

## *Ciprofloxacin-Resistenz von Campylobacter jejuni/coli in der Steiermark*

G. Feierl<sup>1</sup>, Ch. Berghold<sup>2</sup>, Theresia Fürpaß<sup>3</sup>, Andrea Grisold<sup>1</sup>, Birgit Sixl<sup>1</sup>,  
Ute Eibel<sup>1</sup>, Elisabeth Daghofer<sup>1</sup>, E. Marth<sup>1</sup>

**Einleitung** *Campylobacter jejuni/coli* ist weltweit wahrscheinlich der häufigste bakterielle Durchfallerreger (6). Vorwiegend in Entwicklungsländern, aber auch in einigen europäischen Staaten (England, Schweiz) steht er in der Nachweishäufigkeit an erster Stelle (5, 10). In der Steiermark wird das epidemiologische Geschehen zwar nach wie vor durch die Salmonellose beherrscht (mit rückläufiger Tendenz seit 1991), doch *Campylobacter sp.* stehen an der zweiten Stelle der nachgewiesenen bakteriellen Durchfallerreger, wobei *Campylobacter jejuni* mit über 90% dominiert.

In den meisten Fällen verläuft eine Erkrankung verursacht durch *Campylobacter sp.* selbstlimitierend, die Therapie beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen, eine Antibiotikatherapie ist nicht indiziert. In schweren Fällen wird jedoch eine spezifische Therapie als sinnvoll erachtet, wobei für Erwachsene Chinolone, für Kinder Makrolide empfohlen werden (2).

Nachdem am Hygiene-Institut der Universität Graz ab Sommer 1991 eine auffällige Resistenzzunahme gegen Nalidixinsäure (das aus diagnostischen Gründen zur Identifizierung sogenannter NARTC-Stämme [Nalidixinsäure-resistente thermophile *Campylobacter*] eingesetzt wurde) beobachtet werden konnte, wurde ab 1992 eine routinemäßige Testung von Ciprofloxacin und Erythromycin eingeführt. Bereits 1992 konnte in unserem Einsendebereich eine Resistenzrate gegen Ciprofloxacin von 17% erhoben werden (5), bis 1995 stieg diese auf knapp 25% an.

Um die Resistenzsituation von *Campylobacter jejuni/coli* in der gesamten Steiermark zu erheben, wurden ab 1996 in Zusammenarbeit mit der BBSUA in Graz und dem bakteriologischen Labor in Leoben epidemiologische Daten und Resistenzergebnisse von thermophilen *Campylobacter sp.* ausgewertet.

**Material und Methoden** In allen 3 Labors wurden für die Anzucht von thermophilen *Campylobacter sp.* spezifische Selektivnährböden verwendet (mCCDA, Campylosel) und nach Beimpfung zwei bis vier Tage in mikroaerophiler Atmosphäre bei 42°C bebrütet. Die Differenzierung erfolgte mit den üblichen Standardverfahren (typische Morphologie in der Gramfärbung, positive Zytochromoxidase- und Katalase-Reaktion), eine Differenzierung auf Speziesebene erfolgte von allen Stämmen des

Hygiene-Instituts und der BBSUA, die ihre Isolate zur Resistenzbestimmung ans Hygiene-Institut weiterleitete. Dafür kamen der Hippurathydrolyse-Nachweis, Indoxyl-Azetat-Test und Api-Campy zur Anwendung.

Die Resistenztestung von Nalidixinsäure, Ciprofloxacin und Erythromycin wurde auf Müller Hinton-Agar mit 5% Blutzusatz durchgeführt, die Interpretation der Hemmhofgrößen erfolgte nach NCCLS, wobei nicht eindeutige Ergebnisse in der Agardiffusion durch zusätzliche Testung der Isolate mittels E-Test verifiziert wurden.

Außerdem wurde in allen drei Labors ein Protokoll geführt, wobei folgende Angaben erhoben wurden: Name, Geschlecht, Geburtsdatum und Adresse des Patienten, Anzahl der Stuhleinsendungen, Einsendedatum einer positiven Stuhlprobe, Erst- oder Folgeisolat und mögliche Hinweise auf Auslandsaufenthalt oder Infektionsquellen.

**Ergebnisse** 1996 wurden in den drei Labors 29.918 Stuhlproben auf thermophile *Campylobacter* sp. untersucht. 653 Isolate (Nachweisrate: 2,2%) wurden nachgewiesen, davon 574 Erstisolate von 571 Patienten. Bei drei Patienten konnten zwei verschiedene Stämme, die sich im Resistenzverhalten unterscheiden, isoliert werden.

1997 war die Anzahl der getesteten Stuhlproben etwas niedriger (28.587), die Anzahl der *Campylobacter*-Isolate jedoch etwas höher (Nachweisrate: 2,3%). Die insgesamt 662 Isolate stammten von 587 Patienten.

In den beiden Jahren wurden somit 1.161 Erstisolate erhoben, eine Resistenztestung erfolgte von 1.149 Isolaten, 12 Isolate waren nicht weiter kultivierbar (Tab. 1).

Die Verteilung dieser Resistenz zeigt keine Besonderheiten bezüglich Alter, Geschlecht oder geographischer Region und liegt in allen steirischen Bezirken weitgehend gleich hoch. Sehr wohl konnten allerdings Unterschiede im Resistenzverhalten zwischen *Campylobacter jejuni* und *Campylobacter coli* beobachtet werden. Von den 1.161 Erstisolaten wurden bei 935 eine Speziesdifferenzierung durchgeführt. In 880 Fällen konnte *Campylobacter jejuni* identifiziert werden (94,1%), während *Campylobacter coli* mit 55 Isolaten (5,9%) deutlich seltener nachgewiesen wurde (Tab. 2).

**Diskussion** Die Ursache dieser Resistenzentwicklung bei *Campylobacter jejuni/coli* liegt nach unserer Meinung vor allem im vermehrten Einsatz von Gyrasehemmern in der Veterinärmedizin, wobei Enrofloxacin (Baytril®) in der Geflügelmast eine besondere Rolle spielt. Der Hintergrund für diesen Einsatz liegt in der „Geflügelhygieneverordnung“, die mit 1.1.1992 in Kraft getreten ist. Diese Verordnung wurde zur Bekämpfung der Salmonellenepidemie in Österreich geschaffen und sieht eine Reihe verschiedener Maßnahmen vor, um den Eintrag von Salmonellen in unsere Nahrungskette zu reduzieren. Eine dieser Maßnahmen, nämlich nur salmonellenfreie Hühnerbestände zur Schlachtung zuzulassen, führte zwangsläufig zum Versuch, diese Salmonellenfreiheit durch Gabe von Antibiotika zu erreichen. Dabei kam Enrofloxacin sowohl für die Prophylaxe (sog. „Einstellprophylaxe“) als auch für die Therapie bei positivem Salmonella-Nachweis zur Anwendung. Bei einer Erhebung über Prophylaxe und Therapie mit Antibiotika in 40 Mastbetrieben in der Steiermark, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt wurden, wurde in 28 Betrieben Enrofloxacin in einem oder beiden Einsatzbereichen genannt (6).

Diese Resistenzentwicklung ist allerdings nicht nur ein regionales Problem. Bereits 1991 berichtet ENDTZ über eine ähnliche Entwicklung aus Holland (7) oder etwas später REINA aus Spanien (8). Aber auch aus verschiedenen anderen Labors in Österreich wird über eine zunehmende Resistenzentwicklung von *Campylobacter* sp. gegen Ciprofloxacin berichtet.

Der Mechanismus der Chinolonresistenz beruht prinzipiell auf zwei Möglichkeiten, die chromosomal kodiert werden. Einerseits kann es zu einer Mutation der DNA-Gyrase kommen, womit die

Tabelle 1:

Jahr	Anzahl der getesteten Isolate	Nalidixinsäure-resistent	Ciprofloxacin-resistent	Erythromycin-resistent
1996	568	25,9%	25,2%	1,4%
1997	581	34,9%	34,1%	0,3%
Gesamt	1149	30,5%	29,7%	0,9%

Tabelle 2:

	Ciprofloxacin-resistent	Erythromycin-resistent
<i>Campylobacter jejuni</i>	27,4%	0,7%
<i>Campylobacter coli</i>	47,3%	5,5%

Zielstruktur verändert wird und die Chinolone ihr „target“ verlieren, andererseits kann es zu Veränderungen des Influx- und Efflux-Systems kommen (1).

Die Frage, warum ausgerechnet bei *Campylobacter* sp. diese Resistenzproblematik auftritt, während bei Salmonellen eine derartige Entwicklung ausgeblieben ist, liegt in der Tatsache begründet, daß *Campylobacter* sp. eine geringere intrinsische Empfindlichkeit als *Salmonella* sp. besitzt. Während für *E. coli* und *Salmonella* sp. zumindestens drei Mutationsschritte notwendig zu sein scheinen, genügt für Erreger mit mäßiger intrinsischer Empfindlichkeit, wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Campylobacter jejuni/coli* lediglich ein Mutationsschritt (1).

Bei unserer Untersuchung trat in überwiegender Zahl eine Kreuzresistenz zwischen Nalidixinsäure

und Ciprofloxacin (Typ 1 Mutation) auf, während die Typ 2 Mutation mit Resistenz gegen Nalidixinsäure und Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin sehr selten nachgewiesen werden konnte. REINA konnte hingegen eine Typ 2 Mutation in über 10% beobachten (8).

## Schlußfolgerungen

Das Resistenzverhalten von *Campylobacter* sp. gegen Nalidixinsäure ist als diagnostisches Kriterium (zum Nachweis sog. NARTC-Stämme, die später als *Campylobacter lari* definiert wurden) nicht mehr verwertbar.

Die Testung von Erythromycin, Nalidixinsäure und Ciprofloxacin sollte in mikrobiologischen Labors routinemäßig durchgeführt werden.

Eine empirische Therapie mit Chinolonen bei einer Durchfallerkrankung ist nicht empfehlenswert. Eine Abklärung der Ätiologie ist anzustreben und eine Resistenzbestimmung vom mikrobiologischem Labor einzufordern.

Als Antibiotika der Wahl gelten nach wie vor Makrolide (Erythromycin, Clarythromycin) mit einer weiterhin konstant niedrigen Resistenzrate von unter 1%.

Über den Einsatz von Gyrasehemmern in der Veterinärmedizin sollte prinzipiell diskutiert werden

## Zusammenfassung

*Campylobacter jejuni/coli* ist weltweit der häufigste bakterielle Durchfallerreger. In der Steiermark steht er in der Nachweishäufigkeit nach den Salmonellen an zweiter Stelle, wobei *Campylobacter jejuni* mit über 90% dominiert.

Nachdem am Hygiene-Institut Graz ab Sommer 1991 eine deutliche Resistenzzunahme gegen Nalidixinsäure beobachtet werden konnte, wurde ab 1992 eine routinemäßige Testung von Ciprofloxacin und Erythromycin eingeführt. 1992 konnte bereits eine Resistenzrate gegen Ciprofloxacin von 17% erhoben werden, bis 1995 stieg diese auf knapp 25% an.

Um die Resistenzsituation von *Campylobacter jejuni/coli* in der gesamten Steiermark zu erheben, wurden ab 1996 in Zusammenarbeit mit der BBSUA in Graz und dem bakteriologischen Labor in Leoben epidemiologische Daten und Resistenzergebnisse von *Campylobacter jejuni/coli* ausgewertet. 1996 wurden in diesen drei Labors etwa 30.000 Stuhluntersuchungen durchgeführt und insgesamt 653 *Campylobacter*-Isolate bei 571 Patienten nachgewiesen. 1996 betrug die Resistenzrate gegen Ciprofloxacin 25,2%. 1997 wurde bei 581 Patienten ein Erregernachweis geführt, die Resi-

stenzrate gegen Ciprofloxacin zeigte einen deutlichen Anstieg auf 34,1%. Erythromycin als Mittel der Wahl bleibt hingegen bei einer unverändert niedrigen Resistenzrate, die in der Steiermark bei etwa 1% liegt.

Ursache dieser Entwicklung ist nach unserer Meinung vor allem der vermehrte Einsatz von Gyrasehemmern (Enrofloxacin) in der Veterinärmedizin. Seit Inkrafttreten der „Geflügelhygieneverordnung“ im Jahre 1992 sind Untersuchungen des Geflügels auf Salmonellen vorgeschrieben. Da nur mehr salmonellenfreie Hühnerbestände zur Schlachtung zugelassen werden, wurden vermehrt Antibiotika eingesetzt, wobei Baytril® (Enrofloxacin) sowohl für die „Prophylaxe“ (sog. Einstellprophylaxe) als auch für die Therapie bei positivem Salmonella-Nachweis verwendet wurde.

Obwohl eine Antibiotika-Therapie bei Diarrhoe in den meisten Fällen nicht indiziert ist, bleiben doch Problembereiche, wo eine antimikrobielle Therapie notwendig wird. In diesen Fällen ist eine bakteriologische Abklärung und Resistenztestung notwendig, eine empirische Therapie mit Ciprofloxacin ist aufgrund unserer Daten jedenfalls nicht mehr gerechtfertigt. Über den Einsatz von Gyrasehemmern in der Veterinärmedizin sollte prinzipiell diskutiert werden.

**Schlüsselwörter** *Campylobacter jejuni/coli*, Ciprofloxacin, Enrofloxacin.

### **Summary** *Ciprofloxacin resistant Campylobacter jejuni/coli in Styria*

Worldwide *Campylobacter jejuni/coli* is the most frequent bacteria causing diarrhoea. In the province of Styria *Campylobacter* sp. rates second after *Salmonella* sp. in the order of isolates of diarrhoeal pathogens, *C. jejuni* leading by more than 90%.

As a perceptible increase in resistance to nalidixic acid had been observed at the Institute of Hygiene (University of Graz) since summer 1991, routine testing of Ciprofloxacin and Erythromycin was started in 1992. Resistance rates to Ciprofloxacin were found to be 17% in 1992 and had reached nearly 25% by 1995.

To determine the situation of *Campylobacter jejuni/coli* resistance throughout the province of Styria epidemiological data and resistance rates were collected and evaluated in collaboration with the BBSUA Graz and the Bacteriological Laboratory of Hospital Leoben.

Examination by these three laboratories of about 30.000 specimens of faeces in 1996 resulted in 653 *Campylobacter* isolates of 571 patients. Resistance rate to Ciprofloxacin was 25.2% in 1996. In 1997 there was a similar number of strains and brought a further increase to 34.1%. In comparison Erythromycin, the drug of choice, has a consistently low resistance rate of 1% countrywide.

In our opinion the reason for this development is to be found in the increasing use of Enrofloxacin in veterinary medicine. Since the „Geflügelhygieneverordnung“ has come into force in 1992 examination of poultry for *Salmonella* sp. is mandatory. As only Salmonella-free poultry flocks are released for slaughter antibiotics are given with increasing frequency, Baytril® (Enrofloxacin) being used for prophylaxis (so-called „Einstellprophylaxe“) as well as for treatment of poultry testing positive for *Salmonella* sp.

Although usually no antibiotic treatment is necessary in diarrhoeal illness there are still problematic cases when antimicrobial therapy will be needed. In these cases isolation of pathogens and antimicrobial testing are necessary. At any rate, according to our data, empirical treatment with Ciprofloxacin is no longer justified in our region. On principle the use of Quinolones in veterinary medicine should be subjected to discussion.

**Key words** *Campylobacter jejuni/coli*, Ciprofloxacin, Enrofloxacin.

## Literatur

1. DAVIS, R., MARKHAM, A., BALFOUR, J. A. (1996):  
Ciprofloxacin: An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability.  
Drugs-Basel 51, 1019-1074.
2. DUPONT, H. L. (1991):  
Use of Quinolones in the Treatment of Gastrointestinal Infections  
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 4, 325-329.
3. ENDTZ, H. P. et al. (1991):  
Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluorochinolones in veterinary medicine.  
J. Antimicrob. Chemother. 27, 199-208.
4. FEIERL, G., PSCHAID, A., SIXL, B., MARTH, E. (1994):  
Increase of Ciprofloxacin Resistance in Campylobacter species in Styria, Austria  
Zbl. Bakt. 281, 471-474.
5. LIOR, H. (1996):  
Epidemiology of Campylobacter Infections  
Culture 2, 5-8.
6. NACHAMKIN, I., BLASER, M. J., TOMKINS, L. S. (1992):  
Campylobacter jejuni: current status and future trends.  
American Society for Microbiology, Washington D.C.
7. REINA, J., BORRELL, N., SERRA, A. (1992):  
Emergence of resistance to erythromycin and fluorochinolones in thermotolerant Campylobacter strains isolated from feces 1987-1991.  
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 11, 1163-1165.
8. REINA, J., ROS, M. J., SERRA, A. (1994):  
Susceptibilities to 10 antimicrobial agents of 1,220 Campylobacter strains isolated from 1987 to 1993 from feces of pediatric patients.  
Antimicrob. Agents Chemother. 38, 2917-2920.
9. SIXL, W., SIXL-VOIGT, B., MIKULASKOVA, M., FEIERL, G., MARTH, E. (1994):  
Antibiotikaresistenzen bei Keimen aus Geflügelzuchten in der Steiermark.  
Geographia Medica, Sonderband 10, 101-105.
10. Weekly Epidemiological Record (1996):  
No. 45, 337-339.

Korrespondenzadresse Dr. Gebhard Feierl  
Hygiene-Institut der Universität Graz  
Universitätsplatz 4  
A-8010 Graz · Austria



# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1998

Band/Volume: [20](#)

Autor(en)/Author(s): Feierl Gebhard, Berghold Ch., Fürpass Theresia, Grisold Andrea, Sixl B., Eibel Ute, Daghofer Elisabeth, Marth E.

Artikel/Article: [Ciprofoxacin-Resistenz von Campylobacter jejuni/coli in der Steiermark. 55-60](#)