

Antibiotikaresistenz von *E. coli* aus Rinderpopulationen in Deutschland

Antimicrobial resistance in *E. coli* from different cattle populations in Germany



Autoren

Bernd-Alois Tenhagen¹, Annemarie Käsbohrer¹, Mirjam Grobbel¹, Jens Hammer¹, Heike Kaspar²



Institute

- 1 Bundesinstitut für Risikobewertung, Abteilung Biologische Sicherheit, Berlin
- 2 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Berlin

Schlüsselwörter

Antibiotikaresistenz, Rinder, Cephalosporine, Fluorchinolone, Sperrmilch

Key words

Antimicrobial resistance, cattle, cephalosporins, fluoroquinolones, waste milk

eingereicht 29.03.2020

akzeptiert 24.04.2020

Bibliografie

Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere 2020; 48: 218–227

DOI 10.1055/a-1197-5701

ISSN 1434–1220

© 2020. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. vet. Bernd-Alois Tenhagen
Bundesinstitut für Risikobewertung, Abteilung Biologische Sicherheit
Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin
Bernd-Alois.Tenhagen@bfr.bund.de

ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand und Ziel Ziel dieser Arbeit ist, die Resistenzsituation bei *Escherichia (E.) coli* aus verschiedenen Rinderpopulationen zu beschreiben.

Material und Methoden Dazu wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Antibiotika gegen sowohl klinische als auch nicht klinische *E. coli*-Isolate von Milchkühen, Mastrindern, Mastkälbern und Kälbern ausgewertet. Diese Untersuchungen erfolgten im Rahmen des Monitoringprogramms GERM-Vet (klinische Isolate) sowie im Rahmen des Zoonosen-Monitorings (nicht klinische Isolate) mithilfe der Bouillon-Mikrodilutionsmethode. Zur einheitlichen Bewertung der ermittelten MHK dienten die vom European Centre for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) veröffentlichten epidemiologischen Grenzwerte.

Ergebnisse In die Untersuchung wurden insgesamt 5127 Isolate einbezogen. Die höchsten Resistenzraten (RR) gegenüber den meisten Substanzen ergaben sich bei Isolaten von erkrankten Kälbern, gefolgt von solchen von Mastkälbern und Jung-rindern unter 1 Jahr am Schlachthof. Die niedrigsten RR wiesen *E. coli*-Isolate aus Tankmilchproben von Milchviehbetrieben und von Mastrindern im Bestand auf. Die Resistenzraten bei Mastitisisolaten waren deutlich höher als bei den nicht klinischen Isolaten aus Tankmilch, aber niedriger als bei den Isolaten von Kälbern und Jungrindern.

Schlussfolgerungen und klinische Relevanz Vor allem die RR gegenüber den besonders wichtigen Substanzklassen Cephalosporine der 3. Generation und Fluorchinolone lagen bei Kälbern mit Enteritis, aber auch bei Isolaten aus Mastitisproben höher als in anderen Tierpopulationen. Ein Zusammenhang mit dem relativ hohen Einsatz dieser Substanzen bei Milchkühen ist naheliegend, da die Kälber über die Vertränkung nicht vermarktungsfähiger Milch sowohl gegenüber Arzneimittelrückständen als auch gegenüber resistenten Bakterien exponiert sind. Der Einsatz dieser Substanzklassen in der Rinderhaltung muss auf ein Minimum reduziert werden, um die weitere Ausbreitung dieser Resistenzen gegen diese Substanzen in der Rinderhaltung einzudämmen.

ABSTRACT

Objective It was the objective of this study to describe and compare antimicrobial resistance in clinical and non-clinical *E. coli* from different cattle populations.

Material and methods For this, the minimum inhibitory concentrations (MIC) of antimicrobials against clinical and non-clinical *E. coli* isolates from dairy cows, beef cattle, veal calves and other calves were analyzed. The MIC examinations

were performed in the framework of a monitoring program for clinical isolates from animals in Germany (GERM-Vet) and as part of the national zoonosis monitoring between 2009 and 2019 using broth microdilution. The MIC were evaluated based on the epidemiological cut off values provided by the European Centre for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Results A total of 5127 isolates was included in the analysis. The highest resistance rates were observed in isolates from calves with diarrhea, followed by non-clinical isolates from cattle slaughtered at an age under 1 year. The lowest resistance rates were encountered in *E. coli* from bulk tank milk of dairy herds and from beef cattle. Resistance rates of isolates from cases of

mastitis were higher than of non-clinical isolates from bulk tank milk, but lower than the rates observed in calves.

Conclusion and clinical relevance Resistance rates to the critically important antimicrobials fluoroquinolones and 3rd generation cephalosporins were high in isolates from mastitis samples and in isolates from calves with diarrhea. This may be linked to the high use of these substances in dairy cows and the feeding of wastemilk from treated cows to calves, exposing the latter to drug residues and resistant bacteria from the milk. The use of these substances has to be reduced to a minimum in order to avoid further spread of this kind of resistance in the cattle population.

Einleitung

Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 11.639.532 Rinder gehalten [1]. Sie dienen entweder der Milchproduktion oder aber der Produktion von Fleisch, sei es als Mastrind oder als Mastkalb. Zu diesem Zweck werden Rinder in unterschiedlichsten Systemen gehalten, vom traditionellen Anbindestall über unterschiedliche Laufstallformate bis hin zur ganzjährigen Freilandhaltung. So heterogen die Nutzung und die Haltungssysteme für Rinder, so heterogen ist auch die Häufigkeit, mit der sie mit Antibiotika gegen ganz unterschiedliche Infektionen behandelt werden müssen [2]. Gegenüber vielen anderen lebensmittelliefernden Tieren zeichnen sich Rinder dadurch aus, dass sie Wiederkäuer sind. Dies führt dazu, dass ab einem bestimmten Alter eine antibiotische Behandlung über das Futter oder über das Wasser wegen der negativen Effekte auf den Pansen nicht mehr zielführend ist. Sie spielt somit bei erwachsenen Rindern keine Rolle, während die orale Therapie bei Kälbern weit verbreitet ist [3].

Milchkühe stellen die größte Gruppe der in Deutschland gehaltenen Rinder dar. Dabei muss unterschieden werden zwischen den eigentlichen Milchkühen, also erwachsenen Rindern, die Milch produzieren, die als Lebensmittel verkauft wird, und ihrer Nachzucht. Diese Unterscheidung ist nicht zuletzt deshalb erforderlich, weil der häufigste Anlass einer antibiotischen Behandlung bei Milchkühen Entzündungen der Milchdrüse sind [3][4][5], die bei Jungtieren nur in seltenen Ausnahmefällen auftreten. Bei Jungtieren stehen andere Erkrankungskomplexe im Vordergrund, v. a. Erkrankungen der Atemwege und Infektionen des Magen-Darm-Trakts [4][5].

Daten zur Antibiotikaresistenz von Bakterien von Tieren und aus Lebensmitteln stehen in Deutschland vor allem aus 2 Monitoringssystemen zur Verfügung. Hierbei handelt es sich zum einen um das Zoonosen-Monitoring auf Grundlage der AVV Zoonosen Lebensmittelkette [6]. In diesem Monitoring werden seit 2009 aus verschiedenen Lebensmittelketten Zoonoseerreger und andere Erreger mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit gewonnen und im Nationalen Referenzlabor für Antibiotikaresistenz (NRL-AR) am Bundesinstitut für Risikobewertung auf ihre Resistenz gegen ein europaweit harmonisiertes Panel antimikrobieller Substanzen untersucht [7]. Die Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgt jährlich in den Berichten zum Zoonosen-Monitoring [8]. Zum anderen werden im Projekt GERM-Vet seit 2001 Erreger klinischer Erkrankungen von Tieren stichprobenartig im Bundesamt für Verbraucher-

schutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) auf ihre Resistenz gegen antimikrobielle Substanzen untersucht.

Aufgrund der hohen Bedeutung der Mastitis liegen bei Milchkühen die meisten klinischen Antibiotikaresistenzdaten zu Erregern dieses Krankheitskomplexes vor. Auch Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz von *Escherichia (E.) coli*, die im Rahmen des Zoonosen-Monitorings aus der Tankmilch von Milchviehbetrieben gewonnen wurden, liegen aus mehreren Jahren vor. Dabei handelt es sich nicht um klinische Isolate, sondern um Kontaminanten der Tankmilch [9][10][11]. Neben Daten zu Milchkühen sind umfangreiche Daten zu Isolat von Kälbern verfügbar, und zwar von Kälbern mit Enteritiden (GERM-Vet, klinische Isolate [12][13][14][15]), aber auch aus Dickdarminhalt von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof. Die Isolate vom Schlachthof stammen durchweg aus dem Zoonosen-Monitoring und sind nicht klinische Isolate. Eine dritte betrachtete Nutzungsrichtung sind Mastrinder, von denen Sammelkotproben im Rahmen des Zoonosen-Monitorings aus den Haltungsbetrieben untersucht wurden.

Die Frage der Antibiotikaresistenz von Bakterien hat sehr viele unterschiedliche Aspekte. Ein problematischer Aspekt ist die Definition, ab wann ein Bakterium als resistent gilt. Die Resistenz von Bakterien gegenüber antimikrobiellen Substanzen wird in vitro getestet. Das heißt, es wird nicht unmittelbar der erwartbare Therapieerfolg geprüft, sondern die Fähigkeit bestimmter Konzentrationen des antimikrobiellen Mittels unter definierten Laborbedingungen das Wachstum der Bakterien auf definierten Nährböden bzw. in definierten Nährlösungen zu unterbinden. Ist diese Konzentration dann direkt (z. B. mittels der Agardilution, Bouillon-Mikrodilution oder E-Test) oder indirekt (etwa im Rahmen von Agar-Diffusionstests) quantitativ ermittelt, muss entschieden werden, wie die Konzentration (oder ihr Pendant, die Größe der Zone der Wachstumshemmung) zu bewerten ist. Hier gibt es unterschiedliche Bewertungsrichtlinien. Von der EU-Rechtssetzung wird im Rahmen des Resistenzmonitorings bei Zoonoseerregern und kommensalen Bakterien die Bewertung nach den epidemiologischen Grenzwerten (epidemiological cut off values [ECOFF]) des European Centre for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) als Kriterium gefordert [7]. Im Folgenden wird einheitlich von resistent gesprochen, wenn die minimale Hemmkonzentration (MHK; es handelt sich ausschließlich um Daten, die mittels der Bouillon-Mikrodilution gewonnen wurden) den von EUCAST definierten ECOFF für diese

► **Tab. 1** Anzahl und Herkunft der in die Untersuchung einbezogenen Isolate aus den verschiedenen Jahren.
► **Table 1** Number and origin of included isolates of the different years.

Herkunft der <i>E. coli</i>	Jahr										Summe
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2019*	
Tankmilch, Milchrind	93	95				121				87	396
Mastitismilch, Rind		305		323		241		275			1144
Mastrind, Kot im Bestand			909		296						1205
Kalb mit Enteritis, Kot		140	171	287	250			114	119		1081
Mastkalb, Darminhalt Schlachthof	361			298			191		242	209	1301

* Datenstand 18.03.2020

Substanz übersteigt. Epidemiologische Grenzwerte bewerten nur Parameter des Wachstums des Bakteriums bei bestimmten Wirkstoffkonzentrationen. Klinische Aspekte, wie die Bioverfügbarkeit im Gewebe oder andere pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften werden nicht berücksichtigt. Diese können sich zwischen Tierarten, Altersgruppen und Geweben deutlich unterscheiden. Es gibt eine Fülle weiterer Bewertungskriterien [16], auf die hier aber nicht weiter eingegangen werden soll.

Ziel dieses Beitrags ist, einen Überblick über die Resistenzsituation bei *E. coli* von Rindern in Deutschland in den letzten Jahren zu geben. *Escherichia coli* wurde dabei ausgewählt, weil über diese Bakterienspezies Daten von unterschiedlichsten Rinder-Nutzungsgruppen vorliegen und sie auch als Spiegel des antimikrobiellen Selektionsdrucks in der jeweiligen Tierpopulation gilt [17][18]. Dabei fokussiert sich der Beitrag auf Daten, die im Rahmen der beiden deutschen Monitoringprogramme für Antibiotikaresistenz bei Tieren gewonnen wurden. Ein Schwerpunkt der Betrachtung liegt dabei bei den Substanzen, die von der Weltgesundheitsorganisation als „highest priority critically important antimicrobials“ (HPCIA), also als besonders wichtige Antibiotika klassifiziert werden [19].

Material und Methoden

Resistenzdaten

Die der Bewertung zugrunde liegenden MHK-Daten der klinischen Isolate wurden den Berichten zur GERM-Vet Studie des BVL aus den Jahren 2010–2017 entnommen [12][13][14][15]. Die Daten der nicht klinischen Isolate stammten aus dem Nationalen Referenzlabor für Antibiotikaresistenz am BfR. Sie wurden in den Berichten zum Zoonosen-Monitoring zwischen 2009 und 2019 veröffentlicht. Einen Überblick über die vorhandenen Daten gibt ► **Tab. 1**.

In diesem Artikel wird nur auf solche Substanzen eingegangen, für die sowohl aus dem Zoonosen-Monitoring als auch aus dem Monitoring bei tierpathogenen Erregern Daten vorliegen. Dabei handelt es sich um die Wirkstoffe Ampicillin, Cefotaxim, Ciprofloxacin, Gentamicin, Nalidixinsäure und Tetrazyklin. Ciprofloxacin wurde bei tierpathogenen Bakterien erst ab 2011 in die Testung einbezogen. Eine Testung auf Colistin erfolgte zwar in den Jahren 2009 und 2010 im Zoonosen-Monitoring, allerdings lag der getestete Konzentrationsbereich bei *E. coli* über dem aktuell gültigen

ECOFF von > 2 mg/l, sodass die Ergebnisse nicht bewertet werden konnten. Beim Vergleich der Resistenzraten (RR) gegen diese beiden Substanzen blieben demzufolge diese Jahre unberücksichtigt.

Datenaufbereitung und -analyse

Grundlage waren die im Labor anhand der Bouillon-Mikrodilutionsmethode ermittelten MHK der eingeschlossenen Substanzen gegen *E. coli*. Diese Konzentrationen wurden einheitlich nach den aktuellen ECOFFs nach EUCAST bewertet.

Zur Beschreibung wurde für jedes Jahr und jede Population der Anteil der mikrobiologisch resistenten Isolate für jeden getesteten Wirkstoff bestimmt und dargestellt. Als Streuungsmaß wurde das 95 %-Konfidenzintervall für die Anteile resistenter Isolate berechnet und dargestellt. Für den Vergleich der Populationen wurden jeweils die RR über alle Jahre gewichtet nach der Anzahl der Isolate zusammengefasst. Zur Betrachtung des zeitlichen Verlaufs erfolgt eine Bewertung der Daten einer Population über die Untersuchungsjahre.

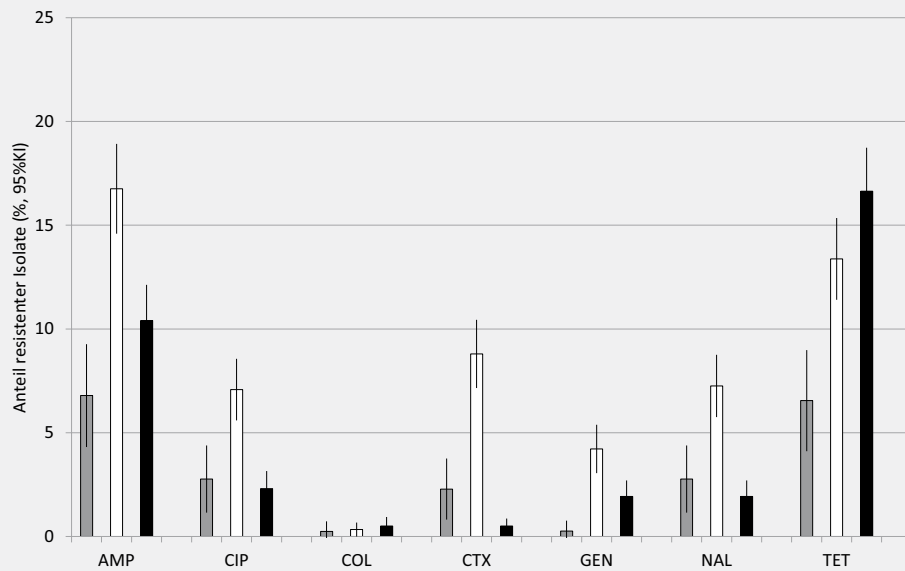
Ergebnisse

Milchkühe

Escherichia coli aus Tankmilch wiesen insgesamt die geringsten RR der betrachteten Isolatherkünfte auf.

Bei den **klinischen Isolaten** ergaben sich die höchsten RR gegenüber Ampicillin (16,8 %) (► **Abb. 1**), gefolgt von Tetrazyklin (13,4 %). Unter den von der WHO als HPCIA eingestuft Klassen wurde für Cefotaxim als Cephalosporin der 3. Generation die höchste Resistenzrate ermittelt (8,8 %), dicht gefolgt von Ciprofloxacin (7,1 %) und Nalidixinsäure 7,3 %, die den (Fluor-)chinolonen zugeordnet sind. Das seit einigen Jahren ebenfalls als HPCIA klassifizierte Colistin wies dagegen nur geringe RR auf (0,3 %).

Bei den **Isolaten aus Tankmilchproben** zeigten sich insgesamt niedrigere RR als bei den klinischen Isolaten (► **Abb. 1**). Die Unterschiede waren mit Ausnahme der Resistenz gegen Colistin deutlich. Bei den kommensalen *E. coli* aus Tankmilch wurden ebenso wie bei den klinischen Mastitisisolaten die höchsten RR gegenüber Ampicillin (6,8 %) und Tetrazyklin (6,5 %) nachgewiesen. Auch gegenüber den HPCIA waren bei den kommensalen Isolaten Resistenzen feststellbar. Allerdings lag hier die Resistenzrate gegenüber Cefotaxim (2,3 %) etwas niedriger als gegenüber Ciprofloxacin (2,8 %) und Na-



► **Abb. 1** Vergleich der Resistenzraten klinischer Isolate (weiß) von Kühen mit Mastitis mit Isolaten aus der Tankmilch (grau) und Isolaten aus dem Dickdarm von Mastrindern (schwarz) (% und 95 %-Konfidenzintervall). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin, GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixinsäure, TET: Tetracyclin. CIP bei klinischen Isolaten erst ab 2012, COL bei nicht klinischen Isolaten ab 2011. Quelle: © B.-A. Tenhagen.

► **Fig. 1** Comparison of resistance rates of clinical isolates (white) from cows with mastitis to those of isolates from bulk tank milk (grey) and isolates from beef cattle (black) (% and 95 % confidence interval). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxime, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin, GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixic acid, TET: Tetracycline. CIP in clinical isolates since 2012, COL in non-clinical isolates since 2011. Source: © B.-A. Tenhagen.

lidixinsäure. Eine Resistenz gegen Colistin (nur 2014 und 2019 bewertet) wurde nur bei einem Isolat beobachtet (0,2 %).

Mastrinder

Die Ergebnisse für die nicht klinischen *E. coli*-Isolate von Mastrindern im Bestand aus den Jahren 2011 und 2013 sind durch niedrige RR gekennzeichnet (► **Abb. 1**). Die höchsten RR wurden gegenüber Tetracyclin (16,6 %) und Ampicillin (10,4 %) beobachtet. Die RR gegenüber den HPCIA lagen durchweg unter 5 %, bei Cefotaxim und Colistin unter 1 %. Für die meisten Wirkstoffe bewegten sich die RR in etwa in dem Bereich der Raten von Isolaten aus Milch. Allerdings wiesen die Isolate eine höhere Resistenzrate gegenüber Tetracyclin auf. In den Untersuchungsjahren 2011 und 2013 differierten die RR nicht wesentlich. Werte von klinischen Isolaten liegen für diese Nutzungsrichtung nicht vor.

Kälber und Jungrinder

Klinische *E. coli*-Isolate von Kälbern mit Infektionen des Gastrointestinaltrakts wiesen die höchsten RR auf (► **Abb. 2**). Auch hier ergaben sich die höchsten RR gegenüber Ampicillin (76,3 %) und Tetracyclin (70,9 %). Die RR gegenüber den (Fluor)chinolonen Ciprofloxacin (53,6 %) und Nalidixinsäure (53,3 %) sowie dem Cephalosporin der 3. Generation Cefotaxim (36,6 %) waren ebenfalls deutlich höher als bei Isolaten aus Mastitismilch. Auch gegenüber Colistin fanden sich bei diesen Isolaten von Kälbern höhere RR (3,8 %) als bei Milchkühen (0–0,8 %).

Bei den nicht klinischen Isolaten aus Mastkälbern und Jungrindern unter 1 Jahr am Schlachthof waren ebenfalls die RR gegenüber

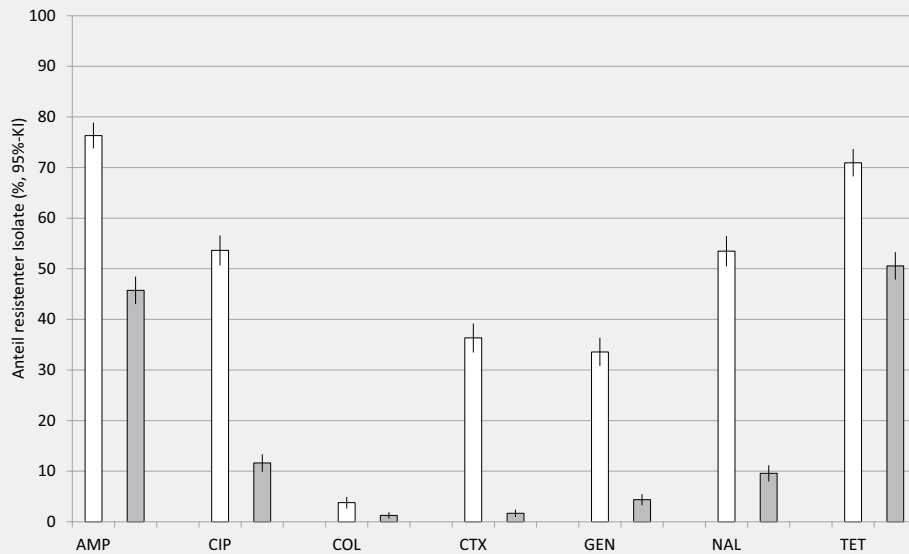
Tetracyclin (50,6 %) und Ampicillin 45,7 % am höchsten, allerdings lagen sie deutlich niedriger als bei den an Enteritis erkrankten Kälbern. Die RR gegenüber den HPCIA lagen mit 11,6 % (Ciprofloxacin), 1,7 % (Cefotaxim) und 1,3 % (Colistin) ebenfalls deutlich unter denen der erkrankten Kälber.

Entwicklung der Resistenzraten im Zeitverlauf

Die zeitliche Entwicklung der RR bei den Isolaten aus Milch wies keinen einheitlichen Trend auf. Bei den klinischen Isolaten wurden in den Jahren 2014 und 2016 im Vergleich zu den Isolaten aus 2010 und 2012 numerisch höhere RR gegen die meisten Substanzen (Ausnahme Colistin) festgestellt (► **Abb. 3**). Isolate aus Tankmilch wiesen 2019 tendenziell höhere RR gegenüber Ampicillin, Cefotaxim und Tetracyclin auf als in den Vorjahren (► **Abb. 4**).

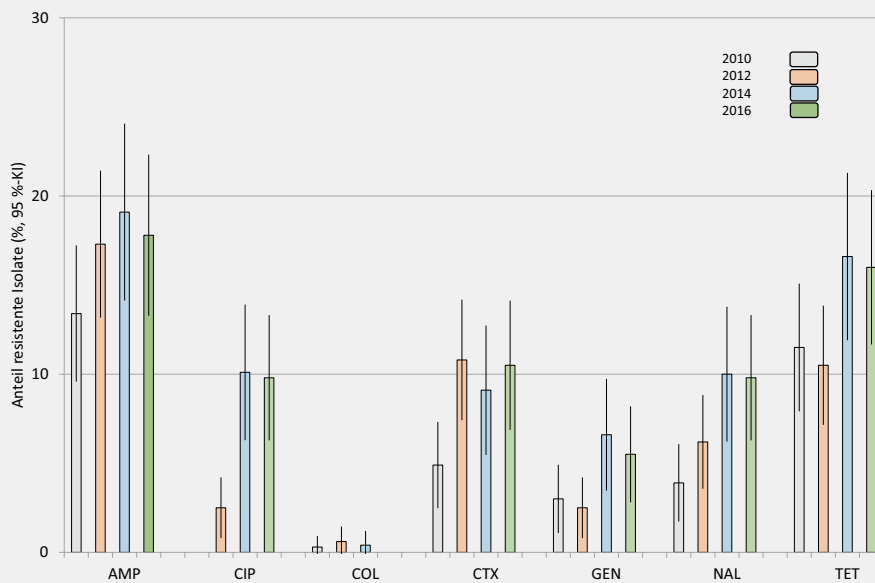
Bei den klinischen Isolaten von Kälbern mit gastrointestinalen Infektionen zeigten sich ebenfalls zwischen den Jahren bis 2013 einerseits und den Jahren 2016/2017 Differenzen (► **Abb. 5**). Die RR 2016/17 gegenüber Gentamicin waren niedriger als 2010–2013. Dagegen stiegen die RR gegenüber Cefotaxim im Laufe der Jahre an.

Bei den Isolaten von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof waren die RR gegenüber Ampicillin, Gentamicin und Tetracyclin in den frühen Jahren (zwischen 2009 und 2012) höher als in den späteren Jahren (2015–2019) (► **Abb. 6**). Isolate von Mastkälbern und Jungrindern unter 1 Jahr am Schlachthof wiesen ebenfalls deutlich höhere RR auf als Isolate aus Milch, allerdings waren die RR dieser Isolate niedriger als die von Kälbern mit gastrointestinalen Infektionen. Bei den Isolaten von Mastkälbern lag die Resistenzra-



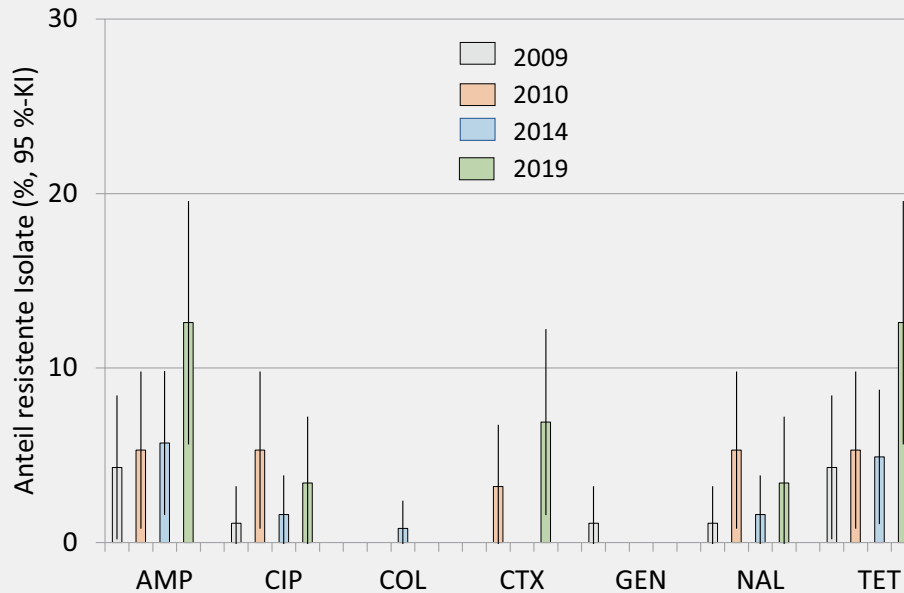
► **Abb. 2** Resistenzraten klinischer *E. coli*-Isolate von Kälbern mit Enteritis (weiß, 2010–2017) sowie nicht klinischer Isolate von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof (grau, 2009–2019) (% und 95 %-Konfidenzintervall). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin, GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixinsäure, TET: Tetracyclin. CIP bei klinischen Isolaten erst ab 2012. COL bei nicht klinischen Isolaten ab 2011. Quelle: © B.-A. Tenhagen.

► **Fig. 2** Comparison of resistance rates of clinical isolates from calves with enteritis (white, 2010–2017) to those of isolates of non-clinical isolates from veal calves and young cattle at slaughter (grey, 2009–2019) (% and 95 % confidence interval). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxime, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin, GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixic acid, TET: Tetracycline. CIP in clinical isolates since 2012. COL in non-clinical isolates since 2011. Source: © B.-A. Tenhagen.



► **Abb. 3** Resistenzraten klinischer Isolate von Kühen mit Mastitis aus den Jahren 2010, 2012, 2014 und 2016 (% und 95 %-Konfidenzintervall). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin (ab 2012), COL: Colistin, GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixinsäure, TET: Tetracyclin. Quelle: © B.-A. Tenhagen.

► **Fig. 3** Resistance rates of clinical isolates from cows with mastitis of the years 2010, 2012, 2014 and 2016 (% and 95 % confidence interval). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxime, CIP: Ciprofloxacin (since 2012), COL: Colistin, GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixic acid, TET: Tetracycline. Source: © B.-A. Tenhagen.



► **Abb. 4** Resistenzraten von *E. coli* aus Tankmilch von Milchkühen aus den Jahren 2009, 2010, 2014 und 2019 (% und 95 %-Konfidenzintervall). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin (ab 2014), GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixinsäure, TET: Tetracyclin. Quelle: © B.-A. Tenhagen.

► **Fig. 4** Resistance rates of *E. coli* from bulk tank milk of the years 2009, 2010, 2014 and 2019 (% and 95 % confidence interval). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxime, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin (since 2014), GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixic acid, TET: Tetracycline. Source: © B.-A. Tenhagen.

te gegenüber Tetracyclin am höchsten, gefolgt von Ampicillin. Die RR gegen die HPCIA waren ebenfalls deutlich niedriger als bei den erkrankten Kälbern (► **Abb. 6**).

Diskussion

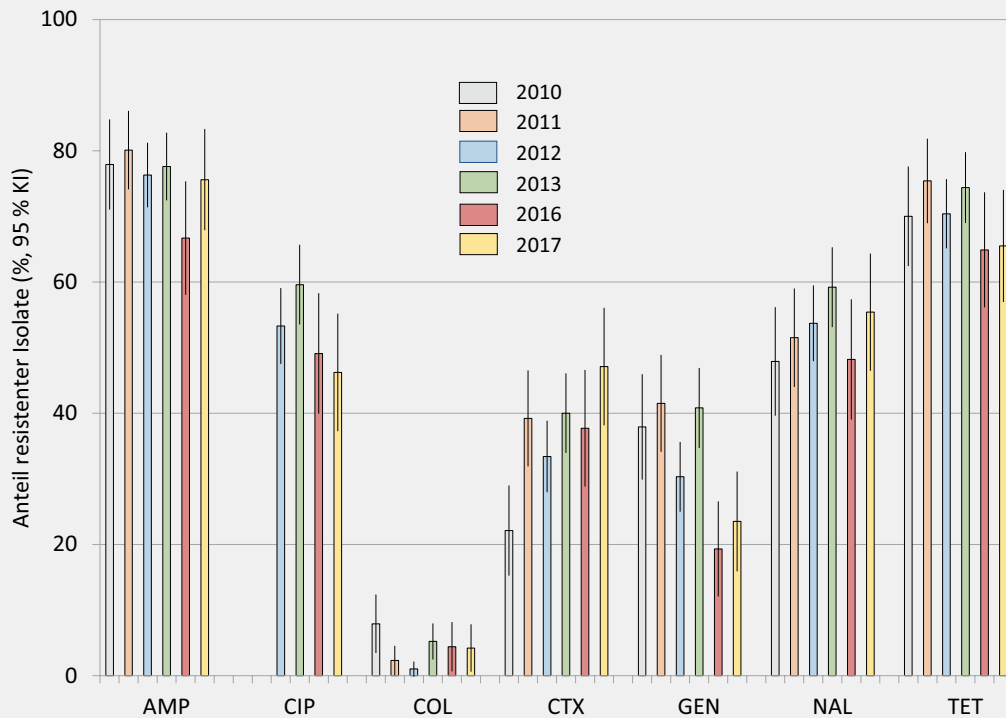
Ziel dieser Arbeit war, einen Überblick über die Resistenzsituation bei *E. coli* aus unterschiedlichen Rinderpopulationen in Deutschland im Laufe der Jahre zu geben. Dabei sollte geprüft werden, ob 1) Unterschiede zwischen den verschiedenen Populationen sowie zwischen klinischen und nicht klinischen Isolaten bestehen und ob 2) die Resistenzraten im Laufe der Jahre sinken. Die Bewertung der MHK erfolgte anhand der aktuell von EUCAST zur Verfügung gestellten epidemiologischen Grenzwerte. Diese unterscheiden eine sog. Wildtyp-Population von einer Population, die sich durch erworbene Resistenzeigenschaften auszeichnet. Insofern ist die hier dargestellte Resistenz nicht als klinische Resistenz zu interpretieren, lässt aber einen Schluss auf das Vorhandensein erworbener Resistenzmechanismen zu.

Unterschiede zwischen den Populationen

Die vorgelegten Daten zeigen erhebliche Unterschiede zwischen den betrachteten Populationen, wobei das Muster der RR auf unterschiedlichem Niveau oft ähnlich ist. Höchste RR bestehen gegen Ampicillin und Tetracyclin, niedrige RR gegenüber Colistin. Die RR gegenüber Gentamicin, Cefotaxim und den Fluorchinolonen liegen dazwischen. Dabei zeichnen sich Isolate von adulten Rindern, also Milchkühen und Mastrindern, durch relativ niedrige RR aus. Die höchsten RR erwachsener Rinder wurden bei Iso-

laten aus Mastitismilch gegenüber Ampicillin nachgewiesen. Dies überrascht wenig, da die häufigste antibiotische Behandlung bei Milchkühen die der Mastitis ist. Die meisten eingesetzten Mastitispräparate enthalten β -Laktam-Antibiotika, also Penizilline und Cephalosporine [20][21]. Der häufige Einsatz von Cephalosporinen in der Mastitistherapie und als Trockensteller [20][22] könnte auch zu den relativ hohen RR der Isolate aus Mastitisproben gegenüber Cefotaxim beigetragen haben, die von anderen Studien aus Deutschland bestätigt werden [23]. Auch zur Behandlung der akuten Metritis von Milchkühen wurden Cephalosporine der 3. Generation als wirksam beschrieben [24]. Die relativ hohen RR gegenüber diesen Substanzen sind insofern problematisch, als dass Cephalosporine der 3. Generation von der WHO zur Gruppe der HPCIA gezählt werden. Die Raten lagen bei den Mastitisproben deutlich höher als bei den Isolaten aus Tankmilchproben und denen von Mastrindern. In gezielten Untersuchungen wurde in den letzten Jahren wiederholt gezeigt, dass cephalosporinresistente *E. coli* häufig in deutschen Milch- und Mastrindbetrieben vorkommen [25][26]. Aus Verbraucherschutzgesichtspunkten ist vorteilhaft, dass Mastitismilch nicht als Lebensmittel in den Verkehr gebracht werden darf und dass Milch, die als Lebensmittel in Verkehr gebracht wird, ganz überwiegend einer Wärmebehandlung unterliegt, wodurch etwaige mikrobielle Belastungen eliminiert werden.

Auch die RR gegenüber den Fluorchinolonen Ciprofloxacin und Nalidixinsäure lagen bei den Isolaten aus Mastitisproben höher als bei den nicht klinischen Isolaten aus Tankmilch. Dies bestätigt Ergebnisse einer Studie aus Norddeutschland, die für das Fluorchinolon Marbofloxacin bei etwa 20 % der Isolate MHK zeigte, die



► **Abb. 5** Resistenzraten von *E. coli* von Kälbern mit Enteritis in den Jahren 2010, 2011, 2012, 2013, 2016 und 2017 (% und 95%-Konfidenzintervall). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin (ab 2012), GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixinsäure, TET: Tetracyclin. Quelle: © B.-A. Tenhagen.

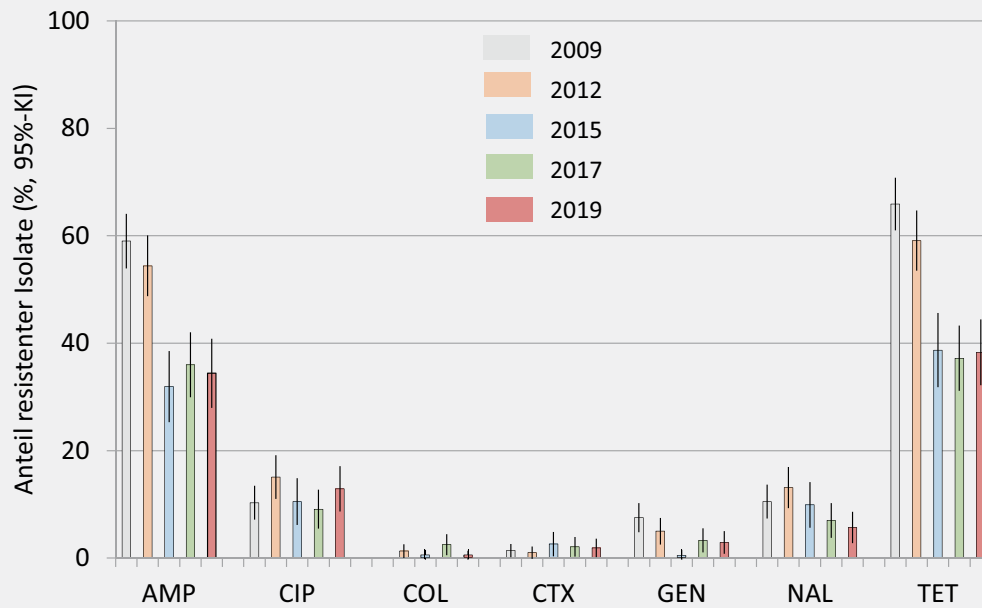
► **Fig. 5** Resistance rates of *E. coli* from calves with enteritis of the years 2010, 2011, 2012, 2013, 2016 und 2017 (% and 95% confidence interval). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin (since 2012), GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixic acid, TET: Tetracycline. Source: © B.-A. Tenhagen.

sich deutlich von dem Wildtyp absetzen [23]. Höhere RR bei klinischen Isolaten können einerseits dadurch bedingt sein, dass Tiere bereits vor der Probenahme behandelt wurden. Zwar sollen Bakterien im Programm GERM-Vet eigentlich nicht von vorbehandelten Tieren stammen, doch sind an dem Prozess viele Teilnehmer beteiligt und nicht immer sind alle Informationen zu den Proben und Isolaten verfügbar. Ferner besteht bei unproblematischen Fällen mit positiver Reaktion auf den ersten Therapieversuch eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass Proben zur Diagnostik eingesandt werden. Darüber hinaus ist denkbar, dass sich spezifische Stämme mit dem Potenzial, Mastitiden hervorzurufen, entwickelt haben, die ihrerseits ein spezifisches Resistenzmuster tragen, das sich von den Kontaminationsstämmen der Tankmilch unterscheidet. Um diese zu identifizieren, wären allerdings molekularbiologische Methoden erforderlich, die im Rahmen dieser Studie nicht angewandt wurden.

Der relativ höhere Anteil von Resistenzen gegenüber Tetracyclin bei Mastrindern im Vergleich zu den Milchkühen könnte auf einen vermehrten Einsatz dieser Substanzen bei Mastrindern hindeuten. Bei der Erfassung der Therapiehäufigkeit im Rahmen des Antibiotikaminimierungskonzeptes der Bundesregierung wiesen die Tetracycline bei den Mastrindern unter 8 Monate neben den Sulfonamiden die höchste Therapiehäufigkeit auf. Bei den älteren Tieren, die insgesamt weniger behandelt wurden, war der Anteil

der Tetracycline jedoch geringer [27]. Bei Milchkühen machen Tetracycline nur einen geringen Anteil an den eingesetzten Antibiotika aus. Trotzdem waren die RR gegenüber Tetracyclin nach denen gegenüber Ampicillin auch bei den Milchkühen am höchsten, und zwar sowohl bei den klinischen als auch bei den Isolaten aus Tankmilch. Das deutet darauf hin, dass Resistenzgene gegenüber Tetracyclin fester Bestandteil des Resistoms bei Rindern sind, auch wenn sich die Häufigkeit der Manifestation dieser Resistenz zwischen den Populationen unterscheidet. Durch die Veränderung der Einsatzhäufigkeit bestimmter Antibiotika wird die Häufigkeit des Auftretens solcher Resistenzen zwar vermindert, allerdings ist nicht zu erwarten, dass die Gene kurzfristig aus der Population eliminiert werden.

Beunruhigend hoch sind die RR von Isolaten aus Kälbern mit gastrointestinalen Infektionen. Dies gilt insbesondere auch für die HPCIA. In keiner anderen Nutztierpopulation in Deutschland wurden vergleichbar hohe RR gegenüber Cefotaxim nachgewiesen [28]. Die Behandlungshäufigkeit dieser Altersgruppe ist nach Daten aus dem VetCAB-Projekt eher niedriger als die bei Milchkühen [2]. Allerdings sind bei den Kälbern mit Enteritis keine weiteren Informationen zur Herkunft der Proben verfügbar, sodass sie aus den unterschiedlichsten Haltungen kommen können, während die Daten von Hommerich et al. [2] aus Milchviehbetrieben stammten. Eine weitere Erklärung für sehr hohe RR bei Kälbern



► **Abb. 6** Resistenzraten von *E. coli* von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof in den Jahren 2009, 2012, 2015, 2017 und 2019 (% und 95%-Konfidenzintervall). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxim, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin (ab 2012), GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixinsäure, TET: Tetracyclin. Quelle: © B.-A. Tenhagen.

► **Fig. 6** Resistance rates of *E. coli* from veal calves and young cattle at slaughter of the years 2009, 2012, 2015, 2017 and 2019 (% and 95% confidence interval). AMP: Ampicillin, CTX: Cefotaxime, CIP: Ciprofloxacin, COL: Colistin (since 2012), GEN: Gentamicin, NAL: Nalidixic acid, TET: Tetracycline. Source: © B.-A. Tenhagen.

mit Enteritis könnte in der Verträkung von nicht vermarktungsfähiger Milch liegen. Auf die möglichen Effekte dieses Vorgehens hat im Jahr 2017 die EFSA in einem Gutachten hingewiesen [30]. Dies könnte auch die sehr hohen RR gegenüber Cefotaxim erklären, zumal die Mastitisisolate deutlich höhere RR gegenüber Cefotaxim aufwiesen als die nicht klinischen Isolate aus Tankmilch (► **Abb. 1**). In einer britischen Studie wurde gezeigt, dass bei Verträkung von Sperrmilch („waste milk“) ESBL/AmpC bildende *E. coli* länger in der Kälberpopulation vorhanden blieben als bei der Verträkung von Milchaustauschern [31]. Die hohen Fluorchinolon-RR bei *E. coli* von an Enteritis erkrankten Kälbern könnte ebenfalls auf diesen Weg zurückzuführen sein, da diese Substanzen auch gegenüber Mastitisisolaten relativ hohe RR aufwiesen (► **Abb. 1**) [23].

Entwicklung der Resistenzraten im Zeitverlauf

Die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs von Resistenzen setzt voraus, dass über einen längeren Zeitraum oder wiederholt aus derselben Population Isolate mit derselben Methodik untersucht wurden. Dieses Kriterium war für die Tankmilchproben, die Mastitisproben, die Proben von Kälbern mit gastrointestinalen Infektionen sowie die Proben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof erfüllt.

Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft hat 2019 einen Bericht zur Evaluierung der 16. AMG-Novelle und dem in ihr beschriebenen Antibiotikaminimierungskonzept vorgelegt und in vielen von der AMG-Novelle erfassten Bereichen einen Rück-

gang der Resistenz insbesondere bei kommensalen *E. coli* festgestellt [32]. Die Ergebnisse der Evaluierung zeigten einen Rückgang der RR bei kommensalen *E. coli* von Mastkälbern zwischen 2009 und 2017 [33]. Dieser Befund wird durch die Daten aus dem Jahr 2019 bestätigt. Allerdings zeigt sich auch, dass es nach 2015 zu keinem weiteren Rückgang der Resistenzen in dieser *E. coli*-Population kam (► **Abb. 6**). Bei den klinischen Isolaten von Kälbern waren über die Jahre nur wenig Veränderungen der Resistenzen erkennbar. Lediglich die Resistenz gegenüber Gentamicin lag 2016 und 2017 niedriger als bis zum Jahr 2013. Die Resistenz gegenüber Cefotaxim war 2010 noch deutlich niedriger, bewegt sich seit 2011 aber auf einem sehr hohen Niveau (► **Abb. 5**).

Milchkühe wurden von der 16. AMG Novelle nicht erfasst. Hintergrund dafür war, dass die RR bei Isolaten aus Tankmilch im Vergleich zu den RR der Isolate von Masttieren deutlich niedriger waren und sind. Das Besondere bei Milchkühen ist der relativ hohe Anteil an Behandlungen mit Antibiotika, die von der WHO als HPCIA eingestuft werden, insbesondere mit Cephalosporinen der 3. und 4. Generation [20]. Dies spiegelt sich in den relativ hohen RR gegenüber diesen Substanzen, aber auch gegenüber den Fluorchinolonen wider. Auch die Resistenz gegenüber Tetracyclin stieg bei den Isolaten aus Mastitisproben im Laufe der Jahre an. Diese Daten sprechen dafür, künftig auch den Antibiotikaeinsatz bei Milchkühen im Rahmen der Antibiotikaminimierungsstrategie zu berücksichtigen, um Landwirtinnen und Landwirte dazu anzuhalten, ihre Milchkühe seltener mit HPCIA zu behandeln, wie dies in den Niederlanden und Dänemark bereits etabliert ist [34][35].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die Resistenzraten von *E. coli* aus unterscheiden sich deutlich zwischen den Rinderpopulation. Dabei weisen Isolate erwachsener Tiere tendenziell niedrigere Resistenzraten auf als die jüngerer Tiere und klinische Isolate höhere Resistenzraten als nicht klinische. Insbesondere die sehr hohen Resistenzraten bei Isolaten von Kälbern mit Enteritis und aus Mastitismilch gegen Cefotaxim und die Fluorchinolone sind problematisch, weil diese Substanzen von der WHO als besonders bedeutende Antibiotika eingestuft werden. Aus diesem Aspekt ist es wichtig, den Einsatz dieser Substanzen in der Rinderhaltung auf das absolut notwendige Maß zu beschränken, d. h. auf Fälle, bei denen andere wirksame Antibiotika, die für die Humanmedizin eine geringere Bedeutung haben (wie Penizilline oder Tetrazyklin) nicht verfügbar sind.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Die Autorinnen und Autoren danken den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der einsendenden Labore sowie den Landesbehörden für die kontinuierliche Unterstützung. Im Laufe der Jahre waren zahlreiche Personen an den Untersuchungen in den Laboren am BfR und am BVL beteiligt. Auch ihnen sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Schließlich danken wir den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern von BfR und BVL, die an der Planung und Umsetzung des Zoonosen-Monitorings beteiligt sind.

Widmung

Wir widmen diesen Artikel Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Heuwieser zum 65. Geburtstag.

Literatur

- [1] Statistisches Bundesamt. Haltungen mit Rindern und Rinderbestand für Mai 2019 und November 2019. Im Internet: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Branchen-Unternehmen/Landwirtschaft-Forstwirtschaft-Fischerei/Tiere-Tierische-Erzeugung/Tabellen/betriebe-rinderbestand.html;jsessionid=3BC972DBB71BD626C9F0D4B3E5FD2C65.internet722>; Stand: 15.03.2020
- [2] Hommerich K, Ruddat I, Hartmann M et al. Monitoring Antibiotic Usage in German Dairy and Beef Cattle Farms – A Longitudinal Analysis. *Frontiers Vet Sci* 2019; 6: 244–244. doi:10.3389/fvets.2019.00244
- [3] Merle R, Hajek P, Käsbohrer A et al. Monitoring of antibiotic consumption in livestock: a German feasibility study. *Prev Vet Med* 2012; 104: 34–43. doi:10.1016/j.prevetmed.2011.10.013
- [4] De Briyne N, Atkinson J, Pokludova L et al. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Vet Rec* 2014; 175: 325. doi:10.1136/vr.102462
- [5] Mollenhauer Y. Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren in landwirtschaftlichen Betrieben im Kreis Kleve [Dissertation]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2010: 131
- [6] BMEL. Allgemeine Verwaltungsvorschrift über die Erfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette), Zuletzt geändert durch Verwaltungsvorschrift vom 19. Juni 2017 (BAnz AT 23.06.2017 B2). *Bundesanzeiger* 2012; N. 27
- [7] European Commission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12. November 2013 zur Überwachung und Meldung von Antibiotikaresistenzen bei zoonotischen und kommensalen Bakterien, 2013/652/EU. In: *Amtsblatt der Europäischen Union*; 2014: 26–39
- [8] BVL. Zoonosen-Monitoring. Im Internet: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/06_ZoonosenMonitoring/Im_zoonosen_monitoring_node.html; Stand: 15.01.2020
- [9] BVL. Berichte zur Lebensmittelsicherheit – Zoonosen-Monitoring 2014. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2016. doi:10.1007/978-3-319-30151-8
- [10] BVL. Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2010 – Zoonosen-Monitoring. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2012: 61. http://www.BVL.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/04_Zoonosen_Monitoring/Zoonosen_Monitoring_Bericht_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=6. Stand: 15.01.2020
- [11] BVL. Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2009 – Zoonosen-Monitoring. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2011: 32. https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/06_ZoonosenMonitoring/Im_zoonosen_monitoring_node.html. Stand: 15.01.2020
- [12] BVL. Berichte zur Resistenzmonitoringstudie – Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien 2014/15. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2017: 224. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07_Untersuchungen/Resistenz-Monitoring-2014-2015.html. Stand: 15.01.2020
- [13] BVL. Berichte zur Resistenzmonitoringstudie – Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien 2012/13. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2016: 119. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/07_Resistenzmonitoringstudie/Bericht_Resistenzmonitoring_2012_2013.html. Stand: 15.01.2020
- [14] BVL. Berichte zur Resistenzmonitoringstudie – Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien 2011/12. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2015: 154. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/07_Resistenzmonitoringstudie/Bericht_Resistenzmonitoring_2011_2012.html. Stand: 15.01.2020
- [15] BVL. Berichte zur Resistenzmonitoringstudie – Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien 2010/2011. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2014: 154. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/07_Resistenzmonitoringstudie/Bericht_Resistenzmonitoring_2010_2011.html. Stand: 15.01.2020
- [16] Mesa Varona O, Chaintarli K, Muller-Pebody B et al. Monitoring Antimicrobial Resistance and Drug Usage in the Human and Livestock Sector and Foodborne Antimicrobial Resistance in Six European Countries. *Infect Drug Resist* 2020;13: 957–993. doi:10.2147/IDR.S237038
- [17] EFSA. Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in *Salmonella*, *Campylobacter* and indicator *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. bacteria trans-

- mitted through food. *EFSA Journal* 2012; 10: 2742. doi:10.2903/j.efs.2012.2742
- [18] Aerts M, Battisti A, Hendriksen R et al. Technical specifications on harmonised monitoring of antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from food-producing animals and food. *EFSA Journal* 2019; 17: 122. doi:10.2903/j.efs.2019.5709
- [19] WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision 2018. Genf, CH: World Health Organisation; 2019: 52. <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>. Stand: 15.01.2020
- [20] Kreausukon K. Usage of antimicrobials on 60 dairy farms in Northern Germany and characterization of methicillin resistant staphylococcus aureus MRSA and extended spectrum beta lactamases producing Escherichia coli ESBLs producing E. coli isolated from bulk tank milk samples [Dissertation]. Berlin: Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin; 2011: 170. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/7296>. Stand: 15.01.2020
- [21] Winder CB, Sargeant JM, Hu D et al. Comparative efficacy of antimicrobials for treatment of clinical mastitis in lactating dairy cattle: a systematic review and network meta-analysis. *Anim Health Res Rev* 2019; 20: 229–246. doi:10.1017/S1466252319000318
- [22] Merle R, Mollenhauer Y, Hajek P et al. [Monitoring of antibiotic consumption in cattle on agricultural farms]. *Berl MunchTierarztl-Wochenschr* 2013; 126: 318–325
- [23] Bolte J, Zhang Y, Wenthe N et al. In Vitro Susceptibility of Mastitis Pathogens Isolated from Clinical Mastitis Cases on Northern German Dairy Farms. *Vet Sci* 2020; 7. doi:10.3390/vetsci7010010
- [24] Haimerl P, Arlt S, Borchardt S et al. Antibiotic treatment of metritis in dairy cows – A meta-analysis. *J Dairy Sci* 2017; 100: 3783–3795. doi:10.3168/jds.2016-11834
- [25] Schmid A, Hormansdorfer S, Messelhauser U et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli on Bavarian dairy and beef cattle farms. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79: 3027–3032. doi:10.1128/AEM.00204-13
- [26] Hille K, Ruddat I, Schmid A et al. Cefotaxime-resistant E. coli in dairy and beef cattle farms-Joint analyses of two cross-sectional investigations in Germany. *Prev Vet Med* 2017; 142: 39–45. doi:10.1016/j.prevetmed.2017.05.003
- [27] Flor M, Käsbohrer A, Kaspar H et al. Beiträge der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz zur Evaluierung der 16. AMG-Novelle – Themenkomplex 1: Entwicklung der Antibiotikaabgabe- und -verbrauchsmengen sowie der Therapiehäufigkeit. Berlin: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; 2019. https://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/_texte/Antibiotika-Dossier.html?nn=539690¬First=false&docId=12625904. Stand: 15.01.2020
- [28] BVL. Berichte zur Lebensmittelsicherheit – Zoonosen-Monitoring 2018. Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2019. https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/06_ZoonosenMonitoring/Im_zoonosen_monitoring_node.html. Stand: 15.01.2020
- [29] BVL. Berichte zur Lebensmittelsicherheit – Zoonosen-Monitoring 2017 Berlin: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; 2018. https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/06_ZoonosenMonitoring/Im_zoonosen_monitoring_node.html. Stand: 15.01.2020
- [30] Ricci A, Allende A, Bolton D et al. Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. *EFSA Journal* 2017; 15: 101. doi:10.2903/j.efs.2017.4665
- [31] Brunton LA, Reeves HE, Snow LC et al. A longitudinal field trial assessing the impact of feeding waste milk containing antibiotic residues on the prevalence of ESBL-producing Escherichia coli in calves. *Prev Vet Med* 2014; 117: 403–412. doi:10.1016/j.prevetmed.2014.08.005
- [32] BMEL. Bericht des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle. Berlin: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; 2019. https://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/_texte/Kurzfassung_16_AMG_Novelle.html;nn=539690. Stand: 15.01.2020
- [33] Flor M, Käsbohrer A, Kaspar H et al. Beiträge der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz zur Evaluierung der 16. AMG-Novelle – Themenkomplex 2: Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei Tieren – Teil 1: Kommensale E. coli und Campylobacter spp. Berlin: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; 2019. https://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/_texte/Antibiotika-Dossier.html?nn=539690¬First=false&docId=12625904. Stand: 15.01.2020
- [34] Veldman KT, Mevius DJ, Wit B et al. MARAN 2018 – Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2017. Utrecht, NL: Wageningen University & Research. <https://www.wur.nl/en/show/Maran-rapport-2018.htm>. Stand: 15.01.2020
- [35] Borck Høg B, Ellis-Iversen J, Wolff Sönksen U. DANMAP 2018 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Kopenhagen, DK: Statens Serum Institute and National Food Institute, Danish Technical University; 2019: 176