

Aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung
und
dem Institut für Fleischhygiene und -technologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Antibiotikaresistenz von Enterokokken aus
landwirtschaftlichen Nutztieren und Lebensmitteln
tierischer Herkunft**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jan Peters
Tierarzt aus Berlin

Berlin 2003
Journal-Nr. 2722

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Leo Brunberg
Erster Gutachter:	Priv.-Doz. Dr. Günter Klein
Zweiter Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. Goetz Hildebrandt
Dritter Prüfer:	Univ.-Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus) : Enterococcus, Drug Resistance,
Antibacterial Agents, Antibiotics, Growth Promoters, Avoparcin, Vancomycin,
Teicoplanin, Virginiamycin

Tag der Promotion: 23.05.2003

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	4
2. Schrifttum.....	5
2.1. Vorkommen und Bedeutung.....	5
2.2. Spezies des Genus <i>Enterococcus</i>	10
2.3. Resistenzmechanismen von Enterokokken gegen ausgewählte antimikrobiell wirksame Substanzen.....	27
2.3.1. β -Laktam-Antibiotika.....	28
2.3.2. Aminoglykoside.....	32
2.3.3. Tetrazykline.....	34
2.3.4. Makrolide.....	37
2.3.5. Glykopeptide.....	39
2.3.6. Gyrasehemmer.....	42
2.3.7. Streptogramine.....	45
2.3.8. Lincosamide.....	47
2.3.9. Chloramphenicol.....	49
2.3.10. Sulfonamid-Trimethoprim-Kombinationen.....	51
2.3.11. Polypeptidantibiotika.....	52
2.3.12. Flavomycin.....	53
2.3.13. Oligosaccharide.....	54
3. Eigene Untersuchungen.....	57
3.1. Material.....	57
3.1.1. Verwendete Nährmedien und Reagenzien.....	57
3.1.2. Arbeitsgeräte.....	68
3.1.3. Kontrollstämme.....	69
3.2. Methode.....	71
3.2.1. Probennahme.....	71
3.2.2. Probenaufarbeitung und Isolation der Enterokokkenstämme.....	72
3.2.3. Bestätigungs- und Identifizierungsreaktionen.....	73
3.2.4. Ermittlung der Minimalen Hemmstoffkonzentrationen ausgewählter Isolate gegen 16 Antibiotika.....	76

3.2.5. Nachweis der Resistenzgene <i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>vanC1</i> und <i>vanC2</i> mit der Polymerasekettenreaktion (PCR).....	79
3.2.6. Stammbezeichnung.....	80
3.3. Ergebnisse.....	83
3.3.1. Resistenzverhalten gegen ausgewählte Antibiotika.....	83
3.3.1.1. β -Laktam-Antibiotika.....	83
3.3.1.1.1. Penicillin.....	83
3.3.1.1.2. Ampicillin.....	86
3.3.1.1.3. Amoxicillin/Clavulansäure.....	88
3.3.1.2. Gentamicin.....	91
3.3.1.3. Tetrazyklin.....	93
3.3.1.4. Makrolide.....	96
3.3.1.4.1. Erythromycin.....	96
3.3.1.4.2. Tylosin.....	98
3.3.1.5. Glykopeptide.....	101
3.3.1.5.1. Vancomycin.....	101
3.3.1.5.2. Teicoplanin.....	104
3.3.1.6. Enrofloxacin.....	106
3.3.1.7. Quinupristin/Dalfopristin.....	109
3.3.1.8. Chloramphenicol.....	111
3.3.1.9. Bacitracin.....	114
3.3.1.10. Flavomycin.....	116
3.3.1.11. Avilamycin.....	119
3.3.2. Resistenzmuster von <i>E. faecalis</i> und <i>E. faecium</i>	121
3.3.2.1. <i>E. faecalis</i>	121
3.3.2.2. <i>E. faecium</i>	123
3.3.3. Ergebnisse der Polymerasekettenreaktion (PCR).....	126
4. Diskussion.....	127
4.1. β -Laktame, Glykopeptide und Gentamicin.....	127
4.1.1. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate vom Rind.....	127
4.1.2. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate vom Schwein.....	128

4.1.3. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate aus Lebensmitteln.....	129
4.2. Tetrazyklin.....	130
4.2.1. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate vom Rind.....	130
4.2.2. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate vom Schwein.....	130
4.2.3. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate aus Lebensmitteln.....	131
4.3. Makrolide.....	131
4.3.1. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate vom Rind.....	131
4.3.2. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate vom Schwein.....	132
4.3.3. Resistenzverhalten der Enterokokkenisolate aus Lebensmitteln.....	132
4.4. Quinupristin/Dalfopristin.....	133
4.5. Enrofloxacin, Chloramphenicol und Trimethoprim/Sulfamethoxazol.....	134
4.5.1. Enrofloxacin.....	134
4.5.2. Chloramphenicol.....	134
4.5.3. Trimethoprim/Sulfamethoxazol.....	135
4.6. Bacitracin, Flavomycin und Avilamycin.....	135
4.6.1. Bacitracin.....	135
4.6.2. Flavomycin.....	136
4.6.3. Avilamycin.....	137
4.7. Bewertung der Resistenzsituation von <i>Enterococcus</i> spp. in Lebensmitteln tierischer Herkunft.....	137
5. Schlußfolgerungen.....	139
6. Zusammenfassung.....	140
7. Summary.....	143
8. Literaturverzeichnis.....	146
9. Anhang.....	173

Danksagung

Herrn Dr. Ellerbroek vom BfR Berlin möchte ich für die in jeder Hinsicht und zu jeder Zeit gewährte Unterstützung, die sehr guten Arbeitsbedingungen und die ständige Ansprechbarkeit und Hilfe danken.

Herrn PD Dr. G. Klein danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sowie für die Geduld und konstruktive Kritik bei der Verwirklichung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. G. Hildebrandt möchte ich für die Vermittlung in das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) danken.

Für die intensive und engagierte Betreuung sowie für die gute Zusammenarbeit gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Wichmann-Schauer. Frau Hultquist möchte ich für die Einführung in das Arbeitsgebiet danken. Herrn Mac danke ich für die ständige Hilfsbereitschaft und die Durchführung des molekularbiologischen Teils dieser Arbeit.

Insbesondere Frau Dittmar und Frau Fester möchte ich für die ständige Diskussionsbereitschaft, Hilfe und Unterstützung danken. Darüber hinaus gilt mein Dank allen Mitarbeitern der Nachfolgeinstitute des BgVV für die freundliche Aufnahme und die gute Arbeitsatmosphäre.

Danken möchte ich auch den amtlichen Tierärzten und Mitarbeitern der Schlachtbetriebe in Hamm, Kasel-Golzig, Kellinghusen, Lüneburg, Oschatz, Rodleben-Tornau, Ulm und Waldkraiburg, die mich vor Ort unterstützten.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, Elke und Manfred Peters, sowie Hans-Jürgen Linke, von denen ich jede mögliche Hilfe erhielt.

Ein großer Dank gilt meinen Freunden, die mich das Leben neben der Doktorarbeit nicht vergessen ließen.

Allen, die mich direkt oder indirekt bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützten, möchte ich herzlich danken, auch wenn sie in dieser Danksagung nicht namentlich erwähnt wurden.

Lebenslauf

Name	Jan Peters
Geburtsdatum	20.07.1968
Geburtsort	Berlin-Kaulsdorf
Familienstand	ledig
Schulbildung	1975-1985 Polytechnische Oberschule in Schulzen- dorf (heute Landkreis Dahme-Spreewald, Brandenburg) 1985-1987 Erweiterte Oberschule in Königs Wusterhausen, Abschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife
Beruflicher Werdegang	1987-1988 Vorpraktikum zum Studium der Humanmedizin im Krankenhaus Königs Wusterhausen 1988-1990 Wehrdienst WS 1990/91- SS 1992 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität Berlin 1992-1993 Praktikum auf dem landwirtschaftlichen Betrieb „Hof Marienhöhe“ in Bad Saarow 1993-1994 Praktikum auf dem landwirtschaftlichen Betrieb „Finca Rio Pradillo“ in Ceredilla (Spanien) WS 1994/95 - WS 1999/2000 Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin 30.03.2000 Approbation als Tierarzt 01.06.2000-31.10.2002 Wissenschaftlicher An- gestellter am Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in Berlin seit dem 01.11.2002 Hospitant im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, ehemals BgVV) in Berlin

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Jan Peters, die vorliegende Arbeit selbständig und nur auf Grundlage der angegebenen Hilfsmittel und Literaturstellen verfaßt zu haben.

Berlin, den 27.03.2003