers ausgegangen werden kann. Zum Schutz immunsupprimierter Patienten sowie bei chirurgischen Eingriffen kann jedoch eine prophylaktische (präventive) Antibiose erforderlich werden und zur Ausbruchkontrolle von Infektionen in Tiergruppen kann noch vor dem Auftreten klinischer Symptome eine metaphylaktische Antibiotikagabe nötig sein (BTK, 2015). Aktuelle und lokale mikrobiologische Daten sind in solchen Situationen von Bedeutung, damit die Resistenzlage von Bakterien abgeschätzt und ein AB eingesetzt werden kann, das mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam ist (KARAM et al., 2016). Bei Vögeln sind bakterielle Infektionen von großer klinischer Bedeutung, da sie tierartspezifisch häufig akut verlaufen. Die bakteriologische Untersuchung und Resistenzprüfung spielen bei der Notfalldiagnostik eine große Rolle. Zeitbedingt ist es jedoch nicht immer möglich eine gezielte Antibiose nach Keimisolation und Empfindlichkeitsprüfung durchzuführen. Daher ist es hilfreich, wenn bei klinischer Verdachtsdiagnose Ergebnisse von Resistenz-Monitorings als Entscheidungshilfe für die Wahl eines geeigneten Wirkstoffes hinzugezogen werden können. Um Resistenzbildungen nicht zu fördern, sollte auf eine

Empfindlichkeitsprüfung, wenn möglich, trotzdem nicht verzichtet werden. So kann bei Notfällen nach dem Vorliegen der Ergebnisse gegebenenfalls auf ein wirksames AB umgestellt werden (GERLACH, 1990; BERGS und KORBEL, 2012).

## **6 Verbreitung resistenter Bakterien**

ARG können zwischen verschiedenen Bakterien ausgetauscht werden, wodurch sich Resistenzen in Bakterienpopulationen ausbreiten können. Die Verbreitung von ABR wird zudem begünstigt durch die Möglichkeit der Übertragung resistenter Bakterien zwischen Menschen, Tieren, Lebensmitteln und der Umwelt (SABTU et al., 2015).

### **6.1 Umweltkontamination**

Wie bereits beschrieben produzieren einige Mikroorganismen, die natürlich in der Umwelt vorkommen, AB und die Ursprünge von Resistenzgenen pathogener Erreger lassen sich teilweise auf Umweltbakterien zurückführen. Die meisten AB-produzierenden Bakterien tragen Gene, die eine Resistenz gegen die eigens produzierten Wirkstoffe vermitteln. Umweltbedingungen wie Strahlung, Schwermetallbelastung, Verschmutzung und AB-Kontaminationen üben einen erhöhten Selektionsdruck aus und begünstigen die Entstehung von Ko-Resistenzen (ALLEN et al., 2010). Die Gesamtheit der ARG innerhalb der Mikrobiome (Resistome) verschiedener Umweltkompartimente tauschen sich aus. Vor allem in den letzten Jahren ist die Umwelt als eine bedeutende Quelle für ABR in den öffentlichen Fokus geraten, da sie ein sich stetig vergrößerndes Reservoir für ARG darstellt (WESTPHAL-SETTELE et al., 2018).

AB werden von Menschen und Tieren nur teilweise metabolisiert. In Abhängigkeit von dem Wirkstoff werden 10 % bis über 90 % der Ausgangssubstanz wieder ausgeschieden. Manche Wirkstoffe werden im Organismus auch in pharmakologisch aktive Metaboliten umgewandelt, z. B. Enrofloxacin zu Ciprofloxacin. AB können aus Kliniken und Krankenhäusern über Abwässer und Klärschlamm in die Umwelt gelangen und von behandelten Tieren können AB-Rückstände über Gülle, Dung und Gärreste von Biogasanlagen Böden und Gewässer kontaminieren. Des Weiteren ist ein Eintrag durch Abwässer und Abfälle aus der Produktion der Wirkstoffe und über eine unsachgemäße Entsorgung möglich. Die schlecht abbaubaren Sulfonamide wurden an manchen

Messstellen sogar im Grundwasser nachgewiesen (WESTPHAL-SETTELE et al., 2018). In Fisch- oder Shrimp-Farmen kann eine Anwendung von AB auch zu einer direkten Kontamination von Gewässern führen (CABELLO, 2006). Durch eine anhaltende Exposition von Bakterien in der Umwelt gegenüber geringen Mengen an AB kann die Prävalenz resistenter Keime erhöht werden (WESTPHAL-SETTELE et al., 2018).

Kontaminationen des Abwassersystems mit resistenten Bakterien, beginnend mit Abläufen von Waschbecken oder Duschen, können zu der Ausbreitung von ABR beitragen. Beispielsweise können sich resistente Keime in Siphons von Kliniken ansiedeln und vermehren und so über Kläranlagen in die Umwelt gelangen (WESTPHAL-SETTELE et al., 2018). Das 2015 erstmals bei *E. coli* in China beschriebene Plasmid-vermittelte Resistenzgen *mcr-1* (mobilized colistin resistance) (YI-YUN et al., 2016) wurde in deutschen Kläranlagen auch nach der Abwasserbehandlung nachgewiesen. Außerdem traten die opportunistischen Krankheitserreger *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli* in signifikanten Mengen im geklärten Wasser auf (HEMBACH et al., 2017).

Durch Untersuchungen archivierter Bodenproben konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz von Resistenzgenen in Bodenbakterien seit dem Beginn des Einsatzes von AB in der Medizin in den 1940er Jahren deutlich zugenommen hat. Bei der Analyse von Bodenproben aus Dänemark wurde für alle untersuchten AB-Klassen ein Anstieg an Resistenzgenen zwischen 1940 und 2008 ermittelt. Manche ARG für Tetracycline wurden dabei 2008 mehr als 15 mal so häufig nachgewiesen wie noch in den 1970er Jahren (KNAPP et al., 2010).

## 6.2 Übertragung zwischen Menschen und Tieren

Bakterien können zwischen Menschen und Tieren ausgetauscht werden und könnten so auch bei einer vorübergehenden Besiedelung ARG übertragen. Sowohl Menschen, als auch Tiere können ein Reservoir für ABR bei Bakterien darstellen. Die genetische Verwandtschaft isolierter Bakterienstämme von Tieren und Menschen, die engen Kontakt zueinander haben, lässt auf eine vorangegangene Übertragung schließen (WESTPHAL-SETTELE et al., 2018).

Für die Entstehung von ABR und die Übertragung resistenter Keime zwischen Individuen sind besonders Kliniken und Krankenhäuser als kritisch anzusehen. Hier treffen mit AB behandelte Patienten, geschwächte und immunsupprimierte

Personen und Tiere sowie die Allgemeinheit aufeinander. Nosokomiale Infektionen mit resistenten Bakterien können entstehen, sich ausbreiten und zu schweren Erkrankungen führen (WESTPHAL-SETTELE et al., 2018). Die Veränderung der Beziehung zwischen Menschen und Tieren dahingehend, dass Begleittiere als Familienmitglieder wahrgenommen werden und eine immer intensivere medizinische Betreuung erfahren, führte auch zu einem Anstieg an Risikopatienten in der Veterinärmedizin und dem Auftreten multiresistenter, potenziell zoonotischer Erreger in Tierkliniken. Über 60 % der humanpathogenen Bakterien sind zoonotisch und multiresistente Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, Koagulase-positiven Staphylokokken (MRSA, MRSP) und Enterobakterien werden regelmäßig auf der Haut von Begleittieren nachgewiesen. Der enge Kontakt zwischen Begleittieren und ihren Besitzern stellt einen möglichen Übertragungsweg für diese Bakterien dar. Bisher ist noch ungeklärt, welche Rolle MRS (Methicillin-resistente Staphylokokken) von Begleittieren als Quelle für Infektionen bei Menschen spielen. Die enge genetische Verwandtschaft bestimmter MRSA und ESBL produzierender Enterobacteriaceae (ESBL-E) von Menschen und Haustieren erschwert nach einer Übertragung die Identifikation des Ursprungs (WIELER et al., 2011). Für Hunde und Katzen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Übertragung von MRSA von anthroozoonotischer Natur sein kann und der Mensch ein Reservoir für MRSA bei Haustieren darstellt. Für ESBL-E gilt der Kontakt zu Haustieren als ein Risikofaktor für eine Besiedelung des Menschen (IDELEVICH et al., 2016). SCHAUFLENER et al. (2016) untersuchten in Berlin ESBL produzierende *E. coli*-Isolate (ST410) von Wildvögeln (*Cygnus olor* und *Anser fabalis*), Menschen, Hundekot und einem Hund (insgesamt 10 Isolate) vergleichend auf ihre genetische Verwandtschaft. Durch Vollgenom-Analysen der Isolate wurde eine sehr hohe genetische Identität ermittelt. Die Ergebnisse lassen annehmen, dass multiresistente *E. coli*-Klone zwischen Vögeln, Menschen, anderen Tieren und der Umwelt übertragen werden können. Des Weiteren werden erhöhte Trägerraten von *Staphylococcus pseudintermedius* bei Hundebesitzern und Tierärzten (bis zu 8 %) als Hinweis für einen zoonotischen Transfer interpretiert, da *Staphylococcus pseudintermedius* bei Menschen nicht zu den Kommensalen zählt (DAMBORG et al., 2016).

Auch ESBL-E bei Nutztieren können ein Gesundheitsrisiko für den Menschen darstellen, da ABR auf mobilen Erbgutabschnitten über horizontalen Gentransfer mit pathogenen Erregern ausgetauscht werden können. Die genetische Verwandtschaft der ESBL bei Menschen, Schweinen und Broilern weist auf eine Zirkulation von Plasmiden bei Enterobakterien von Menschen und Tieren hin (SMET et al., 2009). Während ESBL/AmpC-Gene bei Bakterien von Landwirten, Schweinen und Broilern eine starke Ähnlichkeit aufweisen, sind Isolate der Allgemeinbevölkerung genetisch meist näher verwandt mit Klinikkeimen, Oberflächen- und Abwasserkeimen sowie Erregern von Wildvögeln (DORADO-GARCIA et al., 2018). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat 2015 und 2017 Mitteilungen über die Bedeutung von ABR bei Bakterien von Nutztieren und in Lebensmitteln für den Menschen veröffentlicht. Daraus geht hervor, dass von MRSA aus der Nutztierhaltung (livestock-associated) für die Allgemeinheit ein geringes Risiko ausgeht. Davon ausgenommen werden jedoch Menschen, die in häufigem Kontakt zu den Tieren stehen (z. B. Landwirt, Tierarzt). Von den in der Humanmedizin nachgewiesenen MRSA sind 95 % entweder krankenhauses- oder gemeinschaftsassoziert (community/hospital acquired) und etwa 5 % livestock-associated (BFR, 2015, 2017). ESBL/AmpC bildende Enterobacteriaceae, wie *E. coli*, *Klebsiella* und *Citrobacter* hingegen sind für eine Übertragung auf den Menschen von größerer Bedeutung, da sie auch als Transportmittel für ARG fungieren können. Quelle und Übertragungsweg resistenter Bakterien sind schwer nachvollziehbar, wenn Krankheitserreger und ARG verschiedene Ursprünge haben (BFR, 2015). Vor allem bei Puten- und Hähnchenfleisch aus dem Einzelhandel werden regelmäßig MRSA und ESBL-E nachgewiesen. Der Umgang mit rohem Geflügelfleisch gilt als eine Quelle für die Besiedelung des Menschen mit ESBL-E (IDELEVICH et al., 2016).

Bevölkerungsdichte und das Ausmaß an Kontakt zu Menschen beeinflussen das Auftreten von ABR bei Bakterien von Tieren. SKURNIK et al. (2006) haben fäkale *E. coli*-Isolate von Wildtieren ohne menschlichen Kontakt (Antarktis), von Wildtieren in kaum besiedelten Gegenden (Pyrenäen), von Wildtieren in dicht besiedelten Regionen (außerhalb von Paris), von Farmtieren in extensiver Haltung und von Begleittieren (Hunde) verglichen. Es wurde eine Zunahme an Resistenzen von absent bis hoch prävalent in Korrelation mit der Exposition zu Menschen festgestellt. Für MRSA konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß des

Kontaktes (gemessen in Arbeitsstunden) zwischen Landwirt, Angehörigen, Angestellten, Stallkatzen und Kälbern für die Übertragung resistenter Bakterien von Tieren auf Menschen ebenfalls eine Rolle spielt (DORADO-GARCIA et al., 2013).

Heutzutage ist durch den Import/Export von Tieren und Lebensmitteln sowie durch Reiseverkehr von Menschen und Tieren auch eine internationale Ausbreitung von multiresistenten Erregern (MRE) möglich. Beispielsweise wurde für die Prävalenz von ESBL-E bei Reisenden ein Anstieg von 6,8 % vor dem Urlaub auf 30,0 % nach der Rückkehr nach Deutschland festgestellt. Bei 8,6 % der Urlauber war die Besiedelung sechs Monate nach der Heimkehr noch persistent. Insbesondere Reisen nach Indien (73,3 %) und Südostasien (47,8 %) gelten als Risikofaktoren (LUBBERT et al., 2015). Bevölkerungsdichte, limitierte medizinische Versorgungsmöglichkeiten, mangelnde Hygiene und freier Zugang zu AB beeinflussen die Verbreitung von MRE. In Indien liegt die Prävalenz von ESBL bildenden *E. coli* in der Bevölkerung und in Lebensmitteln bei über 60,0 % (IDELEVICH et al., 2016).

## **7 Maßnahmen zur Reduktion von Antibiotikaresistenzen**

### **7.1 International**

Die Ausbreitung von ABR bei Bakterien stellt ein international anerkanntes Problem dar und muss durch geeignete Maßnahmen überwacht und verhindert werden. Die Dreiparteien-Kollaboration aus WHO, Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) koordiniert verschiedene Aktivitäten zur Durchführung globaler Aktionspläne. Durch den „One Health“ Ansatz soll ein gemeinsames Vorgehen ermöglicht werden, das die Wechselbeziehungen zwischen der Gesundheit von Menschen, Tieren, Lebensmitteln und der Umwelt berücksichtigt. Die WHO verabschiedete 2015 den Aktionsplan zur Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen mit dem Ziel, eine erfolgreiche Behandlung und Vermeidung von Infektionskrankheiten in Zukunft sicherstellen zu können. Die Ansätze hierfür bestehen darin, das Bewusstsein und Verständnis für ABR zu verbessern, die Überwachung und die Forschung zu unterstützen, das Auftreten von Infektionen zu reduzieren, die Anwendung von AB zu optimieren und durch Investitionen der Ausbreitung von ABR entgegenzuwirken (WHO, 2015).

Der Aktionsplan der FAO berücksichtigt die Bedürfnisse des Nahrungs- und Agrarsektors und hat die Ziele, das Bewusstsein für AMR zu stärken, das Monitoring für ABR und den Einsatz von AB zu ermöglichen sowie den rationalen Gebrauch von AB zu fördern (FAO, 2016). Die OIE-Strategie zu antimikrobiellen Resistenzen und dem umsichtigen Einsatz von AB hat 4 Hauptansatzpunkte: Bewusstsein und Verständnis zu verbessern, Wissen durch Überwachung und Forschung zu stärken, eine verantwortungsbewusste Regierungsführung zu unterstützen und zur Implementierung internationaler Standards zu ermutigen (OIE, 2016).

In Europa wurde ein strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von ABR bei Bakterien entwickelt. Er umfasst ein 7-Punkte-Programm, durch das die Koordination von Maßnahmen zur Eindämmung und Überwachung von ABR gestärkt, der rationale Umgang mit AB und die Überwachung des AB-Verbrauches gefördert, die Infektionskontrolle verbessert, die Ausbreitung von ABR in Veterinärmedizin und Landwirtschaft verhindert, die Forschung an neuen Arzneimitteln vorangetrieben und die Sensibilisierung für ABR sowie die Patientensicherheit verbessert werden sollen (WHO, 2011).

Der „EU One Health Action Plan against AMR“ basiert auf drei Säulen: die EU soll zu einer „Best Practice“ Region werden, Forschung, Entwicklung und Innovation sollen angekurbelt und eine globale Agenda gestaltet werden. Ziele sind, das Bewusstsein für AMR zu stärken, Überwachung und Monitoring zu fördern, die Koordination der Mitgliedsstaaten zu verbessern, AMR zu kontrollieren und zu vermeiden sowie die Rolle der Umwelt vermehrt zu berücksichtigen. Darüber hinaus soll die Forschung und Entwicklung von neuen Therapeutika, Vakzinen, Diagnostikmethoden und ökonomischen Modellen vorangetrieben werden (ANONYM, 2017c).

Monitoring und Überwachung von ABR wurden in der EU 2013 durch den Durchführungsbeschluss zur Überwachung und Meldung von ABR bei zoonotischen und kommensalen Bakterien gesetzlich verankert (2013/652/EU). Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) koordiniert ein Netzwerk zur Überwachung von ABR (EARS-Net), das auf klinischen Diagnostikdaten aus der Humanmedizin basiert. Beobachtet werden Resistenzen bei *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* und

*Enterococcus faecium*. Die European Food Safety Authority (EFSA) und das ECDC publizieren zudem gemeinsam Berichte über das Auftreten von ABR bei zoonotischen *Salmonella*- und *Campylobacter*-Isolaten von Menschen, Tieren und Lebensmitteln sowie *E. coli* und MRSA von Tieren und Lebensmitteln. Außerdem informieren ECDC und EFSA gemeinsam mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) über den AB-Verbrauch und das Auftreten von ABR bei Bakterien von Menschen und lebensmittelliefernden Tieren (ECDC, 2017; ECDC et al., 2017; EFSA und ECDC, 2018).

## 7.2 Deutschland

Die Bundesregierung hat 2015 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) verfasst. Die Ziele sind die Stärkung des „One Health“ Ansatzes, die frühzeitige Erkennung von Resistenzentwicklungen, der Erhalt der Wirksamkeit von AB, die Verbesserung der Infektionskontrolle durch Hygiene und Diagnostik, das Stärken von Bewusstsein und Kompetenzen sowie die Unterstützung von Forschung und Entwicklung (ANONYM, 2015).

Im Rahmen der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen werden Projekte und Maßnahmen an der Schnittstelle von Human- und Veterinärmedizin gefördert. Für die Erfassung und Auswertung von Resistenzdaten in der Humanmedizin wurde das Antibiotika Resistenz Surveillance System (ARS) am Robert Koch-Institut (RKI) zur Verfügung gestellt, das für eine internationale Bewertung mit dem EARS-Net kooperiert. Darüber hinaus sind in der Humanmedizin weitere Surveillance-Systeme etabliert, wie das Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS). In der Veterinärmedizin werden Resistenzdaten lebensmittelliefernder Tiere gemäß der Richtlinie 2003/99/EG zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern und der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift über die Erfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) durch das BfR erfasst und von BVL und EFSA veröffentlicht. Für tierpathogene Erreger wurde das Programm GERM-Vet durch das BVL eingeführt, bei dem seit 2007 teilweise auch Daten von Begleittieren (Hund, Katze, Pferd) erfasst und ausgewertet werden (ANONYM, 2017a). Eine Zusammenstellung der Resistenzdaten sowie des AB-Verbrauches in Human- und Veterinärmedizin wird regelmäßig im GERMAP Bericht des BVL veröffentlicht (zuletzt 2015) (ANONYM, 2015).

Seit 2011 verpflichtet in der Humanmedizin die Änderung des Infektionsschutzgesetzes die Länder zur Erlassung von Krankenhaushygieneverordnungen, die Maßnahmen zur Verhütung, Erfassung und Bekämpfung von resistenten Krankheitserregern beinhalten. Nach Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sollen Risikopatienten vor der Aufnahme in Kliniken auf MRE untersucht und bis zu einem Ausschluss isoliert werden (ANONYM, 2015).

In der Veterinärmedizin wird der Einsatz von AB durch die 16. AMG-Novelle, die Antibiotikaleitlinien der Bundestierärztekammer (BTK) und die Neufassung der Tierärztlichen Hausapothekenverordnung geregelt. Das 16. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes trat 2014 in Kraft und hat die Minimierung des AB-Einsatzes bei Masttieren zum Ziel. Seitdem wird die Therapiehäufigkeit mit Kennzahlen zentral erfasst und kontrolliert. Tierhalter müssen die Kennzahlen mit bundesweiten Daten vergleichen und bei einem Überschreiten handeln, ihren Tierarzt konsultieren und Maßnahmenpläne erstellen (ANONYM, 2015). Die Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln wurden erstmals 2000 veröffentlicht und zuletzt 2015 überarbeitet und über das Deutsche Tierärzteblatt an die Tierärzteschaft versandt. Sie enthalten unter anderem Empfehlungen dazu, wann eine AB-Therapie gerechtfertigt ist, wie ein passender Wirkstoff ausgewählt wird, wie lange eine Behandlung erfolgen sollte und welche Nachweise zu führen sind. Beispielsweise soll ein AB nur dann angewandt werden, wenn eine bakterielle Infektion belegt wurde und von der Empfindlichkeit des Erregers ausgegangen werden kann. Weiterhin sind Resistenzentwicklungen im Rahmen des Meldesystems für Nebenwirkungen von Arzneimitteln mitzuteilen (BTK, 2015). Die Neufassung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) erschien 2018. Sie schreibt unter anderem Umwidmungsverbote für Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten und vierten Generation vor, falls kein Therapienotstand vorliegt, verpflichtet in bestimmten Fällen zur Erstellung von Antibiogrammen, regelt die Probennahme, Erregerisolierung und Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien und beschreibt die Nachweispflichten des Tierarztes (ANONYM, 2018d).

Die Stärkung von Bewusstsein und Kompetenzen für ABR soll durch die Verbreitung von Informationsmaterial, die Lehre sowie Weiterbildungen und Schulungen erreicht werden. Es sollen nicht nur Angehörige von Gesundheitsberufen, sondern auch Patienten und deren Angehörige sowie Verbraucher und Tierhalter über ABR und den umsichtigen Umgang mit AB informiert werden (ANONYM, 2015).

Bei der Unterstützung von Forschung und Entwicklung soll zukünftig besonders die Entwicklung neuer Antiinfektiva gefördert werden. Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und die Wissenschaftsakademien der G7-Staaten (Deutschland, Italien, Frankreich, Japan, Kanada, das Vereinigte Königreich und die Vereinigten Staaten) haben 2015 eine Stellungnahme zu Infektionskrankheiten und AMR veröffentlicht. Unter anderem wird darin der Forschungs- und Entwicklungsbedarf für neue AB, Vakzinen und Diagnostika hervorgehoben (ANONYM, 2015).

Auf Bundeslandebene wurde in Bayern ein Aktionsplan gegen ABR verabschiedet. Die Netzwerke der Landesarbeitsgemeinschaft Multiresistente Erreger (LARE) und der Arbeitsgemeinschaft Resistente Erreger in der Veterinärmedizin (ARE-Vet) sind Unterorganisationen des Bayerischen Aktionsbündnisses gegen Antibiotikaresistenz (BAKT). Für die Vernetzung der verschiedenen Fachdisziplinen agiert die ARE-Vet als Pendant zur humanmedizinischen LARE als ein Austausch- und Abstimmungsforum für Maßnahmen gegen ABR (ANONYM, 2018a).

## 8 Vorkommen von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien von Vögeln

Wildlebende und domestizierte Vögel können ein Reservoir für AB-resistente Bakterien darstellen (COLE et al., 2005). Über Geflügelfleisch und Eier können resistente Erreger in die Lebensmittelproduktion eingehen, dazu gehören unter anderem *Salmonella*, *Campylobacter* und *E. coli* (MUND et al., 2016). Im Folgenden wird auf das Vorkommen von ABR bei Bakterien von Wildvögeln, Wirtschaftsgeflügel sowie Zier-, Zoo- und Beizvögeln eingegangen.

### 8.1 Wildvögel

Wildvögel, insbesondere Zugvögel, können resistente Keime über direkten oder indirekten Kontakt zu anderen Tieren und zu Menschen erwerben und über weite Strecken zwischen verschiedenen Umweltkompartimenten verteilen. Wildvögel können als Bioindikatoren für ABR in ihrer Umwelt dienen, da sie in der Regel nicht mit AB behandelt werden (GUENTHER et al., 2010). Über ihre Ausscheidungen können insbesondere resistente Enterobacteriaceae in die Umwelt gelangen (ALLEN et al., 2010).

COLE et al. (2005) untersuchten *E. coli*-Isolate von Wildgänsen (*Branta canadensis*) in den USA auf ABR und stellten fest, dass bei Bakterien von Wildgänsen, die in Kontakt zu Nutztieren (Schweine) bzw. deren Ausscheidungen standen, häufiger Resistenzen (72 %) festzustellen waren als bei Tieren, die sich nicht in der Nähe von Farmen aufhielten (19 %). Die nachgewiesenen Resistenzmuster bei Bakterien von Vögeln, die Kontakt zu Schweineexkrementen hatten, entsprachen den nationalen Monitoring-Ergebnissen für *E. coli* von Schweinen.

Bei Schmutzgeiern (*Neophron percnopterus*), die in Indien überwintern und sich dort an Rinderkadavern ernähren, wurde eine Veränderung des Resistoms während der Überwinterung und zwischen verschiedenen Winterperioden beobachtet. Während zu Beginn der Überwinterung eine hohe Diversität an Resistenzmustern bei *E. coli* vorlag, wurde gegen Ende eine Homogenisierung beobachtet. Bei 72 % der *E. coli*-Isolate wurden multiple Resistenzen nachgewiesen. Eine zeitliche Variabilität wurde vor allem bei Resistenzen gegen Cephalexin, Cefepim und Erythromycin beobachtet. Die Ergebnisse

verdeutlichen, dass nachgewiesene Resistenzen eine Momentaufnahme darstellen, geografische Begebenheiten einen großen Einfluss auf Resistome haben und Tieransammlungen, wie in diesem Fall Kadaverablageplätze, an denen sich migrierende Geier versammeln, Schmelztiegel für ABR darstellen können (SHARMA et al., 2018).

Untersuchungen von Vögeln in Habitaten ohne menschlichen Einfluss zeigen eine weltweite Verbreitung von ABR. Bei *E. coli*-Isolaten von Wildvögeln (*Larus hyperboreus/glaucoides/vegae*, *Calidris mauri*, *Chen canagica*, *Branta bernicla*) in der Antarktis wurden Resistenzen gegenüber 14 von 17 verschiedenen überprüften antibiotischen Wirkstoffen nachgewiesen. Bei 8,0 % der untersuchten Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem AB festgestellt. Am häufigsten traten Resistenzen gegen Ampicillin, Tetracyclin, Trimethoprim und Sulfonamide auf (SJÖLUND et al., 2008). SANTOS et al. (2013) untersuchten Bakterienisolate von Wildvögeln (Passeriformes, Galliformes und Charadriiformes) im Archipel der Azoreninseln. Es wurden unter anderem 59 *Enterococcus faecalis*-Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen AB überprüft. Am häufigsten wurden Resistenzen gegenüber Tetracyclin (32,2 %), Ciprofloxacin (15,3 %) und Erythromycin (15,3 %) nachgewiesen. Ein Isolat erwies sich als resistent gegen Vancomycin.

BORGESBERALDO et al. (2017) untersuchten in Brasilien *E. coli*-Isolate von verschiedenen Wildvögeln, die zur Behandlung in eine Tierklinik gebracht wurden, auf Pathogenität und ABR. Es wurden bei 47,4 % der Isolate Multiresistenzen nachgewiesen. Hohe Resistenzraten wurden für Tetracyclin (52,6 %), Nalidixinsäure (52,6 %), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (36,8 %), Kanamycin (36,8 %), Ciprofloxacin (31,6 %), Amikacin (26,3 %), Nitrofurantoin (26,3 %), Ampicillin (21,0 %), Cefoxitin (21,0 %), Gentamicin (21,0 %) und Norfloxacin (21,0 %) ermittelt.

In Deutschland wurden resistente *E. coli*-Isolate und ESBL bei verschiedenen Wildvögeln unter anderem durch GUENTHER et al. (2010) und GERHOFER (2015) beschrieben. In beiden Studien wurden bei 17,1 % der Isolate Resistenzen gegen mindestens einen Wirkstoff ermittelt. Am häufigsten traten Resistenzen gegen Sulfonamide, auch in Kombination mit Trimethoprim, Ampicillin, Tetracyclin und Streptomycin auf. GERHOFER (2015) wies Resistenzraten von

11,9 % für Trimethoprim-Sulfamethoxazol, 7,3 % für Ampicillin und 6,7 % für Doxycyclin nach und detektierte bei 3,1 % der Isolate Multiresistenzen. In einer weiteren Studie wiesen GUENTHER et al. (2012) bei 13,8 % von 65 *E. coli*-Isolaten von verschiedenen Raubvögeln ESBL-Produktion nach.

## 8.2 Wirtschaftsgeflügel

Für Deutschland veröffentlicht das BVL regelmäßig eine Zusammenstellung über den AB-Verbrauch und die Verbreitung von ABR in der Human- und Veterinärmedizin (GERMAP), in der auch auf die Resistenzsituation bei Bakterien von Hühnern und Puten eingegangen wird. In dem 2015 veröffentlichten Bericht stammten die Daten für Resistenzen bei *E. coli*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas* spp. aus dem GERM-Vet Monitoring-Programm von 2013. Die Ergebnisse der Resistenz-Monitoring Studien GERM-Vet 2014 und 2015 wurden 2017 veröffentlicht. Außerdem werden die Ergebnisse der Empfindlichkeitsbestimmungen im Rahmen des Zoonosemonitorings (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) des BfR durch das BVL publiziert und das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) veröffentlichte 2018 einen Lagebericht der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz (BfR, BVL, BMEL). Die ermittelten Daten können allerdings die Resistenzsituation geflügelpathogener Bakterien in Deutschland nicht vollständig wiedergeben, da die Anzahl der überprüften Isolate hierfür zu gering und die regionale Verteilung nicht gleichmäßig war (ANONYM, 2016).

Die Resistenzraten, die für Bakterienisolate im Rahmen des GERM-Vet Monitorings durch das BVL ausgewertet werden, stammen von Erregern aus erkrankten Tieren. Die Bewertung der MHKs erfolgt auf Grundlage der Grenzwerte des CLSI. Wenn durch das CLSI keine entsprechenden Grenzwerte geführt werden, wurde die MHK90 angegeben. Die MHK90 beschreibt die minimale Hemmkonzentration, durch die mindestens 90 % der Bakterienisolate am Wachstum gehindert werden (ANONYM, 2018b).

Die Resistenzdaten von *E. coli* konnten aufgrund einer ausreichenden Probenzahl in Abhängigkeit von der Nutzungsform der Vögel ausgewertet werden. Bei einem Vergleich der Daten von Puten, Broilern und Legehennen wurden die höchsten Resistenzraten bei *E. coli*-Isolaten von Puten und die niedrigsten bei Isolaten von Legehennen festgestellt. Für Geflügel-Isolate wurden insgesamt höhere Resistenzraten als für Isolate anderer Tiere ermittelt (ANONYM, 2016).

Bei *E. coli*-Isolaten von an einer Septikämie erkrankten Broilern wurden die höchsten Resistenzraten für Ampicillin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetracyclin erfasst. Für Ampicillin lag die Resistenzrate 2006/2007 bei über 60 % und sank 2015 auf 33 %, für Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetracyclin wurden seit 2006/2007 (ca. 40 %) uneinheitliche Raten ermittelt. Aktuell (2016) liegen die Resistenzraten unter 20 %. Für Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurde ein Rückgang der Resistenzrate seit 2014 und für Tetracyclin seit der bislang niedrigsten Rate 2015 (17 %) wieder ein leichter Anstieg vermerkt. Gegen die weiteren geprüften Wirkstoffe wurden 2015 bei unter 10 % der Isolate Resistenzen nachgewiesen (ANONYM, 2017a, 2018b). Bei Isolaten von Jung- und Legehennen mit *E. coli*-Septikämie wurden 2015 Resistenzraten von über 10 % für Ampicillin (16 %) und Tetracyclin (15 %) ermittelt (ANONYM, 2017a). Bei *E. coli*-Isolaten von Mastputen (Septikämie oder respiratorische Erkrankungen) wurden 2016 tendenziell niedrigere Resistenzraten als in den ersten Untersuchungsjahren (2006/2007) beobachtet. Für Ampicillin (ca. 44 %), Tetracyclin (ca. 25 %) und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (ca. 14 %) wurde 2016 im Vergleich zu 2015 ein Anstieg der Resistenzraten ermittelt (ANONYM, 2018b).

Bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten von Geflügel (div. Indikationen) wurden 2015 hohe Resistenzraten für Penicillin (55 %), Tetracyclin (55 %) und Erythromycin (48 %) erfasst. Die Resistenzraten für andere getestete Wirkstoffe lagen unter 10 %. Insgesamt wurde ein Rückgang der Resistenzraten im Vergleich zu den Vorjahren verzeichnet (ANONYM, 2017a).

Bei *Pseudomonas*-Isolaten von Geflügel (Septikämie oder respiratorische Erkrankungen) wurden 2014 die höchsten MHK90-Werte für  $\beta$ -Laktam-AB und Tetracycline ( $> 64$  mg/L bzw. 64 mg/L) ermittelt (ANONYM, 2017a). Aufgrund von hohen MHK90 Werten muss gegenüber Penicillin, Ampicillin, Tiamulin, Tilimicosin und Tulathromycin mit Unempfindlichkeit gerechnet werden. Die Ergebnisse zeigen, dass Therapieoptionen für *Pseudomonas*-Infektionen bei Wirtschaftsgeflügel eingeschränkt sind (ANONYM, 2016, 2017a).

Die Resistenzraten, die durch das BfR für Bakterienisolate im Rahmen des Monitorings von Zoonoseerregern und kommensalen Bakterien aus der Lebensmittelkette ermittelt werden, stammen von gesunden Tieren sowie aus Lebensmitteln. Die MHK-Werte werden nach den epidemiologischen „cut-off-Werten“ (ECOFFs) des EUCAST bewertet. Die ECOFFs ermöglichen eine Unterscheidung zwischen Wildtyp- und Nicht-Wildtyppopulationen von Bakterien. Es wird angenommen, dass Nicht-Wildtyppopulationen bereits Resistenzen erworben haben (ANONYM, 2018b).

Bei der Untersuchung von kommensalen *E. coli*-Isolaten aus Kotproben von Broilern aus konventioneller Haltung wurden 2016 die höchsten Resistenzraten für Ampicillin (70,4 %), Sulfonamide (59,1 %), Trimethoprim (52,5 %), Ciprofloxacin (44,5 %), Nalidixinsäure (41,5 %) und Tetracyclin (40,2 %) ermittelt. Bei der Untersuchung von Isolaten aus Kotproben von Broilern aus ökologischer Haltung wurden Resistenzraten über 10,0 % nur für Ampicillin (22,6 %) ermittelt. Insgesamt wiesen die *E. coli*-Isolate von Broilern mit der Ausnahme von Colistin (8,3 %) niedrigere Resistenzraten auf als in den Jahren 2011 bis 2014. Bei kommensalen *E. coli*-Isolaten aus Kotproben von Mastputen wurden 2016 die höchsten Resistenzraten für Ampicillin (58,4 %), Tetracyclin (42,2 %), Ciprofloxacin (39,3 %), Sulfonamide (36,4 %), Nalidixinsäure (26,0 %) und Trimethoprim (22,5 %) ermittelt. Seit 2014 konnte mit Ausnahme von Ceftazidim (1,7 %) und Gentamicin (9,8 %) ein Rückgang der Resistenzraten beobachtet werden (ANONYM, 2017b, 2018b).

Die nationalen Referenzlabore für Salmonellen und ABR am BfR stellten in Untersuchungen zwischen 2000 und 2009 fest, dass Resistenzen gegen Fluorochinolone insbesondere bei *Salmonella*, *Campylobacter* und *E. coli* aus Geflügelfleisch nachzuweisen waren. *Salmonella* Paratyphi und *Salmonella* Virchow von Hühnern und aus Hühnerfleisch sowie

*Salmonella* Saintpaul von Puten und aus Putenfleisch wiesen zu 60,0 % bis 85,0 % Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen auf. Bei *Salmonella* Typhimurium-Isolaten von Hühnern wurde die höchste Resistenzrate für Sulfonamide ermittelt (62,3 %). Für Aminopenicilline, Tetracycline und Aminoglykoside wurden Resistenzraten zwischen 20,0 % und 40,0 % nachgewiesen (SCHROETER et al., 2010).

### 8.3 Zier-, Zoo- und Beizvögel

Zu ABR bei Bakterien von Vögeln, die als Begleittiere, in zoologischen Gärten oder als falknerisch gehaltene Greifvögel (Beizvögel) gehalten werden, existieren bisher nur wenige Untersuchungen. Zier-, Zoo- und Beizvögel könnten als Reservoir für resistente Bakterien, darunter Pathogene fungieren und eine Weiterverbreitung von Resistenzen ist auch international, über den Handel mit den Tieren sowie Arterhaltungsprogramme und den Austausch zoologischer Gärten, denkbar.

Die ersten Untersuchungen zu ABR bei Bakterien von Ziervögeln wurden Anfang der 1980er Jahre veröffentlicht und stammen aus Japan. NAKAMURA et al. (1980) überprüften *E. coli*-Isolate von importierten Ziervögeln (Wildfängen) auf Resistenzen. Es wurden 309 Isolate von Mynahs, Aras, Finken, Prachtfinken, Papageien und Flamingos untersucht. Insgesamt 75,1 % der Isolate wiesen Resistenzen gegenüber mindestens einem Wirkstoff auf und 63,8 % der resistenten Stämme waren Träger von konjugativen Plasmiden. Am häufigsten traten Resistenzen gegen Tetracyclin (70,6 %), Streptomycin (50,8 %) und Sulfonamide (42,1 %) auf. Für Ampicillin wurde eine Resistenzrate von 21,2 % ermittelt. Die nachgewiesenen Resistenzmuster variierten von Einfach- bis Sechsfach-resistenzen. Die Autoren vermuteten, dass das Auftreten von ABR in Zusammenhang mit einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei Importvögeln stand und suggerierten schon damals, dass Ziervögel aufgrund des engen Kontaktes zu ihren Haltern ein Reservoir für ABR bei Bakterien von Menschen darstellen könnten.

Aktuell wurden in Italien Untersuchungen zu ABR bei Bakterien von Ziervögeln durchgeführt. GIACOPELLO et al. (2015) untersuchten gramnegative Bakterien aus erkrankten Kanarienvögeln (*Serinus canaria domestica*) von Züchtern in Sizilien auf ABR. Es wurden 80 Enterobacteriaceae-Isolate, 7 *Pseudomonas*-

Isolate und 1 *Pasteurella*-Isolat mittels Agardiffusionstest auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Wirkstoffen überprüft. Bei den Enterobacteriaceae-Isolaten wurden für alle untersuchten Wirkstoffe Resistenzraten von über 20,0 % ermittelt. Es traten häufig Resistenzen gegen Ampicillin (96,2 %), Amoxicillin-Clavulansäure (91,2 %), Tetracycline (87,5 %), Kanamycin (51,2 %), Neomycin (51,2 %), Tobramycin (50 %) Ceftazidim (46,2 %), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (46,2 %) und Gentamicin (43,7 %) auf. Bei den untersuchten *Pseudomonas* spp. wurden hohe Resistenzraten für alle überprüften AB ermittelt. Die niedrigsten Resistenzraten (28,6 %) wurden für Colistin, Marbofloxacin, Netilmicin und Tobramycin berechnet. Die Autoren vermuteten, dass die nachgewiesenen Resistenzen durch einen unkontrollierten Einsatz von AB durch die Züchter beeinflusst waren. DI FRANCESCO et al. (2018) untersuchten Bakterienisolate von Kanarienvögeln mit Reproduktionsstörungen auf ABR. Für Staphylokokken (23 Isolate) wurden Resistenzraten von 60,9 % für Amoxicillin, 39,1 % für Tetracyclin, 26,1 % für Spiramycin, 26,1 % für Tylosin und 21,7 % für Erythromycin ermittelt. Bei *E. coli*-Isolaten (17) wurden häufig Resistenzen gegen Amoxicillin (76,5 %), Colistin (47,1 %), Tetracyclin (41,2 %) und Neomycin (35,5 %) nachgewiesen und bei *Pseudomonas* spp. (10) gegen Colistin (50,0 %), Enrofloxacin (50,0 %) und Neomycin (30,0 %).

In den USA wurden 22 Salmonellen-Isolate von verschiedenen Vogelspezies, darunter Begleittiere, auf ihre Empfindlichkeit gegenüber AB untersucht. Die meisten Isolate (15) waren sensibel gegenüber allen überprüften Wirkstoffen. Resistenzen traten vorrangig gegen Sulfonamide (31,8 %) sowie Streptomycin, Ampicillin und Tetracyclin (jeweils 18,2 %) auf. Bei 4 *Salmonella* Typhimurium var. Copenhagen-Isolaten wurden Multiresistenzen nachgewiesen. (HUDSON et al., 2000).

Bei Bakterien von Ziervögeln wurden in den letzten Jahren auch Carbapenemase und ESBL produzierende Bakterien nachgewiesen. YOUSFI et al. (2018) untersuchten Begleittiere (Hunde, Katzen, Pferde und Vögel) in Algerien auf Carbapenemase produzierende Enterobacteriaceae (CPE) und beschrieben zum ersten Mal einen Nachweis bei Pferden und Ziervögeln. Bei zwei von insgesamt 119 beprobten Ziervögeln wurden Carbapenemase bildende *Enterobacter cloacae*-Isolate (OXA 48) detektiert. Die Isolate waren resistent

gegen Ertapenem, Amoxicillin-Clavulansäure, Ticarcillin, Piperacillin-Tazobactam und Fluorchinolone (qnr-vermittelt). Bei den Carbapenemase bildenden *Enterobacter cloacae*-Isolaten von Vögeln, Pferden und Hunden aus verschiedenen Regionen wurde das gleiche genetische Profil (RAPD-Bandenmuster) nachgewiesen. In einer Studie aus Brasilien wurde der Nachweis eines Carbapenemase produzierenden (*bla*<sub>OXA-58</sub>) *Acinetobacter seifertii*-Isolates (ABC-Komplex) von einem Schwarzhalschwanz (*cygnus melancoryphus*) aus einem Zoo beschrieben, das genetisch identisch zu klinischen Isolaten aus der Humanmedizin war (NARCISO et al., 2017). In der Türkei wurden *E. coli*-Isolate von 150 Ziervögeln aus Zoohandlungen auf ESBL-Produktion und Biofilmbildung untersucht. Es wurden ESBL bildende Isolate bei einem Zebrafinken (*Taeniopygia guttata*) und drei Wellensittichen (*Melopsittacus undulatus*) nachgewiesen. Die Isolate waren alle in der Lage *in vitro* Biofilme zu bilden (YILMAZ und GUVENSEN, 2016). Auch SAKİN et al. (2018) wiesen in der Türkei ESBL produzierende *E. coli*-Isolate bei Ziervögeln (*Melopsittacus undulatus*, *Serinus canaria*, *Fringilla coelebs*) nach, hier bei 4,3 % der untersuchten Proben (139).

In Brasilien wurden Bakterienisolate von Vögeln, die aus dem illegalen Wildtierhandel beschlagnahmt wurden, mittels Agardiffusionstest auf ABR untersucht. LOPES et al. (2015) überprüften Enterobacteriaceae-Isolate (164) von Psittaciformes auf Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen. Es waren 95,1 % der Isolate resistent gegenüber mindestens einem AB und 57,9 % multiresistent. Bei 78 *E. coli*-Isolaten wurden hohe Resistenzraten für Ampicillin (52,6 %), Tetracyclin (48,7 %), Streptomycin (37,2 %), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (30,8 %) und Sulfonamide (28,2 %) ermittelt. Auch die 20 untersuchten *Enterobacter cloacae*-Isolate wiesen häufig Resistenzen gegen Streptomycin (70,8 %), Sulfonamide (50,0 %) und Tetracyclin (20,8 %) auf. Isolate, die nach dem CLSI als intermediär zu beurteilen sind, wurden den resistenten Isolaten zugeordnet. DAVIES et al. (2016) untersuchten 32 *Klebsiella pneumoniae*-Isolate von Psittaciformes und Passeriformes auf ABR. Alle Isolate waren resistent gegenüber mindestens einem Wirkstoff und 25,0 % waren multiresistent. Es wurden Resistenzraten von 28,0 % für Sulfonamide, 22,0 % für Tetracyclin, 18,7 % für Trimethoprim-Sulfamethoxazol und 12,5 % für Enrofloxacin und Amoxicillin-Clavulansäure ermittelt.

In Deutschland wurden Ende der 1990er Jahre 846 klinische Bakterienisolate verschiedener Vogelspezies, darunter Zier-, Zoo- und Beizvögel mittels Agardiffusionstest auf ABR untersucht. Staphylokokken waren häufig resistent gegen Doxycyclin (41,0 %) und Erythromycin (30,8 %). Bei Streptokokken wurden Resistenzraten von 51,8 % für Doxycyclin und 15,0 % für Enrofloxacin ermittelt. *E. coli* und *Salmonella* spp. waren häufig resistent gegen Doxycyclin (57,6 % bzw. 39,1 %) und Amoxicillin (63,3 % bzw. 10,4 %) und auch bei Klebsiellen (47,4 %) und Aeromonaden (21,9 %) wurden hohe Resistenzraten für Doxycyclin ermittelt (RAVELHOFER-ROTHENEDER, 1999).

Bisher ist wenig bekannt über ABR bei Bakterienstämmen von Zoovögeln. UMAR et al. (2018) untersuchten in Indonesien 61 vogelpathogene *E. coli*-Stämme (APEC) von Zoovögeln. Bei 59,1 % der Isolate wurden Resistenzen gegen mindestens ein AB nachgewiesen und 26,2 % waren multiresistent. Es wurden Resistenzraten von 42,6 % für Tetracyclin, 24,5 % für Sulfonamide, 22,9 % für Ampicillin, 19,6 % für Gentamicin und 16,3 % für Streptomycin ermittelt. Auch GOPEE et al. (2000) untersuchten in Trinidad *E. coli*-Isolate von Zoovögeln mittels Agardiffusionstest auf ABR. Alle 105 untersuchten Isolate waren resistent gegen mindestens einen getesteten Wirkstoff. Es wurden hohe Resistenzraten für Ampicillin (66,7 %), Tetracyclin (57,1 %), Streptomycin (33,3 %) und Neomycin (27,6 %) ermittelt. Durch FREITAS et al. (2018) wurden Enterokokken-Isolate von Blaustirnamazonen (*amazona aestiva*) aus einem Zoo und einer Wildtierauffangstation in Rio de Janeiro auf ABR untersucht. Von insgesamt 231 Isolaten waren 58,9 % resistent gegenüber mindestens ein AB und 48,0 % multiresistent. Von 40 *Enterococcus faecalis*-Isolaten waren 34,3 % multiresistent und es wurden Resistenzraten von 17,5 % für Erythromycin, 15,0 % für Norfloxacin und 12,5 % für Tetracyclin ermittelt. Bei keinem der *Enterococcus faecalis*-Isolate wurde eine Resistenz gegen Enrofloxacin nachgewiesen.

SALA et al. (2016) untersuchten Bakterienisolate gesunder Raubvögel (Accipitriformes, Falconiformes und Strigiformes) aus einem italienischen Zoo und wiesen bei allen Isolaten Multiresistenzen nach. Der Begriff multiresistent wurde nicht näher definiert. Mittels Agardiffusionstest wurden 14 *E. coli*-, 7 *Klebsiella pneumoniae*- und 6 *Staphylococcus*-Isolate auf ABR untersucht. Bei *E. coli* wurden hohe Resistenzraten für Kanamycin (93,0 %), Amikacin (86,0 %), Trimethoprim-Sulfonamide (79,0 %), Doxycyclin (71,0 %), Amoxicillin-Clavulansäure, Tetracyclin und Enrofloxacin (jeweils 64,0 %), Ampicillin (57,0 %), und Marbofloxacin (43,0 %) ermittelt.

In den Vereinigten Arabischen Emiraten wurden durch BAILEY et al. (1998) Ende der 1990er Jahre klinische Bakterienisolate von Bussarden (*Chlamydotis undulata*, *Ardeotis kori*, *Neotis heuglinii*, *Eupodotis senegalensis*, *Eupodotis ruficrista*), die unter menschlicher Obhut lebten, auf ABR untersucht. Bei *E. coli* (65 Isolate) wurden hohe Resistenzraten für Amoxicillin (69,0 %), Tetracyclin (66,7 %), Sulfonamide (43,3 %), Amoxicillin-Clavulansäure (39,0 %) und Enrofloxacin (30,0 %) ermittelt. *Klebsiella* spp. (21 Isolate) und *Enterobacter* spp. (8 Isolate) waren häufig resistent gegen Sulfonamide (50,0 % bzw. 60,0 %) und für Tetracyclin wurde bei *Klebsiella*-Isolaten eine Resistenzrate von 35,0 % ermittelt. Bei Salmonellen (11 Isolate) wurden häufig Resistenzen gegen Sulfonamide (80,0 %), Tetracyclin (22,2 %) und Amoxicillin (18,0 %) nachgewiesen. Bei Pseudomonaden (43 Isolate) wurden Resistenzraten von 71,4 % für Sulfonamide und 19,0 % für Enrofloxacin ermittelt. Staphylokokken (43 Isolate) und Streptokokken (14 Isolate) waren häufig resistent gegen Amoxicillin (24,0 % bzw. 25,0 %), Sulfonamide (50,0 % bzw. 75,0 %) und Tetracyclin (15,4 % bzw. 23,1 %). Penicillin-Empfindlichkeit wurde nur bei Staphylokokken-Isolaten überprüft, davon waren 38,5 % resistent. Die Autoren vermuteten, dass die hohen ermittelten Resistenzraten für Amoxicillin, Tetracyclin, Sulfonamide und Enrofloxacin auf eine Behandlung der Vögel mit diesen Wirkstoffen vor der Probennahme zurückzuführen waren.

### **III MATERIAL UND METHODEN**

#### **1 Probenaufkommen**

In die vorliegende Arbeit einbezogen wurden auf Artebene differenzierte, schnellwachsende, aeroben Bakterien, die zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2016 isoliert und phänotypisch auf ABR überprüft wurden. Die Proben stammten von Ziervögeln, die als Begleittiere gehalten wurden, Vögeln, die in zoologischen Gärten lebten sowie falknerisch gehaltenen Greifvögeln (Beizvögeln). Alle Bakterienisolate stammten aus der Routinediagnostik des bakteriologischen Labors der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische der LMU München.

Das Probenmaterial setzte sich aus Kot-, Tupfer- und Organproben zusammen. Es stammte von Vögeln, die stationär oder ambulant an der Klinik untersucht wurden, Einsendungen von Vogelhaltern, Tierarztpraxen oder Kliniken, zoologischen Gärten und Tierheimen sowie von Vögeln, die in der klinikeigenen Sektion pathologisch-anatomisch untersucht wurden.

Probennahme und mikrobiologische Untersuchung erfolgten aufgrund unterschiedlicher klinischer Symptomatik oder pathologisch-anatomischer Befunde zur Abklärung einer möglichen bakteriellen Infektion bzw. einer Dysbakterie. Die Organproben aus der Sektion wurden unter sterilen Bedingungen entnommen und in der Klinik erfolgte die Probenentnahme mit sterilen Tupfern.

## 2 Anzucht und Differenzierung der Bakterien

Nach der Ankunft und Erfassung der Proben in dem bakteriologischen Labor der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische wurde das Material unter sterilen Bedingungen an einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank (LaminAir HB2472, Hereus Instruments, Hanau) auf industriell gefertigte Nährböden aufgebracht. Dafür wurde das Probenmaterial mit sterilen Stäbchentupfern aufgetragen und mittels Drei-Ösen-Ausstrich (Impfösen, stainless steel, Durchmesser 0,6 mm) verdünnt. Standardmäßig wurden für die Anzucht jeweils ein Columbia-Agar mit Schafblut (COL, PB5039, Oxoid GmbH, Wesel), ein Columbia-Agar mit Colistin und Nalidixinsäure als Selektivnährboden für grampositive Kokken (CNA, PB5049A, Oxoid) sowie ein Eosin-Methylenblau-Agar als Selektivnährboden für Enterobacteriaceae (EMB, PO5045A, Oxoid) verwendet. Die beimpften Agarplatten wurden dann über Nacht (18 - 24 Stunden) bei 37 °C unter aeroben Bedingungen in einem Brutschrank (Memmert Typ BM600, Schwabach) inkubiert. Falls nach 24 Stunden visuell kein Bakterienwachstum zu erkennen war, wurde eine weitere Inkubation für 24 Stunden unter denselben Bedingungen vorgenommen.

Anschließend wurde eine Auswertung der Platten mittels semiquantitativer Beurteilung des Wachstums phänotypisch unterschiedlicher Bakterienkolonien vorgenommen. Einteilung und Dokumentation erfolgten mittels visueller Attribute und mit (+) (vereinzelt, wenige Einzelkolonien im ersten Ausstrich), + (geringgradig, Wachstum nur im ersten Ausstrich), ++ (mittelgradig, Wachstum auch im zweiten Ausstrich) und +++ (hochgradig, Wachstum im gesamten Verdünnungsausstrich). Von den verschiedenen Kolonietypen wurden ab einer Menge von + mit sterilen Ösen (Impfösen, stainless steel, Durchmesser 0,6 mm) reine Subkulturen auf Columbia-Schafblut-Agar angefertigt und über Nacht bei 37 °C inkubiert.

Eine erste Einordnung der Bakterienkulturen erfolgte anhand von Form, Oberfläche, Farbe, Hämolyse und Geruch. Die verschiedenen Bakterienisolate wurden dann mittels Gramfärbung angefärbt und unter dem Mikroskop (Laborlux 5, Leitz) beurteilt. Hierfür wurde Material einer Bakterienkolonie mit 0,9 %igem Natriumchlorid (NaCl) auf einem Objektträger vermischt und ausgestrichen, getrocknet und über der offenen Flamme eines Bunsenbrenners (Gasprofi 2 SCS, WLD-TEC, Ahrenshausen) hitzefixiert. Darauf wurde der fixierte Objektträger

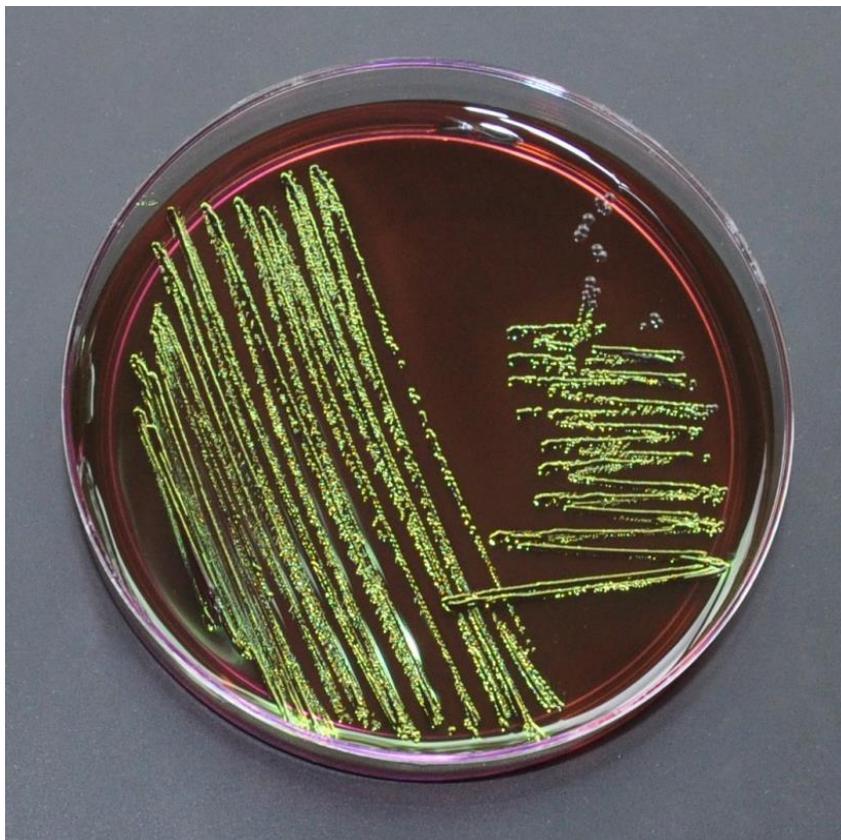
drei Minuten mit Karbolgentianaviolett (VWR, Verdünnung 1:5) angefärbt, drei Minuten mit Lugolscher Lösung (VWR) gebeizt, mit 70 %igem Ethanol entfärbt, 30 Sekunden mit Fuchsinlösung (VWR, Verdünnung 1:10) gegengefärbt, mit Wasser abgespült und schließlich getrocknet.

Grampositive Kokken wurden auf einem Objektträger mit 30 %iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung versetzt und auf das Vorhandensein des Enzymes Katalase getestet, welches im positiven Fall durch die Umwandlung von Wasserstoffperoxid zu Sauerstoff und Wasser zu einer sichtbaren Schaumbildung führt. Katalasepositive Kokken wurden dann auf die Produktion von Hyaluronidase überprüft, indem sie mit Kontakt zu *Streptococcus equi* ssp. *equi* (Stammkultur, wird wöchentlich subkultiviert) ausgestrichen und bei 37 °C über Nacht inkubiert wurden. Im positiven Fall wird das schleimige Wachstum von *Streptococcus equi* ssp. *equi* am Kontaktpunkt zur Testkultur unterdrückt (Dekapsulationstest). In Abbildung 1 ist der positive Dekapsulationstest eines *Staphylococcus aureus*-Isolates dargestellt. Isolate, die das Enzym Hyaluronidase aufwiesen, wurden mit Hilfe eines Latex-Agglutinationstestes (Staphylase Test, DR0595A, Oxoid) über die Detektion von Clumping-Faktor, Protein A und bestimmten Kapsel-Antigenen von MRSA auf *Staphylococcus aureus* untersucht. Zur Identifizierung von Enterokokken wurden grampositive, katalasenegative Kokken auf einen Selektivnährboden mit Kanamycin-Äsculin-Azid (KAA, PO5059A, Oxoid) ausgestrichen und über Nacht bei 40 °C inkubiert. Im positiven Fall hydrolysieren die Enterokokken das Glykosid Äsculin in Glucose und Äsculetin, welches mit Eisen(III)-Ionen einen Komplex bildete und den Agar schwarz färbt.

Gramnegative Stäbchen wurden für die Unterscheidung zwischen Enterobakterien und Nonfermentern mittels industriell vorgefertigter Testplättchen (BBL™ DrySlide™ Oxidase, 231746, Becton Dickinson) auf das Vorhandensein des Enzymes Cytochrom-c-Oxidase überprüft. Im positiven Fall, bei Nonfermentern, kommt es innerhalb von einer Minute zu einer intensiven Blaufärbung. *E. coli* konnte oft schon aufgrund des grün-metallisch schimmernden Koloniewachstumes auf EMB-Agar, das auf die schnelle Laktose-Fermentierung zurückzuführen ist (siehe Abbildung 2) und aufgrund des typischen Geruches auch ohne weitere Untersuchungen identifiziert werden.



**Abbildung 1: Subkultur *Staphylococcus aureus* im Dekapsulationstest**



**Abbildung 2: *E. coli* auf EMB-Agar**

Die endgültige Identifizierung der Bakterienisolate erfolgte mit den weltweit als Referenztechnik anerkannten, kommerziellen biochemischen API® ID-Teststreifen und der zugehörigen Software apiweb™ (bioMérieux, Nuertingen). Die Speziesdifferenzierung wurde übernommen, wenn bei der Auswertung durch apiweb™ eine Wahrscheinlichkeit von  $\geq 90\%$  und ein Typizitätsindex von  $\geq 0,25$  angegeben wurde. Bei einer geringeren Zuverlässigkeit der Identifizierung wurde der Test mit einer frischen Subkultur wiederholt. Grampositive und katalasepositive Staphylokokken und Mikrokokken wurden mittels API® Staph, grampositive und katalasenegative Streptokokken, Enterokokken und Aerokokken mittels API® 20 Strep differenziert. Gram- und oxidasenegative Stäbchen wurden mittels API® 20 E, gramnegative und oxidasepositive Stäbchen mittels API® 20 NE identifiziert. Corynebakterien wurden mittels Gramfärbung und API® Coryne und *Bacillus cereus* wurde anhand der Koloniemorphologie und mittels API® 50 CH identifiziert. In Abbildung 3 sind inkubierte Teststreifen eines API® Staph, API® 20 E und API® 20 NE dargestellt.

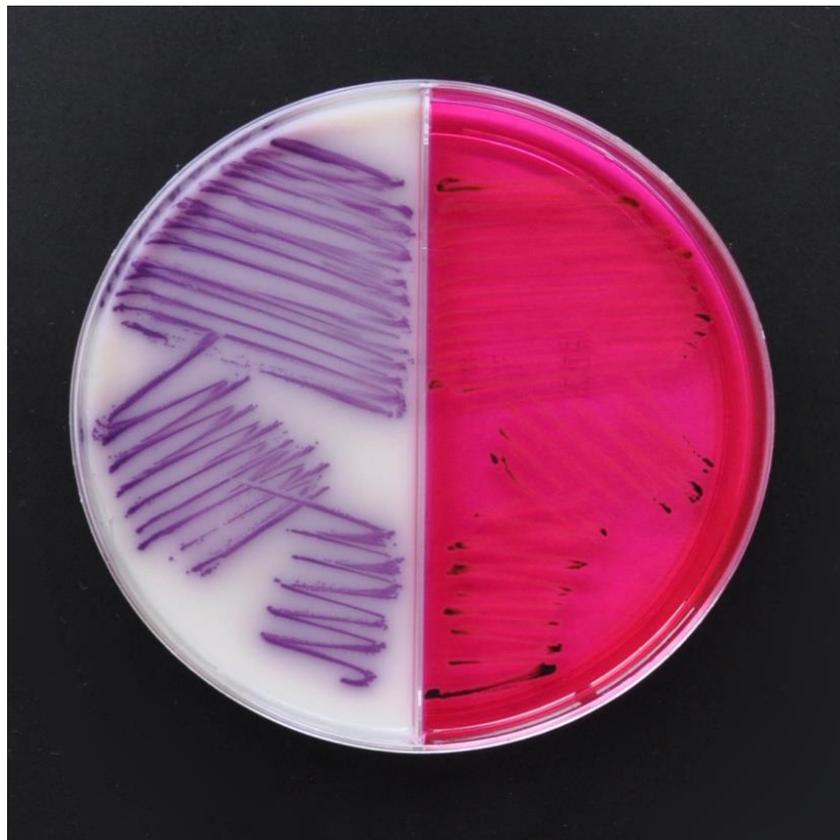


**Abbildung 3: API® ID-Teststreifen nach Inkubation**

**1 *Staphylococcus aureus*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *E. coli***

Bei zugrundeliegendem klinischen Verdacht oder entsprechenden Sektionsbefunden wurde zusätzlich eine Untersuchung auf Salmonellen mittels spezifischer Anreicherung und Anzucht eingeleitet. Die Salmonellenanreicherung erfolgte auf der Grundlage der DIN EN ISO 6579. Das Probenmaterial wurde in 10 ml gepuffertem Peptonwasser (Difco™ 218105, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) bei 37 °C über Nacht vorangereichert. Darauf wurden 100 µl der

Peptonwasser-Suspension mit einer sterilen Glaspipette und einer Pipettierhilfe (PIPETBOY acu 2, Integra, Schweiz) zur selektiven Anreicherung in 10 ml flüssiges Rappaport-Vassiliadis-Medium (RV, CM0699B, Oxoid) überführt und bei 40 °C für 24 Stunden inkubiert. Abweichend von der DIN EN ISO 6597 wurde anschließend kein halbfestes Rappaport-Vassiliadis-Medium beimpft. Es erfolgte direkt eine Anzucht (bei 37 °C für 24 Stunden) auf den Selektivnährböden Xylose-Lysin-Desoxycholat-Agar und Brilliance™ Salmonella Agar (XLD/Brilliance™, PO5007A, Oxoid). Salmonellen-verdächtige Kolonien (schwarz auf XLD Agar, lila auf Brilliance™ Salmonella Agar) wurden auf Schafblut-Agar subkultiviert, über Nacht bei 37 °C inkubiert und dann zur weiteren Differenzierung an das deutsche Referenzlabor für Salmonellen am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, Berlin) geschickt. Abbildung 4 zeigt ein Salmonellen-Isolat auf XLD/Brilliance™ Agar.



**Abbildung 4:** *Salmonella* spp. auf XLD/Brilliance™ Agar

### 3 Resistenzprüfung

#### 3.1 Agardiffusionstest

Die *in vitro* Empfindlichkeit der Bakterienisolate gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen wurde phänotypisch mittels standardisierter Plättchendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) auf Mueller-Hinton-Agar (MH, PO5007A, Oxoid, Wesel) überprüft. Die Durchführung erfolgte auf Grundlage der Vorgaben des CLSI.

Bakterienisolate, von denen aufgrund des klinischen Bildes oder Sektionsbefunden von einer möglichen pathologischen Bedeutung ausgegangen werden konnte, sowie Isolate, die bei der semiquantitativen Beurteilung durch ein vermehrtes Wachstum aufgefallen waren (mindestens ++), wurden auf Columbia-Schafblut-Agar subkultiviert und über Nacht bei 37 °C inkubiert. Zur Herstellung eines Inokulums wurde dann gerade so viel Koloniematerial mit einer sterilen Drahtöse entnommen und in 5 ml 0,9 %igem NaCl suspensiert, dass nach vollständiger Durchmischung visuell unter Zuhilfenahme von geeichten Standardröhrchen (McFarland Standard, 70900, bioMérieux, Nuertingen) der Trübungsstandard McFarland 0,5 eingestellt werden konnte. Von dieser Suspension wurden dann 100 µl mit einer Pipette (Pipetman X, 65502C, Gilson, Frankreich) auf MH-Agar, bei Streptokokken auf MH-Agar mit 5 % defibriniertem Schafblut aufgebracht und mit einem sterilen Drigalskispatel gleichmäßig verteilt. Dies geschah in Abwandlung zu den Vorgaben des CLSI, das die Verwendung eines sterilen Tupfers vorsieht. Nach c.a. fünf Minuten Antrocknungszeit wurden pro MH-Agarplatte gleichzeitig maximal acht verschiedene, industriell gefertigte AB-Testplättchen mit einem Handandruckdispenser (Disc dispenser ST8090, Oxoid) in gleichmäßigen Abständen aufgestempelt. Je nach Bakterienart, Wirkspektrum der AB und Vorbericht wurden unterschiedliche Testplättchen-Kombinationen für die Überprüfung der Empfindlichkeit ausgewählt.

Es kamen folgende AB-Testplättchen zum Einsatz:

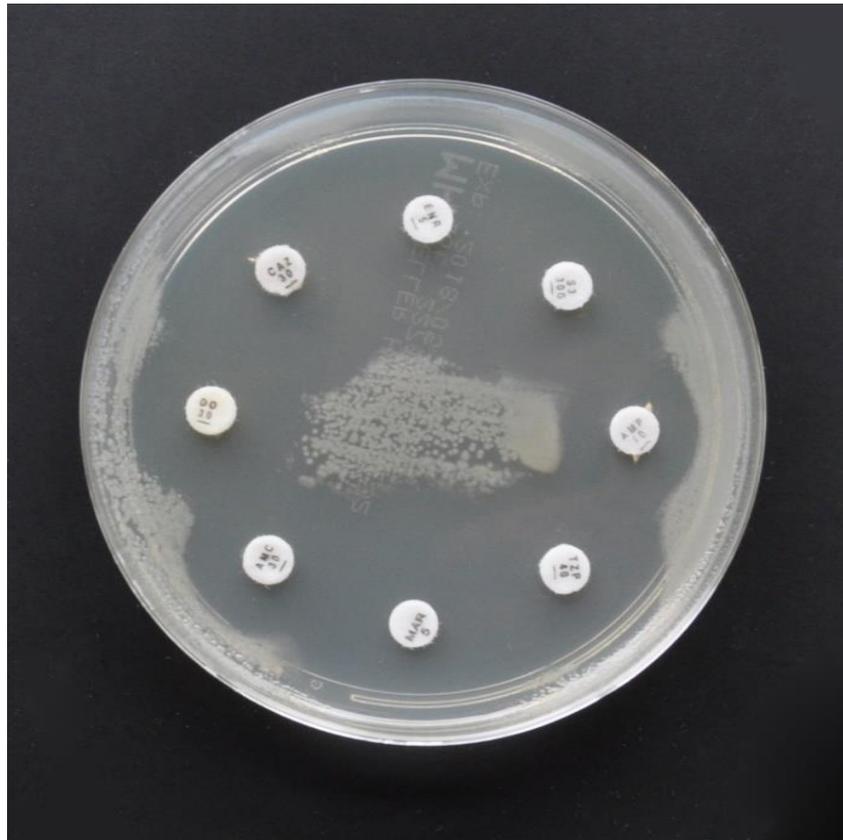
- $\beta$ -Laktam-AB: Penicillin G (P 10IU, CT0043B, Oxoid), Ampicillin (AMP 10 $\mu$ g CT0003B, Oxoid), Amoxicillin-Clavulansäure (AMC 20/10 $\mu$ g, CT0223B, Oxoid), Piperacillin-Tazobactam (TZP 100/10 $\mu$ g, CT0725B, Oxoid), Ceftazidim (CAZ 30 $\mu$ g, CT0412B, Oxoid)
- Fluorchinolone: Enrofloxacin (Baytril® ENR 5 $\mu$ g, Bayer), Marbofloxacin (MAR 5 $\mu$ g, 111355, MastGroup), Ofloxacin (OFX 5 $\mu$ g, CT0446B, Oxoid)
- Linkosamide: Lincomycin (MY 15 $\mu$ g, CT0028B, Oxoid), Clindamycin (DA 2 $\mu$ g CT0046B, Oxoid)
- Tetracycline: Tetracyclin (TE 30 $\mu$ g, CT0054B, Oxoid), Doxycyclin (DO 30 $\mu$ g CT0018B, Oxoid)
- Sulfonamide: Sulfonamide (S 300 $\mu$ g CT0059B, Oxoid), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (SXT 25 $\mu$ g, CT0052B, Oxoid)
- Polymyxine: Colistin (CT 10 $\mu$ g, CT0017B, Oxoid), Polymyxin B (PB 300IU, CT0044B, Oxoid)
- Makrolide: Azithromycin (AZM 15 $\mu$ g, CT0906B, Oxoid), Erythromycin (E 15 $\mu$ g, CT0020E, Oxoid), Spiramycin (SP 100 $\mu$ g CT0232B, Oxoid), Tylosin (TY 30 $\mu$ g, 112015, MastGroup)
- Aminoglykoside: Amikacin (AK 30 $\mu$ g, CT0107B, Oxoid), Gentamicin (CN 10 $\mu$ g, CT0024B, Oxoid), Kanamycin (K 30 $\mu$ g, CT0026B, Oxoid), Neomycin (N 30 $\mu$ g, CT0033B, Oxoid), Spectinomycin (SH 100 $\mu$ g, CT0046B, Oxoid), Tobramycin (TOB 10 $\mu$ g, CT0056B, Oxoid)
- Glykopeptide: Vancomycin (VA 30 $\mu$ g, CT0058B, Oxoid)

Der MH-Agar wurde maximal 15 Minuten nach der Bestückung mit den AB-Plättchen bei 37 °C inkubiert und über Nacht für 18-24 Stunden bebrütet. Wenn nach der Inkubation ein konfluierender oder beinahe konfluierender Bakterienrasen auf dem Agar vorlag, wurden die jeweils um die AB-Plättchen entstandenen Hemmhöfe beurteilt. Als Hemmhof wird der Bereich um ein Testplättchen bezeichnet, in welchem durch die Hemmwirkung des in den Agar diffundierten antibiotischen Wirkstoffes kein Bakterienwachstum stattfindet. Bei zu geringer oder zu hoher Bakteriendichte sowie Verunreinigung der Platte durch andere Keime wurde der Test wiederholt. In den Abbildungen 5, 6, und 7 ist jeweils ein Agardiffusionstest dargestellt. Die Erstellung der Antibioграмme und damit die Einteilung der Bakterien in sensibel, intermediär oder resistent

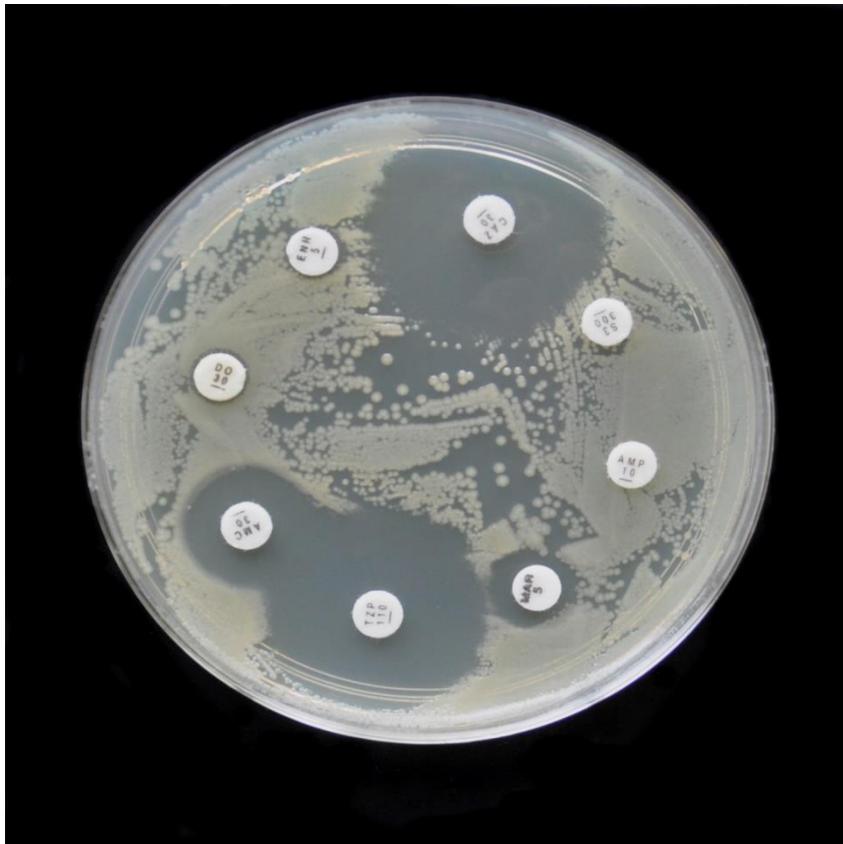
gegenüber den verschiedenen getesteten AB erfolgte anhand der HDD, die millimetergenau mit Hilfe einer Schieblehre ausgemessen wurden.



**Abbildung 5: Agardiffusionstest *Pseudomonas aeruginosa*;  
resistent gegen Ampicillin (AMP), Amoxicillin-  
Clavulansäure (AMC) und Doxycyclin (DO)**



**Abbildung 6: Agardiffusionstest *E. coli*; sensibel gegenüber allen acht getesteten Wirkstoffen**



**Abbildung 7: Agardiffusionstest *E. coli*; sensibel gegenüber Ceftazidim (CAZ), Piperacillin-Tazobactam (TZP) und Amoxicillin-Clavulansäure (AMC)**

### 3.2 Grenzwerte für Hemmhofdurchmesser

Die Hemmhofdurchmesser (HHD) wurden nach den Vorgaben des CLSI, sowie für AB, für die nach dem CLSI keine Vorgaben vorhanden sind, nach der Arbeitsanleitung für die Resistenzbestimmung schnellwachsender Bakterien in der Veterinärmedizin des Arbeitskreises Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik (AVID) der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) beurteilt.

Da es für Vögel spezifische Grenzwerte für HHD nur für Enrofloxacin und hier nur für die Indikationen *E. coli* und *Pasteurella multocida* bei Geflügel (Huhn, Pute) gibt, wurden für andere Indikationen und Spezies vorliegende Angaben übertragen. Wenn für eine Bakterienart keine Vorgaben für bestimmte AB zur Verfügung standen, wurden jeweils soweit möglich Grenzwerte für die am nächsten verwandten Bakterienarten verwendet. Die Grenzwerte für HHD sind in Tabelle 1 dargestellt.

Für die Beurteilung der Empfindlichkeiten wurden in dem Jahr 2013 die bisher verwendeten Grenzwerte für Ceftazidim bei Enterobacteriaceae von  $\geq 18$  mm sensibel, 15 - 17 mm intermediär und  $\leq 14$  mm resistent (CLSI M31-A3 2008) auf  $\geq 21$  mm sensibel 18 - 20 mm intermediär und  $\leq 17$  mm resistent (CLSI, 2018a) umgestellt. Ab 2016 erfolgten Anpassungen für Tetracyclin und Ampicillin. Für Tetracyclin wurden die Grenzwerte für Enterobacteriaceae von  $\geq 19$  mm sensibel, 15 - 18 mm intermediär und  $\leq 14$  mm resistent (CLSI, 2008) auf  $\geq 15$  mm sensibel, 12 - 14 mm intermediär und  $\leq 11$  mm resistent (CLSI, 2013) umgestellt. Für Ampicillin bei Streptokokken von  $\geq 26$  mm sensibel, 19 - 25 mm intermediär und  $\leq 18$  mm resistent (CLSI, 2008) auf  $\geq 24$  mm sensibel und  $\leq 23$  mm resistent (CLSI, 2013).

### 3.3 Kontrollstämme

Um die korrekte Durchführung der Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien dauerhaft gewährleisten zu können, wurden gemäß den Vorschriften des CLSI Referenzstämme nach den entsprechenden Vorgaben untersucht. Durch diese als Qualitätstest mitgeführten Kontrolluntersuchungen, die in wöchentlichen Abständen erfolgen, können methodische oder Material-bedingte Fehler bei der Durchführung erkannt und somit fehlerhafte Auswertungen vermieden werden. Als Kontrollstämme für den Agardiffusionstest wurden *Staphylococcus aureus* DSM 1104 (ATCC 25923) und *E. coli* DSM 1103 (ATCC 25922) verwendet. Sie stammen aus der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) und sind identisch zu den entsprechenden Stämmen der American Type Culture Collection (ATCC).

**Tabelle 1: Verwendete Grenzwerte für Hemmhofdurchmesser**

Antibiotikum	Abkürzung	Menge	Bakterien	Wirt	sensibel	intermediär	resistent	Quelle
Amikacin	AK	30 µg	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp	Mensch	≥ 17	15 – 16	≤ 14	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
			<i>Staphylococcus</i> spp		≥ 20	/	≤ 19	
Amoxicillin-Clavulansäure	AMC	20/10 µg	Andere	Mensch	≥ 18	14 – 17	≤ 13	CLSI VET01-S2 (Juli 2013)
			Enterobacteriaceae		≥ 17	14 – 16	≤ 13	
			<i>Enterococcus</i> spp		≥ 17	/	≤ 16	
			<i>Staphylococcus</i> spp		≥ 29	/	≤ 28	
			β-haemolysierende Streptokokken	Mensch	≥ 24	/	≤ 23	CLSI VET01-S2 (Juli 2013)
Ampicillin/Amoxicillin	AMP	10 µg	<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus</i> spp	Mensch	≥ 18	14 – 17	≤ 13	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
			<i>Acinetobacter</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		≥ 18	15 – 17	≤ 14	
Azithromycin	AZM	15 µg	Enterobacteriaceae <i>Burkholderia cepacia</i>	Mensch	≥ 21	18 – 20	≤ 17	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
			<i>Staphylococcus</i> spp, β-haemolysierende Streptokokken		≥ 21	15 – 20	≤ 14	
Clindamycin	DA	2 µg	<i>Staphylococcus</i> spp, β-haemolysierende Streptokokken	Hund	≥ 11	/	≤ 10	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mensch	≥ 16	13 – 15	≤ 12	CLSI M100-S25 (Januar 2015)
Colistin	CT	10 µg	<i>Enterococcus</i> spp	Mensch	≥ 28	25 – 27	≤ 24	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
			<i>Streptococcus pneumoniae</i>		≥ 23	17 – 22	≤ 16	CLSI VET01-S2 (Juli 2013)
Doxycyclin	DO	30 µg	<i>E. coli</i> , <i>Pasteurella multocida</i>	Geflügel	≥ 23			
			Andere	Hund, Katze	≥ 23			
Enrofloxacin	ENR	5 µg	<i>Enterococcus</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp		≥ 23	14 – 22	≤ 13	
			<i>Streptococcus</i> spp	Mensch	≥ 21	16 – 20	≤ 15	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
Erythromycin	E	15 µg	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hund, Pferd	≥ 16	13 – 15	≤ 12	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
			<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp	Mensch	≥ 15	13 – 14	≤ 12	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
Gentamicin	CN	10 µg	<i>Acinetobacter</i> spp	Mensch	≥ 18	14 – 17	≤ 13	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
Kanamycin	K	30 µg	Enterobacteriaceae	Mensch	≥ 18	14 – 17	≤ 13	CLSI M100-S28 (Januar 2018)

**Tabelle 1, Fortsetzung: Verwendete Grenzwerte für Hemmhofdurchmesser**

Antibiotikum	Abkürzung	Menge	Bakterien	Wirt	sensibel	intermediär	resistent	Quelle
Lincomycin	MY	15 µg	Keine Angaben	K.A.	≥ 24	19 – 23	≤ 18	DVG AVID XII / 2000
Marbofloxacin	MAR	5 µg	Allgemein	Hund, Katze	≥ 20	15 – 19	≤ 14	CLSI VET01-S2 (Juni 2013)
Neomycin	N	30 µg	Keine Angaben	K.A.	≥ 17	/	≤ 16	DVG AVID XII / 2000
Ofloxacin	OFX	5 µg	Enterobacteriaceae,	Mensch	≥ 16	13 – 15	≤ 12	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,					
			<i>Streptococcus</i> spp					
Penicillin	P	10 I.E.	<i>Staphylococcus</i> spp	Mensch	≥ 18	15 – 17	≤ 14	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
			<i>Enterococcus</i> spp		≥ 15	/	≤ 14	
			<i>Staphylococcus</i> spp		≥ 29	/	≤ 28	
Piperacillin-Tazobactam	TZP	100/10 µg	β-haemolysierende Streptokokken	Mensch	≥ 24	/	≤ 23	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
			<i>Acinetobacter</i> spp,		≥ 21	18 – 20	≤ 17	
			Enterobacteriaceae		≥ 21	15 – 20	≤ 14	
Polymyxin B	PB	300 I.E.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mensch	≥ 12	/	≤ 11	CLSI M100-S25 (Januar 2015)
Spectinomycin	SH	100 µg	<i>Mannheimia haemolytica</i> ,	Rind	≥ 14	11 – 13	≤ 10	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
Spiramycin	SP	100 µg	<i>Pasteurella multocida</i>	K.A.	≥ 27	/	≤ 26	DVG AVID XII / 2000
Sulfonamide	S	300 µg	Keine Angaben	Mensch	≥ 17	13 – 16	≤ 12	CLSI VET01-S2 (Juni 2013)
Trimethoprim-Sulfonamid	SXT	1,25/23,75 µg	Enterobacteriaceae,	Mensch	≥ 16	11 – 15	≤ 10	CLSI VET01-S3 (Juni 2015)
			<i>Staphylococcus</i> spp					
			<i>Streptococcus pneumoniae</i>					
Tetrazyclin	TE	30 µg	Enterobacteriaceae	Mensch	≥ 19	16 – 18	≤ 15	CLSI VET01-S2 (Juni 2013)
			<i>Enterococcus</i> spp,					
			<i>Staphylococcus</i> spp					
Tobramycin	TOB	10 µg	<i>Streptococcus</i> spp	Mensch	≥ 23	19 – 22	≤ 18	CLSI VET01-S2 (Juni 2013)
			<i>Acinetobacter</i> spp,		≥ 15	12 – 14	≤ 11	
			Enterobacteriaceae,		≥ 19	15 – 18	≤ 14	
Tylosin	TY	30 µg	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mensch	≥ 22	/	≤ 21	CLSI M100-S28 (Januar 2018)
Vancomycin	VA	30 µg	Keine Angaben	K.A.	≥ 17	15 – 16	≤ 14	DVG AVID XII / 2000
			<i>Enterococcus</i> spp					
			<i>Streptococcus</i> spp					

## 4 Auswertung und Statistik

Die über den Zeitraum von 10 Jahren angefertigten Antibiogramme wurden mit Hilfe des Klinikverwaltungsprogrammes VETERA® (GP.Software, Eltville am Rhein) und Befundordnern erfasst, in Microsoft Excel tabellarisch gesammelt und retrospektiv ausgewertet. Für die Auswertung berücksichtigt wurden jeweils das Datum der Untersuchung, die Herkunft und Art der Probe, die Vogelart, ob der Vogel als Zier-, Zoo- oder Beizvogel gehalten wurde, die Bakterienart und die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung.

Vor den Grenzwertumstellungen der HHD für Ceftazidim (2013) und Tetracyclin (2016) angefertigte Antibiogramme wurden für eine den aktuellen Kenntnissen entsprechende Einschätzung und für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse angepasst. Vor 2013 als intermediär empfindlich gegenüber Ceftazidim eingestufte Enterobacteriaceae-Isolate wurden bei der Auswertung als resistent beurteilt und vor 2016 als intermediär gegenüber Tetracyclin eingestufte Enterobacteriaceae-Isolate wurden bei der Auswertung den sensiblen Isolaten zugeordnet.

Bei Bakterienisolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber AB, für die intrinsische Resistenzen vorliegen, getestet wurden, wurden die jeweiligen Ergebnisse nicht in die weitere Auswertung einbezogen. Tabelle 2 zeigt, welche intrinsischen Resistenzen berücksichtigt und nicht in die Analyse aufgenommen wurden. Für die überprüften AB wurden außerdem folgende Wirkstoffgruppen festgelegt: Penicilline (Penicillin G), Aminopenicilline (Ampicillin), Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren (Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam), Cephalosporine (Ceftazidim), Fluorchinolone, Sulfonamide, Sulfonamid-Thrimethoprim-Kombinationen (Trimethoprim-Sulfamethoxazol), Makrolide, Glykopeptide, Polymyxine, Linkosamide, Aminoglykoside und Tetracycline. Isolate wurden als resistent oder intermediär empfindlich gegenüber einer Wirkstoffgruppe eingestuft, wenn mindestens gegen ein Antibiotikum aus der entsprechenden Gruppe eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen wurde. Als multiresistent wurden Isolate eingestuft, die Resistenzen gegenüber Wirkstoffen aus mindestens drei der genannten Wirkstoffgruppen aufwiesen.

---

Die statistische Datenanalyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Beratungslabor der Ludwig-Maximilians-Universität München (StaBLab) mit Hilfe des Programmes R Version 3.3.0 (2016-05-03). Die Auswertung erfolgte deskriptiv. Es wurde berechnet und mittels Heatmaps, Balkendiagrammen und Geomapping grafisch dargestellt, welche ABR bei welchen Bakterienisolaten auftraten, von welchen Vögeln die Isolate stammten, wo in Deutschland die Vögel gehalten wurden und wie sich die nachgewiesenen Resistenzraten zwischen 2007 und 2016 veränderten.

**Tabelle 2: Intrinsische Resistenzen**

	Ampicillin	Amoxicillin-Chlvanlsure	Penicillin	Piperacillin-Tazobactam	Ceftazidime	Aminoglykoside	Colistin/polymyxin B	Linkosamide	Makrolide	Sulfonamide	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Tetracycline	Vancomycin	Quelle
Gram negative Bakterien allgemein			R					R	R*				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Acinetobacter baumannii/calcoacetcticus</i> Komplex	R	R	R					R	R			r***	R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Aeromonas</i> spp.	R		R					R	R				R	RALL et al., 1998
<i>Burkholderia cepacia</i> Komplex	R	R	R	R				R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Citrobacter freundii</i> Komplex	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Citrobacter</i> spp.	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Enterobacter cloacae</i> Komplex	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	R	R	R					R	R				R	STOCK und WIEDEMANN, 2002
<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Klebsiella aerogenes</i>	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Klebsiella oxytoca</i>	R	R	R					R	R				R	EUCAST Expert Rules 3.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Morganella morganii</i>	R	R	R					R	R			r***	R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Ochrobactrum anthropii</i>	R	R	R	R				R	R				R	EUCAST Expert Rules 3.1
<i>Proteus mirabilis</i>	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R	R					R	R	R			R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Rahnella aquatilis</i>	R	R	R					R	R				R	STOCK et al., 2000
<i>Raoultella</i> spp.	R	R	R					R	R				R	EUCAST Expert Rules 3.1
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R					R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R				R	R				R	CLSI M100-ED28:2018
Gram positive Bakterien allgemein														CLSI M100-ED28:2018
<i>Enterococcus</i> spp.					R									CLSI M100-ED28:2018
<i>Enterococcus gallinarum/casseliflavus</i>					R									CLSI M100-ED28:2018
<i>Staphylococcus</i> spp.					R									CLSI M100-ED28:2018
<i>Streptococcus</i> spp.					R									EUCAST Expert Rules 3.1

R = intrinsisch resistent

\* = mit Ausnahmen, z. B. *Salmonella* spp. und Azithromycin

\*\* = resistent gegen Tetracyclin aber nicht Doxycyclin

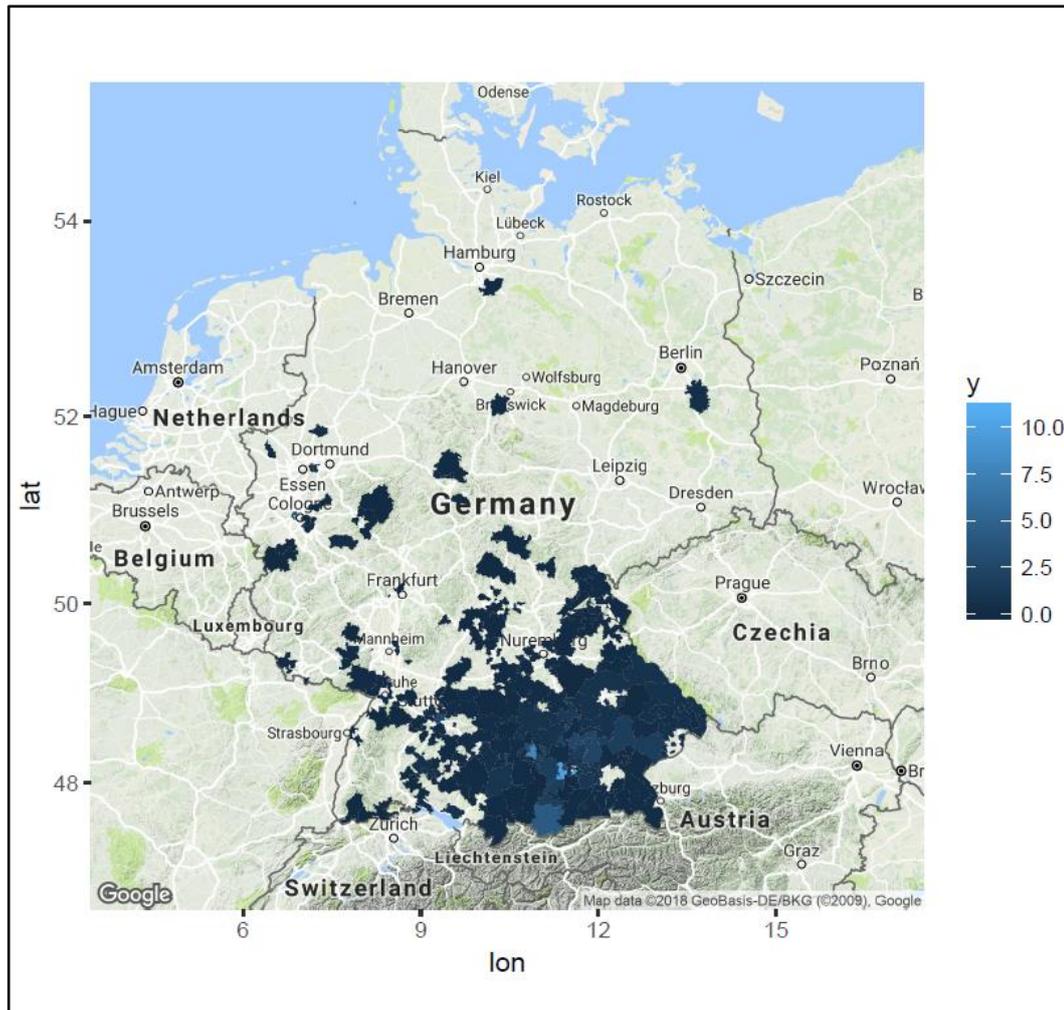
r\*\*\* = intrinsische Resistenz nach EUCAST Expert Rules 3.1 (EUCAST, 2016), nicht in CLSI M100-ED28:2018 aufgeföhrt, wurde bei der Auswertung nicht beröcksichtigt

## **IV ERGEBNISSE**

### **1 Art und Herkunft der Proben**

Es wurden Antibiogramme von insgesamt 1518 Bakterienisolaten ausgewertet. Die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Wirkstoffen untersuchten Bakterien stammten zu 40,4 % aus Proben von Vögeln, die an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische tierärztlich untersucht wurden. 35,9 % der Isolate stammten aus Proben, die zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt wurden und 23,7 % kamen von Vögeln, die an der Klinik pathologisch-anatomisch untersucht wurden. Ein Anteil von 60,9 % der untersuchten Bakterien wurde aus Tupferproben isoliert, darunter Kloaken-, Choanen-, Kropf-, Wund-, Gelenk- und Konjunktivaltupfer. Aus Organproben stammten 24,0 % der Isolate, darunter Herz, Leber, Niere, Lunge, Darm und Dottersack. Aus Kotproben kamen 15,0 % der Isolate.

Das untersuchte Probenmaterial stammte hauptsächlich von Vögeln, die in Süddeutschland gehalten wurden. In Abbildung 8 ist die Herkunft der Proben aus Deutschland basierend auf den Postleitzahlregionen der Auftraggeber für die einzelnen Antibiogramme dargestellt. Von Vögeln, die in Österreich, der Schweiz oder Ungarn gehalten wurden, stammten 1,3 % der untersuchten Bakterien.



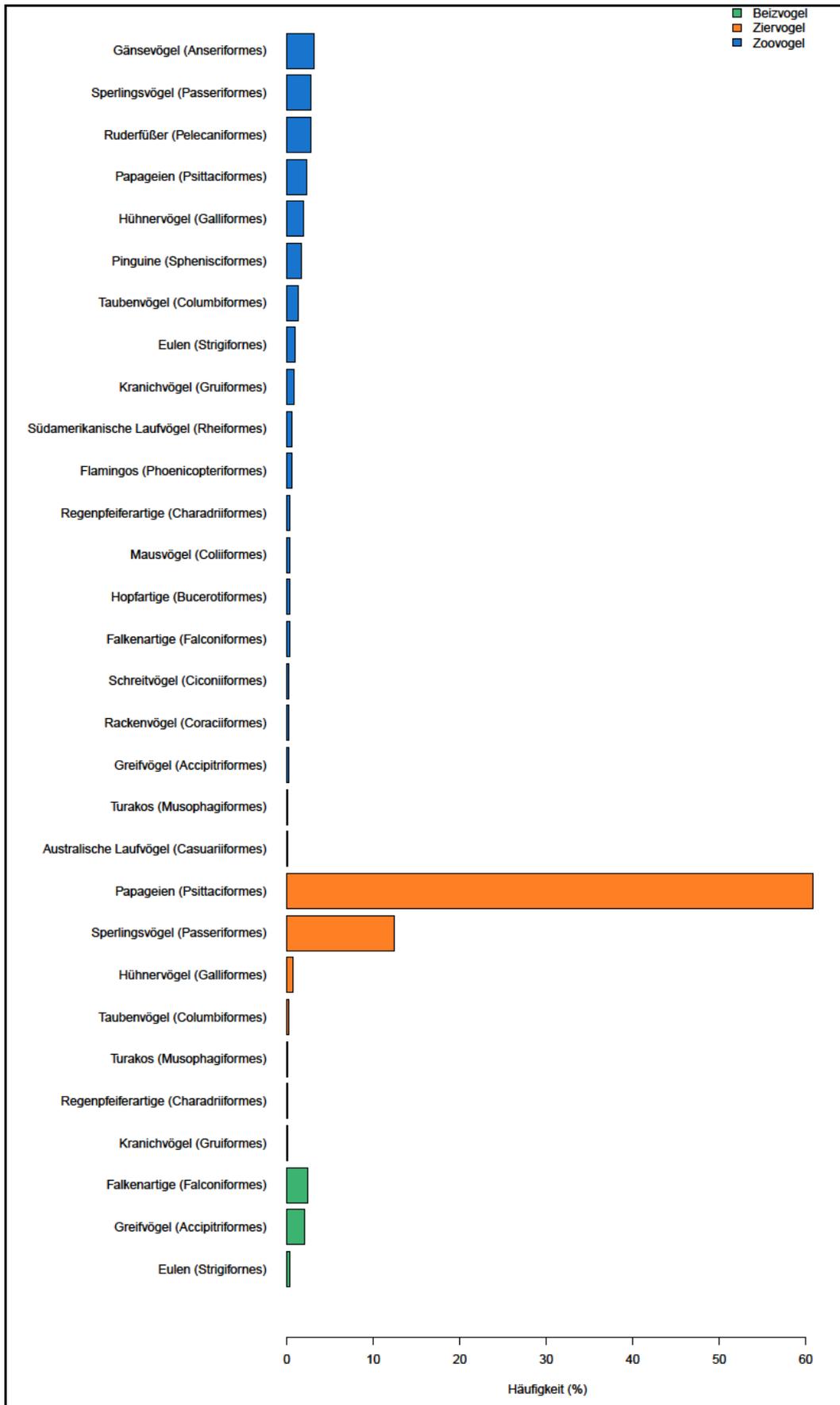
**Abbildung 8: Geographische Herkunft der Proben, dargestellt anhand des Anteils der Antibiogramme je Postleitzahlregion (Halteradresse); y = Anteil in %, lat = Breitengrad, lon = Längengrad**

## 2 Untersuchte Vögel

Die Bakterienisolate stammten aus Proben von 1107 Vögeln, die 141 Vogelgattungen aus 36 Vogelfamilien und 20 Vogelordnungen angehörten. Eine Einteilung nach der Haltung der Vögel ergab, dass 74,5 % der Vögel als Ziervögel im Sinne von Begleittieren gehalten wurden, 20,6 % der Vögel in zoologischen Gärten lebten und 4,9 % der Vögel falknerisch gehaltene Greifvögel (Beizvögel) waren. Die Vogelordnungen, die aus den verschiedenen Haltungsformen untersucht wurden, sind in Abbildung 9 dargestellt.

Am häufigsten wurden Vögel der Ordnungen Psittaciformes (63,1 %), Passeriformes (15,3 %), Anseriformes (3,2 %), Pelecaniformes (2,7 %), Falconiformes (2,7 %), Galliformes (2,6 %), Accipitriformes (2,3 %), Sphenisciformes (1,6 %), Columbiformes (1,5 %) und Strigiformes (1,3 %) untersucht. Auf Familienebene betrachtet wurden Psittacidae (52,8 %), Cacatuidae (10,1 %), Fringillidae (6,1 %), Estrildidae (4,6 %), Anatidae (3,2 %), Falconidae (2,7 %), Threskiornithidae (2,3 %), Accipitridae (2,3 %), Phasianidae (2,3 %), Spheniscidae (1,6 %), Columbidae (1,5 %) und Corvidae (1,0 %) untersucht. Die weiteren 24 Vogelfamilien waren mit einer Tierzahl von unter 1,0 % vertreten. Die in die Studie einbezogenen Vogelfamilien sind nach Vogelordnungen gruppiert in Abbildung 10 dargestellt.

Die untersuchten Vögel gehörten mit 16,3 % zu der Gattung Graupapageien (*Psittacus*), 13,2 % waren Wellensittiche (*Melopsittacus*), 12,2 % Amazonenpapageien (*Amazona*), 5,4 % Nymphensittiche (*Nymphicus*), 4,7 % Girlitze (*Serinus*), 3,7 % eigentliche Aras (*Ara*), 2,9 % eigentliche Kakadus (*Cacatua*), 2,7 % Falken (*Falco*), 2,1 % Zebrafinken (*Taeniopygia*), 1,7 % Gouldamadinen (*Chloebia*), 1,6 % Sichler (*Eudocimus*), 1,1 % Unzertrennliche (*Agapornis*), 1,1 % Brillenpinguine (*Spheniscus*) und 1,0 % Echte Adler (*Aquila*). Die anderen 127 Vogelgattungen waren mit einer Tierzahl von unter 11 Vögeln (1,0 %) vertreten.



**Abbildung 9: Häufigkeit der untersuchten Vogelordnungen gruppiert nach Haltungsguppen**

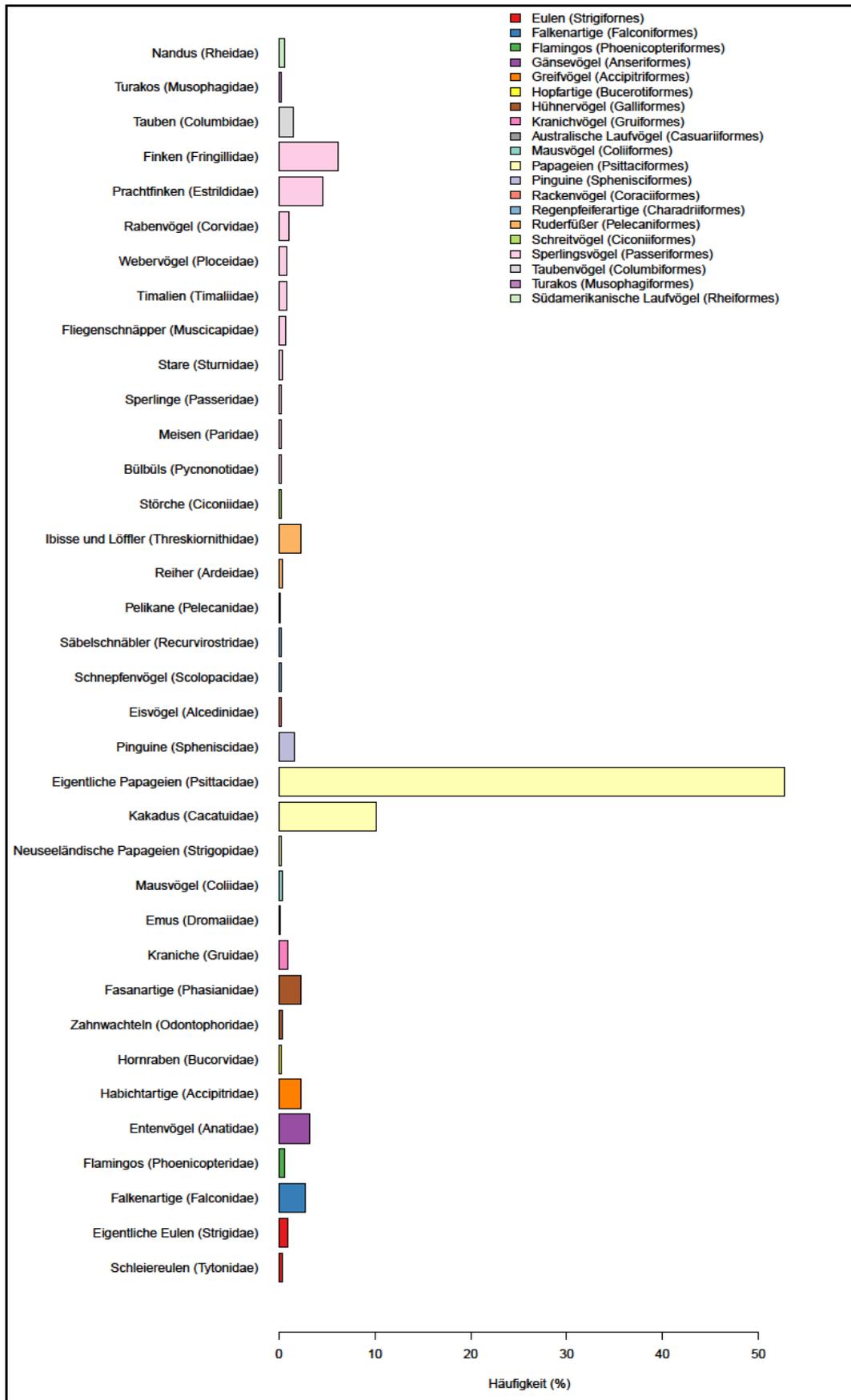


Abbildung 10: Häufigkeit der untersuchten Vogelfamilien gruppiert nach Vogelordnungen

### 3            **Untersuchte Bakterien**

Die insgesamt 1518 ausgewerteten Antibiotogramme stammten von 83 verschiedenen Bakterienarten aus 32 Gattungen und 18 Familien. Die untersuchten Bakterienarten sind nach Bakterienfamilie gruppiert in Abbildung 11 dargestellt.

Es wurden Bakterienisolate der Familien Enterobacteriaceae (50,5 %), Staphylococcaceae (20,8 %), Pseudomonadaceae (7,6 %), Enterococcaceae (5,5 %), Moraxellaceae (4,0 %), Micrococcaceae (3,2 %), Aeromonadaceae (2,3 %) und Streptococcaceae (2,1 %) untersucht. Aus den verbleibenden 10 Bakterienfamilien wurden jeweils weniger als 30 Isolate (2,0 %) auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht.

Am häufigsten wurden Antibiotogramme von *E. coli* (25,4 %), *Staphylococcus aureus* (9,9 %), *Enterobacter cloacae* (8,0 %), *Klebsiella pneumoniae* (5,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4,2 %), *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (3,4 %), *Klebsiella oxytoca* (3,3 %), *Enterococcus faecalis* (3,2 %), *Staphylococcus xylosum* (2,8 %), *Salmonella enterica* (2,3 %), *Aeromonas hydrophilia/caviae* (2,0 %) ausgewertet.

Die *Salmonella enterica*-Isolate setzten sich aus den Subspezies *enterica* (30 Isolate), *arizonae* (3 Isolate) und *houtenae* (2 Isolate) zusammen. Die Serovare der Subspezies *enterica* wurden als Typhimurium var. Copenhagen (17 Isolate), Typhimurium (7 Isolate), Enteritidis (3 Isolate), Hadar (1 Isolat), Montevideo (1 Isolat) und Weltevreden (1 Isolat) identifiziert.

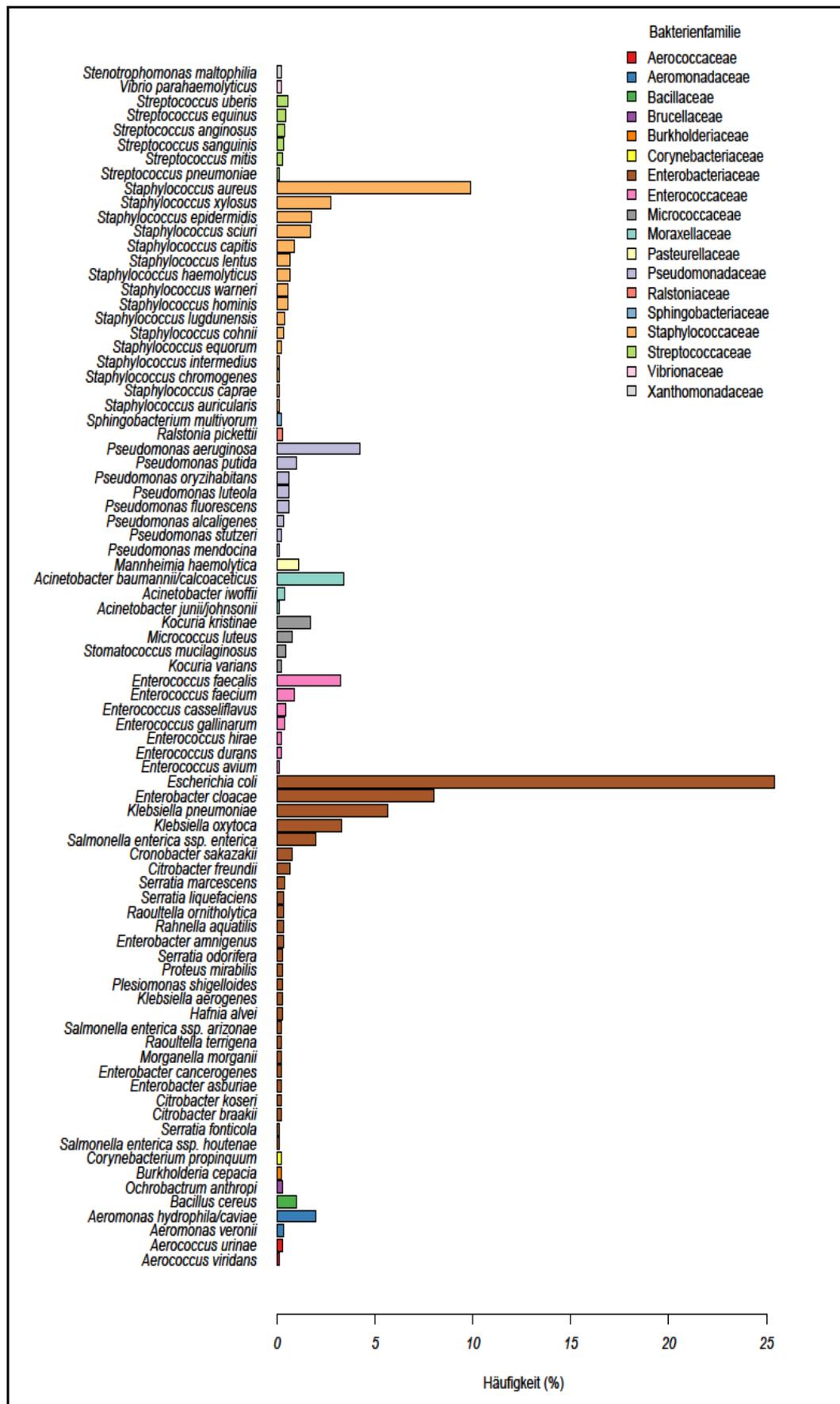


Abbildung 11: Häufigkeit der untersuchten Bakterienarten gruppiert nach Bakterienfamilien

Von den 1107 in die Studie einbezogenen Vögeln wurde bei 73,8 % während des Untersuchungszeitraumes ein Bakterienisolat auf die Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht, bei 19,3 % wurden zwei unterschiedliche Isolate überprüft, bei 4,7 % drei, bei 1,1 % vier, und bei unter 1,0 % der Vögel wurden fünf bis maximal acht unterschiedliche Isolate untersucht. Die untersuchten Bakterienarten je Vogelordnung und Haltungsgruppe sind in Abbildung 12 dargestellt.

Die untersuchten *E. coli*-Isolate stammten zu 63,0 % aus Proben von Ziervögeln, am häufigsten von Psittaciformes (52,3 %) und Passeriformes (8,8 %). Aus Proben von Zoovögeln wurden 28,5 % isoliert, am häufigsten von Anseriformes (3,9 %), Psittaciformes (3,6 %), Passeriformes (3,4 %), Galliformes (3,1 %) und Pelecaniformes (2,8 %). Von Beizvögeln kamen 8,5 % der Isolate, davon 4,4 % von Accipitriformes, 3,6 % von Falconiformes und 0,5 % von Strigiformes.

Die Isolate von *Klebsiella pneumoniae* stammten zu 70,9 % aus Proben von Ziervögeln, davon 61,6 % von Psittaciformes und 9,3 % von Passeriformes. Von Zoovögeln kamen 26,7 % der Isolate, am häufigsten von Psittaciformes (5,8 %), Columbiformes (4,7 %) und Passeriformes (3,5 %). Jeweils 1,2 % der *Klebsiella pneumoniae*-Isolate stammten aus Proben von Falconiformes und Accipitriformes, die als Beizvögeln gehalten wurden. *Klebsiella oxytoca* wurde zu 74,0 % aus Proben von Ziervögeln, am häufigsten von Psittaciformes (58,0 %) und Passeriformes (14,0 %) untersucht. Von Zoovögeln stammten 24,0 % der Isolate, mit jeweils 6,0 % am häufigsten von Galliformes und Psittaciformes. Aus Beizvögeln (Accipitriformes) wurden 2,0 % isoliert.

Die untersuchten *Enterobacter cloacae*-Isolate wurden zu 86,9 % aus Proben von Ziervögeln, darunter Psittaciformes (74,6 %) und Passeriformes (10,7 %) isoliert. Von Zoovögeln stammten 12,3 % der Isolate, am häufigsten von Anseriformes (2,5 %), Passeriformes (2,5 %) und Galliformes (1,6 %). Aus Proben von Beizvögeln (Falconiformes) wurden 0,8 % isoliert.

Die Salmonellen stammten zu 62,9 % aus Proben von Ziervögeln, 42,9 % von Passeriformes und 20,0 % von Psittaciformes. Die restlichen 37,1 % der Isolate kamen von Zoovögeln, am häufigsten von Passeriformes (8,6 %), Pelecaniformes (8,6 %) und Gruiformes (5,7 %).

*Pseudomonas aeruginosa* wurde zu 76,5 % aus Proben von Ziervögeln isoliert, 65,6 % der Isolate stammten von Psittaciformes und 10,9 % von Passeriformes. Die restlichen 23,5 % der Isolate kamen aus Proben von Zoovögeln, am häufigsten von Sphenisciformes (4,7 %).

Die *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*-Isolate stammten zu 86,5 % aus Proben von Ziervögeln, darunter Psittaciformes (78,8 %) und Passeriformes (7,7 %). Die restlichen 13,5 % der Isolate kamen aus Proben von Zoovögeln, 7,7 % von Psittaciformes, 3,9 % von Passeriformes und 1,9 % von Anseriformes.

Die untersuchten *Aeromonas hydrophilia/caviae*-Isolate stammten zu 66,7 % aus Proben von Zoovögeln, die meisten von Anseriformes (16,7 %) und Passeriformes (10,0 %). Von Ziervögeln wurden 30,0 % isoliert, am häufigsten von Psittaciformes (13,3 %). Von Beizvögeln (Falconiformes) kamen 3,3 % der Isolate.

*Staphylococcus aureus* wurde zu 72,6 % aus Proben von Ziervögeln isoliert, 58,0 % der Isolate stammten von Psittaciformes und 14,6 % von Passeriformes. Von Zoovögeln kamen 14,7 %, am häufigsten von Pelecaniformes (6,0 %), Anseriformes (2,7 %), Galliformes (1,3 %) und Falconiformes (1,3 %). Aus Proben von Beizvögeln wurden 12,7 % der Isolate gewonnen, 8,7 % von Falconiformes, 2,7 % von Accipitriformes und 1,3 % von Strigiformes. Die untersuchten *Staphylococcus xylosus*-Isolate stammten zu 78,6 % von Ziervögeln und davon 57,1 % von Psittaciformes und 21,4 % von Passeriformes. Von Zoovögeln kamen 16,6 % der Isolate, davon am häufigsten von Rheiformes (4,8 %). Aus Proben von Beizvögeln stammten 4,8 % der Isolate, jeweils 2,4 % von Falconiformes und Accipitriformes.

Die Isolate von *Enterococcus faecalis* kamen zu 71,4 % aus Proben von Begleitvögeln, davon 69,4 % von Psittaciformes und 2,0 % von Passeriformes. Von Zoovögeln stammten 22,5 % der Isolate, am häufigsten von Pelecaniformes (6,1 %) sowie Psittaciformes und Strigiformes (jeweils 4,1 %). Von Beizvögeln wurden 6,1 % isoliert, 4,1 % von Falconiformes und 2,0 % von Accipitriformes.

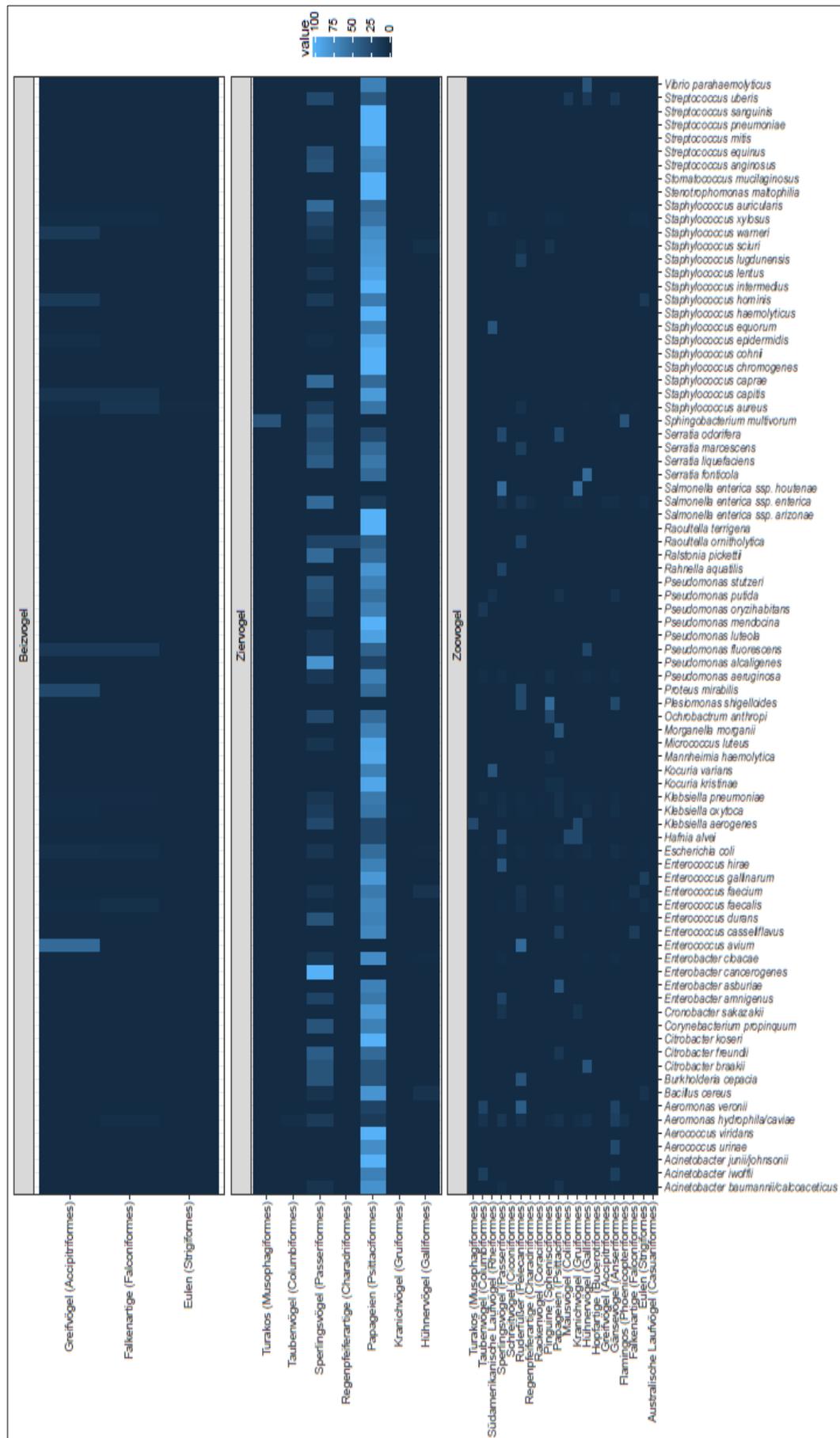


Abbildung 12: Untersuchte Bakterienarten gruppiert nach Vogelordnungen und Haltungsgruppen; Value (Anteile) in %

## 4 Nachgewiesene Resistenzen

In den folgenden Abschnitten sind die ermittelten Resistenzraten der in der vorliegenden Studie am häufigsten untersuchten Bakterienarten (mindestens 2,0 % der Isolate) dargestellt. Außerdem werden die Untersuchungsergebnisse für Enterokokken und Streptokokken auf Gattungsebene beschrieben. Die angegebenen Prozentwerte beziehen sich dabei immer auf die jeweilige Anzahl der für das entsprechende AB durchgeführten Untersuchungen.

### 4.1 Enterobakterien

#### 4.1.1 *Escherichia coli*

Es wurden Antibiogramme von 386 *E. coli*-Isolaten ausgewertet. Bei 53,1 % der auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB überprüften Isolate wurden Resistenzen gegen mindestens einen Wirkstoff ermittelt. Multiresistenzen wurden bei 18,7 % der Isolate nachgewiesen. Bei 8,8 % der untersuchten *E. coli*-Isolate traten Resistenzen gegenüber drei, bei 7,8 % gegenüber vier und bei 2,1 % gegenüber fünf verschiedenen untersuchten AB-Gruppen gleichzeitig auf.

Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin untersucht, 37,0 % waren resistent und 9,1 % intermediär empfindlich. Es wurden 303 Isolate auf Resistenzen gegen Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren überprüft. Insgesamt waren 16,2 % resistent und 13,2 % intermediär empfindlich. Gegen Amoxicillin-Clavulansäure waren 15,8 % resistent und 9,6 % intermediär empfindlich und gegen Piperacillin-Tazobactam 8,6 % intermediär empfindlich und 0,3 % (1 Isolat) waren resistent. Das resistente Isolat stammte von einem Kongo-Graupapagei (*Psittacus erithacus*). Von 219 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim untersuchten Isolaten waren 1,4 % (3 Isolate) resistent. Die drei resistenten Isolate stammten von einem Kongo-Graupapagei, einem Wellensittich (*Melopsittacus undulatus*) und einem Aplomadofalken (*Falco femoralis*). Das Isolat von einem Kongo-Graupapagei wurde gleichzeitig als resistent gegenüber Ampicillin, Sulfonamiden, Neomycin, Kanamycin, Tobramycin und Tetracyclinen eingestuft. Bei dem Wellensittich-Isolat wurden gleichzeitig Resistenzen gegenüber Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure und Sulfonamiden nachgewiesen und bei dem Isolat von einem Aplomadofalken gegen Ampicillin und Fluorchinolone.

Alle *E. coli*-Isolate wurden auf Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen untersucht, insgesamt waren 10,9 % resistent und 3,9 % intermediär empfindlich. Gegen Enrofloxacin waren 10,6 % der Isolate resistent und 3,4 % intermediär empfindlich. Von 303 untersuchten Isolaten waren 11,6 % resistent und 2,0 % intermediär empfindlich gegen Marbofloxacin und von 15 untersuchten Isolaten 13,3 % resistent und 6,7 % intermediär empfindlich gegen Ofloxacin.

Von 85 Isolaten, die auf Resistenzen gegen Colistin untersucht wurden, waren alle sensibel. Von 15 untersuchten Isolaten waren 13,3 % (2 Isolate) resistent gegen Polymyxin B. Die resistenten Isolate stammten von einer Gelbnackenamazone (*Amazona auropalliata*) und einem Ger/Lannerfalken-Hybriden (*Falco rusticolus/biarmicus*). Beide Isolate zeigten auch Resistenzen gegen Ampicillin, Sulfonamide, Neomycin und Kanamycin.

Insgesamt wurden 100 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Aminoglykosiden untersucht. Davon wiesen 14,0 % Resistenzen und 1,0 % intermediäre Empfindlichkeiten auf. Von 99 untersuchten Isolaten waren 11,1 % resistent gegen Neomycin. Von 18 untersuchten Isolaten waren 5,5 % (1 Isolat) resistent und 5,5 % intermediär empfindlich gegenüber Spectinomycin. Das resistente Isolat stammte von einem Coscorobaschwan (*Coscoroba coscoroba*). Gegen Gentamicin waren von 15 untersuchten Isolaten 6,7 % (1 Isolat) resistent. Das resistente Isolat stammte von einem Kongo-Graupapagei und war gleichzeitig resistent gegenüber Ampicillin, Fluorchinolonen und Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Von 15 untersuchten Isolaten waren 26,7 % resistent gegen Kanamycin und von 16 überprüften Isolaten waren 6,3 % resistent gegen Tobramycin.

Von 282 getesteten Isolaten waren 34,4 % resistent und 0,4 % intermediär empfindlich gegenüber Sulfonamiden; und von 105 Isolaten waren 10,5 % resistent gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht. Insgesamt waren 24,6 % der Isolate resistent und 20,2 % intermediär empfindlich. Von 328 untersuchten Isolaten waren 25,6 % resistent und 24,7 % intermediär empfindlich gegen Doxycyclin und von 162 Isolaten 25,9 % resistent gegen Tetracyclin.

Von den insgesamt 386 untersuchten *E. coli*-Isolaten stammten 243 von Ziervögeln, die als Begleittiere gehalten wurden. Von Zoovögeln kamen 110 und von Beizvögeln 33 Isolate. In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Empfindlichkeitsuntersuchungen (resistente und intermediäre Isolate) für verschiedene Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltung der Vögel dargestellt.

Die Auswertung der Antibiogramme nach der Ordnung der Vögel, von denen die Isolate stammten, ergab, dass bei *E. coli*-Isolaten aus Proben von Falken 43,6 % der einzelnen Empfindlichkeitsprüfungen (AB-Testplättchen) mit resistent oder intermediär empfindlich bewertet wurden. Bei Isolaten von Greifvögeln wurden insgesamt 29,8 % der Tests mit resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Papageien 25,7 %, von Gänsevögel 22,8 %, von Ruderfüßern 21,9 %, von Sperlingsvögeln 14,8 % und für Isolate von Hühnervögeln ergab sich ein entsprechender Wert von 5,5 %.

**Tabelle 3: Bei *E. coli* nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsgruppe der Vögel**

Haltungsgruppe	Isolate	AMP	BPBLI	CAZ	FLUO	SUL	SXT	POLY	AMINO	TETRA
Ziervogel	n	243	234	169	243	217	25	21	22	243
	%	50,2	30,3	1,2	13,2	32,3	28,0	4,8	22,7	49,4
Zoovogel	n	110	37	24	110	36	76	76	76	110
	%	31,8	29,7	0,0	10,0	30,6	5,3	0,0	11,8	28,2
Beizvogel	n	33	32	26	33	29	4	2	2	33
	%	63,6	21,9	3,8	42,4	58,6	0,0	50,0	50,0	66,7

n = Anzahl je Wirkstoffgruppe untersuchter Isolate, % = Anteil resistenter oder intermediär empfindlicher Isolate; AMP = Ampicillin, BPBLI= Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, CAZ = Ceftazidim, FLUO = Fluorchinolone, SUL = Sulfonamide, SXT = Trimethoprim-Sulfamethoxazol, POLY = Polymyxine, AMINO = Aminoglykoside, TETRA = Tetracycline

### 4.1.2 *Klebsiella pneumoniae*

Es wurden insgesamt 86 *Klebsiella pneumoniae*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht. Bei 30,2 % der Isolate wurden Resistenzen gegen mindestens einen Wirkstoff nachgewiesen und Multi-resistenzen wurden bei 4,7 % (4 Isolate) detektiert. Bei diesen vier *Klebsiella pneumoniae*-Isolate traten Resistenzen gegenüber drei verschiedenen untersuchten AB-Gruppen gleichzeitig auf.

Von 69 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Breitspektrum-Penicillinen mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren untersuchten Isolaten waren insgesamt 5,8 % resistent und 30,4 % intermediär empfindlich. Davon waren 5,8 % resistent und 4,4 % intermediär empfindlich gegen Amoxicillin-Clavulansäure und 27,5 % intermediär empfindlich gegen Piperacillin-Tazobactam. Alle 54 Isolate, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim überprüft wurden, waren sensibel.

Alle *Klebsiella pneumoniae*-Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen untersucht. Es wiesen 4,7 % Resistenzen und 7,0 % intermediäre Empfindlichkeiten auf. Davon waren 4,7 % resistent und 7,0 % intermediär empfindlich gegen Enrofloxacin. Von 69 untersuchten Isolaten waren 4,3 % resistent und 1,4 % intermediär empfindlich gegenüber Marbofloxacin.

Von 64 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden überprüft wurden, waren 25,0 % resistent und 1,6 % intermediär empfindlich. Von 22 untersuchten Isolaten waren 9,1 % (2 Isolate) resistent gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Die resistenten Isolate stammten aus Proben einer Mähnentaube (*Caloenas nicobarica*) und einer Schneeeule (*Bubo scandiacus*). Bei dem Isolat von einer Mähnentaube wurden auch Resistenzen gegenüber Neomycin und Tetracyclin nachgewiesen.

Alle 86 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht, insgesamt waren 16,3 % resistent und 14,0 % intermediär empfindlich. Von 79 Isolaten waren 16,5 % resistent und 15,2 % intermediär empfindlich gegen Doxycyclin und von 28 untersuchten Isolaten 7,1 % resistent gegen Tetracyclin. Von 18 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin untersucht wurden, waren 11,1 % resistent. Alle 18 Isolate, die auf Resistenzen gegen Colistin untersucht wurden, waren sensibel.

Von den insgesamt 86 untersuchten *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten stammten 61 von Ziervögeln, die als Begleittiere gehalten wurden. Von Zoovögeln kamen 23 und von Beizvögeln 2 Isolate. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Empfindlichkeitsuntersuchungen (resistente und intermediäre Isolate) für verschiedene Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsgruppe der Vögel dargestellt. Bei *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten, die aus Proben von Vögeln der Ordnung Papageien stammten, wurden 17,3 % der einzelnen Empfindlichkeitsuntersuchungen (AB-Testplättchen) als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Sperlingsvögeln 8,3 %.

**Tabelle 4: Bei *K. pneumoniae* nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsgruppe der Vögel**

Haltungsgruppe	Isolate	BPBLI	CAZ	FLUO	SUL	SXT	POLY	AMINO	TETRA
Ziervogel	n	59	46	61	54	7	4	3	61
	%	37,3	0.0	14,8	27,8	0.0	0.0	0.0	34,4
Zoovogel	n	8	6	23	8	15	15	15	23
	%	37,5	0.0	4,3	25.0	13,3	0.0	13,3	13.0
Beizvogel	n	2	2	2	2	0	0	0	2
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	N.A.	N.A.	N.A.	100.0

n = Anzahl je Wirkstoffgruppe untersuchter Isolate, % = Anteil resistenter oder intermediär empfindlicher Isolate; BPBLI= Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, CAZ = Ceftazidim, FLUO = Fluorchinolone, SUL = Sulfonamide, SXT = Trimethoprim-Sulfamethoxazol, POLY = Polymyxine, AMINO = Aminoglykoside, TETRA = Tetracycline

#### 4.1.3 *Klebsiella oxytoca*

Insgesamt wurden 50 *Klebsiella oxytoca*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen untersucht. Bei 34,0 % der Isolate wurden Resistenzen gegen mindestens ein AB nachgewiesen. Es wurden keine multiresistenten Isolate ermittelt.

Von 40 untersuchten Isolaten waren 5,0 % (2 Isolate) resistent und 5,0 % intermediär empfindlich gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure. Die resistenten Isolate stammten von einer Venezuelaamazone (*Amazona amazonica*) und einem Wellensittich. Das Isolat von einer Venezuelaamazone wies gleichzeitig eine Resistenz gegen Sulfonamide auf. Bei 30,0 % der Isolate wurde eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin-Tazobactam detektiert. Von 28 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim untersucht wurden, waren 3,6 % (1 Isolat) resistent. Das resistente Isolat stammte von einem Timneh-Graupapagei (*Psittacus timneh*) und wurde gleichzeitig als resistent gegen Sulfonamide eingestuft.

Von 39 untersuchten Isolaten waren 33,3 % resistent und 5,1 % intermediär empfindlich gegenüber Sulfonamiden. Von 11 untersuchten Isolaten waren 9,1 % (1 Isolat) resistent gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Das resistente Isolat stammte von einer Gouldamadine (*Erythrura gouldiae*). Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht; 4,0 % (2 Isolate) waren resistent und 24,0 % intermediär empfindlich. Die resistenten Isolate stammten aus Proben von einem Kongo-Graupapagei und einem Karminflügelhäherling (*Liocichla phoenicea*). Alle Isolate wurden auf Resistenzen gegen Fluorchinolone untersucht. Bei 4,0 % der Isolate wurde eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Enrofloxacin detektiert. Alle 10 *Klebsiella oxytoca*-Isolate, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Colistin untersucht wurden, waren sensibel. Auch bei den 11 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin untersucht wurden, konnten keine Resistenzen nachgewiesen werden.

Stammten die Isolate aus Proben von Beizvögeln, wurden bei 57,1 % der Untersuchungen (AB-Testplättchen) eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen, stammten sie von Ziervögeln bei 15,5 % und wurden sie von Zoovögeln isoliert, ergab sich ein entsprechender Wert von 9,7 %. Bei *Klebsiella oxytoca*-Isolaten von Papageien wurden 17,1 % der einzelnen Empfindlichkeitsprüfungen als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Sperlingsvögeln 12,9 %.

#### 4.1.4 *Enterobacter cloacae*

Es wurden 122 *Enterobacter cloacae*-Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen AB überprüft. Bei 42,6 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem überprüften Wirkstoff und bei 2,5 % (3 Isolate) Multiresistenzen nachgewiesen. Die drei multiresistenten *Enterobacter cloacae*-Isolate wiesen Resistenzen gegenüber Wirkstoffen aus drei verschiedenen untersuchten AB-Gruppen gleichzeitig auf.

Von 111 untersuchten Isolaten waren 1,8 % (2 Isolate) resistent und 24,3 % intermediär empfindlich gegen Piperacillin-Tazobactam. Die resistenten Isolate stammten von einer Venezuelaamazone und einem Bourkesittich (*Neopsephotus bourkii*). Das Isolat von einer Venezuelaamazone war gleichzeitig resistent gegen Ceftazidim und Trimethoprim-Sulfamethoxazol, das Isolat von einem Bourkesittich wurde auch als resistent gegenüber Tetracyclinen eingestuft. Von 71

untersuchten Isolaten waren 5,6 % (4 Isolate) resistent gegen Ceftazidim. Die resistenten Isolate stammten von der bereits erwähnten Venezuelaamazone, einem Gelbbrustara (*Ara ararauna*), einem Kongo-Graupapagei und einem Blauen Pfau (*Pavo cristatus*).

Alle *Enterobacter cloacae*-Isolate wurden auf Resistenzen gegen Fluorchinolone untersucht, 1,6 % (2 Isolate) waren resistent und 4,1 % intermediär empfindlich. Die resistenten Isolate stammten von einem Gelbbrustara und einer Blaustirnamazone. Das Isolat von dem Gelbbrustara wurde gleichzeitig als resistent gegenüber Doxycyclin und Sulfonamiden eingestuft, das Isolat von der Blaustirnamazone gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Doxycyclin.

Von 104 untersuchten Isolaten waren 20,2 % resistent und 1,0 % intermediär empfindlich gegenüber Sulfonamiden und von 17 untersuchten Isolaten waren 11,8 % resistent gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht, 27,9 % davon waren resistent und 35,2 % intermediär empfindlich. Alle 15 auf Resistenzen gegen Polymyxine und Neomycin untersuchten Isolate waren sensibel.

Von den insgesamt 122 untersuchten *Enterobacter cloacae*-Isolaten stammten 106 von Ziervögeln. Von Zoovögeln kamen 15 Isolate und von Beizvögeln stammte 1 Isolat. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Empfindlichkeitsuntersuchungen (resistente und intermediäre Isolate) für verschiedene Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsgruppe der Vögel dargestellt. Bei *Enterobacter cloacae*-Isolaten, die aus Proben von Papageien stammten, wurden insgesamt 24,6 % der einzelnen Untersuchungen (AB-Testplättchen) als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Sperlingsvögeln 8,2 %.

**Tabelle 5: Bei *E. cloacae* nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsgruppe der Vögel**

Haltungsgruppe	Isolate	TZP	CAZ	FLUO	SUL	SXT	POLY	AMINO	TETRA
Ziervogel	n	104	67	106	97	8	6	6	106
	%	26,0	6,0	6,6	20,6	25,0	0,0	16,7	68,9
Zoovogel	n	6	3	15	6	9	9	9	15
	%	33,3	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	26,7
Beizvogel	n	1	1	1	1	N.A.	N.A.	N.A.	1
	%	0,0	0,0	0,0	100,0	N.A.	N.A.	N.A.	0,0

n = Anzahl je Wirkstoffgruppe untersuchter Isolate, % = Anteil resistenter oder intermediär empfindlicher Isolate; TZP = Piperacillin-Tazobactam, CAZ = Ceftazidim, FLUO = Fluorchinolone, SUL = Sulfonamide, SXT = Trimethoprim-Sulfamethoxazol, POLY = Polymyxine, AMINO = Aminoglykoside, TETRA = Tetracycline

#### 4.1.5 *Salmonella enterica*

Insgesamt wurden 35 *Salmonella enterica*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Wirkstoffen untersucht. Alle Isolate der Subspezies *houtenae* und 66,7 % der Subspezies *arizonae* waren resistent gegenüber einem AB. Bei 40,0 % der *Salmonella enterica* ssp. *enterica*-Isolate wurden Resistenzen gegen mindestens einen untersuchten Wirkstoff nachgewiesen. Ein Isolat wurde als resistent gegenüber 6 verschiedenen AB-Gruppen eingestuft.

Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin untersucht, davon waren 14,3 % (5 Isolate) resistent. Die resistenten Isolate stammten von einem Mausvogel (*Salmonella* Enteritidis), einem Gelbbrustara (*Salmonella* Hadar), einer Brandgans (*Salmonella* Typhimurium), einer Gouldamadine (*Salmonella enterica* ssp. *houtenae*) und einem Säbelschnäbler (*Salmonella* Typhimurium var. Copenhagen). Das Isolat von einer Brandgans (*Tadorna tadorna*) wurde gleichzeitig als resistent gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure, Marbofloxacin, Sulfonamiden, Spectinomycin und Tetracyclin eingestuft. Bei dem Isolat von einem Gelbbrustara wurde auch eine Resistenz gegen Amoxicillin-Clavulansäure nachgewiesen. Von 23 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure untersuchten Isolaten waren 8,7 % resistent. Bei 13,0 % der Isolate wurde eine intermediäre Empfindlichkeit gegen Piperacillin-Tazobactam detektiert. Von 21 überprüften Isolaten waren 4,8 % (1 Isolat) resistent gegen Ceftazidim. Das resistente Isolat, *Salmonella* Typhimurium var. Copenhagen, stammte von einem Kanarienvogel und war gleichzeitig resistent gegenüber Sulfonamiden.

Alle 35 *Salmonella enterica*-Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen untersucht. Davon waren insgesamt 2,9 % resistent und 5,7 % intermediär empfindlich. Das bereits erwähnte Isolat von einer Brandgans war resistent gegen Marbofloxacin. Von 22 auf Resistenzen gegenüber Sulfonamiden untersuchten Isolaten waren 40,9 % resistent. Von 6 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Spectinomycin untersucht wurden, waren 50,0 % resistent und 33,3 % intermediär empfindlich. Die resistenten Isolate stammten von der bereits erwähnten Brandgans, einem roten Sichler (*Salmonella* Typhimurium) und einem Kronenkranich (*Salmonella enterica* ssp. *houtenae*). Alle Isolate wurden auf Resistenzen gegen Tetracycline überprüft. Davon wurden 17,1 % als resistent und 20,0 % als intermediär empfindlich eingestuft. Alle 16

auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol und alle 15 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin und Colistin untersuchten Isolate waren sensibel.

Stammten die *Salmonella enterica*-Isolate aus Proben von Zoovögeln, wurden bei 18,4 % der Untersuchungen (AB-Testplättchen) eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen, stammten sie von Ziervögeln bei 14,1 %. Bei Isolaten, die aus Proben von Papageien stammten, wurden 17,9 % der einzelnen Empfindlichkeitsprüfungen als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Sperlingsvögeln 11,7 %. Stammten die Isolate von Ruderfüßern, ergab sich ein entsprechender Wert von 9,5 %.

## 4.2 Andere gramnegative Bakterien

### 4.2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Es wurden Antibiogramme von 64 *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten ausgewertet. Bei 57,8 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem überprüften Wirkstoff nachgewiesen und 1,6 % (1 Isolat) waren multiresistent. Das Isolat war resistent gegenüber Wirkstoffen aus drei verschiedenen AB-Gruppen.

Von 52 untersuchten Isolaten waren 7,7 % (4 Isolate) resistent und 34,6 % intermediär empfindlich gegen Piperacillin-Tazobactam. Die resistenten Isolate stammten von einem Dompfaff (*Pyrrhula pyrrhula*), einem Schönsittich (*Neophema pulchella*), einem Weißohrrabenkakadu (*Calyptorhynchus latirostris*) und einer Gelbscheitelamazone (*Amazona ochrocephala*). Bei dem Isolat von einer Gelbscheitelamazone wurden gleichzeitig Resistenzen gegenüber Sulfonamiden und Marbofloxacin nachgewiesen. Bei dem Isolat von einem Schönsittich gegenüber Sulfonamiden. Von 44 untersuchten Isolaten waren 6,8 % (3 Isolate) resistent und 11,4 % intermediär empfindlich gegen Ceftazidim. Die resistenten Isolate wurden aus Proben von Kongo-Graupapageien isoliert. Bei einem der Isolate wurde gleichzeitig eine Resistenz gegenüber Sulfonamiden detektiert.

Alle 64 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen untersucht. Es waren 15,6 % resistent und 71,9 % intermediär empfindlich. Davon waren 14,1 % resistent und 73,4 % intermediär empfindlich gegen Enrofloxacin.

Von 52 überprüften Isolaten waren 9,6 % resistent und 7,7 % intermediär empfindlich gegenüber Marbofloxacin. Von 45 untersuchten Isolaten waren 60,0 % resistent und 6,7 % intermediär empfindlich gegenüber Sulfonamiden. Gegen Colistin waren von 13 überprüften Isolaten 7,7 % (1 Isolat) resistent. Das resistente Isolat stammte von einem Säbelschnäbler (*Recurvirostra avosetta*). Gegen Polymyxin B waren von 4 untersuchten Isolaten 25,0 % (1 Isolat) resistent. Das resistente Isolat stammte von einem Weißhrrabenkakadu und war gleichzeitig resistent gegenüber Sulfonamiden. Die 3 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Spectinomycin getesteten Isolate waren resistent (100 %). Von 5 Isolaten, die auf Resistenzen gegen Gentamicin überprüft wurden, waren 20,0 % intermediär empfindlich. Alle auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Amikacin (49 Isolate) und Tobramycin (46 Isolate) untersuchten Isolate waren sensibel.

Stammten die *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate aus Proben von Ziervögeln, wurden bei insgesamt 34,7 % der Untersuchungen (AB-Testplättchen) eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen, stammten sie von Zoovögeln bei 34,5 %. Bei Isolaten, die von Papageien stammten, wurden 34,7 % der einzelnen Empfindlichkeitsprüfungen als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Sperlingsvögeln 27,3 %.

#### 4.2.2 *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*

Es wurden insgesamt 52 *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht. Bei 32,7 % wurden Resistenzen gegen mindestens einen Wirkstoff nachgewiesen und 3,8 % (2 Isolate) waren multiresistent. Die multiresistenten Isolate wiesen Resistenzen gegenüber drei sowie gegenüber vier verschiedenen untersuchten AB-Gruppen gleichzeitig auf.

Von 49 überprüften Isolaten waren 2,0 % (1 Isolat) resistent und 46,9 % intermediär empfindlich gegenüber Piperacillin-Tazobactam. Das resistente Isolat stammte von einem Wellensittich. Von 42 untersuchten Isolaten waren 7,1 % (3 Isolate) resistent und 42,9 % intermediär empfindlich gegenüber Ceftazidim. Die resistenten Isolate stammten von einem Beo (*Gracula religiosa*), einer Venezuelaamazone und einem Gelbwangenkakadu (*Cacatua sulphurea*). Bei dem Isolat von einem Beo wurden auch Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen, Neomycin, Kanamycin und Tetracyclinen nachgewiesen.

Das Isolat von einem Gelbwangenkakadu war auch resistent gegen Fluorchinolone.

Alle *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*-Isolate wurden auf Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen untersucht. Insgesamt wurden bei 17,3 % Resistenzen und bei 7,7 % intermediäre Empfindlichkeiten nachgewiesen. Davon waren 17,3 % resistent und 3,9 % intermediär empfindlich gegen Enrofloxacin. Von 50 überprüften Isolaten waren 12,0 % resistent und 14,0 % intermediär empfindlich gegenüber Marbofloxacin. Gegen Sulfonamide waren von 47 untersuchten Isolaten 14,9 % resistent. Von 5 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol untersucht wurden, waren 20,0 % (1 Isolat) resistent und 20,0 % intermediär empfindlich. Das resistente Isolat stammte von einer Blaustirnamazone. Von 5 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin untersuchten Isolaten waren 20,0 % (1 Isolat) resistent. Das resistente Isolat stammte von dem bereits erwähnten Beo. Alle 52 Isolate wurden auf Resistenzen gegenüber Tetracyclinen untersucht. Davon waren 7,7 % resistent und 19,2 % intermediär empfindlich. Die 4 Isolate, die auf Resistenzen gegenüber Polymyxinen untersucht wurden, waren sensibel.

Stammten die Isolate von Ziervögeln, kamen insgesamt 32,4 % der einzelnen Empfindlichkeitsuntersuchungen (AB-Testplättchen) zu dem Ergebnis resistent oder intermediär empfindlich. Für Isolate von Zoovögeln lag dieser Wert bei 22,0 %. Bei *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*-Isolaten aus Proben von Sperlingsvögeln wurden insgesamt 46,3 % der Untersuchungen mit resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Papageien 29,5 %.

#### **4.2.3 Aeromonas hydrophilia/caviae**

Es wurden 30 *Aeromonas hydrophilia/caviae*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht. Von den untersuchten Isolaten waren 56,7 % resistent gegen mindestens einen Wirkstoff. Bei 6,7 % (2 Isolate) wurden Multiresistenzen ermittelt. Diese zwei Isolate waren resistent gegen AB aus 3 verschiedenen Wirkstoffgruppen.

Auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Breitspektrum-Penicillinen mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren wurden insgesamt 18 Isolate untersucht. Davon waren 66,7 % resistent und 11,1 % intermediär empfindlich gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure. Bei 16,7 % (3 Isolate) wurde eine Resistenz und bei 11,1 % eine intermediäre

Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin-Tazobactam nachgewiesen. Die resistenten Isolate stammten von einem Rosaflamingo (*Phoenicopterus roseus*), einem Kanarienvogel (*Serinus canaria domestica*) und einer Zweifarbruchttaube (*Ducula bicolor*). Die Isolate wurden gleichzeitig als resistent gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure und Sulfonamiden eingestuft.

Alle 30 *Aeromonas hydrophilia/caviae*-Isolate wurden auf Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen untersucht; 3,3 % (1 Isolat) waren resistent und 6,7 % intermediär empfindlich. Das resistente Isolat stammte von einem Wellensittich und war gleichzeitig resistent gegen Sulfonamide und Doxycyclin. Von 18 untersuchten Isolaten waren 66,7 % resistent gegenüber Sulfonamiden. Es wurden 3 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Spectinomycin untersucht, 33,3 % (1 Isolat) waren jeweils resistent oder intermediär empfindlich. Das resistente Isolat stammte von einem Grauen Pfaufasan (*Polyplectron bicalcaratum*). Alle Isolate wurden auf Resistenzen gegen Tetracycline untersucht. Davon waren 10,0 % (3 Isolate) resistent und 6,7 % intermediär empfindlich. Die resistenten Isolate stammten aus Proben von dem bereits erwähnten Wellensittich, einem Japanischen Mövchen (*Lonchura striata domestica*) und einem Weißnackenkranich (*Grus vipio*). Bei dem Isolat von einem Weißnackenkranich wurden gleichzeitig Resistenzen gegen Sulfonamide und Amoxicillin-Clavulansäure nachgewiesen. Von 13 untersuchten Isolaten waren alle sensibel gegenüber Colistin, Neomycin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol und bei 9 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ceftazidim überprüften Isolaten wurden keine Resistenzen nachgewiesen.

Stammten die *Aeromonas hydrophilia/caviae*-Isolate aus Proben von Ziervögeln, wurden bei insgesamt 31,7 % der Untersuchungen (AB-Testplättchen) eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen; stammten sie von Zoovögeln ergab sich ein entsprechender Wert von 18,3 %. Bei Isolaten von Papageien wurden 31,0 % der einzelnen Tests als resistent oder intermediär empfindlich bewertet und bei Isolaten von Sperlingsvögeln 24,4 %.

## 4.3 Staphylokokken

### 4.3.1 *Staphylococcus aureus*

Es wurden insgesamt 150 *Staphylococcus aureus*-Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen untersucht. Bei 78,0 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem untersuchten AB nachgewiesen und 37,3 % waren multiresistent. Bei 16,0 % der Isolate traten Resistenzen gegen drei, bei 13,3 % gegen vier, bei 4,0 % gegen fünf, bei 1,3 % gegen sechs, bei 2,0 % gegen sieben und bei 0,7 % (1 Isolat) gegen acht verschiedene überprüfte AB-Gruppen gleichzeitig auf.

Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin untersucht; 25,3 % davon waren resistent. Von 144 untersuchten Isolaten waren 37,5 % resistent gegen Penicillin. Bei 129 Isolaten wurde die Empfindlichkeit gegenüber Breitspektrum-Penicillinen in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren überprüft. Insgesamt waren 2,3 % resistent und 21,7 % intermediär empfindlich. Davon waren 0,8 % (1 Isolat) resistent gegen Amoxicillin-Clavulansäure. Das resistente Isolat stammte von einem Wellensittich und war gleichzeitig resistent gegenüber Penicillin, Ampicillin, Piperacillin-Tazobactam, Fluorchinolonen, Sulfonamiden, Spiramycin, Clindamycin und Tetracyclin. Gegenüber Piperacillin-Tazobactam waren 2,3 % (3 Isolate) der untersuchten Isolate resistent und 21,7 % intermediär empfindlich. Die resistenten Isolate stammten von dem bereits erwähnten Wellensittich, einem Kongo-Graupapagei und einem Mausvogel. Bei dem Isolat von einem Kongo-Graupapagei wurden auch Resistenzen gegenüber Penicillin, Ampicillin, Marbofloxacin, Sulfonamiden, Erythromycin und Makroliden detektiert. Bei dem Isolat von einem Mausvogel wurden gleichzeitig Resistenzen gegen Penicillin, Ampicillin und Spiramycin nachgewiesen.

Alle 150 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen überprüft. Insgesamt wurden 19,3 % als resistent und 21,3 % als intermediär empfindlich eingestuft. Davon waren 16,7 % resistent und 21,3 % intermediär empfindlich gegen Enrofloxacin. Von 129 Isolaten waren 18,6 % resistent und 15,5 % intermediär empfindlich gegenüber Marbofloxacin und von 27 untersuchten Isolaten 14,8 % resistent und 11,1 % intermediär empfindlich gegen Ofloxacin.

Insgesamt wurden 148 Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen Makroliden untersucht. Von 132 Isolaten waren 10,6 % resistent und 5,3 % intermediär empfindlich gegenüber Erythromycin, von 126 Isolaten waren 14,3 % resistent gegen Azithromycin, von 125 Isolaten waren 71,2 % resistent gegen Spiramycin und von 14 untersuchten Isolaten waren 7,1 % (1 Isolat) resistent gegen Tylosin. Das gegenüber Tylosin resistente Isolat stammte von einem Kanarienvogel.

Insgesamt wurden 132 *Staphylococcus aureus*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Linkosamiden untersucht. Bei 9,8 % davon wurden Resistenzen und bei 10,6 % intermediäre Empfindlichkeiten nachgewiesen. Von 125 Isolaten waren 8,8 % resistent und 6,4 % intermediär empfindlich gegenüber Clindamycin und von 42 untersuchten Isolaten waren 11,9 % resistent und 21,4 % intermediär empfindlich gegen Lincomycin.

Auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin wurden 125 Isolate untersucht; davon waren 3,2 % (4 Isolate) resistent. Die resistenten Isolate wurden aus Proben von Wellensittichen und einem Wanderfalken (*Falco peregrinus*) isoliert. Das Isolat von einem Wanderfalken war auch resistent gegenüber Sulfonamiden und Spiramycin. Eines der von Wellensittichen stammenden Isolate war gleichzeitig resistent gegen Penicillin, Ampicillin, Spiramycin, Sulfonamide und Enrofloxacin.

Es wurden 48 Isolate auf Resistenzen gegen verschiedene Aminoglykoside untersucht. Unempfindlichkeit trat bei 8,3 % (4 Isolate) auf. Die resistenten Isolate stammten von einem Wellensittich, einem Wanderfalken, einem roten Sichler und einem Habicht (*Accipiter gentilis*). Von 117 untersuchten Isolaten waren 56,4 % resistent gegenüber Sulfonamiden und von 33 überprüften Isolaten waren 3,0 % (1 Isolat) resistent gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Das resistente Isolat stammte von einer Brautente (*Aix sponsa*) und war gleichzeitig resistent gegen Doxycyclin. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht. Davon zeigten 10,0 % Resistenzen und 9,3 % waren intermediär empfindlich.

Von den insgesamt 150 untersuchten *Staphylococcus aureus*-Isolaten stammten 110 von Ziervögeln, die als Begleittiere gehalten wurden. Von Zoovögeln kamen 22 Isolate und von Beizvögeln 18. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der

Empfindlichkeitsuntersuchungen (resistente und intermediäre Isolate) für verschiedene Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltung der Vögel dargestellt. Bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten, die aus Proben von Vögeln der Ordnung Papageien stammten, wurden 29,7 % der einzelnen Empfindlichkeitsuntersuchungen (AB-Testplättchen) als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Falken 25,3 %, bei Isolaten von Sperlingen 18,4 % und für Isolate von Ruderfüßern ergab sich ein entsprechender Wert von 1,3 %.

**Tabelle 6: Bei *S. aureus* nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die die Haltungsgruppe der Vögel**

Haltungsgruppe	Isolate	AMP	BPBLI	PEN	FLUO	SUL	SXT	MAK	VA	LINK	AMINO	TETRA
Ziervogel	n	110	106	105	110	97	13	107	102	102	24	110
110	%	31.2	24.8	46.2	47.7	54.2	0.0	74.0	3.0	20.8	13.0	21.1
Zoovogel	n	22	5	21	22	4	18	22	5	12	18	22
22	%	4.5	20.0	4.8	4.5	0.0	5.6	9.1	0.0	8.3	5.6	4.5
Beizvogel	n	18	18	18	18	16	2	18	18	18	6	18
18	%	15.8	21.1	26.3	42.1	82.4	0.0	68.4	5.3	26.3	28.6	26.3

n = Anzahl je Wirkstoffgruppe untersuchter Isolate, % = Anteil resistenter oder intermediär empfindlicher Isolate; AMP = Ampicillin, BPBLI= Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, PEN = Penicillin, FLUO = Fluorchinolone, SUL = Sulfonamide, SXT = Trimethoprim-Sulfamethoxazol, MAK = Makrolide, VA = Vancomycin, LINK = Linkosamide, AMINO = Aminoglykoside, TETRA = Tetracycline

### 4.3.2 *Staphylococcus xylosus*

Insgesamt wurden 42 *Staphylococcus xylosus*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Wirkstoffen untersucht. Davon waren 54,8 % resistent gegen mindestens ein AB und 16,7 % multiresistent. Bei 9,5 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber drei, bei 4,8 % gegenüber fünf und bei 2,4 % (1 Isolat) gegenüber sieben verschiedenen AB-Gruppen gleichzeitig nachgewiesen.

Alle Isolate wurden auf Resistenzen gegen Ampicillin untersucht. Davon waren 14,3 % resistent. Von 41 untersuchten Isolaten waren 24,4 % resistent gegen Penicillin. Bei 40 Isolaten wurde die Empfindlichkeit gegenüber Breitspektrum-Penicillinen in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren überprüft. Insgesamt waren 2,5 % resistent und 2,5 % intermediär empfindlich (jeweils 1 Isolat). Das resistente Isolat stammte von einem Haussperling (*Passer domesticus*), es wurde gleichzeitig als resistent gegenüber Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Enrofloxacin, Sulfonamiden, Azithromycin, Spiramycin und Clindamycin eingestuft.

Alle 42 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen überprüft. Bei 9,5 % wurden Resistenzen und bei 11,9 % intermediäre

Empfindlichkeiten nachgewiesen. Davon waren 9,5 % resistent und 7,1 % intermediär empfindlich gegen Enrofloxacin. Von 40 untersuchten Isolaten waren 7,5 % resistent und 7,5 % intermediär empfindlich gegen Marbofloxacin und von 11 untersuchten Isolaten waren 9,1 % resistent und 9,1 % intermediär empfindlich gegen Ofloxacin.

Alle *Staphylococcus xylosus*-Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Makroliden untersucht. Insgesamt wurden bei 42,9 % Resistenzen und bei 2,4 % intermediäre Empfindlichkeiten detektiert. Von 39 untersuchten Isolaten waren 5,1 % resistent und 7,7 % intermediär empfindlich gegenüber Erythromycin und von 40 Isolaten waren 10,0 % resistent gegen Azithromycin und 42,5 % resistent gegen Spiramycin.

Auf Resistenzen gegen Vancomycin wurden 39 Isolate untersucht; 2,6 % (1 Isolat) waren resistent. Das resistente Isolat stammte von einem Habicht und wurde gleichzeitig als resistent gegen Penicillin, Fluorchinolone, Makrolide, und Clindamycin eingestuft. Von 40 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin untersucht wurden, waren 10,0 % resistent und 12,5 % intermediär empfindlich. Es wurden 13 Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen Aminoglykosiden untersucht. Davon wurde kein Isolat als resistent oder intermediär empfindlich eingestuft. Alle 42 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht. Davon waren 4,8 % (2 Isolate) resistent und 2,4 % intermediär empfindlich. Die resistenten Isolate stammten von einem Madagaskarweber (*Foudia madagascariensis*) und einem Gelbbauchgirlitz (*Serinus flaviventris*). Von 35 untersuchten Isolaten waren 11,4 % resistent und 2,9 % intermediär empfindlich gegen Sulfonamide. Bei 7 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol untersuchten Isolaten traten keine Resistenzen auf.

Stammten die *Staphylococcus xylosus*-Isolate aus Proben von Ziervögeln, wurde bei insgesamt 13,4 % der Untersuchungen (AB-Testplättchen) eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen, stammten sie von Zoovögeln, bei 7,6 %. Bei Isolaten, die aus Proben von Papageien stammten, wurden 10,9 % der einzelnen Empfindlichkeitsprüfungen als resistent oder intermediär empfindlich bewertet, bei Isolaten von Sperlingsvögeln 24,4 %.

#### 4.4 Enterokokken

Es wurden insgesamt 83 Bakterienisolate der Familie Enterococcaceae auf Resistenzen gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen untersucht. Alle Enterokokken-Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin überprüft; 1,2 % (1 Isolat) waren resistent. Das resistente Isolat (*Enterococcus gallinarum*) stammte von einem Kongo-Graupapagei und wurde auch als resistent gegenüber Penicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam und Spiramycin eingestuft. Von 80 untersuchten Isolaten waren 10,0 % resistent gegen Penicillin und von 75 Isolaten waren 10,7 % resistent und 29,3 % intermediär empfindlich gegenüber Piperacillin-Tazobactam.

Alle 83 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen überprüft. Insgesamt zeigten 18,1 % der Isolate Resistenzen und 60,2 % waren intermediär empfindlich. Davon waren 13,3 % resistent und 60,2 % intermediär empfindlich gegenüber Enrofloxacin. Von 75 überprüften Isolaten waren 18,7 % resistent und 49,3 % intermediär empfindlich gegen Marbofloxacin.

Von 61 überprüften Enterokokken-Isolaten waren 1,4 % (1 Isolat) resistent und 6,6 % intermediär empfindlich gegenüber Vancomycin. Das resistente Isolat (*Enterococcus faecium*) stammte von einem Kongo-Graupapagei. Die als intermediär empfindlich eingestuften Isolate (*Enterococcus faecalis*) stammten von Papageien und einem Habicht.

Von 76 untersuchten Isolaten waren 27,6 % resistent und 47,4 % intermediär empfindlich gegenüber Erythromycin. Von 73 untersuchten Isolaten waren 74,0 % resistent und 1,4 % intermediär empfindlich gegen Azithromycin und 87,7 % wiesen eine Resistenz gegen Spiramycin auf. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen untersucht, 30,1 % davon zeigten Resistenzen und 14,5 % waren intermediär empfindlich.

#### 4.4.1 **Enterococcus faecalis**

Es wurden 49 *Enterococcus faecalis*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht. Resistenzen gegenüber mindestens einem Wirkstoff wurden bei 95,9 % der Isolate nachgewiesen und 16,3 % der Isolate waren multiresistent. Bei 12,2 % der Isolate traten Resistenzen gegenüber drei verschiedenen und bei 4,1 % der Isolate gegenüber vier verschiedenen untersuchten AB-Gruppen gleichzeitig auf.

Alle 49 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin und 44 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure untersucht. Die Isolate wurden alle als sensibel eingestuft. Gegen Piperacillin-Tazobactam waren von 44 untersuchten Isolaten 9,1 % resistent und 15,9 % intermediär empfindlich. Von 47 überprüften Isolaten waren 6,4 % (3 Isolate) resistent gegen Penicillin. Die resistenten Isolate stammten von einem Nymphensittich, einem Kongo-Graupapagei und einem Bergrubinkehlchen (*Luscinia pectoralis*). Bei den Isolaten von einem Kongo-Graupapagei und einem Nymphensittich wurden gleichzeitig Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen, Makroliden und Tetracyclinen nachgewiesen; bei dem Isolat von einem Bergrubinkehlchen gegenüber Makroliden.

Alle 49 Isolate wurden auf Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen überprüft. Insgesamt waren 16,3 % resistent und 63,3 % intermediär empfindlich. Davon waren 14,3 % resistent und 59,2 % intermediär empfindlich gegenüber Enrofloxacin. Von 44 untersuchten Isolaten waren 18,2 % resistent und 50,0 % intermediär empfindlich gegen Marbofloxacin und von 10 überprüften Isolaten waren 20,0 % resistent und 30,0 % intermediär empfindlich gegen Ofloxacin.

Von 45 untersuchten Isolaten waren 35,6 % resistent und 51,1 % intermediär empfindlich gegenüber Erythromycin. Von 43 untersuchten Isolaten waren 86,0 % resistent und 2,3 % intermediär empfindlich gegen Azithromycin und 90,7 % resistent gegen Spiramycin. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclinen überprüft. Insgesamt zeigten 34,7 % Resistenzen und 20,4 % waren intermediär empfindlich. Von 48 untersuchten Isolaten waren 31,3 % resistent und 22,9 % intermediär empfindlich gegen Doxycyclin und von 7 untersuchten Isolaten waren 57,1 % resistent und 14,3 % intermediär empfindlich gegen Tetracyclin. Von 43 überprüften Isolaten waren 11,6 % intermediär empfindlich gegenüber Vancomycin.

Stammten die Isolate aus Proben von Beizvögeln, wurden bei 57,1 % der Empfindlichkeitsprüfungen (AB-Testplättchen) eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit nachgewiesen, stammten sie von Ziervögeln, die als Begleittiere gehalten wurden, bei 46,3 %, und wurden sie von Zoovögeln isoliert, ergab sich ein entsprechender Wert von 40,9 %.

#### 4.5 Streptokokken

Insgesamt wurden 32 Streptokokken-Isolate auf Resistenzen gegen verschiedene antimikrobielle Wirkstoffe untersucht. Alle 32 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin und alle 27 auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam untersuchten Isolate waren sensibel. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Penicillin untersucht; 6,3 % (2 Isolate) wiesen eine Resistenz auf. Die resistenten Isolate (*Streptococcus anginosus*) stammten von einem Kongo-Graupapagei und einer Dohle (*Corvus monedula*). Bei dem Isolat von einem Graupapagei wurden auch Resistenzen gegen Sulfonamide und Vancomycin nachgewiesen. Bei dem Isolat von einer Dohle wurde auch eine Resistenz gegen Tylosin ermittelt.

Alle 32 Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Makroliden untersucht. Insgesamt wurden bei 31,3 % Resistenzen und bei 3,1 % intermediäre Empfindlichkeiten nachgewiesen. Von 29 untersuchten Isolaten waren 6,9 % (2 Isolate) resistent und 3,4 % intermediär empfindlich gegen Erythromycin. Die resistenten Isolate (*Streptococcus uberis*) stammten von einem Zebrafinken und einem Mausvogel. Bei dem Isolat von einem Zebrafinken wurden gleichzeitig Resistenzen gegenüber Sulfonamiden, Spiramycin, Azithromycin und Doxycyclin nachgewiesen; bei dem Isolat von einem Mausvogel gegenüber Tetracyclin. Von 27 untersuchten Isolaten waren 3,7 % resistent gegen Azithromycin und 22,2 % resistent gegen Spiramycin.

Von 27 auf Resistenzen gegenüber Linkosamiden untersuchten Isolaten wurden 6,9 % (2 Isolate) als resistent und 3,4 % als intermediär empfindlich eingestuft. Die resistenten Isolate (*Streptococcus equinus* und *Streptococcus anginosus*) stammten von einem Kanarienvogel und einem Maximilianpapagei. Bei dem *Streptococcus equinus*-Isolat von einem Kanarienvogel wurden gleichzeitig Resistenzen gegen Sulfonamide und Spiramycin nachgewiesen; bei dem *Streptococcus anginosus*-Isolat von einem Maximilianpapagei (*Pionus maximiliani*) gegen Fluorchinolone, Sulfonamide und Tetracycline.

Von 27 Isolaten, die auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin getestet wurden, waren 22,2 % resistent. Alle Streptokokken-Isolate wurden auf Resistenzen gegen Tetracycline überprüft; 21,9 % waren resistent. Gegenüber Sulfonamiden waren von 27 untersuchten Isolaten 70,4 % resistent. Alle Isolate wurden auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen untersucht. Bei 15,6 % wurden Resistenzen und bei 31,3 % intermediäre Empfindlichkeiten nachgewiesen.

## 5 Zeitlicher Verlauf der nachgewiesenen Resistenzraten

Von *E. coli* wurden im Untersuchungszeitraum (2007 bis 2016) mindestens 10 und von *Staphylococcus aureus* mindestens 5 Antibiogramme für jedes Jahr ausgewertet. Von den anderen Bakterienarten konnten für die einzelnen Untersuchungsjahre jeweils weniger oder keine Antibiogramme ausgewertet werden. Im Folgenden werden die nachgewiesenen Resistenzraten (resistente und intermediäre Isolate) von *E. coli* und *Staphylococcus aureus* für die verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die einzelnen Untersuchungsjahre beschrieben.

Für *E. coli* wurden insgesamt 386 Antibiogramme ausgewertet. In Tabelle 7 sind die Anzahl der untersuchten Isolate sowie die ermittelten Resistenzraten für jedes Untersuchungsjahr dargestellt. In Abbildung 13 ist der zeitliche Verlauf der Untersuchungsergebnisse von *E. coli*-Isolaten grafisch dargestellt. In den Jahren 2010 und 2015 wurden mit 64,0 % und 72,7 % die höchsten Resistenzraten für Ampicillin festgestellt. In den Jahren 2010 und 2011 wurden mit 10,0 % und 13,3 % die niedrigsten Resistenzraten und 2007 mit 47,2 % die höchste Rate für Breitspektrum-Penicilline in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren ermittelt. Im Jahr 2007 wurde ein Isolat auf seine Empfindlichkeit gegenüber

Ceftazidim untersucht und als resistent eingestuft. Für Fluorchinolone wurden Resistenzraten zwischen 0,0 % (2011) und 27,3 % (2015) ermittelt. Insgesamt zeigen die Daten einen Aufwärtstrend der Resistenzrate gegenüber dieser Wirkstoffgruppe über den Untersuchungszeitraum. Für Sulfonamide wurden in den Jahren zwischen 2007 und 2011 höhere Resistenzraten ermittelt als zwischen 2012 und 2016. In dem Jahr 2014 wurden keine Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden untersucht. Für Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurden Resistenzraten zwischen 0,0 % (2008, 2010 und 2012) und 40,0 % (2015) errechnet. Gegenüber Polymyxinen wurden 2008 zwei Isolate als resistent eingestuft. Für Aminoglykoside wurden Resistenzraten zwischen 0,0 % (2010, 2013, 2014 und 2016) und 50,0 % (2007) ermittelt. Für Tetracycline wurden die höchsten Resistenzraten 2007 (74,3 %) und 2008 (52,5 %) festgestellt. Insgesamt zeigen die Daten für Tetracycline einen Abwärtstrend der Resistenzrate über den Untersuchungszeitraum.

**Tabelle 7: Bei *E. coli* nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die einzelnen Untersuchungsjahre**

Jahr	Isolate	AMP	BPBLI	CAZ	FLUO	SUL	SXT	POLY	AMINO	TETRA
2007	n	75	73	1	75	73	3	3	4	75
n = 75	%	52.70	47.22	100.00	21.62	41.67	33.33	0.00	50.00	74.32
2008	n	102	65	53	102	65	38	40	40	102
n = 102	%	48.48	32.26	2.04	7.07	33.87	0.00	5.00	20.00	52.53
2009	n	69	50	50	69	50	19	20	20	69
n = 69	%	35.29	20.41	0.00	19.12	44.90	5.26	0.00	5.00	41.18
2010	n	25	20	20	25	19	5	6	6	25
n = 25	%	64.00	10.00	0.00	12.00	52.63	0.00	0.00	0.00	24.00
2011	n	16	13	13	16	10	6	4	4	16
n = 16	%	44.44	13.33	0.00	0.00	35.71	25.00	0.00	25.00	22.22
2012	n	21	19	19	21	19	2	6	6	21
n = 21	%	30.00	27.78	0.00	5.00	5.56	0.00	0.00	33.33	25.00
2013	n	10	7	7	10	6	4	4	4	10
n = 10	%	42.86	27.27	0.00	14.29	0.00	16.67	0.00	0.00	21.43
2014	n	18	12	12	18	0	18	6	6	18
n = 18	%	44.44	33.33	0.00	22.22	N.A.	22.22	0.00	0.00	38.89
2015	n	11	10	10	11	6	5	3	3	11
n = 11	%	72.73	20.00	0.00	27.27	16.67	40.00	0.00	33.33	27.27
2016	n	39	34	34	39	34	5	7	7	39
n = 39	%	38.46	20.59	2.94	20.51	23.53	20.00	0.00	0.00	25.64

n = Anzahl je Wirkstoffgruppe untersuchter Isolate, % = Anteil resistenter oder intermediär empfindlicher Isolate; AMP = Ampicillin, BPBLI = Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, CAZ = Ceftazidim, FLUO = Fluorchinolone, SUL = Sulfonamide, SXT = Trimethoprim-Sulfamethoxazol, POLY = Polymyxine, AMINO = Aminoglykoside, TETRA = Tetracycline

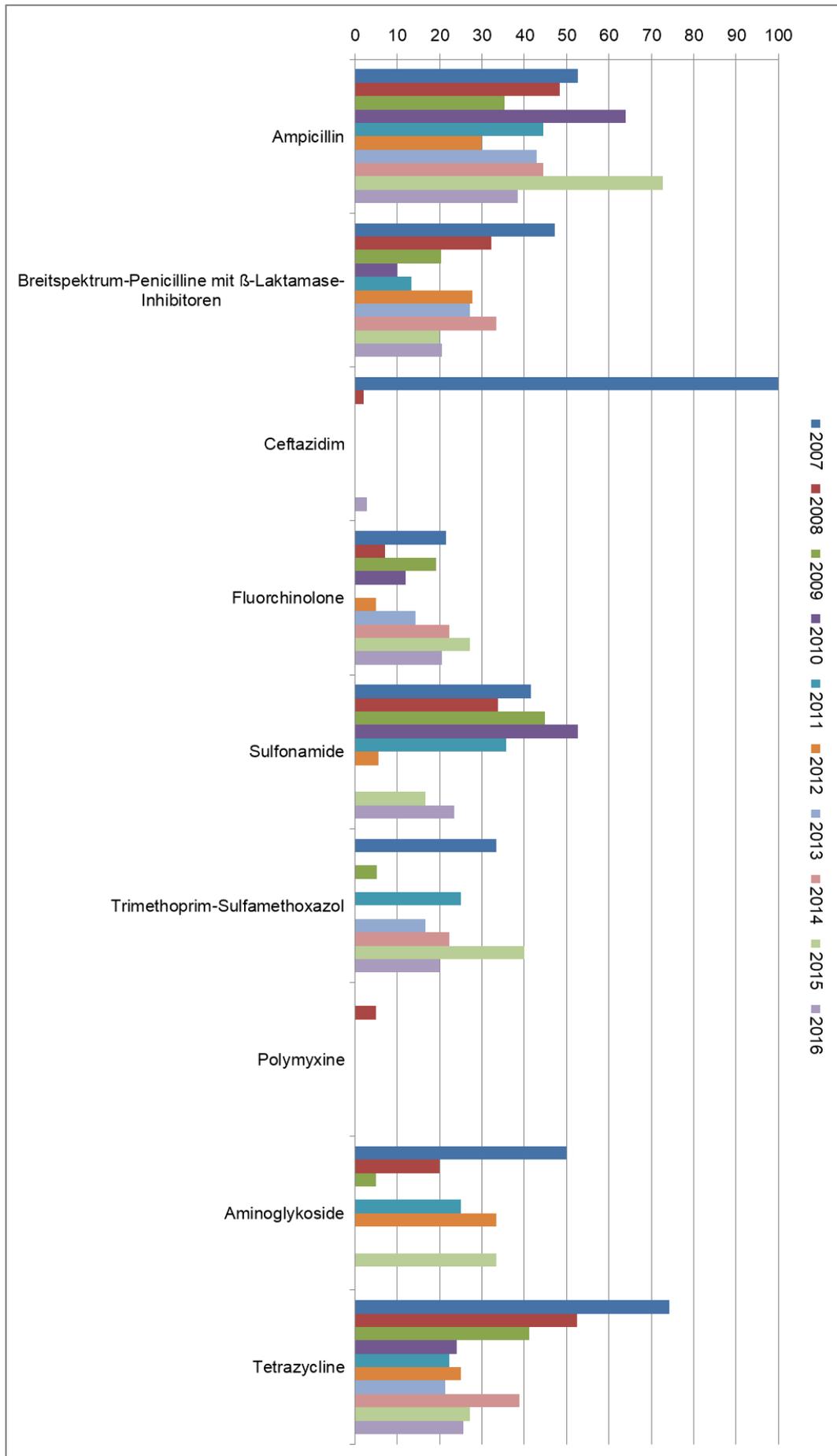


Abbildung 13: *E. coli*: Von 2007 bis 2016 nachgewiesene Resistenzraten

Für *Staphylococcus aureus* wurden insgesamt 150 Antibiogramme ausgewertet. In Tabelle 8 sind die Anzahl der untersuchten Isolate sowie die ermittelten Resistenzraten für jedes Untersuchungsjahr dargestellt. In Abbildung 14 ist der zeitliche Verlauf der Untersuchungsergebnisse von *Staphylococcus aureus*-Isolaten grafisch dargestellt. Für die  $\beta$ -Laktam-AB Penicillin, Ampicillin sowie Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam (Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren) wurden in den Jahren 2007 bis 2010 höhere Resistenzraten ermittelt als in den Jahren zwischen 2011 und 2016. Die höchsten Werte wurden jeweils für 2008 und 2010 errechnet. Für Ampicillin wurde 2008 eine Resistenzrate von 45,5 % und 2010 von 50,0 % ermittelt. Für Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren wurde 2008 eine Resistenzrate von 55,6 % und 2010 von 42,9 % erfasst. Für Penicillin wurde 2008 eine Rate von 68,2 % und 2010 von 62,5 % errechnet. In dem Jahr 2007 wurde mit 67,6 % die höchste Resistenzrate für Fluorchinolone ermittelt. In den Jahren 2014 und 2015 wurden keine Resistenzen gegen Fluorchinolone nachgewiesen. Für Sulfonamide wurde die niedrigste Resistenzrate 2015 (0,0 %) ermittelt und die höchste 2009 (69,6 %). Gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurde 2010 ein Isolat als resistent eingestuft. Für Makrolide wurde die höchste Resistenzrate 2010 (87,5 %) ermittelt. In den Jahren 2007, 2008 und 2009 wurden Vancomycin-resistente Isolate detektiert. Für Linkosamide wurden die höchsten Resistenzraten 2007 (46,9 %) und 2012 (33,3 %) ermittelt. Die Resistenzraten für Aminoglykoside lagen zwischen 0,0 % (2009, 2010, 2011 2014 und 2016) und 40,0 % (2007). Die Resistenzraten für Tetracycline zeigten einen Abwärtstrend. Die höchste Rate wurde 2007 (38,2 %) und die niedrigste 2014 und 2015 (0,0 %) ermittelt.

**Tabelle 8: Bei *S. aureus* nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die einzelnen Untersuchungsjahre**

Jahr	Isolate	AMP	BPBLI	PEN	FLUO	SUL	SXT	MAK	VA	LINK	AMINO	TETRA
2007	n	33	32	31	33	32	33	32	31	32	5	33
n = 33	%	38.24	30.30	48.39	67.65	63.64	0.00	64.71	6.45	46.88	40.00	38.24
2008	n	21	17	21	21	17	4	21	17	21	5	21
n = 21	%	45.45	55.56	68.18	36.36	50.00	0.00	72.73	5.56	13.64	16.67	22.73
2009	n	24	22	24	24	22	2	24	22	24	4	24
n = 24	%	28.00	21.74	40.00	44.00	69.57	0.00	72.00	4.35	12.00	0.00	4.00
2010	n	7	6	7	7	6	1	7	6	6	1	7
n = 7	%	50.00	42.86	62.50	50.00	42.86	100.00	87.50	0.00	14.29	0.00	37.50
2011	n	16	12	15	16	12	4	16	11	11	6	16
n = 16	%	7.14	0.00	14.29	28.57	50.00	0.00	35.71	0.00	0.00	0.00	14.29
2012	n	8	6	8	8	6	2	8	6	6	6	8
n = 8	%	12.50	16.67	25.00	50.00	33.33	0.00	50.00	0.00	33.33	16.67	25.00
2013	n	12	11	12	12	8	4	12	11	12	6	12
n = 12	%	0.00	0.00	9.09	36.36	66.67	0.00	45.45	0.00	10.00	16.67	9.09
2014	n	8	6	8	8	0	8	8	6	8	3	8
n = 8	%	0.00	0.00	12.50	0.00	N.A.	0.00	62.50	0.00	16.67	0.00	0.00
2015	n	5	4	5	5	2	3	5	4	4	4	5
n = 5	%	0.00	0.00	20.00	0.00	0.00	0.00	40.00	0.00	0.00	25.00	0.00
2016	n	16	13	13	16	12	4	14	11	11	7	16
n = 16	%	13.33	16.67	16.67	20.00	50.00	0.00	61.54	0.00	10.00	0.00	13.33

n = Anzahl je Wirkstoffgruppe untersuchter Isolate, % = Anteil resistenter oder intermediär empfindlicher Isolate; AMP = Ampicillin, BPBLI = Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, PEN = Penicillin, FLUO = Fluorchinolone, SUL = Sulfonamide, SXT = Trimethoprim-Sulfamethoxazol, MAK = Makrolide, VA = Vancomycin, LINK = Linkosamide, AMINO = Aminoglykoside, TETRA = Tetracycline

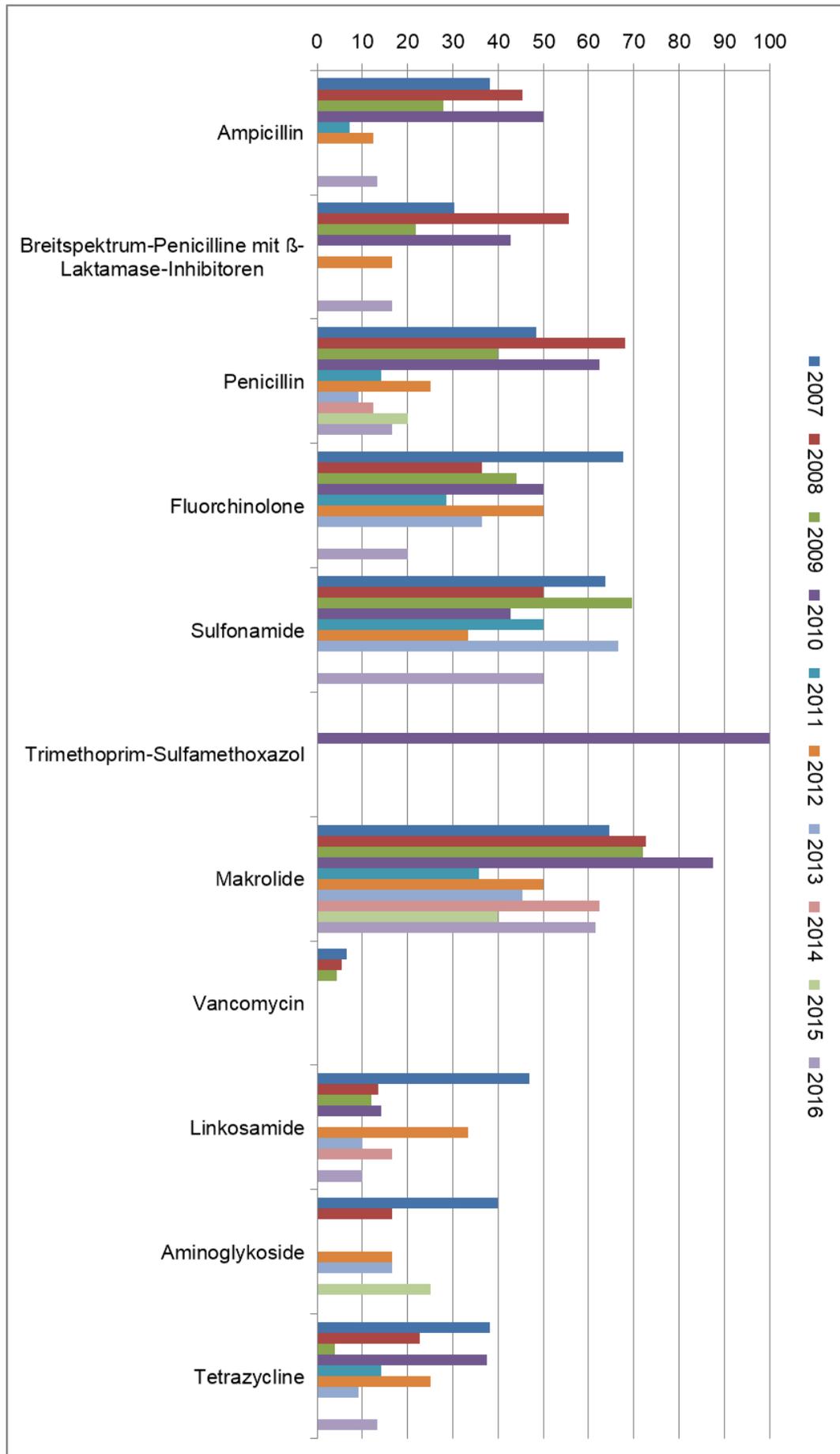


Abbildung 14: *S. aureus*: Von 2007 bis 2016 nachgewiesene Resistenzraten

## V DISKUSSION

Zu den Zielen dieser Studie gehörte es zu evaluieren, in welchem Maß ABR bei klinischen Bakterienisolaten von Zier-, Zoo- und Beizvögeln auftreten, welche Resistenzen bei häufig isolierten Bakterienarten nachgewiesen werden können und bei welchen AB dabei am wahrscheinlichsten von einer Wirksamkeit ausgegangen werden kann. Außerdem sollte untersucht werden, wie sich die Resistenzsituation der Bakterien über die letzten 10 Jahre verändert hat.

Die Ausbreitung von ABR stellt weltweit eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar und insbesondere durch MRE kann es zu Therapienotständen und erhöhten Behandlungskosten bei Menschen und Tieren kommen. Sowohl bei Nutz- als auch bei Begleittieren wurden in den letzten Jahren vermehrt multiresistente Bakterien nachgewiesen und die Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten und vierten Generation steigen (ANONYM, 2015). Der „One Health“ Ansatz berücksichtigt, dass resistente Bakterien zwischen Menschen, Tieren, Lebensmitteln und der Umwelt ausgetauscht werden können und nur ein gemeinschaftliches Vorgehen zu einer Verbesserung der Situation und einem Erhalt der Wirksamkeit von AB führen kann. Es besteht weiterhin hoher Forschungsbedarf in Bezug auf ABR und es ist von großer Bedeutung, Resistenzsituationen von Bakterien aufzudecken und zu überwachen (ANONYM, 2015).

Zier-, Zoo- und Beizvögel wurden für diese Arbeit ausgewählt, da bisher nur sehr wenig über die Resistenzsituation bei Bakterien von Vögeln bekannt ist, die als Begleit- und Hobbytiere gehalten werden oder in zoologischen Gärten unter der Obhut von Menschen leben (GIACOPELLO et al., 2015; SALA et al., 2016; UMAR et al., 2018). Bisher wurden vor allem ABR bei Bakterien von Wirtschaftsgeflügel (Puten, Broiler und Legehennen), aufgrund der Lebensmittelrelevanz und von Wildvögeln untersucht (COLE et al., 2005; GUENTHER et al., 2010; SANTOS et al., 2013; GERHOFER, 2015). Zier-, Zoo- und Beizvögel haben teilweise sehr engen Kontakt zu Menschen. Ähnlich wie andere Begleittiere (Hund, Katze, Pferd), für die angenommen wird, dass resistente Bakterien direkt oder indirekt zwischen Mensch und Tier übertragen werden können (WIELER et al., 2011; IDELEVICH et al., 2016), könnten auch

Zier-, Zoo- und Beizvögel ein Resistenzreservoir für Menschen und andere Tiere darstellen. Aktuell wurden beispielsweise Carbapenemase produzierende *Enterobacter cloacae*-Isolate mit demselben genetischen Profil bei Ziervögeln, Pferden und Hunden nachgewiesen (YOUSFI et al., 2018). Außerdem wurden ESBL produzierende *E. coli*-Klone mit einer sehr hohen genetischen Identität von Wildvögeln, Menschen sowie Hundekot isoliert (SCHAUFLER et al., 2016). Die Bedeutung der Übertragung von resistenten Bakterien bzw. Resistenzgenen zwischen Tier und Mensch ist derzeit allerdings noch unzureichend geklärt (ANONYM, 2015).

Gesetzliche Regelungen und Behandlungsstrategien für die Anwendung von AB unterscheiden sich weltweit. Der internationale Handel mit Vögeln, Vogelschauen und Zucht Wettbewerbe sowie der Austausch von Vögeln zwischen zoologischen Gärten und die Wiederauswilderung im Rahmen von Arterhaltungsprogrammen stellen mögliche Verbreitungswege für resistente Bakterien dar (NAKAMURA et al., 1980; SALA et al., 2016).

Derzeit nehmen Zier-, Zoo- und Beizvögel sowie Wildvögel den größten Anteil am Patientenkollektiv der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische ein. Bakteriellen Infektionen kommt eine große klinische Bedeutung zu, da sie tierartspezifisch häufig akut verlaufen. In Notfallsituationen kann es aufgrund der speziellen, physiologischen Verhältnisse (KÖNIG et al., 2008) mit im Vergleich zu Säugetieren häufig sehr raschen Krankheitsverläufen innerhalb von Stunden erforderlich sein, ein AB einzusetzen, noch bevor die bakteriologische Untersuchung und Resistenzprüfung abgeschlossen ist. Aufgrund der bei Vögeln zwingenden klinischen Notwendigkeit, AB im Rahmen der Schnell- und Notfalltherapie einzusetzen, ist es hilfreich, wenn Resistenz-Monitoring-Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose als Entscheidungshilfe für die Wahl eines geeigneten Wirkstoffes zu Verfügung stehen (GERLACH, 1990; BERGS und KORBEL, 2012). Außerdem kann unter Umständen zum Schutz immunsupprimierter Patienten sowie bei chirurgischen Eingriffen eine prophylaktische Antibiose und zur Ausbruchkontrolle von Infektionen bei Vögeln in Gruppenhaltung eine metaphylaktische Antibiotikagabe noch vor dem Auftreten klinischer Symptome nötig sein (BTK, 2015). Des Weiteren werden in der Zier-, Zoo-, Wild- und Greifvogelmedizin aufgrund des bei diesen Patientengruppen grundsätzlich erhöhten Stress- und Schockrisikos

vorzugsweise Langzeitformulierungen von AB verwendet, weshalb der Auswahl von Wirkstoffen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit therapeutisch wirksam sind eine besondere Bedeutung zukommt. Kenntnisse über aktuelle und lokale Resistenzdaten sind daher von großer Bedeutung (KARAM et al., 2016).

An der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische wurden in der Vergangenheit bereits Untersuchungen zu der Resistenzlage klinischer Bakterienisolate verschiedener Vogelspezies durchgeführt. In den Jahren 1988 und 1990 wurden Studien zu ABR regelmäßig isolierter gramnegativer Bakterien verschiedener Vogelspezies veröffentlicht (GERLACH, 1988, 1990). Durch RAVELHOFER-ROTHENEDER (1999) wurden Resistenzraten grampositiver Bakterien verschiedener Vogelspezies publiziert. KRONTHALER (2009) untersuchte Bakterienisolate von Hühnern, Puten, Peking- und Moschusenten aus Geflügelbeständen auf Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen und GERHOFER (2015) untersuchte *E. coli*-Isolate aufgefundener Wildvögel auf ABR und ESBL-Produktion. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass antibiotikaresistente Keime regelmäßig bei Vögeln nachgewiesen werden. Sie verdeutlichen, dass Kenntnisse über die Resistenzlage von Bakterien bei Vögeln von großer Bedeutung sind in Bezug auf eine erfolgreiche Therapie bakterieller Infektionen sowie die mögliche Gefahr, die von einer Übertragung auf den Menschen ausgehen könnte.

## **1 Material- und Methodendiskussion**

Für diese retrospektive Arbeit wurden Antibiogramme schnellwachsender, aerober Bakterien ausgewertet, die zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2016 im Rahmen der Routinediagnostik des bakteriologischen Labors der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische angefertigt wurden. Das Probenmaterial setzte sich aus Kot-, Tupfer- und Organproben von Vögeln zusammen. Es stammte aus Einsendungen von Vogelhaltern, Tierarztpraxen oder Kliniken, zoologischen Gärten und Tierheimen oder von Vögeln, die an der Klinik tierärztlich untersucht wurden sowie aus der klinikeigenen Sektion.

Ein konkreter klinischer Vorbericht mit Informationen über eine bereits erfolgte AB-Therapie oder Kontakte zu anderen Tieren lag nicht immer vor und konnte daher nicht für die Auswertung berücksichtigt werden. Probennahmen und bakteriologische Untersuchung erfolgten aufgrund unterschiedlicher Symptomatik

bzw. pathologisch-anatomischer Befunde zur Abklärung einer möglichen bakteriellen Infektion oder Dysbakterie. Die Organproben aus der klinikeigenen Sektion wurden unter sterilen Bedingungen entnommen und bei den Tupferproben aus der Klinik erfolgte die Probenentnahme mit sterilen Tupfern. Da die Probeneinsendungen zum Teil von Privatpersonen und Vogelhaltern stammten, deren Vögel zum Zeitpunkt der Probennahme nicht in tierärztlicher Betreuung waren, konnte eine korrekte und sterile Probennahme nicht immer vorausgesetzt werden. Zudem konnten autolytische Prozesse, die einen Einfluss auf das Auftreten bestimmter Bakterien aus Organ- bzw. Sektionsproben haben können, nicht immer ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen fand keine Auswertung der Antibiogramme nach Art oder Ursprung der Proben statt. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische angefertigte Antibiogramme ausschließlich an Tierärzte weitergegeben werden. Damit soll eine unkontrollierte Verwendung von AB durch den Vogelhalter, beispielsweise mit Restbeständen eines in der Vergangenheit verschriebenen Präparates, vermieden werden.

Es wurden sowohl Bakterienisolate, bei denen aufgrund des Vorberichts von einer möglichen pathologischen Bedeutung ausgegangen werden konnte, als auch Isolate, die bei der semiquantitativen Beurteilung durch ein vermehrtes Wachstum (mindestens ++) aufgefallen waren, auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB überprüft. Da keine Differenzierung der Bakterienarten auf Pathogenitätsmerkmale stattfand und Resistenzen über horizontalen Gentransfer auch zwischen verschiedenen Bakterienspezies übertragen werden können (KROKER et al., 2009), werden in dieser Studie Resistenzraten der am frequentesten auf Resistenzen überprüften Bakterienarten, darunter möglicherweise auch Kommensalen, beschrieben. Intrinsische Resistenzen verschiedener Bakterien können sich auch innerhalb derselben Gattung unterscheiden (z. B. Vancomycin-Resistenz bei *Enterococcus gallinarum/casseliflavus*). Deswegen wurden Isolate, die nicht biochemisch bis auf ihre Art differenziert wurden, aus der Studie ausgeschlossen. Um eine Vergleichbarkeit der Resistenzraten zu ermöglichen, wurden intrinsische Resistenzen nach RALL et al. (1998), STOCK und WIEDEMANN (2002), STOCK et al. (2000), EUCAST (2016) und (CLSI, 2018b), wie in Tabelle 2 dargestellt, nicht in die Auswertung einbezogen.

Eine Salmonellenanreicherung auf der Grundlage der DIN EN ISO 6579 wurde nur bei klinischem Verdacht oder entsprechenden Sektionsbefunden durchgeführt. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei der standardmäßigen aeroben bakteriologischen Anzucht Salmonellen unentdeckt blieben. Diese Studie kann deshalb keine Daten über die Prävalenz von Salmonellen bei den untersuchten Zier-, Zoo- und Beizvögeln liefern, obgleich bei jedem Salmonellennachweis auch ein Resistenztest durchgeführt wurde.

Die *in vitro* Empfindlichkeit der Bakterienisolate gegenüber verschiedenen antibiotischen Wirkstoffen wurde phänotypisch mittels standardisierter Plättchendiffusionsmethode (Agardiffusionstest) auf MH-Agar überprüft. Diese Methode gilt als weniger sensibel als die Bouillon-Mikrodilution, durch die quantitativ MHK-Werte ermittelt werden können (KRONTHALER, 2009). Der Agardiffusionstest wird jedoch in der Routinediagnostik oftmals bevorzugt und weiterhin vielfach angewandt, da er vergleichsweise kostengünstig und einfach durchzuführen ist (SCHWARZ et al., 2003). Weiterhin ist der Agardiffusionstest bei exakter Durchführung gut reproduzierbar und weltweit als Standardverfahren anerkannt (GERHOFER, 2015). Für Bakterien des Wirtschaftsgeflügels konnte nachgewiesen werden, dass die qualitativen Ergebnisse der Empfindlichkeitsüberprüfung von Agardiffusionstest und Bouillon-Mikrodilution weitgehend übereinstimmen (KRONTHALER, 2009).

Die Durchführung der Resistenztestung erfolgte auf Grundlage der Vorgaben des CLSI. Abweichend dazu wurde das vorbereitete Bakterien-Inokulum allerdings nicht mit einem Tupfer, sondern mit einer Pipette auf den MH-Agar aufgebracht und anschließend mit einem Drigalskispatel gleichmäßig verteilt. Durch das Aufpipettieren von 100 µl der Bakteriensuspension in Anlehnung an die Methodik der AVID wurde eine einheitliche Durchführung des Agardiffusionstests durch verschiedene LabormitarbeiterInnen gewährleistet.

Das CLSI führt in seinen Standards weltweit als einzige Durchführungsvorschrift veterinärspezifische klinische Grenzwerte für MHKs und HHD, jedoch sind die Angaben äußerst limitiert. Auch aktuell (CLSI, 2018a) sind nicht für alle relevanten Bakterienspezies und AB Grenzwerte verfügbar und viele Werte wurden aus der Humanmedizin übertragen. Vogelspezifische Vorgaben existierten in der Vergangenheit nur für Wirtschaftsgeflügel, und hier für die Überprüfung der Empfindlichkeiten von *E. coli* und *Pasteurella multocida* gegenüber

Enrofloxacin (CLSI, 2013). In der aktuellen Neuauflage von 2018 wird für Wirtschaftsgeflügel sogar nur noch *E. coli* geführt. Um dennoch Empfindlichkeitsprüfungen anderer Bakterien-Wirkstoffkombinationen durchführen zu können, wurde auf Grenzwerte für andere Indikationen aus der Human- und Veterinärmedizin zurückgegriffen. Außerdem wurden für Lincomycin, Neomycin, Spiramycin und Tylosin Grenzwerte der AVID (2000) hinzugezogen. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Grenzwerte der HHD mit den jeweiligen Indikationen und Quellen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Übernahme nicht indikations- oder tierartspezifischer Grenzwerte für die Empfindlichkeitsprüfung ist als kritisch anzusehen, da der Mensch und die verschiedenen Tierarten sich auf vielfältige Weise in Bezug auf Pharmakodynamik und -kinetik unterscheiden. Auch die Verwendung von Grenzwerten aus verschiedenen Durchführungsvorschriften kann problematisch sein, da zum Teil Unterschiede in der Methodik der Empfindlichkeitsprüfung bestehen. So wird z. B. nach CLSI ein konfluierender oder fast konfluierender Bakterienrasen gefordert, während nach AVID dicht stehende Einzelkolonien zu erzielen sind. Durch das unterschiedlich starke Bakterienwachstum kann es zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Hemmhöfe und damit zu Unterschieden bei der Beurteilung kommen. Das weitgehende Fehlen von veterinärspezifischen Grenzwerten stellt ein großes Problem dar und ihre Erarbeitung gehört zu den wichtigsten zukünftigen Aufgaben (SCHWARZ et al., 2003; KRONTHALER, 2009). Aus diesen Gründen können die in dieser Studie ermittelten Resistenzraten für einige Erreger-Wirkstoffkombinationen nicht ohne Vorbehalt betrachtet werden.

Für die Beurteilung der Empfindlichkeiten erfolgte im Jahr 2013 eine Umstellung der verwendeten Grenzwerte der HHD für Ceftazidim bei Enterobakterien von  $\geq 18$  mm sensibel, 15 - 17 mm intermediär und  $\leq 14$  mm resistent (CLSI, 2008) auf  $\geq 21$  mm sensibel, 18 - 20 mm intermediär und  $\leq 17$  mm resistent (CLSI, 2018a). Vor 2013 als intermediär eingestufte Isolate wurden in der vorliegenden Untersuchung für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei der Auswertung als resistent beurteilt. Im Jahr 2016 erfolgten Anpassungen der HHD für Tetracyclin und Ampicillin. Für Tetracyclin wurden die Grenzwerte für Enterobakterien von  $\geq 19$  mm sensibel, 15 - 18 mm intermediär und  $\leq 14$  mm resistent auf  $\geq 15$  mm sensibel, 12 - 14 mm intermediär und  $\leq 11$  mm resistent

(CLSI, 2015a) umgestellt. Vor der Umstellung als intermediär eingestufte Isolate wurden in der vorliegenden Arbeit bei der Auswertung den sensiblen Isolaten zugeordnet. Für Ampicillin wurden die Grenzwerte der HHD bei Streptokokken von  $\geq 26$  mm sensibel, 19 - 25 mm intermediär und  $\leq 18$  mm resistent (CLSI, 2008) auf  $\geq 24$  mm sensibel und  $\leq 23$  mm resistent (CLSI, 2015a) angepasst. Da im betrachteten Zeitraum vor der Umstellung keine Streptokokken-Isolate als intermediär empfindlich gegen Ampicillin eingestuft wurden, war eine Anpassung der Ergebnisse nicht notwendig. Die Resultate der Empfindlichkeitsprüfungen sind im retrospektiv betrachteten Zeitraum dieser Studie qualitativ durch eine Einstufung in sensibel, intermediär und resistent dokumentiert worden. Die Länge der HHD wurde nicht notiert. Daraus ergibt sich möglicherweise für die Jahre 2007 bis 2013 eine Überschätzung der Empfindlichkeit von Enterobakterien gegenüber Ceftazidim. Zudem kann eine Überschätzung des Anteils resistenter Enterobakterien-Isolate für Tetracyclin vor 2016 nicht ausgeschlossen werden.

Erst die Neufassung der TÄHAV (2018) fordert zur qualitativen Bewertung eine quantitative Erfassung der Ergebnisse von Empfindlichkeitstestungen für Puten und Hühner. Seitdem werden für alle bei Vögeln an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische angefertigte AntibioGramme die HHD in Millimeter dokumentiert.

Die in den AntibioGrammen jeweils auf ihre Wirksamkeit überprüften AB wurden fallweise nach Indikation und Vorbericht ausgewählt. Daraus ergibt sich, dass nicht alle Isolate einer Bakterienart auf ihre Empfindlichkeit gegenüber denselben bzw. derselben Anzahl an Wirkstoffen überprüft wurden. Da die Empfindlichkeitsprüfungen phänotypisch erfolgten und spezielle  $\beta$ -Laktamase-Tests, ESBL Screening- und Bestätigungstests sowie Untersuchungen auf Methicillin/Oxacillin-Resistenz nicht routinemäßig durchgeführt wurden, können keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Resistenzmechanismen gezogen werden. Eine Zusammenstellung der verwendeten AB-Plättchen lässt sich der Tabelle 1 entnehmen.

## 2 Ergebnisdiskussion

Es wurden insgesamt 1518 Antibiogramme von 1107 Individuen ausgewertet. Von einzelnen Vögeln wurden mehrere Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen überprüft. Die meisten Empfindlichkeitsprüfungen (64,1 %) stammten von Bakterienisolaten von Vögeln, die stationär, ambulant, oder pathologisch-anatomisch an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische untersucht wurden. In diesen Fällen kann von einer sterilen und korrekten Probennahme ausgegangen werden. Die Analyse der Postleitzahlregionen der Auftraggeber für die Empfindlichkeitsprüfungen lässt annehmen, dass die meisten Vögel in Bayern lebten.

Die Auswertung der im Rahmen dieser Studie untersuchten Vögel ergab, dass Bakterienisolate von Vögeln aus 141 verschiedenen zoologischen Gattungen, 36 Familien und 20 Ordnungen auf ABR überprüft wurden. Insgesamt wurden am häufigsten Vögel der Ordnungen Psittaciformes (63,1 %), Passeriformes (15,3 %), Anseriformes (3,2 %), Pelecaniformes (2,7 %), Falconiformes (2,7 %), Galliformes (2,6 %) und Accipitriformes (2,3 %) untersucht. Als Ziervögel im Sinne von Begleittieren wurden 74,5 % der Vögel gehalten, 20,6 % lebten in zoologischen Gärten und 4,9 % waren Beizvögel. Da am häufigsten Ziervögel und davon Psittaciformes, also Papageienvögel (60,9 %) und Passeriformes, also Finkenvögel (12,4 %) untersucht wurden, sind die Ergebnisse für diese Vögel am aussagekräftigsten.

Insgesamt wurden Isolate 83 verschiedener Bakterienarten auf ihre Empfindlichkeit gegenüber AB untersucht. Aufgrund der großen Bandbreite der überprüften Bakterienarten und der teilweise sehr geringen Anzahl an Isolaten wurden nur die Resistenzraten von Bakterienarten, die mit mindestens 30 Isolaten (2,0 %) vertreten waren, genauer beschrieben. Die Resistenzraten für Streptokokken wurden auf Gattungsebene betrachtet. Daraus, dass nicht immer dieselben Wirkstoffe überprüft wurden, ergab sich teilweise nur eine geringe Anzahl an untersuchten Isolaten je Bakterienart und AB. Deshalb wurden die Ergebnisse für die einzelnen AB-Testplättchen zum Teil für die Wirkstoffgruppe zusammengefasst (z. B. Doxycyclin und Tetracyclin als Tetracycline). Isolate wurden als multiresistent eingestuft, wenn Resistenzen gegenüber Wirkstoffen aus mindestens drei verschiedenen Wirkstoffgruppen ermittelt wurden. Intrinsische Resistenzen wurden nicht in die Beurteilung eingeschlossen.

Aufgrund der großen Zahl der einbezogenen Vogelarten und der teilweise sehr geringen Anzahl an untersuchten Bakterienisolate je Vogelart wurde von einer genauen Beschreibung der im Einzelnen nachgewiesenen Resistenzraten je Bakterienart und AB in Bezug auf die zoologische Einteilung der Vögel abgesehen. Für die am häufigsten untersuchten Bakterienarten erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse aller Empfindlichkeitsuntersuchungen (AB-Testplättchen) nach der Vogelordnung oder Haltung (Zier-, Zoo- oder Beizvogel). *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella pneumoniae* waren jeweils mit über 50 Isolaten vertreten und wurden von Vögel aller Haltungsgruppen untersucht. Für diese Bakterienarten erfolgte eine Analyse und Beschreibung der im Einzelnen nachgewiesenen Resistenzraten für die verschiedenen AB-Gruppen nach der Haltung der Vögel. Die Einstufung von Isolaten als intermediär empfindlich stellt eine gewisse Pufferzone dar. Für den Vergleich von Resistenzraten in Bezug auf die Haltungsform der Vögel wurden resistente und intermediäre Isolate gemeinsam betrachtet.

Die meisten (50,5 %) der auf Resistenzen überprüften Bakterienisolate gehörten zu den Enterobacteriaceae. Am häufigsten wurden Isolate von *E. coli* (25,4 %), *Enterobacter cloacae* (8,0 %), *Klebsiella pneumoniae* (5,7 %), *Klebsiella oxytoca* (3,3 %) und *Salmonella enterica* (2,3 %) untersucht. Zu den Staphylococcaceae zählten 20,8 % der Isolate; am häufigsten wurden *Staphylococcus aureus* (9,9 %) und *Staphylococcus xylosus* (2,8 %) überprüft. Bei 7,6 % der Isolate handelte es sich um Pseudomonadaceae; hauptsächlich wurde *Pseudomonas aeruginosa* (4,2 %) untersucht. Zu den Enterococcaceae gehörten 5,5 % der Isolate; 3,2 % waren *Enterococcus faecalis*-Isolate. Zu den Moraxellaceae zählten 4,0 % der Isolate; am häufigsten wurde *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (3,4 %) untersucht. Desweiteren waren 2,3 % der Isolate Aeromonadaceae, hauptsächlich *Aeromonas hydrophilia/caviae* (2,0 %) und 2,1 % der Isolate zählten zu den Streptococcaceae.

Da biochemisch keine verlässliche Identifizierung von *Acinetobacter* auf Artebene möglich ist (RKI, 2013), wurden als *Acinetobacter baumannii* oder *Acinetobacter calcoaceticus* (ABC-Komplex) identifizierte Isolate zusammengefasst betrachtet. *Aeromonas hydrophilia* und *Aeromonas caviae* können mittels API® 20 NE ohne zusätzliche Tests nicht sicher unterschieden werden und wurden deswegen ebenfalls zusammengefasst.

Die Entwicklung der im Rahmen dieser Studie nachgewiesenen ABR über die letzten 10 Jahre wurde analysiert und für *E. coli* und *Staphylococcus aureus* beschrieben. Von *E. coli* wurden im Untersuchungszeitraum jährlich mindestens 10 und von *Staphylococcus aureus* mindestens 5 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Wirkstoffen untersucht. Für die anderen Bakterienarten konnten für die einzelnen Untersuchungsjahre weniger oder keine Antibiogramme ausgewertet werden. Deshalb wurde die zeitliche Entwicklung der Resistenzsituation nur für *E. coli* und *Staphylococcus aureus* analysiert. Resistente Vertreter dieser Bakterienarten werden zu den ESKAPE-Keimen gezählt. Ihnen kommt eine besondere Bedeutung für die öffentliche Gesundheit zu (BOUCHER et al., 2009). Für die Darstellung der zeitlichen Entwicklung wurden alle als nicht sensibel (resistent oder intermediär empfindlich) gegenüber einer Wirkstoffgruppe eingestuft Isolate gemeinsam betrachtet. Aufgrund der großen jährlichen Variabilität an untersuchten Isolaten bzw. AB und der in manchen Jahren sehr geringen Anzahl an Isolaten je Bakterienart ist es jedoch nicht möglich, valide Aussagen über die Veränderung der einzelnen Resistenzsituationen über die Jahre zu treffen. Es konnten jedoch gewisse Trends abgeleitet werden.

## 2.1 Antibiotikaresistenzen bei Enterobakterien

Enterobakterien kommen ubiquitär vor und sind bei vielen Säugetieren und Vogelspezies Teil des natürlichen Mikrobioms des Gastrointestinaltraktes. Bei einigen Vögeln jedoch, darunter Papageienvögel und Finken zählen Enterobakterien nicht zum autochtonen Darm-Mikrobiom und treten daher bei gesunden Tieren nicht oder nur in geringer Zahl im Magen-Darm-Trakt auf (GERLACH, 1994). Häufig spielen bei der Zusammensetzung des Mikrobioms allerdings Ernährungsgewohnheiten eine größere Rolle als die Taxonomie der Vögel (FREITAS et al., 2018).

Multiresistente Enterobakterien wie *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Enterobacter cloacae*, insbesondere ESBL- und Carbapenemase-Produzenten, wurden in den letzten Jahren gehäuft nachgewiesen. Sie zählen zu den wichtigsten Verursachern der aktuellen Resistenz-problematik (ESKAPE-Keime). Die kodierenden DNA-Sequenzen für diese Enzyme sind häufig auf Plasmiden lokalisiert und können zwischen verschiedenen Bakterien ausgetauscht werden (SAKIN et al., 2018; YOUSFI et al., 2018).

*E. coli*

Bakterien der Spezies *E. coli* können je nach Stamm kommensal und apathogen oder von unterschiedlich pathogenem Potential sein. Eine Infektion erfolgt meist sekundär in Abhängigkeit von Immunstatus und Umweltgegebenheiten der Vögel. Vogelpathogene Stämme (APEC) können Septikämien, Granulomatosen, Enteritiden, Arthritiden, Luftsackentzündungen und Polyserositiden auslösen (GERLACH, 1994; DHO-MOULIN und FAIRBROTHER, 1999).

Im Rahmen dieser Studie wurden Antibiogramme von 386 *E. coli*-Isolaten ausgewertet. Bei 53,1 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem Wirkstoff ermittelt und bei 18,7 % wurden Multiresistenzen gegenüber bis zu 5 von insgesamt 9 überprüften AB-Gruppen nachgewiesen. Die höchsten Resistenzraten (ohne intermediäre Isolate) wurden für Ampicillin (37,0 %), Sulfonamide (34,4 %), Kanamycin (26,7 %), Tetracyclin (25,9 %) und Amoxicillin-Clavulansäure (15,8 %) ermittelt. Gegenüber diesen Wirkstoffen wurden auch in anderen Studien, die sich mit ABR bei *E. coli* von Zier-, Zoo- oder Beizvögeln beschäftigten, häufig Resistenzen nachgewiesen. Die Resistenzraten anderer Studien unterscheiden sich aber zum Teil erheblich voneinander und auch von denen der vorliegenden Studie. So wurden für Ampicillin Resistenzraten zwischen 21,2 % (NAKAMURA et al., 1980) und 76,5 % (DI FRANCESCO et al., 2018), für Sulfonamide zwischen 24,5 % (UMAR et al., 2018) und 43,3 % (BAILEY et al., 1998), für Tetracycline zwischen 41,2 % (DI FRANCESCO et al., 2018) und 70,6 % (NAKAMURA et al., 1980) und für Amoxicillin-Clavulansäure zwischen 39 % (BAILEY et al., 1998) und 64,0 % (SALA et al., 2016) beschrieben. SALA et al. (2016) ermittelten eine Resistenzrate von 93,0 % für Kanamycin, dabei wurde mittels Agardiffusionstest annähernd dieselbe Anzahl an Isolaten wie in der vorliegenden Arbeit untersucht (14 statt 15). Auch die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen Resistenzraten für Tetracycline und Amoxicillin-Clavulansäure lagen deutlich unter den von anderen Autoren beschriebenen Ergebnissen. Die ermittelte Resistenzrate für Tetracycline entspricht dabei annähernd den aktuellen nationalen Monitoring-Ergebnissen von klinischen Mastputenisolaten (ca. 25,0 %) (ANONYM, 2018b). Betrachtet man die von der WHO als Highest Priority Critically Important (HP-CI) eingestufteten Wirkstoffe, wurden in der vorliegenden Arbeit *E. coli*-Resistenzraten von 13,3 % für

Polymyxin B, 10,6 % für Enrofloxacin, 1,4 % für Ceftazidim und 0,0 % für Colistin ermittelt. Die beiden *E. coli*-Isolate, die als resistent gegen Polymyxin B beurteilt wurden, stammten von einem Ger/Lannerfalken-Hybriden und einer Gelbnackenamazone, die aufgrund einer vorberichtlichen Konjunktivitis untersucht wurden. Es erfolgte keine Überprüfung der Empfindlichkeit der Isolate gegenüber Colistin (Polymyxin E). Die Resistenzen gegen Polymyxin B könnten möglicherweise durch eine Vorbehandlung der Vögel mit Polymyxin-haltiger Augensalbe entstanden sein. Die Ergebnisse zeigen, dass bei keinem der untersuchten AB von einer Empfindlichkeit bei *E. coli* ausgegangen werden kann und dass nach Möglichkeit immer ein Antibiogramm von klinischen *E. coli*-Isolaten angefertigt werden sollte.

#### *Klebsiella* spp.

Klebsiellen können chronische Infektionen des Respirationstraktes hervorrufen und im Falle einer Bakteriämie durch Kolonisation der Nieren zu Nierenversagen führen (SKOPE, 2011). *Klebsiella* spp. und die weiter unten beschriebenen *Enterobacter* spp. können an stressbedingten Enteritiden oder Atemwegserkrankungen beteiligt sein und wurden mit einer erhöhten Nestlings- und Embryomortalität in Zusammenhang gebracht (GIACOPELLO et al., 2015). Die größte Bedeutung als Krankheitserreger bei Menschen und Tieren kommt *Klebsiella pneumoniae* zu. Bakterien dieser Art können an Wundinfektionen, Harnwegsinfekten, Pneumonien und Septikämien beteiligt sein (SELBITZ, 2006).

Es wurden Antibiotogramme von 86 *Klebsiella pneumoniae*- und 50 *Klebsiella oxytoca*-Isolaten ausgewertet. Ampicillin wurde aufgrund der intrinsischen Resistenz ausgeschlossen. Bei 30,2 % der *Klebsiella pneumoniae*-Isolate und 34,0 % der *Klebsiella oxytoca*-Isolate wurden Resistenzen gegen mindestens ein AB nachgewiesen. Multiresistenzen wurden bei 4,7 % der *Klebsiella pneumoniae*-Isolate detektiert. Resistenzraten von über 10,0 % wurden bei *Klebsiella pneumoniae* für Sulfonamide (25,0 %), Tetracycline (16,3 %) und Neomycin (11,1 %), bei *Klebsiella oxytoca* für Sulfonamide (33,3 %) ermittelt. Ähnliche Resistenzraten wurden auch bei einer Untersuchung von 32 *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten aus Psittaciformes und Passeriformes in Brasilien nachgewiesen. Neomycin wurde allerdings nicht überprüft und zusätzlich zu den hohen Resistenzraten für Sulfonamide (28,0 %) und Tetracyclin (22,0 %) wurden Resistenzraten von 18,7 % für Trimethoprim-Sulfamethoxazol und

12,5 % für Enrofloxacin und Amoxicillin-Clavulansäure nachgewiesen (DAVIES et al., 2016). Resistenzen gegenüber HP-CIA wurden in der vorliegenden Arbeit kaum ermittelt. Keines der Isolate war resistent gegen Polymyxine und Ceftazidim und für die untersuchten Fluorchinolone lagen die Resistenzraten bei 0,0 % bis 5,0 %. Insgesamt stellte sich die Resistenzlage von Klebsiellen im Vergleich zu *E. coli* als günstiger dar. Es wurden vor allem Resistenzen gegen die Altwirkstoffe Sulfonamide und Tetracycline nachgewiesen, während für neuere Wirkstoffgruppen niedrigere Resistenzraten ermittelt wurden.

### *Enterobacter cloacae*

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 122 *Enterobacter cloacae*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB überprüft. Ampicillin und Amoxicillin-Clavulansäure wurden aufgrund von intrinsischen Resistenzen aus der Bewertung ausgeschlossen. Bei 42,6 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem AB und bei 2,5 % Multiresistenzen nachgewiesen. Resistenzraten von über 10,0 % wurden für Tetracycline (27,9 %), Sulfonamide (20,2 %) und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (11,8 %) ermittelt. In einer Arbeit aus Brasilien, bei der 20 *Enterobacter cloacae*-Isolate von Psittaciformes untersucht wurden, traten ebenfalls häufig Resistenzen gegenüber diesen Wirkstoffen auf. Die Autoren fassten intermediäre und resistente Isolate zusammen und beschrieben Resistenzraten von 50,0 % für Sulfonamide, 20,8 % für Tetracyclin und 16,7 % für Trimethoprim-Sulfamethoxazol (LOPES et al., 2015). Durch ein Hinzufügen der intermediären Isolate erhöht sich die Resistenzrate für Sulfonamide in der vorliegenden Arbeit nur unwesentlich auf insgesamt 21,2 % und betrachtet man die Resistenzrate für Sulfonamide allein für Isolate von Psittaciformes (87), verringert sich dieser Wert auf 19,5 %. Damit liegt die ermittelte Resistenzrate deutlich unter den Ergebnissen von LOPES et al. (2015). Resistenzen gegen HP-CIA wurden bei den Untersuchungen für Ceftazidim (5,6 %), Fluorchinolone (1,6 %) und Polymyxine (0,0 %) kaum nachgewiesen. Außerdem waren alle untersuchten Isolate sensibel gegenüber Neomycin. Da Neomycin nach peroraler Verabreichung nur unwesentlich aus dem Darm resorbiert wird und eine parenterale Verwendung aufgrund der Nephrotoxizität zu Komplikationen führen kann, wird Neomycin bei Ziervögeln kaum angewandt (RAVELHOFER-ROTHENEDER, 1999). Insgesamt kann auch die Resistenzlage von *Enterobacter cloacae* im Vergleich zu *E. coli* als günstiger bewertet werden.

In Hinblick auf die Pathogenität der Bakterien für Vögel kommt *E. coli* allerdings eine größere Bedeutung zu. Möglicherweise stellt sich die Resistenzsituation von *E. coli* auch deshalb als kritischer dar.

### *Salmonella enterica*

Salmonellen können schwerwiegende Erkrankungen bei Menschen und Tieren hervorrufen. Bei Wildvögeln werden vor allem während den Wintermonaten häufig Salmonellose-Ausbrüche dokumentiert (HUDSON et al., 2000). Der Nachweis von Salmonellen bei Vögeln ist in Deutschland nach der Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten meldepflichtig. Die Empfänglichkeit für Salmonellen und die klinische Manifestation variieren dabei zwischen den verschiedenen Tierarten. Vögel können auch asymptomatische Träger darstellen. Salmonellen können Enteritiden und Septikämien mit progressiver Organschädigung hervorrufen. Im Endstadium wird häufig eine Beteiligung des zentralen Nervensystems und der Gelenke beobachtet. Besonders der Nachweis von *Salmonella enterica* ssp. *enterica* ist als bedeutend anzusehen. Andere Subspezies gelten als weniger pathogen und können teilweise von Vögeln isoliert werden, die Kontakt zu Reptilien hatten. Zu den wirtsadaptierten Salmonellen-Serovaren bei Vögeln zählen *Salmonella* Gallinarum und *Salmonella* Pullorum bei Hühnern und *Salmonella* Typhimurium var. Copenhagen bei Tauben und Finken (GERLACH, 1994). Im Rahmen dieser Studie wurden Antibiogramme von Salmonellen-Isolaten der Subspezies *enterica* (30), *arizonae* (3) und *houtenae* (2) ausgewertet. Die Serovare der Subspezies *enterica* setzten sich aus Typhimurium var. Copenhagen (17), Typhimurium (7), Enteritidis (3), Hadar (1), Montevideo (1) und Weltevreden (1) zusammen.

Es wurden Antibiogramme von insgesamt 35 *Salmonella enterica*-Isolaten ausgewertet. Alle Isolate der Subspezies *houtenae* und 66,7 % der Subspezies *arizonae* waren resistent gegenüber einem AB. Bei 40 % der Subspezies *enterica*-Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem Wirkstoff nachgewiesen. Ein Isolat von einer Brandgans (*S. Typhimurium*) wurde als resistent gegenüber 6 verschiedenen AB-Gruppen eingestuft (Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Marbofloxacin, Sulfonamide, Spectinomycin und Tetracyclin). Die Brandgans (*Tadorna tadorna*) stammte aus einem zoologischen Garten und wurde zur pathologisch-anatomischen Untersuchung an die Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische gebracht. Der Nachweis dieses multiresistenten

zoonotischen Salmonellen-Isolates ist besonders bedenklich. Insgesamt wurden bei Salmonellen in dieser Studie hohe Resistenzraten für Spectinomycin (50,0 %), Sulfonamide (40,9 %), Tetracycline (17,1 %), und Ampicillin (14,3 %) ermittelt. Allerdings wurden nur 6 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Spectinomycin untersucht. Bei einem *S. Typhimurium* var. Copenhagen-Isolat von einem Kanarienvogel wurde eine Resistenz gegen Ceftazidim nachgewiesen. Alle untersuchten Isolate waren sensibel gegenüber Colistin, Neomycin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol. In einer Studie aus den USA wurden ähnliche Resistenzraten für Salmonellen-Isolate von nicht-heimischen Vögeln, darunter Begleittiere, ermittelt. Bei 31,8 % von 22 Isolaten wurden dort Resistenzen gegen Sulfonamide und bei 18,2 % gegen Ampicillin und Tetracyclin nachgewiesen (HUDSON et al., 2000). Aufgrund des zoonotischen Potentials von Salmonellen sind die nachgewiesenen Resistenzraten als kritisch anzusehen.

## 2.2 Antibiotikaresistenzen bei anderen gramnegativen Bakterien

*Pseudomonas aeruginosa* und *Aeromonas hydrophilia* sind häufig isolierte Pathogene beim Vogel und werden außerdem regelmäßig in Gewässern nachgewiesen. Sie können als opportunistische Erreger Septikämien und über Zellschädigungen Ödeme, Hämorrhagien und Nekrosen verursachen (GERLACH, 1994). *Pseudomonas aeruginosa* wird beim Vogel auch mit respiratorischen Erkrankungen, Konjunktivitis und Osteomyelitis in Verbindung gebracht (GIACOPELLO et al., 2015). Aufgrund der teilweise sehr kritischen Resistenzlage zählen sie, wie auch *Acinetobacter* spp. zu den ESKAPE-Keimen.

### *Pseudomonas aeruginosa*

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 64 *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate auf Resistenzen gegenüber verschiedenen AB untersucht. Intrinsische Resistenzen nach CLSI wurden ausgeschlossen (Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetracycline). Bei 57,8 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem AB nachgewiesen und ein Isolat von einer Gelbscheitelamazone war resistent gegenüber Wirkstoffen aus 3 AB-Gruppen (Piperazillin-Tazobactam, Marbofloxacin und Sulfonamide). Für Spectinomycin wurde eine Resistenzrate von 100 % ermittelt. Allerdings wurden nur 3 *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Spectinomycin untersucht. Des Weiteren wurden hohe Resistenzraten für

Sulfonamide (60,0 %) und Fluorchinolone (15,6 %) ermittelt. Bei zwei Isolaten wurde eine Resistenz gegen Polymyxine detektiert (Säbelschnäbler und Weißhorrabenkakadu) und 6,8 % der untersuchten Isolate waren resistent gegen Ceftazidim. Alle auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Amikacin und Tobramycin untersuchten Isolate waren sensibel. Aufgrund der geringeren Toxizität gilt Amikacin als Mittel der Wahl gegen resistente Pseudomonaden (FLAMMER, 1994). Bei einer Untersuchung von 43 *Pseudomonas*-Isolaten von Bussarden in den Vereinigten Arabischen Emiraten wurden in der Vergangenheit ebenso hohe Resistenzraten für Sulfonamide (71,4 %) und Enrofloxacin (19,0 %) ermittelt (BAILEY et al., 1998). Nach Ausschluss der zahlreichen intrinsischen Resistenzen bei *Pseudomonas aeruginosa* wurden immer noch bei 57,8 % der Isolate Resistenzen nachgewiesen. In Zusammenhang mit der vergleichsweise hohen ermittelten Resistenzrate für Fluorchinolone ist die Resistenzsituation von *Pseudomonas aeruginosa* aus Zier- und Zoovögeln als kritisch zu bewerten. Im Rahmen des nationalen Resistenz-Monitorings (GERM-Vet) wurde festgestellt, dass Therapieoptionen für Pseudomonaden bei Geflügel stark eingeschränkt sind (ANONYM, 2017a). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse bestätigen dies für Zier- und Zoovögel.

#### *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*

*Acinetobacter* spp. können bei Vögeln häufig im Respirations- oder Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden, jedoch ist wenig bekannt darüber, welche Bedeutung sie als Pathogene einnehmen (GERLACH, 1994). In der Humanmedizin wurden sie als Erreger von Wundinfektionen, Septikämien und Meningitis beschrieben (DI FRANCESCO et al., 2018).

Von den insgesamt 52 untersuchten *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*-Isolaten waren 32,7 % resistent gegen mindestens einen überprüften Wirkstoff und 3,8 % waren multiresistent. Intrinsische Resistenzen gegenüber Ampicillin und Amoxicillin-Clavulansäure wurden ausgeschlossen. Hohe Resistenzraten wurden für Neomycin (20,0 %), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (20,0 %), Sulfonamide (14,9 %) und Enrofloxacin (17,3 %) ermittelt. Es wurden allerdings jeweils nur 5 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol überprüft. Die Resistenzrate für Ceftazidim betrug 7,1 % und keines der überprüften Isolate war resistent gegen Polymyxine. Bisher gibt es keine Veröffentlichungen über Resistenzraten von *Acinetobacter*

*baumannii/calcoaceticus* bei Zier-, Zoo-, oder Beizvögeln. In einer Untersuchung zu ABR klinischer Isolate von verschiedenen Vogelspezies (in der Studie nicht näher spezifiziert) aus dem Jahr 1990 wurden für *Acinetobacter* spp. Resistenzraten (resistente und intermediär empfindliche Isolate) von 4,8 % für Neomycin, 56,4 % für Sulfonamide und 20,0 % für Enrofloxacin ermittelt (GERLACH, 1990). Betrachtet man die im Rahmen der vorliegenden Arbeit als resistent oder intermediär gegen Enrofloxacin eingestuften Isolate zusammengefasst, ergibt sich ein vergleichbarer Anteil unempfindlicher Isolate (21,2 %). In einer Studie aus Brasilien wurde der Nachweis eines Carbapenemase produzierenden (*bla<sub>OXA-58</sub>*) *Acinetobacter seifertii*-Isolates (ABC-Komplex) von einem Schwarzhalsschwan aus einem Zoo beschrieben, das genetisch identisch zu klinischen Isolaten aus der Humanmedizin war (NARCISO et al., 2017). Dieser Nachweis lässt vermuten, dass Vögel ein Reservoir für resistente *Acinetobacter* spp. des Menschen darstellen könnten. Auch wenn bisher wenig bekannt ist über die klinische Bedeutung von *Acinetobacter* bei Vögeln, könnte von Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen eine Gefahr für den Menschen ausgehen.

#### *Aeromonas hydrophilia/caviae*

In der vorliegenden Studie wurden Antibiogramme von 30 *Aeromonas hydrophilia/caviae*-Isolaten ausgewertet. Ampicillin wurde aufgrund der intrinsischen Resistenz ausgeschlossen. Von den untersuchten Isolaten waren 56,7 % resistent gegenüber mindestens einem überprüften Wirkstoff. Dieses Ergebnis führt zu der Annahme, dass ABR bei Aeromonaden zu Therapieproblemen führen könnten. Zwei Isolate waren resistent gegen AB aus 3 verschiedenen Wirkstoffgruppen. Diese zwei Isolate stammten von einem Wellensittich (resistent gegen Enrofloxacin, Sulfonamide und Doxycyclin) und einem Weißnackenkranich (resistent gegen Amoxicillin-Clavulansäure, Sulfonamide und Tetracyclin). Hohe Resistenzraten wurden für Sulfonamide (66,7 %), Amoxicillin-Clavulansäure (66,7 %) und Piperacillin-Tazobactam (16,7 %) ermittelt. Keines der überprüften Isolate war resistent gegen Ceftazidim, Colistin, Neomycin oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Zu ABR bei Aeromonaden, die von Zier-, Zoo-, oder Beizvögeln isoliert wurden, ist bisher kaum etwas bekannt. In Brasilien wurden 12 *Aeromonas*-Isolate aus der Umgebung (Wasser) von Ziervögeln (*Eudocimus ruber*) untersucht. Eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Piperacillin-Tazobactam wurde bei

zwei Isolaten (*A. veronii/sobria*) nachgewiesen. Amoxicillin-Clavulansäure und Sulfonamide wurden nicht untersucht (CASTELO-BRANCO et al., 2017).

Bei Untersuchungen zu ABR klinischer *Aeromonas*-Isolate aus verschiedenen Vogelspezies wurden 1988 und 1990 Resistenzraten von 80,0 % bis 92,5 % (resistente und intermediäre Isolate) für Sulfonamide ermittelt (GERLACH, 1988, 1990). Da CASTELO-BRANCO et al. (2017) Isolate aus der Umwelt untersuchten und durch GERLACH (1988, 1990) für Sulfonamide Resistenzraten von nur 3 bzw. 4 *Aeromonas*-Isolaten beschrieben wurden, sind die Ergebnisse nur schwer vergleichbar. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resistenzraten für Sulfonamide und  $\beta$ -Laktam-AB lassen darauf schließen, dass von einem Einsatz dieser Medikamente gegen Pseudomonaden in Notfallsituationen abgesehen werden sollte.

### 2.3 Antibiotikaresistenzen bei Staphylokokken

Staphylokokken sind bei Vögeln Teil des Mikrobioms und können als opportunistische Erreger sporadische oder enzootische Erkrankungen auslösen. Sie können unter anderem Septikämien, Arthritiden, Osteitis oder Dermatitis (z. B. Pododermatitis) verursachen. Während *Staphylococcus aureus* auch primär pathogen wirken kann, wird angenommen, dass *Staphylococcus xylosus* in den meisten Fällen apathogen ist (GERLACH, 1994). Methicillin-resistente Staphylokokken (z. B. MRSA) sind weltweit verbreitet und häufig Verursacher nosokomialer Infektionen. *Staphylococcus aureus* zählt aufgrund der besonders kritischen Resistenzlage zu den ESKAPE-Keimen (BOUCHER et al., 2009).

#### *Staphylococcus aureus*

Im Rahmen dieser Studie wurden 150 *Staphylococcus aureus*-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Wirkstoffen untersucht. Ergebnisse für Ceftazidim wurden aufgrund der intrinsischen Resistenz nicht ausgewertet. Bei 78,0 % der Isolate wurden Resistenzen gegenüber mindestens einem Wirkstoff nachgewiesen und 37,3 % der Isolate waren multiresistent. Ein Isolat von einem Wellensittich war resistent gegenüber Wirkstoffen aus 8 von 9 untersuchten AB-Gruppen und nur sensibel gegenüber Glykopeptiden (Vancomycin). Allerdings wurde die Empfindlichkeit des Isolates gegenüber Aminoglykosiden nicht überprüft. Hohe Resistenzraten wurden für Spiramycin (71,2 %), Sulfonamide (56,4 %), Penicillin (37,5 %), Ampicillin (25,4 %), Enrofloxacin (16,7 %) und

Azithromycin (14,3 %) ermittelt. Ähnliche Resistenzraten wurden bei Staphylokokken-Isolaten von Bussarden in den Vereinigten Arabischen Emiraten für Sulfonamide (50,0 %), Penicillin (38,5 %) und Ampicillin (24,0 %) beschrieben (BAILEY et al., 1998). Untersuchungen speziell zu Resistenzen bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten von Zier-, Zoo-, oder Beizvögeln wurden bisher nicht veröffentlicht. Neben den Makroliden und Fluorchinolonen zählen auch Glykopeptide zu den als HP-CI eingestuften Wirkstoffen. Für Vancomycin wurde im Rahmen dieser Studie eine Resistenzrate von 3,2 % ermittelt. In Bezug auf die Möglichkeit einer Übertragung von resistenten Staphylokokken auf den Menschen ist dieses Ergebnis bedenklich. Vancomycin-resistente *Staphylococcus aureus*-Isolate gelten in der Humanmedizin als besonders problematisch (ANONYM, 2017a). Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass für *S. aureus*-Isolate von Zier-, Zoo- und Beizvögeln bei keinem der überprüften AB von einer Empfindlichkeit ausgegangen werden kann. Der sehr hohe Anteil an resistenten *S. aureus*-Isolaten verdeutlicht die Notwendigkeit einer Resistenzprüfung. Im Fall einer Infektion mit *S. aureus* bei Zier-, Zoo- oder Beizvögeln kann es zu Therapienotständen kommen.

#### *Staphylococcus xylosus*

Nach *Staphylococcus aureus* wurden am häufigsten Staphylokokken der Spezies *xylosus* (42 Isolate) auf ABR untersucht. Davon waren 54,8 % resistent gegenüber mindestens einem AB und 16,7 % multiresistent. Im Gegensatz zu *Staphylococcus aureus* wurden niedrigere Resistenzraten für Spiramycin (42,5 %), Sulfonamide (11,4 %), Penicillin (24,4 %), Ampicillin (14,3 %), Enrofloxacin (9,5 %) und Azithromycin (10 %) ermittelt. Ein Isolat war resistent gegen Vancomycin. Alle überprüften Isolate waren außerdem sensibel gegenüber Aminoglykosiden und Trimethoprim-Sulfamethoxazol. In einer italienischen Studie wurden 23 Staphylokokken-Isolate von Kanarienvögeln mit Reproduktionsstörungen untersucht. Für Spiramycin (26,1 %) und Enrofloxacin (8,7 %) wurden deutlich niedrigere Resistenzraten beschrieben als in der vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz dazu wurden wesentlich höhere Resistenzraten für Tetracyclin (39,1 %), Tylosin (26,1 %) und Erythromycin (21,7 %) ermittelt (DI FRANCESCO et al., 2018).

## 2.4 Antibiotikaresistenzen bei Enterokokken und Streptokokken

Enterokokken und Streptokokken kommen ubiquitär vor und sind Teil des autochthonen Mikrobioms von Haut und Schleimhäuten. Infektionen können in Abhängigkeit vom Immunstatus auftreten. Die häufig bei Säugetieren aufzufindenden  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken kommen bei Vögeln selten vor. *Enterococcus faecalis* kann als opportunistischer Erreger Septikämien sowie chronische Erkrankungen (z. B. Atemwegsinfektionen) verursachen und zählt bei Kanarienvögeln nicht zum Mikrobiom (GERLACH, 1994). Enterokokken haben in den letzten Jahren als Infektionserreger an Bedeutung gewonnen und werden mit Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Bakteriämie und Endokarditis in Zusammenhang gebracht. Aufgrund von intrinsischen Resistenzen und der ausgeprägten Fähigkeit, zusätzliche Resistenzmechanismen anzunehmen, sind Therapieoptionen limitiert. Insbesondere Resistenzen gegen Vancomycin schränken Therapiemöglichkeiten zusätzlich ein und *Enterococcus faecalis* sowie *Enterococcus faecium* treten gehäuft als multiresistente Erreger in der Humanmedizin auf (FREITAS et al., 2018).

*Enterococcus* spp.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Antibiogramme von 49 *Enterococcus faecalis*-Isolaten ausgewertet. Intrinsische Resistenzen gegen Ceftazidim, Aminoglykoside, Linkosamide, Sulfonamide und Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurden nicht bewertet. Dennoch wurden bei 95,9 % der Isolate Resistenzen gegenüber mindestens einem Wirkstoff nachgewiesen und 16,3 % der Isolate waren multiresistent. Sehr häufig wurden Resistenzen gegenüber Makroliden nachgewiesen. Es wurden Resistenzraten von 90,7 % für Spiramycin, 86,0 % für Azithromycin und 35,6 % für Erythromycin ermittelt. Nach den Expert Rules des EUCAST-Komitees werden Enterokokken als intrinsisch resistent gegenüber Makroliden eingestuft (EUCAST, 2016), jedoch nicht nach der aktuellen Durchführungsvorschrift des CLSI, in der Grenzwerte für Erythromycin geführt werden. Klassischerweise umfasst das Wirkspektrum von Makroliden grampositive Bakterien, einige gramnegative Bakterien wie *Haemophilus*, Anaerobier und zellwandlose Bakterien wie Mykoplasmen (KROKER et al., 2009). Im Rahmen dieser Studie wurden außerdem hohe Resistenzraten für Doxycyclin (31,3 %) und Enrofloxacin (14,3 %) ermittelt. Gegenüber Ampicillin und Amoxicillin-Clavulansäure waren alle überprüften Isolate sensibel. Bei 5

Isolaten wurde eine intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin festgestellt. Bei einer Untersuchung von 40 *Enterococcus faecalis*-Isolaten von Blaustirnamazonen in Brasilien wurden wesentlich niedrigere Resistenzraten für Erythromycin (17,5 %) und Tetracycline (12,5 %) beschrieben. Spiramycin und Azithromycin wurden nicht untersucht und es konnten keine Resistenzen gegenüber Enrofloxacin detektiert werden (FREITAS et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit wurden bei fast allen *Enterococcus faecalis*-Isolaten Resistenzen nachgewiesen. Für  $\beta$ -Laktam-AB konnte jedoch eine günstige Resistenzsituation ermittelt werden.

Bei der Auswertung von Antibiogrammen anderer *Enterococcus* spp. fiel ein *Enterococcus gallinarum*-Isolat durch Resistenzen gegen Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam auf. Außerdem wurde bei einem *Enterococcus faecium*-Isolat eine Vancomycin-Resistenz detektiert. Beide Isolate stammten von Kongo-Graupapageien (*Psittacus erithacus*), die als Begleittiere gehalten wurden. Diese Ergebnisse sind in Bezug auf die Gefahr, die von einer Übertragung resistenter Bakterien auf den Menschen ausgehen könnte, als besonders bedenklich einzuschätzen.

#### *Streptococcus* spp.

Es wurden insgesamt 32 Streptokokken-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen AB untersucht. Alle überprüften Isolate waren sensibel gegenüber Ampicillin, Amoxicillin-Clavulansäure und Piperacillin-Tazobactam. Hohe Resistenzraten wurden für Sulfonamide (70,4 %), Spiramycin (22,2 %), Vancomycin (22,2 %), Tetracycline (21,9 %) und Fluorchinolone (15,6 %) ermittelt. In einer Studie von BAILEY et al. (1998) wurden 14 Streptokokken-Isolate von Bussarden untersucht, es wurden ähnliche Resistenzraten für Sulfonamide (75,0 %) und Tetracycline (23,1 %) nachgewiesen. In einer weiteren aus Deutschland stammenden Arbeit wurden 60 Streptokokken-Isolate von verschiedenen Vogelspezies untersucht. Dabei wurden Resistenzraten von 51,8 % für Doxycyclin und 15,0 % für Enrofloxacin ermittelt (RAVELHOFER-ROTHENEDER, 1999).

Insgesamt wurde bei Streptokokken-Isolaten eine günstige Resistenzsituation für  $\beta$ -Laktam-AB festgestellt. Die hohen ermittelten Resistenzraten für die HP-CIA Makrolide, Glykopeptide und Fluorchinolone könnten in Bezug auf die

Möglichkeit der Übertragung resistenter Bakterien auf den Menschen von Bedeutung sein. Aufgrund der geringen Anzahl an Isolaten der einzelnen Streptokokken-Spezies können jedoch keine validen Aussagen über die Resistenzsituation getroffen werden.

## **2.5 Abhängigkeit der Antibiotikaresistenzen von der Art und Haltung der Vögel**

Da für die verschiedenen Vogelordnungen und Haltungsformen jeweils unterschiedliche Anzahlen an Isolaten und AB untersucht wurden, können die jeweiligen Ergebnisse nur Hinweise auf Unterschiede beim Auftreten von Resistenzen geben. Für die am häufigsten untersuchten Bakterienarten konnten jedoch Tendenzen für die Verteilung von Resistenzen in Abhängigkeit von der Art und der Haltungsweise der Vögel abgelesen werden.

### *E. coli*

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten *E. coli*-Isolate stammten zu 63,0 % von Ziervögeln, am häufigsten von Psittaciformes (52,3 %) und Passeriformes (8,8 %). Von Zoovögeln kamen 28,5 % der Isolate, darunter am häufigsten von Anseriformes (3,9 %), Psittaciformes (3,6 %), Passeriformes (3,4 %), Galliformes (3,1 %) und Pelecaniformes (2,8 %). Von Beizvögeln stammten 8,5 % der Isolate, davon 4,4 % von Accipitriformes und 3,6 % von Falconiformes. Bei Isolaten von Falken wurden die einzelnen Empfindlichkeitsuntersuchungen (AB-Plättchen) am häufigsten mit resistent oder intermediär empfindlich beurteilt (43,6 %). Bei Isolaten von Greifvögeln, Papageien, Gänsevögeln und Ruderfüßern wurden zwischen 20,0 % und 30,0 % der Tests für *E. coli* als resistent oder intermediär empfindlich beurteilt. Stammen die Isolate von Sperlingsvögeln, ergab sich ein entsprechender Wert von 14,8 % und stammten sie aus Hühnervögeln von nur 5,5 %. Die Resistenzraten (resistente und intermediär empfindliche Isolate) für Ampicillin, Sulfonamide, Aminoglykoside, Tetracycline, Fluorchinolone und Ceftazidim waren jeweils am höchsten bei Isolaten von Beizvögeln und am niedrigsten bei Isolaten von Zoovögeln. Gegen Ampicillin waren 31,8 % der Zoovogel-Isolate, 50,2 % der Ziervogel-Isolate und 63,6 % der Beizvogel-Isolate unempfindlich. Für Sulfonamide lagen die Resistenzraten zwischen 30,6 % (Zoovogel) und 58,6 % (Beizvogel), für Aminoglykoside zwischen 11,8 % (Zoovogel) und 50,0 % (Beizvogel) und für Tetracycline

zwischen 28,2 % (Zoovögel) und 66,7 % (Beizvögel). Für Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren konnte diese Verteilung nicht beobachtet werden, hier lagen die Resistenzraten zwischen 21,9 % bei Isolaten von Beizvögeln und 30,3 % bei Isolaten von Ziervögeln. Als besonders bedenklich ist die hohe Resistenzrate für Fluorchinolone bei Isolaten von Beizvögeln (42,4 %) einzuschätzen, die weit über den Ergebnissen für Zier- und Zoovögel liegt (10,0 % bzw. 13,2 %). Die vergleichsweise niedrigen Resistenzraten bei Isolaten von Zoovögeln könnten darauf zurückzuführen sein, dass diese Vögel eventuell weniger häufig Kontakt zu AB haben. Beizvögel hingegen werden möglicherweise häufiger mit AB (bspw. Enrofloxacin) behandelt, da sie körperliche Leistungen erbringen müssen und der Falkner ein großes Interesse daran hat, leistungsfähige Vögel in der Jagd einzusetzen. Auch die Aufnahme von Enterobakterien über Futtertiere könnte einen Einfluss auf das vermehrte Auftreten von Resistenzen bei Isolaten dieser Vögel haben.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Studien zu ABR bei Wildvögeln aus Deutschland, liegen die ermittelten Resistenzraten für *E. coli* über denen von Wildvogel-Isolaten. GERHOFER (2015) wies bei *E. coli*-Isolaten von Wildvögeln aus Bayern die höchsten Resistenzraten für Trimethoprim-Sulfamethoxazol (11,9 %), Ampicillin (7,3 %) und Doxycyclin (6,7 %) nach. Dieses Ergebnis lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass Wildvögel vergleichsweise wenig Kontakt zu Menschen oder AB haben.

Die insgesamt ermittelten Resistenzraten sind nur bedingt vergleichbar mit den nationalen Monitoring-Ergebnissen für Bakterien von Wirtschaftsgeflügel, da diese jährlich teilweise starken Schwankungen unterliegen. Aktuell wurden Daten von 2015 und 2016 veröffentlicht. Für klinische *E. coli*-Isolate von erkrankten Tieren wurden Resistenzraten von 16,0 % (Legehennen) bis ca. 44,0 % (Mastputen) für Ampicillin, 15,0 % (Legehennen) bis ca. 25,0 % (Mastputen) für Tetracyclin und ca. 5,0 % (Legehennen) bis ca. 18,0 % (Masthähnchen) für Trimethoprim-Sulfamethoxazol beschrieben (ANONYM, 2017a, 2018b). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Resistenzraten für *E. coli* von Zier-, Zoo- und Beizvögeln bewegen sich insgesamt allerdings in diesen Bereichen, mit Resistenzraten von 37,0 % für Ampicillin, 25,9 % für Tetracyclin und 10,5 % für Trimethoprim-Sulfamethoxazol sogar eher im oberen Bereich der Intervalle. Betrachtet man ausschließlich die für 2015 und 2016 ermittelten Resistenzraten

von *E. coli* aus Zier-, Zoo und Beizvögeln, wurden Werte von 45,5 % (2015) und 30,8 % (2016) für Ampicillin, 9,1 % (2015) und 17,9 % (2016) für Tetracyclin sowie 40,0 % (2015) und 20,0 % (2016) für Trimethoprim-Sulfamethoxazol errechnet. Diese Ergebnisse zeigen, dass für *E. coli* bei Zier-, Zoo und Beizvögeln eine vergleichbare Resistenzsituation wie bei Wirtschaftsgeflügel vorliegt.

#### *Klebsiella pneumoniae*

Die *Klebsiella pneumoniae*-Isolate stammten zu 70,9 % von Ziervögeln, davon 61,6 % von Psittaciformes und 9,3 % von Passeriformes. Von Zoovögeln kamen 26,7 % der Isolate, am häufigsten von Psittaciformes (5,8 %), Columbiformes (4,7 %) und Passeriformes (3,5 %). Zwei Isolate stammten von Beizvögeln (Steppenadler und Wanderfalke). Aufgrund der geringen Anzahl an Isolaten wurden die Ergebnisse vergleichend nur für Ziervogel und Zoovogel, bzw. für Psittaciformes und Passeriformes betrachtet. Bei Isolaten von Papageien wurden 17,3 % der einzelnen Empfindlichkeitsuntersuchungen als resistent oder intermediär empfindlich bewertet und bei Isolaten von Sperlingsvögeln 8,3 %. Die Resistenzraten für Sulfonamide, Tetracycline und Fluorchinolone waren bei Isolaten von Ziervögeln jeweils höher als bei denen von Zoovögeln. Gegen Sulfonamide waren 27,8 % der Ziervogel-Isolate und 25,0 % der Zoovogel-Isolate resistent. Für Tetracycline wurden Resistenzraten von 34,4 % (Ziervogel) und 13,0 % (Zoovogel) und für Fluorchinolone von 14,8 % (Ziervogel) und 4,3 % (Zoovogel) ermittelt. Gegenüber Neomycin wurde insgesamt auch eine Resistenzrate von über 10,0 % detektiert. Da nur 3 Ziervogel-Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin untersucht wurden, war für diesen Wirkstoff jedoch kein Vergleich in Bezug auf die Haltungform möglich.

#### *Enterobacter cloacae*

Die *Enterobacter cloacae*-Isolate wurden zu 86,9 % aus Proben von Ziervögeln, am häufigsten von Psittaciformes (74,6 %) und Passeriformes (10,7 %), isoliert. Von Zoovögeln stammten 12,3 % der Isolate, darunter jeweils 2,5 % von Anseriformes und Passeriformes. Ein Stamm wurde von einem Beizvogel (Sakerfalke) isoliert. Die Ergebnisse wurden vergleichend für Ziervogel und Zoovogel, bzw. für Psittaciformes und Passeriformes, betrachtet. Bei Isolaten von Papageien wurden 24,6 % der einzelnen Empfindlichkeitsprüfungen als

resistent oder intermediär empfindlich bewertet und bei Isolaten von Sperlingsvögeln 8,2 %. Es wurden auch hier höhere Resistenzraten (resistente und intermediär empfindliche Isolate) bei Isolaten von Ziervögeln als bei Isolaten von Zoovögeln ermittelt. Für Tetracycline wurden Resistenzraten von 68,9 % bei Ziervogel-Isolaten und 26,7 % bei Zoovogel-Isolaten ermittelt. Für Sulfonamide wurden Resistenzraten von 20,6 % (Ziervogel) und 16,7 % (Zoovogel) und für Trimethoprim-Sulfamethoxazol von 25,0 % (Ziervogel) und 0,0 % (Zoovogel) nachgewiesen.

### *Staphylococcus aureus*

Die untersuchten *Staphylococcus aureus*-Isolate stammten zu 72,6 % aus Proben von Ziervögeln, verteilt auf Psittaciformes (58,0 %) und Passeriformes (14,6 %). Von Zoovögeln kamen 14,7 % der Isolate, am häufigsten von Pelecaniformes (6,0 %). Die restlichen 12,7 % der Isolate stammten von Beizvögeln, größtenteils von Falconiformes (8,7 %). Bei Isolaten, die von Papageien stammten, kamen 29,7 % der Empfindlichkeitsuntersuchungen zu dem Ergebnis resistent oder intermediär empfindlich. Bei Isolaten von Falken, Sperlingsvögeln und Ruderfüßern ergaben sich entsprechende Werte von 25,3 %, 18,4 % und 1,3 %. Interessanterweise wurden, wie auch bei *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter cloacae*, weniger Resistenzen bei Isolaten von Passeriformes nachgewiesen, als bei solchen von Psittaciformes. Insgesamt wurden auch bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten von Beizvögeln am häufigsten Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffen nachgewiesen und am seltensten bei Isolaten von Zoovögeln. Für Sulfonamide wurden Resistenzraten (resistente und intermediär empfindliche Isolate) von 82,4 % bei Beizvogel-Isolaten, 54,2 % bei Ziervogel-Isolaten und 0,0 % bei Zoovogel-Isolaten ermittelt. Allerdings wurden nur 4 Isolate von Zoovögeln auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden untersucht. Betrachtet man jedoch die Resistenzraten für Makrolide, Penicillin, Ampicillin und Fluorchinolone, wurden die höchsten Resistenzraten jeweils bei Isolaten von Ziervögeln ermittelt. Für Makrolide ergaben sich Resistenzraten zwischen 72,0 % (Ziervogel) und 9,1 % (Zoovogel), für Penicillin zwischen 46,2 % (Ziervogel) und 4,8 % (Zoovogel), für Ampicillin zwischen 31,2 % (Ziervogel) und 4,5 % (Zoovogel) und für Fluorchinolone zwischen 47,7 % (Ziervogel) und 4,5 % (Zoovogel). Die hohen Resistenzraten bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten von Ziervögeln könnten

möglicherweise auf eine vorangegangene Therapie mit AB hinweisen. Als Haut- und Schleimhautbewohner könnten Staphylokokken allerdings auch über engen Kontakt von Menschen auf die Vögel übertragen worden sein. Für Hunde und Katzen konnte bereits gezeigt werden, dass der Mensch ein Reservoir für MRSA bei Begleittieren darstellen kann (IDELEVICH et al., 2016).

Im Vergleich zu aktuellen nationalen Resistenz-Monitoring-Ergebnissen (2015) für *Staphylococcus aureus*-Isolate von Wirtschaftsgeflügel wurden in der vorliegenden Arbeit niedrigere Resistenzraten ermittelt. Bei Geflügelisolaten wurden die höchsten Resistenzraten für Penicillin und Tetracyclin beschrieben (jeweils 55,0 %) (ANONYM, 2017a). Für *Staphylococcus aureus* von Zier-, Zoo- und Beizvögeln wurden in der vorliegenden Arbeit dagegen Resistenzraten von 37,5 % für Penicillin und 10,0 % für Tetracycline ermittelt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass im Gegensatz zu *E. coli* die Resistenzsituation bei *Staphylococcus aureus* von Zier-, Zoo- und Beizvögeln günstiger ist als bei Wirtschaftsgeflügel.

## 2.6 Zeitliche Entwicklung der Resistenzsituationen

Bei *E. coli* wurde für Fluorchinolone zwischen 2007 (21,6 %) und 2015 (27,3 %) ein tendenzieller Anstieg der Resistenzrate verzeichnet. Im letzten Untersuchungsjahr (2016) konnte im Vergleich zu 2015 wieder ein leichter Rückgang der Resistenzrate auf 20,5 % beobachtet werden. Für Tetracycline wurden meist Resistenzraten zwischen 22,2 % und 41,2 % ermittelt. In den Jahren 2007 (74,3 %) und 2008 (52,5 %) wurden besonders hohe Werte festgestellt. Insgesamt konnte für Tetracycline ein tendenzielles Sinken der Resistenzrate über den Untersuchungszeitraum beobachtet werden. Gegenüber Ampicillin waren insgesamt 46,2 % der 386 *E. coli*-Isolate resistent oder intermediär empfindlich. In den meisten Jahren lagen die Resistenzraten zwischen 30,0 % und 52,7 %, mit Ausnahme von 2010 und 2015, als die Resistenzraten mit 64,0 % (2010) und 72,7 % (2015) überdurchschnittlich hoch waren. Für Breitspektrum-Penicilline in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren wurde insgesamt eine Resistenzrate von 29,4 % ermittelt. In den Jahren 2010 und 2011 wurden mit 10,0 % und 13,3 % besonders niedrige Resistenzraten und 2007 mit 47,2 % eine besonders hohe Rate detektiert. Für Sulfonamide wurden in den Jahren zwischen 2007 und 2011 höhere Resistenzraten (zwischen 33,9 % und 52,6 %) ermittelt als zwischen 2012 und 2016 (zwischen 0,0 % und 23,5 %). Für Trimethoprim-

Sulfamethoxazol wurden uneinheitlich schwankende Resistenzraten zwischen 0,0 % und 40,0 % errechnet. Insgesamt wurden bei 10,5 % aller untersuchten *E. coli*-Isolate eine Resistenz oder intermediäre Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol nachgewiesen. Auch für Aminoglykoside wurden stark variierende Raten zwischen 0,0 % und 50,0 % ermittelt. Die schwankenden Resistenzraten für Aminoglykoside lassen sich vermutlich auf die Variabilität der untersuchten Wirkstoffe in den einzelnen Jahren zurückführen. Außer gegen Neomycin (99 überprüfte Isolate) wurden innerhalb des betrachteten Zeitraums insgesamt nur jeweils 15 bis 18 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Kanamycin, Tobramycin, Gentamicin oder Spectinomycin untersucht. Für Ceftazidim wurde 2007 zwar eine Resistenzrate von 100 % ermittelt, jedoch waren insgesamt nur 3 Isolate resistent gegen Ceftazidim. In den anderen Jahren lag die Resistenzrate zwischen 0,0 % und 3,0 %. Es wurde insgesamt bei zwei Isolaten eine Resistenz gegen Polymyxine nachgewiesen. Beide wurden 2008 untersucht, weshalb hier eine Resistenzrate von 5,3 % errechnet wurde.

Bei *Staphylococcus aureus* konnte für  $\beta$ -Laktam-AB ein Abwärtstrend der Resistenzraten verzeichnet werden. In den Jahren 2007 bis 2010 wurden jeweils höhere Resistenzraten ermittelt als in den Jahren danach. Die höchsten Werte wurden für die Jahre 2008 und 2010 errechnet. Dabei lagen die Resistenzraten für Penicillin bis 2010 zwischen 40,0 % und 68,2 % und danach zwischen 9,1 % und 25,0 %; für Ampicillin bis 2010 zwischen 28,0 % und 50,0 % und anschließend zwischen 0,0 % und 13,3 % und für Breitspektrum-Penicilline in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren bis 2010 zwischen 21,7 % und 55,6 % und später zwischen 0,0 % und 16,7 %. In den Jahren 2008, 2012 und 2016 wurden für Breitspektrum-Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren höhere Resistenzraten ermittelt als für Ampicillin, da Isolate vereinzelt als intermediär empfindlich gegen Piperacillin-Tazobactam und sensibel gegen Ampicillin und Amoxicillin-Clavulansäure eingestuft wurden. Für Tetracycline konnte wie bei *E. coli* ein tendenzielles Sinken der Resistenzrate über den Untersuchungszeitraum beobachtet werden. In dem Jahr 2007 lag die Resistenzrate bei 38,2 % und 2016 bei 13,3 %. Für Linkosamide wurden meist Resistenzraten zwischen 0,0 % und 16,7 % ermittelt; 2007 (46,9 %) und 2012 (33,3 %) wurden besonders hohe Werte festgestellt. Die Resistenzraten für Makrolide variierten mit der Ausnahme eines sehr hohen Wertes 2010 (87,5 %) zwischen 35,7 % und

72,7 %. Für Aminoglykoside wurden wie bei *E. coli* uneinheitliche Resistenzraten ermittelt. Diese schwankten zwischen 0,0 % und 40,0 %. Insgesamt waren 56,4 % der 150 untersuchten *Staphylococcus aureus*-Isolate resistent oder intermediär empfindlich gegenüber Sulfonamiden. In den Jahren 2012 (33,3 %) und 2015 (0,0 %) waren die Werte besonders niedrig, allerdings wurden 2015 nur 2 Isolate auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden untersucht. Gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol wurde insgesamt nur bei einem Isolat eine Resistenz nachgewiesen. Diese Untersuchung fand 2010 statt, weshalb die Resistenzrate hier bei 100 % liegt. Für Vancomycin wurde bis auf die ersten 3 Untersuchungsjahre eine Resistenzrate von 0,0 % ermittelt. Die Resistenzraten in den Jahren 2007 bis 2009 lagen zwischen 4,3 % und 6,5 %. Insgesamt waren 4 Isolate resistent gegen Vancomycin.

Die tendenzielle Zunahme von Resistenzen gegen Fluorchinolone und die tendenzielle Abnahme von Resistenzen gegen Tetracycline bei *E. coli* sowie die tendenzielle Abnahme von Resistenzen gegen Tetracycline und  $\beta$ -Laktam-AB bei *Staphylococcus aureus* stimmen mit Ergebnissen nationaler Monitoring-Programme überein. So wurden für Fluorchinolone sowohl bei Nutztieren als auch bei Begleittieren steigende Resistenzraten beschrieben und in der Humanmedizin wurde seit 2011 ein Rückgang der MRSA-Raten verzeichnet (ANONYM, 2015). Bei *Staphylococcus aureus*-Isolaten von Nutzgeflügel wurde seit 2010 ebenso ein Rückgang der Resistenzraten für Penicillin und Tetracyclin beobachtet und bei *E. coli*-Isolaten von Wirtschaftsgeflügel ein Absinken der Resistenzrate für Tetracyclin (ANONYM, 2017a). Inwieweit die Zunahme der Abgabemengen von Fluorchinolonen in der Veterinärmedizin die Resistenzsituation von Bakterien beeinflusst hat, ist bisher nicht klar, da die Präparate meist für mehrere Tierarten zugelassen sind und keine Rückschlüsse auf den tatsächlichen Einsatz bei den verschiedenen Tierarten möglich sind (ANONYM, 2016).

### 3 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnten wichtige Erkenntnisse in Bezug auf das Vorkommen von ABR bei Bakterien von Zier-, Zoo- und Beizvögeln gewonnen werden. Das Ziel, die Resistenzsituation häufig untersuchter Bakterienisolate von Vögeln im Einzugsgebiet der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische abzuschätzen, wurde insgesamt erreicht. Die Ergebnisse ergänzen bisherige Erkenntnisse und können zu einer besseren Beurteilung von Resistenzsituationen sowie der Bewertung zukünftiger Entwicklungen beitragen. Für einige Bakterienarten, z. B. *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* oder *Aeromonas hydrophilia/caviae*, wurden erstmals Resistenzdaten für Zier-, Zoo- und Beizvögel ermittelt, die eine erste Einschätzung der Resistenzsituationen erlauben. Es konnten wichtige Erfahrungen gesammelt werden, die zu einer besseren Realisierung und Bewertung weiterer Studien herangezogen werden können.

Die ermittelten Resistenzraten verdeutlichen die Wichtigkeit von Antibiogrammen für eine gewissenhafte Therapie von Zier-, Zoo- und Beizvögeln. Im Rahmen dieser Studie wurden für *E. coli* Resistenzraten ermittelt, die vergleichbar sind mit Ergebnissen für Isolate von Wirtschaftsgeflügel (ANONYM, 2017a). Bei potenziell zoonotischen Bakterien wurden multiresistente Stämme nachgewiesen, darunter *Staphylococcus aureus* mit Resistenzen gegenüber 8 und *Salmonella* Typhimurium mit Resistenzen gegenüber 6 verschiedenen AB-Gruppen. Des Weiteren wurden regelmäßig Resistenzen gegenüber HP-CIA festgestellt. So wurde beispielsweise bei einem *Enterococcus faecium*-Isolat eine Vancomycin-Resistenz detektiert und auch bei gramnegativen Bakterien wurden Resistenzraten von über 10,0 % für Fluorchinolone, sowie Resistenzen gegen Polymyxine ermittelt. Diese Ergebnisse sind als besonders kritisch zu bewerten, sowohl für die Therapie von Vögeln, als auch in Bezug auf die mögliche Gefahr, die von einer Übertragung resistenter Bakterien von Haus- und Hobbytieren auf den Menschen ausgeht.

Die unterschiedlichen Resistenzsituationen von Bakterien, die in verschiedenen Ländern, bei verschiedenen Spezies, in verschiedenen Jahren oder durch unterschiedliche Vorgehensweisen ermittelt wurden, zeigen, wie wichtig spezifische, aktuelle und lokale Resistenz-Monitorings sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit können praktizierenden TierärztInnen in Notfallsituationen als eine

zusätzliche Entscheidungshilfe für die Auswahl eines passenden Wirkstoffes dienen. Hinsichtlich der klinischen Relevanz von Resistenzdaten und der Konsequenzen für die Anwendung von AB in der Zier-, Zoo-, Wild- und Greifvogelmedizin ist ein Abgleich von Antibiogrammen mit klinischen Fallbeschreibungen wünschenswert. Entsprechende Untersuchungen sollen in der Zukunft durchgeführt werden.

Ein großes Problem stellt das weitgehende Fehlen vogelspezifischer Grenzwerte für die Empfindlichkeitstestung von verschiedenen Bakterien dar. Es ist fraglich, ob *in vitro* Ergebnisse sowie von anderen Tierarten oder aus der Humanmedizin abgeleitete Werte immer mit einer Prognose für die Therapie von Zier-, Zoo- und Beizvögeln übereinstimmen. Auch aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und Einschätzungen besteht die dringende Notwendigkeit, weitere tierart- und indikationsspezifische Daten sowie Grenzwerte zu erarbeiten.

Die hier dargestellten Ergebnisse allein lassen keine Schlussfolgerungen über ursächliche Zusammenhänge und Einflussfaktoren auf die nachgewiesenen Resistenzen zu. Auch in Bezug auf die Bedeutung von resistenten Keimen bei Zier-, Zoo- und Beizvögeln für den Menschen können bisher nur Vermutungen aufgestellt werden. Weitere Studien sind nötig, um Trends in der Resistenzentwicklung zu verfolgen und insbesondere die Situation für Fluorchinolone zu beobachten, die bei Zier-, Zoo- und Beizvögeln häufig und erfolgreich eingesetzt werden. Die hier ermittelten Ergebnisse zeigen, dass auch bei Bakterien von Vögeln, die nicht zu Wirtschaftsgeflügel zählen, eine problematische Resistenzlage vorliegen kann und diese Vogelarten in Surveillance-Programme aufgenommen werden sollten.

## **VI ZUSAMMENFASSUNG**

### **Phänotypische Antibiotikaresistenzen schnellwachsender aerober Bakterien von Zier-, Zoo- und Beizvögeln**

Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen stellt weltweit eine Bedrohung für die Gesundheit von Menschen und Tieren dar. Sowohl bei Nutz- als auch bei Begleittieren wurden vermehrt multiresistente Bakterien nachgewiesen. Aufgrund mangelnder Alternativen kommt dem Erhalt der Wirksamkeit von Antibiotika eine große Bedeutung zu und es ist wichtig Resistenzsituationen von Bakterien aufzudecken. Vögel können Reservoir für resistente Bakterien darstellen und als Vektoren für eine Übertragung dieser Bakterien auf Menschen und andere Tiere fungieren. Bakterielle Infektionen verlaufen bei Vögeln im Gegensatz zu Säugetieren sehr rasch. Die Antibiotika-Applikation noch vor Vorliegen einer bakteriologischen Diagnostik oder Resistenzbestimmung stellt im Rahmen der Schnell- und Notfalltherapie eine notwendige lebensrettende Maßnahme dar. Klinische Erfahrungswerte sowie aktuelle und lokale Resistenzdaten spielen eine wichtige Rolle als Entscheidungsgrundlage für die Auswahl eines geeigneten Wirkstoffes. Die Prävalenz und die Bedeutung von antibiotikaresistenten Bakterien von Zier-, Zoo- und Beizvögeln sind aber noch weitgehend unklar.

Um die Resistenzsituation häufig untersuchter klinischer Bakterienisolate von Zier-, Zoo- und Beizvögeln zu ermitteln, wurden im Rahmen dieser retrospektiven Studie 1518 Antibiogramme schnellwachsender aerober Bakterienarten ausgewertet. Die Antibiogramme wurden zwischen 2007 und 2016 an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische der LMU München angefertigt. Das Probenmaterial setzte sich aus Kot-, Tupfer- und Organproben von 1107 Vögeln aus 20 zoologischen Ordnungen zusammen. Am häufigsten wurden Vögel der Ordnungen Psittaciformes (63,1 %) und Passeriformes (15,3 %) untersucht. Die Proben stammten von Vögeln, die an der Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische tierärztlich untersucht wurden, Einsendungen von Vogelhaltern, Tierarztpraxen oder Kliniken, zoologischen Gärten und Tierheimen sowie von Vögeln, die in der klinikeigenen Sektion pathologisch untersucht wurden. Die bakteriologische Untersuchung erfolgte zur Abklärung einer möglichen bakteriellen Infektion.

Die Überprüfung der phänotypischen *in vitro*-Empfindlichkeit der Bakterienisolate gegenüber verschiedenen Wirkstoffen erfolgte mittels standardisierter Plättchendiffusionsmethode (Agardiffusionstest). Am häufigsten wurden *E. coli* (386 Isolate), *Staphylococcus aureus* (150 Isolate), *Enterobacter cloacae* (122 Isolate), *Klebsiella pneumoniae* (86 Isolate), *Pseudomonas aeruginosa* (64 Isolate), *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (52 Isolate), *Klebsiella oxytoca* (50 Isolate), *Enterococcus faecalis* (49 Isolate), *Staphylococcus xylosus* (42 Isolate), *Salmonella enterica* (35 Isolate) und *Aeromonas hydrophilia/caviae* (30 Isolate) untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass von Zier-, Zoo- und Beizvögeln regelmäßig resistente Bakterien isoliert werden konnten. So wurden bei 95,9 % der *Enterococcus faecalis*-Isolate und 78,0 % der *Staphylococcus aureus*-Isolate Resistenzen gegenüber mindestens einem antibiotischen Wirkstoff nachgewiesen. Auch gegenüber HP-CIA wurden Resistenzen festgestellt. Hervorzuheben sind hier die Nachweise Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium*- und *Staphylococcus aureus*-Isolate sowie die ermittelten Resistenzraten von über 10,0 % für Fluorchinolone und die detektierten Resistenzen gegenüber Polymyxinen bei gramnegativen Bakterien. Multiresistenzen gegenüber Wirkstoffen aus drei und mehr verschiedenen Antibiotikagruppen traten bei *Staphylococcus aureus* gehäuft auf (bei 37,3 % der Isolate). Bei einem Stamm wurden Resistenzen gegen Antibiotika aus 8 Wirkstoffgruppen festgestellt. Zudem wurde ein multiresistentes *Salmonella* Typhimurium-Isolat von einem Zoovogel, und zwar einer Brandgans (*Tadorna tadorna*), nachgewiesen.

Im Rahmen dieser Studie wurden für *E. coli*-Isolate von Zier-, Zoo- und Beizvögeln ähnlich hohe Resistenzraten ermittelt wie für Isolate von Wirtschaftsgeflügel. Im Einzelnen wurden in dieser Studie für die verschiedenen Bakterienarten bei Isolaten von Zier- und Beizvögeln höhere Resistenzraten festgestellt als bei Isolaten von Zoovögeln. Bei Vögeln der Ordnung Psittaciformes wurden häufiger resistente Isolate identifiziert als bei Vögeln der Ordnung Passeriformes. Für *E. coli* wurde ein tendenzieller Anstieg der Resistenzrate von Fluorchinolonen und für *Staphylococcus aureus* eine tendenzielle Abnahme der Resistenzraten von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und Tetracyclinen über den Untersuchungszeitraum von 2007 bis 2016 beobachtet.

Die ermittelte Resistenzsituation von Bakterien aus Zier-, Zoo- und Beizvögeln ist insgesamt als problematisch zu bewerten; sowohl für die Therapie dieser Vögel, als auch in Bezug auf die Gefahr einer Übertragung resistenter Bakterien von Zoo-, Haus- und Hobbytieren auf den Menschen. Die ermittelten Resistenzraten verdeutlichen die Wichtigkeit der Empfindlichkeitsprüfung für eine gewissenhafte Therapie von Zier-, Zoo- und Beizvögeln. Bakterien von Vögeln, die als Begleit- und Hobbytiere gehalten werden, sollten aufgrund des nicht selten sehr engen Umgangs mit Menschen sowie der im Vergleich zu Säugetieren sehr effizienten aerogenen Übertragungsmöglichkeiten über Kot- und Federstaub in Resistenz-Monitoring-Programme aufgenommen werden. Lokale, aktuelle und spezifische Resistenzdaten können in Notfallsituationen als Entscheidungshilfe für die Wahl eines geeigneten Wirkstoffes dienen.

## VII SUMMARY

### **Phenotypic antibiotic resistance of fast growing aerobic bacteria from pet birds, zoo birds and captive birds of prey**

The spread of antimicrobial resistance poses a threat to the health of humans and animals worldwide. Multidrug-resistant bacteria have been detected with increasing frequencies in both farmed and companion animals. Due to a lack of alternatives, the preservation of effective antibiotics is of great significance and it is important to discover resistance situations. Birds may constitute reservoirs for resistant bacteria and act as vectors for transmission of these bacteria to humans and other animals. In contrast to mammals, bacterial diseases progress rapidly in birds and the application of antibiotics, even before bacteriological diagnostic or resistance determination, is a necessary life saving measure in the context of emergency therapy. Clinical data as well as current and local resistance data are of great importance for the selection of suitable antibiotics. However, the prevalence and the importance of resistant bacteria from pet birds, zoo birds and captive birds of prey are still largely unknown.

In order to determine the resistance status of common clinical bacterial isolates of pet birds, zoo birds and captive birds of prey, we evaluated 1518 antibiograms of fast growing aerobic bacterial species created at the Clinic for Birds, Small Mammals, Reptiles and Ornamental Fish between 2007 and 2016. The sample material consisted of faeces, swabs and organ samples of 1107 different birds from 20 zoological orders. The most frequently examined birds belonged to the Psittaciformes (63.1 %) and Passeriformes (15.3 %). The samples originated from birds clinically or pathologically examined at the Clinic for Birds, Small Mammals, Reptiles and Ornamental Fish or were submitted by bird owners, veterinary practices or hospitals, zoological gardens and animal shelters. The bacteriological examination was carried out to rule out a possible bacterial infection.

The examination of the phenotypic *in vitro* sensitivity of the bacterial isolates to various antibiotics was performed by standardized agar diffusion method. The most frequently examined bacteria were *E. coli* (386 isolates), *Staphylococcus aureus* (150 isolates), *Enterobacter cloacae* (122 isolates), *Klebsiella pneumoniae*

(86 isolates), *Pseudomonas aeruginosa* (64 isolates), *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (52 isolates), *Klebsiella oxytoca* (50 isolates), *Enterococcus faecalis* (49 isolates), *Staphylococcus xylosus* (42 isolates), *Salmonella enterica* (35 isolates) and *Aeromonas hydrophilia/caviae* (30 isolates).

The results showed that resistant bacteria were isolated regularly from pet birds, zoo birds and captive birds of prey. Specifically, 95.9 % of *Enterococcus faecalis* isolates and 78.0 % of *Staphylococcus aureus* isolates showed resistance to at least one antibiotic agent. Resistance to HP-CIA was also found. The identification of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* isolates and the determined resistance rates of more than 10.0 % for fluoroquinolones as well as the detected resistance to polymyxins in gram negative bacteria should be highlighted. Multidrug resistance to at least one agent of three or more antibiotic groups was frequent in *Staphylococcus aureus* (in 37.3 % of isolates); one strain was found to be resistant to agents of 8 antibiotic groups. In addition, a multi-resistant *Salmonella* Typhimurium strain was isolated from a zoo bird, a brand goose (*Tadorna tadorna*).

In the context of this study, *E. coli* isolates from pet birds, zoo birds and captive birds of prey were found to have similarly high resistance rates as isolates from commercial poultry. In particular, higher bacterial resistance rates were determined for isolates from pet birds and captive birds of prey than for isolates from zoo birds. Resistant strains were more frequently identified in birds of the order Psittaciformes than in birds of the order Passeriformes. For *E. coli*, an increase of the resistance rate for fluoroquinolones and for *Staphylococcus aureus*, a decrease of resistance rates for  $\beta$ -lactam antibiotics and tetracyclines over the examined period 2007-2016 were observed.

---

The detected resistance rates of bacteria from pet birds, zoo birds and captive birds of prey have to be considered as problematic, both for the treatment of these birds and in relation to the transmission risk of resistant bacteria from companion animals to humans. The determined resistance rates point out the importance of microbial sensitivity testing for a conscientious therapy of pet birds, zoo birds and captive birds of prey. Bacteria from birds kept as zoological, companion and hobby animals should be included in resistance monitoring programs regarding the fact of most often close contact keeping conditions and most effective transmission routes via faecal and feather dust. Local, up to date and specific resistance data can be used in emergency situations as an aid for the selection of a suitable drug.

## VIII ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

<i>Abbildung 1: Subkultur Staphylococcus aureus im Dekapsulationstest</i> .....	44
<i>Abbildung 2: E. coli auf EMB-Agar</i> .....	44
<i>Abbildung 3: API® ID-Teststreifen nach Inkubation</i>	
<i>1 Staphylococcus aureus, 2 Pseudomonas aeruginosa, 3 E. coli</i> .....	45
<i>Abbildung 4: Salmonella spp. auf XLD/Brilliance™ Agar</i> .....	46
<i>Abbildung 5: Agardiffusionstest Pseudomonas aeruginosa; resistent gegen Ampicillin (AMP), Amoxicillin-Clavulansäure (AMC) und Doxycyclin (DO)</i> .....	49
<i>Abbildung 6: Agardiffusionstest E. coli; sensibel gegenüber allen acht getesteten Wirkstoffen</i> .....	50
<i>Abbildung 7: Agardiffusionstest E. coli; sensibel gegenüber Ceftazidim (CAZ), Piperacillin-Tazobactam (TZP) und Amoxicillin-Clavulansäure (AMC)</i> .....	50
<i>Abbildung 8: Geographische Herkunft der Proben, dargestellt anhand des Anteils der Antibiogramme je Postleitzahlregion (Halteradresse); y = Anteil in %, lat = Breitengrad, lon = Längengrad</i> .....	59
<i>Abbildung 9: Häufigkeit der untersuchten Vogelordnungen gruppiert nach Haltungsgruppen</i> .....	61
<i>Abbildung 10: Häufigkeit der untersuchten Vogelfamilien gruppiert nach Vogelordnungen</i> .....	62
<i>Abbildung 11: Häufigkeit der untersuchten Bakterienarten gruppiert nach Bakterienfamilien</i> .....	64
<i>Abbildung 12: Untersuchte Bakterienarten gruppiert nach Vogelordnungen und Haltungsgruppen; Value (Anteile) in %</i> .....	67
<i>Abbildung 13: E. coli: Von 2007 bis 2016 nachgewiesene Resistenzraten</i> .....	89
<i>Abbildung 14: S. aureus: Von 2007 bis 2016 nachgewiesene Resistenzraten</i> .....	92

**IX TABELLENVERZEICHNIS:**

<i>Tabelle 1: Verwendete Grenzwerte für Hemmhofdurchmesser .....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 2: Intrinsische Resistenzen.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 3: Bei E. coli nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsguppe der Vögel .....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 4: Bei K. pneumoniae nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsguppe der Vögel .....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 5: Bei E. cloacae nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsguppe der Vögel .....</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 6: Bei S. aureus nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die Haltungsguppe der Vögel .....</i>	<i>82</i>
<i>Tabelle 7: Bei E. coli nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die einzelnen Untersuchungsjahre .....</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle 8: Bei S. aureus nachgewiesene Resistenzen gegenüber verschiedenen Wirkstoffgruppen in Bezug auf die einzelnen Untersuchungsjahre .....</i>	<i>91</i>

## **X LITERATURVERZEICHNIS**

AARESTRUP, F. (2012): Sustainable farming: Get pigs off antibiotics. *Nature* 486, 1, 465-466.

ALLEN, H. K., DONATO, J., WANG, H. H., CLOUD-HANSEN, K. A., DAVIES, J., HANDELSMAN, J. (2010): Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology* 8, 4, 251-259.

ANONYM (2015): DART 2020 - Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Die Bundesregierung; Berlin, Germany, 1-32.

ANONYM (2016): GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.; Antiinfectives Intelligence; Rheinbach, Germany.

ANONYM (2017a): Berichte zu den Resistenzmonitoringstudien 2014 und 2015 - Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien Resistenzmonitoringstudien 2014 und 2015. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Braunschweig, Germany; BVL-Report, 11.5.

ANONYM (2017b): Berichte zur Lebensmittelsicherheit - Zoonosen-Monitoring 2016. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Braunschweig, Germany; BVL-Report, 12.2.

ANONYM (2017c): A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). European Commission; Brussels, Belgium; Synopsis report Accompanying the document Communication from the Commission to the Council and the European Parliament.

ANONYM (2018a): Arbeitsgemeinschaft resistente Erreger in der Veterinärmedizin (ARE-Vet). Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; Erlangen, Germany. (5.10.2018).

[https://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/tierarzneimittel/are\\_vet/index.htm](https://www.lgl.bayern.de/tiergesundheit/tierarzneimittel/are_vet/index.htm).

ANONYM (2018b): Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz - Lagebild zur Antibiotikaresistenz im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bonn, Germany, 1-31.

ANONYM (2018c): Vergleich der Abgabemengen der Wirkstoffklassen 2011 bis 2017. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Braunschweig, Germany. (5.10.2018).

[https://www.bvl.bund.de/DE/08\\_PresseInfothek/01\\_FuerJournalisten\\_Presse/01\\_Pressemitteilungen/05\\_Tierarzneimittel/2018/2018\\_07\\_23\\_pi\\_Antibiotikaabgabemenge2017.html](https://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten_Presse/01_Pressemitteilungen/05_Tierarzneimittel/2018/2018_07_23_pi_Antibiotikaabgabemenge2017.html).

ANONYM (2018d): Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bonn, Germany; Bundesgesetzblatt Jahrgang 2018 Teil I Nr. 7, 213-216.

AVID (2000): Bewertung der Hemmhofdurchmesser und Grenzwertkonzentrationen der in der Veterinärmedizin zugelassenen Antibiotika. Arbeitskreis Veterinärmedizinische Infektionsdiagnostik der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V.; Methodensammlung Stand XII/99.

BAILEY, T. A., SILVANOSE, C., WERNERY, U., SAMOUR, J. H., NALDO, J. (1998): Antimicrobial Resistance and Minimum Inhibitory Concentrations of Bacteria Isolated from Bustards in the United Arab Emirates. *Avian Diseases* 42, 4, 690-697.

BENGTSSON, B., GREKO, C. (2014): Antibiotic resistance - consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala Journal of Medical Sciences* 119, 2, 96-102.

BERGS, S., KORBEL, R. (2012). Zur aktuellen Resistenzlage von klinisch relevanten Bakterien beim Zier- und Wirtschaftsgeflügel. Paper presented at the 17. DVG-Tagung über Vogelkrankheiten, München.

BFR (2015): Antibiotikaresistenz in Nutztierbeständen und Lebensmitteln - Ihre Bedeutung für die Humanmedizin und Handlungsoptionen für das Risikomanagement. Mitteilung Nr. 003/2015, 1-4.

BFR (2017): Die Übertragung von nutztierassoziierten MRSA auf den Menschen durch Geflügelfleisch ist möglich, das Risiko aber gering. Mitteilung Nr. 005/2017, 1-3.

BHULLAR, K., WAGLECHNER, N., PAWLOWSKI, A., KOTEVA, K., BANKS, E. D., JOHNSTON, M. D., BARTON, H. A., WRIGHT, G. D. (2012): Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 7, 4, 1-11.

BORGES, C. A., BERALDO, L. G., MALUTA, R. P., CARDOZO, M. V., BARBOZA, K. B., GUASTALLI, E. A., KARIYAWASAM, S., DEBROY, C., AVILA, F. A. (2017): Multidrug-resistant pathogenic *Escherichia coli* isolated from wild birds in a veterinary hospital. *Avian Pathology* 46, 1, 76-83.

BORGES, C. A., CARDOZO, M. V., BERALDO, L. G., OLIVEIRA, E. S., MALUTA, R. P., BARBOZA, K. B., WERTHER, K., AVILA, F. A. (2017): Wild birds and urban pigeons as reservoirs for diarrheagenic *Escherichia coli* with zoonotic potential. *Journal of Microbiology* 55, 5, 344-348.

BOUCHER, H. W., TALBOT, G. H., BRADLEY, J. S., EDWARDS, J. E., GILBERT, D., RICE, L. B., SCHELD, M., SPELLBERG, B., BARTLETT, J. (2009): Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 48, 1, 1-12.

BTK (2015): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln - mit Erleuterungen. Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt 3/2015, 1-24.

BUSHBY, S. R., HITCHINGS, G. H. (1968): Trimethoprim, a Sulphonamide Potentiator. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 33, 1, 72-90.

CABELLO, F. C. (2006): Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology* 8, 7, 1137-1144.

CANTON, R., GONZALEZ-ALBA, J. M., GALAN, J. C. (2012): CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in Microbiol* 3, 110, 1-19.

CASTELO-BRANCO, D. S. C., SILVA, A. L., MONTEIRO, F. O. B., GUEDES, G. M. M., SALES, J. A., OLIVEIRA, J. S., JUNIOR, J. E. M., MIRANDA, S. A., SIDRIM, J. J. C., ALENCAR, L. P., BRILHANTE, R. S. N., CORDEIRO, R. A., BANDEIRA, T. J. P. G., NETO, W. A. P., ROCHA, M. F. G. (2017): *Aeromonas* and *Plesiomonas* species from scarlet ibis (*Eudocimus ruber*) and their environment: monitoring antimicrobial susceptibility and virulence. *Antonie Van Leeuwenhoek* 110, 1, 33-43.

CDC (2017): Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. US Department of Health and Human Services, CDC; Atlanta, GA, USA.

CLSI (2008): Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 3rd ed. CLSI supplement M31. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLSI (2013): Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, CLSI second informational supplement VET01-S2. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLSI (2015a): Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 3rd ed. CLSI supplement VET01S. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLSI (2015b): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 25th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLSI (2018a): Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals, 4th ed. CLSI supplement VET08. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CLSI (2018b): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

COLE, D., DRUM, D. J. V., STALLKNECHT, D. E., WHITE, D. G., LEE, M. D., AYERS, S., SOBSEY, M., MAURER, J. J. (2005): Free-living Canada Geese and Antimicrobial Resistance. *Emerging Infectious Diseases* 11, 6, 935-938.

DALLAP SCHAER, B. L., ACETO, H., RANKIN, S. C. (2010): Outbreak of Salmonellosis Caused by *Salmonella enterica* Serovar Newport MDR-AmpC in a Large Animal Veterinary Teaching Hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 5, 1138-1146.

DAMBORG, P., BROENS, E. M., CHOMEL, B. B., GUENTHER, S., PASMANS, F., WAGENAAR, J. A., WEESE, J. S., WIELER, L. H., WINDAHL, U., VANROMPAY, D., GUARDABASSI, L. (2016): Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. *Journal of Comparative Pathology* 155, 1, 27-40.

DAVIES, Y. M., CUNHA, M. P. V., OLIVEIRA, M. G. X., OLIVEIRA, M. C. V., PHILADELPHO, N., ROMERO, D. C., MILANELO, L., GUIMARÃES, M. B., FERREIRA, A. J. P., MORENO, A. M., KNÖBL, L. R. M. S. T. (2016): Virulence and antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from passerine and psittacine birds. *Avian Pathology* 45, 2, 194-201.

DHO-MOULIN, M., FAIRBROTHER, J. M. (1999): Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Veterinary Research* 30, 2-3, 299-316.

DI FRANCESCO, C. E., TODISCO, G., MONTANI, A., PROFETA, F., DI PROVVIDO, A., FOSCHI, G., PERSIANI, T., MARSILIO, F. (2018): Reproductive disorders in domestic canaries (*Serinus canarius domesticus*): a retrospective study on bacterial isolates and their antimicrobial resistance in Italy from 2009 to 2012. *Veterinaria Italiana* 54, 2, 169174.

DORADO-GARCIA, A., BOS, M. E., GRAVELAND, H., VAN CLEEF, B. A., VERSTAPPEN, K. M., KLUYTMANS, J. A., WAGENAAR, J. A., HEEDERIK, D. J. (2013): Risk factors for persistence of livestock-associated MRSA and environmental exposure in veal calf farmers and their family members: an observational longitudinal study. *British Medical Journal* 3, 9, e003272.

DORADO-GARCIA, A., SMID, J. H., VAN PELT, W., BONTEN, M. J. M., FLUIT, A. C., VAN DEN BUNT, G., WAGENAAR, J. A., HORDIJK, J., DIERIKX, C. M., VELDMAN, K. T., DE KOEIJER, A., DOHMEN, W., SCHMITT, H., LIAKOPOULOS, A., PACHOLEWICZ, E., LAM, T., VELTHUIS, A. G., HEUVELINK, A., GONGGRIJP, M. A., VAN DUIJKEREN, E., VAN HOEK, A., DE RODA HUSMAN, A. M., BLAAK, H., HAVELAAR, A. H., MEVIUS, D. J., HEEDERIK, D. J. J. (2018): Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73, 2, 339-347.

ECDC (2017): Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net); Stockholm, Sweden.

ECDC, EFSA, EMA (2017): Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal* 15, 7, 1-135.

ECDC, EMA (2009): Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react - A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency; Stockholm, Sweden.

EDWARDS, A. M. (2012): Phenotype switching is a natural consequence of *Staphylococcus aureus* replication. *Journal of Bacteriology* 194, 19, 5404-5412.

EFSA, ECDC (2018): The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal* 16, 2, 1-270.

EUCAST (2016): Expert Rules Version 3.1 - Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

FAO (2016): The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. Food and Agriculture Organization of the United Nations; Rome, Italy.

FLAMMER, K. (1994): Antimicrobial Therapy. In B. W. Ritchie, G. J. Harrison & L. R. Harrison (Hrsg.): *Avian medicine: principles and application* (434-456). Lake Worth FL. Wingers Publishing.

FREITAS, A. A. R., FARIA, A. R., PINTO, T. C. A., MERQUIOR, V. L. C., NEVES, D. M., COSTA, R. C., TEIXEIRA, L. M. (2018): Distribution of species and antimicrobial resistance among enterococci isolated from the fecal microbiota of captive blue-fronted parrot (*Amazona aestiva*) in Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment* 615, 1, 1428-1437.

GERHOFER, C. (2015). Vorkommen und Bedeutung von Antibiotikaresistenzen und Extended-Spectrum Beta-Lactamasen (ESBL) bei *Escherichia coli* aus Wildvögeln mit Kontakt zu Menschen aus Südbayern. Inaugural Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde, Ludwig-Maximilians-Universität, München.

GERLACH, H. (1988): Antibiotic resistance of several Gram-negative bacteria from clinical and dissection material from the Institute for Poultry Diseases of Ludwig Maximilian University, Munich. *Tierärztliche Praxis* 16, 2, 161-162.

GERLACH, H. (1990): Antibiotic resistance of important bacteria from clinical and dissection material of the Institute for Poultry Diseases. *Tierärztliche Praxis* 18, 5, 501-502.

GERLACH, H. (1994): Bacteria. In B. W. Ritchie, G. J. Harrison & L. R. Harrison (Hrsg.): Avian medicine: principles and application (949-983). Lake Worth FL. Wingers Publishing.

GIACOPELLO, C., FOTI, M., FISICHELLA, V., LO PICCOLO, F. (2015): Antibiotic-Resistance Patterns of Gram-Negative Bacterial Isolates From Breeder Canaries (*Serinus canaria domestica*) With Clinical Disease. *Journal of Exotic Pet Medicine* 24, 1, 84-91.

GOPEE, N. V., ADESIYUN, A. A., CAESAR, K. (2000): A Longitudinal Study of *Escherichia Coli* Strains Isolated from Captive Mammals, Birds, and Reptiles in Trinidad. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 31, 3, 353-360.

GUENTHER, S., ASCHENBRENNER, K., STAMM, I., BETHE, A., SEMMLER, T., STUBBE, A., STUBBE, M., BATSAJKHAN, N., GLUPCZYNSKI, Y., WIELER, L. H., 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, 12, 1-6.

GUENTHER, S., GROBBEL, M., LUBKE-BECKER, A., GOEDECKE, A., FRIEDRICH, N. D., WIELER, L. H., EWERS, C. (2010): Antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* from common European wild bird species. *Veterinary Microbiology* 144, 1, 219-225.

HEMBACH, N., SCHMID, F., ALEXANDER, J., HILLER, C., ROGALL, E. T., SCHWARTZ, T. (2017): Occurrence of the *mcr-1* Colistin Resistance Gene and other Clinically Relevant Antibiotic Resistance Genes in Microbial Populations at Different Municipal Wastewater Treatment Plants in Germany. *Frontiers in Microbiology* 8, 1282, 1-11.

HERNANDEZ, J., JOHANSSON, A., STEDT, J., BENGTSSON, S., PORCZAK, A., GRANHOLM, S., GONZALEZ-ACUNA, D., OLSEN, B., BONNEDAHL, J., DROBNI, M. (2013): Characterization and comparison of extended-spectrum beta lactamase (ESBL) resistance genotypes and population structure of *Escherichia coli* isolated from Franklin's gulls (*Leucophaeus pipixcan*) and humans in Chile. *PLoS One* 8, 9, 1-9.

HUDSON, C. R., QUIST, C., LEE, M. D., KEYES, K., DODSON, S. V., MORALES, C., SANCHEZ, S., WHITE, D. G., J., M. J. (2000): Genetic Relatedness of Salmonella Isolates from Nondomestic Birds in Southeastern United States. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 5, 1860–1865.

IDELEVICH, E. A., LANCKOHR, C., HORN, D., WIELER, L. H., BECKER, K., KOCK, R. (2016): Multidrug-resistant bacteria in Germany. The impact of sources outside healthcare facilities. *Bundesgesundheitsblatt* 59, 1, 113-123.

IDSА (2012): Infectious Diseases Society of America's (IDSА) Statement Promoting Anti-Infective Development and Antimicrobial Stewardship through the U.S. Food and Drug Administration Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) Reauthorization Before the House Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Health March 8, 2012.

JOLIVET-GOUGEON, A., BONNAURE-MALLET, M. (2014): Biofilms as a mechanism of bacterial resistance. *Drug Discovery Today* 11, 1, 49-56.

KARAM, G., CHASTRE, J., WILCOX, M. H., VINCENT, J. L. (2016): Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical Care* 20, 1, 136.

KAYSER, F. H., BÖTTGER, E. C. (2010): Grundlagen der Antibiotikatherapie - Probleme der Resistenz. In F. H. Kayser, E. C. Böttger, R. M. Zinkernagel, O. Haller, J. Eckert & P. Deplazes (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie* (Vol. 12, 213-218). Stuttgart. Thieme Verlag.

KIM, W., KILLAM, T., SOOD, V., SURETTE, M. G. (2003): Swarm-Cell Differentiation in Salmonella enterica Serovar Typhimurium Results in Elevated Resistance to Multiple Antibiotics. *Journal of Bacteriology* 185, 10, 3111-3117.

KNAPP, C. W., DOLFING, J., EHLERT, P. A. I., GRAHAM, D. W. (2010): Evidence of Increasing Antibiotic Resistance Gene Abundances in Archived Soils since 1940. *Environmental Science & Technology* 22, 2, 580–587.

KÖNIG, H. E., KORBEL, R., G., L. H. (2008): *Anatomie der Vögel: Klinische Aspekte und Propädeutik* (Vol. 2). Stuttgart, New York. Schattauer.

KROKER, R., SCHERKL, R., UNGEMACH, F. R. (2009): Chemotherapie bakterieller Infektionen. In H.-H. Frey & W. Löscher (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (Vol. 3, 417-460). Stuttgart. Enke Verlag.

KRONTHALER, F. (2009). Untersuchungen zur in-vitro-Antibiotikaempfindlichkeit aerober Bakterien beim Wirtschaftsgeflügel mittels Agardiffusionstest und Bouillon-Mikrodilutionsmethode. Inaugural Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde, Ludwig-Maximilians-Universität, München.

LAI, S., TREMBLAY, J., E., D. (2009): Swarming motility: a multicellular behaviour conferring antimicrobial resistance. *Environmental Microbiology* 11, 1, 126-136.

LEE, H. H., MOLLA, M. N., CANTOR, C. R., COLLINS, J. J. (2010): Bacterial charity work leads to population-wide resistance. *Nature* 467, 7311, 82-85.

LEWIS, K. (2012): Antibiotics: Recover the lost art of drug discovery. *Nature* 485, 7399, 439-440.

LING, L. L., SCHNEIDER, T., PEOPLES, A. J., SPOERING, A. L., ENGELS, I., CONLON, B. P., MUELLER, A., SCHABERLE, T. F., HUGHES, D. E., EPSTEIN, S., JONES, M., LAZARIDES, L., STEADMAN, V. A., COHEN, D. R., FELIX, C. R., FETTERMAN, K. A., MILLETT, W. P., NITTI, A. G., ZULLO, A. M., CHEN, C., LEWIS, K. (2015): A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 517, 7535, 455-459.

LOPES, E. S., MACIEL, W. C., ALBUQUERQUE, A. H., MACHADO, D. N., BEZERRA, W. G. A., VASCONCELOS, R. H., LIMA, B. P., GONÇALVES, G. A. M., TEIXEIRA, R. S. C. (2015): Prevalence and Antimicrobial Resistance Profile of Enterobacteria Isolated from Psittaciformes of Illegal Wildlife Trade. *Acta Scientiae Veterinariae* 43, 1313, 1-9.

LUBBERT, C., STRAUBE, L., STEIN, C., MAKAREWICZ, O., SCHUBERT, S., MOSSNER, J., PLETZ, M. W., RODLOFF, A. C. (2015): Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *International Journal of Medical Microbiology* 305, 1, 148-156.

MAGIORAKOS, A.-P., SRINIVASAN, A., CAREY, R. B., CARMELI, Y., FALAGAS, M. E., G., G. C., HARBARTH, S., HINDLER, J. F., KAHLMETER, G., OLSSON-LILJEQUIST, B., PATERSON, D. L., RICE, L. B., STELLING, J., STRUELENS, M. J., VATOPOULOS, A., WEBER, J. T., MONNET, D. L. (2011): Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 18, 1, 268–281.

MARTINEZ, J. L. (2014): General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today* 11, 1, 33-39.

MEYER, E., GASTMEIER, P., DEJA, M., SCHWAB, F. (2013): Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *International Journal of Medical Microbiology* 303, 6-7, 388-395.

MORGAN, D. J., OKEKE, I. N., LAXMINARAYAN, R., PERENCEVICH, E. N., WEISENBERG, S. (2011): Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases* 11, 9, 692-701.

MUND, M. D., KHAN, U. H., TAHIR, U., MUSTAFA, B.-E., FAYYAZ, A. (2016): Antimicrobial drug residues in poultry products and implications on public health: A review. *International Journal of Food Properties* 20, 7, 1433-1446.

NAKAMURA, M., FUKAZAWA, M., YOSHIMURA, H., KOEDA, T. (1980): Drug Resistance and R Plasmids in Escherichia coli Strains Isolated from Imported Pet Birds. *Microbiology and Immunology* 24, 12, 1131-1138.

NARCISO, A. C., MARTINS, W. M. B. S., CAYO, R., MATOS, A. P., SANTOS, S. V., RAMOS, P. L., CRUZ, J. B., GALES, A. C. (2017): Detection of OXA-58-Producing *Acinetobacter seifertii* Recovered from a Black-Necked Swan at a Zoo Lake. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61, 12, 1-3.

NEMETH, J., OESCH, G., KUSTER, S. P. (2015): Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70, 2, 382-395.

O'NEILL, J. (2014): *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill.

OIE (2016): *The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials*. World Organisation For Animal Health; Paris, France.

PLETZER, D., HANCOCK, R. E. (2016): Antibiofilm Peptides: Potential as Broad-Spectrum Agents. *Journal of Bacteriology* 198, 19, 2572-2578.

POIREL, L., RODRIGUEZ-MARTINEZ, J. M., MAMMERI, H., LIARD, A., NORDMANN, P. (2005): Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, 8, 3523-3525.

QUINN, R. (2013): Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. *American Journal of Public Health* 103, 3, 426-434.

RALL, V. L. M., IARIA, S. T., HEIDTMANN, S., PIMENTA, F. C., GAMBA, R. C., PEDROSO, D. M. M. (1998): *Aeromonas* species isolated from PINTADO fish (*Pseudoplatystoma* sp): virulence factors and drug susceptibility. *Revista de Microbiologia* 29, 3, 1-5.

RAVELHOFER-ROTHENEDER, K. (1999): Zur derzeitigen Resistenzlage von klinisch bedeutsamen Bakterienisolaten aus verschiedenen Vogelspezies. *Tierärztliche Praxis* 27, 1, 263-268.

RICE, L. B. (2008): Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases* 197, 8, 1079-1081.

RKI (2013): *Acinetobacter baumannii* – ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial. *Epidemiologisches Bulletin*, 32.

RKI (2018): Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS). Robert Koch Institut: Projekt ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. (5.10.2018). <https://ars.rki.de/Content/Project/Main.aspx>.

RODLOFF, A. C. (2009): Antimikrobielle Empfindlichkeitstestung: Grundlagen, Verfahren, Standards. In B. Neumeister, H. K. Geiss, R. W. Braun & P. Kimmig (Hrsg.): *Mikrobiologische Diagnostik* (Vol. 2, 259-266). Stuttgart. Thieme Verlag.

SABTU, N., ENOCH, D. A., BROWN, N. M. (2015): Antibiotic resistance: what, why, where, when and how? *British Medical Bulletin* 116, 105-113.

SAKİN, F., MÜJDE, C., ASLANTAS, Ö. (2018): Adana Yöresinde Kafes Kuşlarından Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Sentezleyen *Escherichia coli* İzolasyonu ve Moleküler Karakterizasyonu. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*.

SALA, A., TADDEI, S., SANTOSPIRITO, D., SANDRI, C., MAGNONE, W., CABASSI, C. S. (2016): Antibiotic resistance in conjunctival and enteric bacterial flora in raptors housed in a zoological garden. *Veterinary Medicine and Science* 2, 4, 239-245.

SANTOS, T., SILVA, N., IGREJAS, G., RODRIGUES, P., MICAEL, J., RODRIGUES, T., RESENDES, R., GONCALVES, A., MARINHO, C., GONCALVES, D., CUNHA, R., POETA, P. (2013): Dissemination of antibiotic resistant *Enterococcus* spp. and *Escherichia coli* from wild birds of Azores Archipelago. *Anaerobe* 24, 25-31.

SCHAUFLER, K., SEMMLER, T., WIELER, L. H., WOHRMANN, M., BADDAM, R., AHMED, N., MULLER, K., KOLA, A., FRUTH, A., EWERS, C., GUENTHER, S. (2016): Clonal spread and interspecies transmission of clinically relevant ESBL-producing *Escherichia coli* of ST410 - another successful pandemic clone? *FEMS Microbiology Ecology* 92, 1, 1-9.

SCHÖNFELD, J., KONRADI, S., BERKNER, S., WESTPHAL-SETTELE, K. (2017): Antimicrobial resistance in the environment – Is there anything new about the well-known phenomenon? *UMID* 2, 1, 7-19.

SCHROETER, A., TENHAGEN, B.-A., HECKENBACH, K., GUERRA, B., HELMUTH, R., BEUTLICH, J., HENSEL, A., APPEL, B., KÄSBOHRER, A. (2010). *Salmonella 2000–2008*. Berlin: BfR.

SCHWARZ, S., BÖTTNER, A., HAFEZ, M., KEHRENBERG, C., KIETZMANN, M., KLARMANN, D., KLEIN, G., KRABISCH, P., KÜHN, T., LUHOFER, G., RICHTER, A., TRAEDE, W., WALDMANN, K.-H., WALLMANN, J., WERCKENTHIN, C. (2003): Empfindlichkeitsprüfung bakterieller Infektionserreger von Tieren gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen: Methoden zur in-vitro Empfindlichkeitsprüfung und deren Eignung in Hinblick auf die Erarbeitung therapeutisch nutzbarer Ergebnisse. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 116, 9, 353-361.

SELBITZ, H.-J. (2006): Bakterielle Krankheiten der Tiere - Gramnegative fakultativ anaerobe Stäbchenbakterien. In A. Mayr & M. Rolle (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre* (Vol. 8, 326-473). Stuttgart. Enke Verlag.

SHARMA, P., MAHERCHANDANI, S., SHRINGI, B. N., KASHYAP, S. K., SUNDAR, K. S. G. (2018): Temporal variations in patterns of *Escherichia coli* strain diversity and antimicrobial resistance in the migrant Egyptian vulture. *Infection Ecology & Epidemiology* 8, 1, 1-10.

SILVER, L. L. (2011): Challenges of antibacterial discovery. *Clinical Microbiology Reviews* 24, 1, 71-109.

SINGH, S., SINGH, S. K., CHOWDHURY, I., SINGH, R. (2017): Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *Open Microbiology Journal* 11, 1, 53-62.

SJÖLUND, M., BONNEDAHL, J., HERNANDEZ, J., BENGTSSON, S., CEDERBRANT, G., PINHASSI, J., KAHLMETER, G., OLSEN, B. (2008): Dissemination of Multidrug-Resistant Bacteria into the Arctic. *Emerging Infectious Diseases* 14, 1, 70-72.

SKOPE, A. (2011): Bakterielle Erkrankungen. In E. F. Kaleta & M. E. Krautwald-Junghans (Hrsg.): *Kompendium der Ziervogelkrankheiten* (Vol. 4, 204-223). Hannover. Schlütersche Verlagsanstalt

SKURNIK, D., RUIMY, R., ANDREMONT, A., AMORIN, C., ROUQUET, P., PICARD, B., DENAMUR, E. (2006): Effect of human vicinity on antimicrobial resistance and integrons in animal faecal *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 57, 6, 1215-1219.

SMAILL, F. (2000): Antibiotic Susceptibility and Resistance Testing: An Overview. *Canadian Journal of Gastroenterology* 14, 10, 871-875.

SMET, A., MARTEL, A., PERSOONS, D., DEWULF, J., HEYNDRICKX, M., CLOECKAERT, A., PRAUD, K., CLAEYS, G., CATRY, B., HERMAN, L., HAESEBROUCK, F., BUTAYE, P. (2009): Comparative analysis of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-carrying plasmids from different members of Enterobacteriaceae isolated from poultry, pigs and humans: evidence for a shared  $\beta$ -lactam resistance gene pool? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63, 6, 1286-1288.

SMITH, R. A., M'IKANATHA, N. M., READ, A. F. (2015): Antibiotic resistance: a primer and call to action. *Health Communication* 30, 3, 309-314.

SPELLBERG, B., SHLAES, D. (2014): Prioritized current unmet needs for antibacterial therapies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 96, 2, 151-153.

STAHLMANN, R., LODE, H. (2005): Grundlagen der antiinfektiven Therapie. In M. Wehling (Hrsg.), *Klinische Pharmakologie* (Vol. 1, 518-536). Stuttgart. Thieme Verlag.

STOCK, I., GRÜGER, T., WIEDEMANN, B. (2000): Natural Antibiotic Susceptibility of *Rahnella aquatilis* and *R. aquatilis*-Related Strains. *Journal of Chemotherapy* 12, 1, 30-39.

STOCK, I., WIEDEMANN, B. (2002): Natural antibiotic susceptibility of *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter gergoviae* and *Enterobacter sakazakii* strains. *Clinical Microbiology and Infection* 8, 9, 564-578.

TAN, S. Y., TATSUMURA, Y. (2015): Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal* 56, 7, 366-367.

UMAR, S., TRIANA MAIYAH, A. T., SHAREEF, M., QADIR, H., NISA, Q., ABBAS, S. (2018): Susceptibility of avian pathogenic *Escherichia coli* from Zoo birds in Indonesia to antibiotics and disinfectants. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 31, 2, 593-598.

VAN HOEK, A. H. A. M., STALENHOF, J. E., VAN DUIJKEREN, E., FRANZ, E. (2016): Comparative virulotyping of extended-spectrum cephalosporin-resistant *E. coli* isolated from broilers, humans on broiler farms and in the general population and UTI patients. *Veterinary Microbiology* 194, 1, 55-61.

VEGA, N. M., ALLISON, K. R., SAMUELS, A. N., KLEMPNER, M. S., COLLINS, J. J. (2013): *Salmonella typhimurium* intercepts *Escherichia coli* signaling to enhance antibiotic tolerance. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, 35, 14420-14425.

VEGA, N. M., GORE, J. (2014): Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications. *Current Opinion in Microbiology* 21, 1, 28-34.

WERCKENTHIN, C., SCHWARZ, S. (2003). Kreuzresistenzen: Beurteilung von Antibiogrammen, Auswahl von antimikrobiellen Wirkstoffen für die in-vitro Empfindlichkeitsprüfung und molekulare Grundlagen. Paper presented at the 22. Arbeits- und Fortbildungstagung Bakteriologie des Arbeitskreises Veterinärmedizinischer Infektionsdiagnostik (AVID) der DVG.

WESTPHAL-SETTELE, K., KONRADI, S., BALZER, F., SCHONFELD, J., SCHMITHAUSEN, R. (2018): The environment as a reservoir for antimicrobial resistance : A growing problem for public health? Bundesgesundheitsblatt 61, 5, 533-542.

WHO (2011): European Strategic Action Plan on Antibiotic Resistance World Health Organization Regional Office For Europe; Copenhagen, Denmark.

WHO (2015): Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO Document Production Services; Geneva, Switzerland.

WHO (2016): Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 5th revision. World Health Organization; Geneva, Switzerland.

WHO (2018): Fact sheet on Antimicrobial resistance. World Health Organization; Geneva, Switzerland. (5.10.2018). <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

WIELER, L. H., EWERS, C., GUENTHER, S., WALTHER, B., LUBKE-BECKER, A. (2011): Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. International Journal of Medical Microbiology 301, 8, 635-641.

WILLIAMS, K. J. (2009): The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine - the first magic bullet. Journal of the Royal Society of Medicine 102, 8, 343-348.

WITTE, W., STROMMENGER, B., KLARE, I., WERNER, G. (2004): Antibiotic-resistant nosocomial pathogens. Part I: diagnostic and typing methods. *Bundesgesundheitsblatt* 47, 4, 352-362.

WOOD, T. K., KNABEL, S. J., KWAN, B. W. (2013): Bacterial persister cell formation and dormancy. *Applied and Environmental Microbiology* 79, 23, 7116-7121.

YI-YUN, L., YANG, W., WALSH, T. R., LING-XIAN, Y., RONG, Z., JAMES, S., YOHEI, D., GUOBAO, T., BAOLEI, D., XIANHUI, H., LIN-FENG, Y., DANXIA, G., HONGWEI, R., XIAOJIE, C., LUCHAO, L., DANDAN, H., HONGWEI, Z., ZISEN, L., JIAN-HUA, L., JIANZHONG, S. (2016): Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infectious Diseases* 16, 2, 161-168.

YILMAZ, E. S., GUVENSEN, N. C. (2016): In vitro biofilm formation in ESBL producing *Escherichia coli* isolates from cage birds. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 9, 11, 1069-1074.

YOUSFI, M., TOUATI, A., MUGGEO, A., MIRA, B., ASMA, B., BRASME, L., GUILLARD, T., CHAMPS, C. (2018): Clonal dissemination of OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* isolates from companion animals in Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 12, 1, 187-191.

ZAFFIRI, L., GARDNER, J., TOLEDO-PEREYRA, L. H. (2012): History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery* 25, 2, 67-77.

ZIESING, S., HEIM, A., VONBERG, R.-P. (2016): Methoden der Mikrobiologischen Diagnostik - Empfindlichkeitsprüfung gegen antimikrobielle Substanzen. In S. Suerbaum, G.-D. Burchard, S. H. E. Kaufmann & T. F. Schulz (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (Vol. 8, 145-148). Heidelberg. Springer Verlag.

## **XI DANKSAGUNG**

Zu allererst bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Korbelt für die Überlassung dieses aktuellen und spannenden Themas und die vertrauensvolle und wertschätzende Zusammenarbeit.

Einen herzlichen Dank möchte ich meiner Ko-Betreuerin und Kollegin Frau PD Dr. Monika Rinder aussprechen für ihre liebe Unterstützung, die konstruktive und inspirierende Zusammenarbeit, ihre Anmerkungen und Korrekturen und dafür dass sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke, liebe Monika!

Ebenfalls bedanke ich mich ganz besonders bei den Mitarbeiterinnen aus der Bakteriologie, Frau Bärbel Hohenleitner, Frau Sabrina Fellner und Frau Michelle Hermann für ihre jederzeit hilfsbereite Unterstützung, ihre Geduld und für Alles was sie mir beigebracht haben. Vielen Dank euch, auch für die tolle Zusammenarbeit. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich beim StaBLab der LMU, Herrn Professor Küchenhoff und insbesondere bei meiner Betreuerin Noemi Castelletti für ihre wertvolle Hilfe bei der Auswertung und grafischen Aufbereitung der gesammelten Daten.

Weiter bedanke ich mich sehr bei meiner Familie, die immer an mich geglaubt hat und mich sowohl emotional als auch finanziell während dieser nicht immer einfachen Zeit stets unterstützt hat.