

Faktenblatt zu Colistinresistenz

Colistin ist ein Antibiotikum. In der Veterinärmedizin wird Colistin seit langem vor allem zur oralen Gruppenbehandlung bei Nutztieren eingesetzt. Für die Behandlung von Menschen kommt Colistin wegen seiner Nebenwirkungen, die zu Schädigungen der Nieren und des Nervensystems führen können, dagegen kaum zur Anwendung. Für einige schwerwiegende Infektionen, bei denen kein anderes Antibiotikum mehr wirksam ist, wird Colistin allerdings als Reserveantibiotikum genutzt. Neu wurden drei Gene namens *mcr-1*, *mcr-2* und *mcr-3* auf mobilen genetischen Elementen (Plasmiden) nachgewiesen. *Mcr-1*, *mcr-2* und *mcr-3* bewirken eine Resistenz gegen Colistin. Es ist zu befürchten, dass diese plasmidische Colistinresistenz zusätzlich auf bereits multiresistente Krankheitserreger übertragen werden kann. Dadurch würde es deutlich schwieriger, Menschen und Tiere zu behandeln, die sich mit derartigen Krankheitserregern infiziert haben und erkrankt sind.

1. Wofür wird Colistin in der Humanmedizin eingesetzt?

In der **Humanmedizin** wird Colistin kaum eingesetzt, da es bei systemischer Verabreichung nieren- und neurotoxisch wirkt. Allerdings ist Colistin ein sogenanntes Reserveantibiotikum für schwerwiegende Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Keimen, bei denen kein anderes Antibiotikum mehr wirksam ist und die ohne adäquate Behandlung zu einer verlängerten Hospitalisierung oder gar zum Tod führen können.

Colistin kommt auch bei Atemwegsinfektionen bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose via Inhalation und in bestimmten Fällen bei Reanimationspatientinnen und -patienten zum Einsatz. Weiter wird der Wirkstoff zunehmend oral zur selektiven Darmdekontamination bei abwehrgeschwächten Patientinnen und Patienten angewandt, um Infektionen zu verhindern. Dieser Einsatz bleibt allerdings umstritten.^{1,2}

2. Wofür wird Colistin in der Tiermedizin eingesetzt und was wären Alternativen?

Colistin wird in der **Veterinärmedizin** seit über 50 Jahren vor allem zur oralen Gruppenbehandlung von Durchfallerkrankungen bei Nutztieren (insbesondere Ferkeln) eingesetzt.

In der Schweiz ist Colistin für die Therapie von Schweinen (Absetzferkel und Muttersauen) und Geflügel mit Darmerkrankungen verursacht durch gramnegative Bakterien, insbesondere *E. coli*, zugelassen. Diese Therapien erfolgen über das Futter. Weiter gibt es Combi-Präparate mit Colistin, die für die intramammäre Behandlung von Mastitis bei Milchkühen zugelassen sind. Der grösste Teil der in der Schweiz eingesetzten Menge Colistin wird an Schweine verabreicht.

¹ Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>

² Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.42.20939 PMID: 25358041



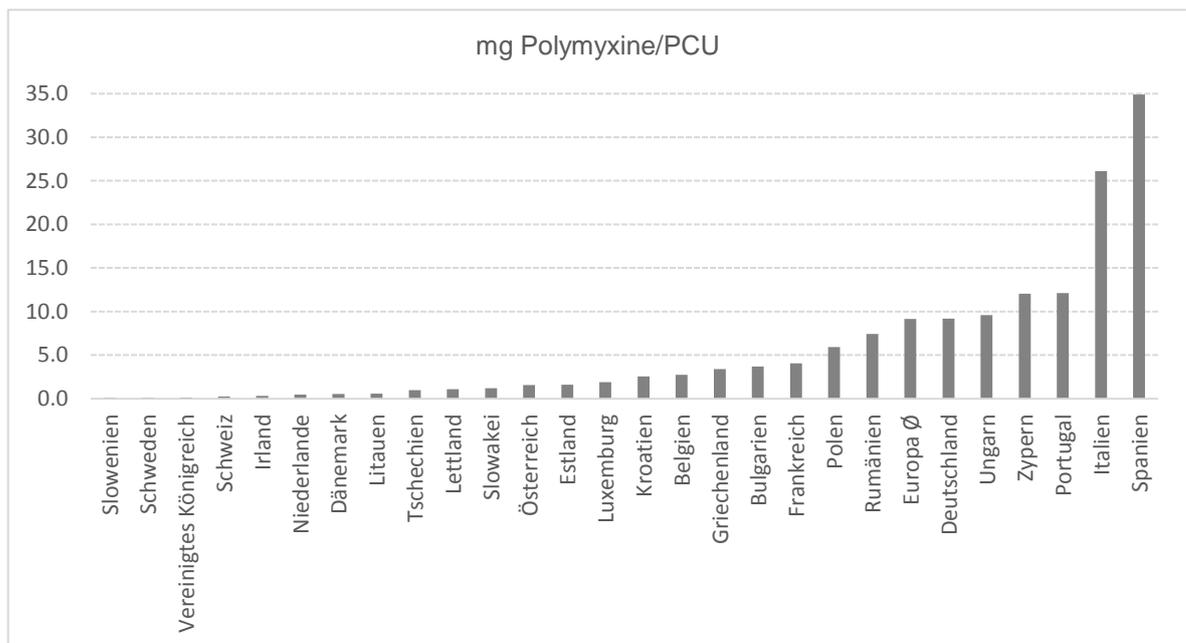
Als Alternative zu Colistin für die Behandlung von Durchfallerkrankungen bei Nutztieren stehen nur sogenannte kritische Antibiotika zur Verfügung, die für die Behandlung von Menschen von grosser Bedeutung sind.

Aufgrund der Entdeckung des neuen Resistenzmechanismus hat die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) ihre Stellungnahme zum Einsatz von Colistin beim Tier überarbeitet.³ Es wird festgehalten, dass der Wirkstoff in der Tiermedizin nur für die Behandlung bestehender Magendarmkrankungen und nur als Therapie der 2. Wahl eingesetzt werden soll. Die Verwendung zur Prophylaxe ist ausgeschlossen.

Unter Prophylaxe versteht man die Behandlung eines Tieres oder einer Tiergruppe, bevor klinische Anzeichen einer Krankheit auftreten. Dadurch soll der Ausbruch der Krankheit verhindert werden. Keines der in der Schweiz verfügbaren Colistin-Präparate ist für die Prophylaxe von Erkrankungen bei Nutztieren zugelassen.

3. Wie viel Colistin wird in der Schweiz in der Tiermedizin eingesetzt?

Die Verkaufsmenge von Colistin hat seit 2008 um 76% abgenommen und lag im Jahr 2016 bei 372 kg. Pro produziertes kg Nutztier (Population Correction Unit PCU = kg Nutztierpopulation) wurden in der Schweiz 0,5 mg Colistin verkauft. Dies liegt unter dem europäischen Durchschnitt und entspricht der Forderung der EU, Colistin auf unter 1 mg/PCU zu reduzieren, damit die Wirksamkeit für die Behandlung von schwerwiegenden Infektionen bei Menschen erhalten bleibt.⁴



Quelle: 5. Bericht der ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption), Zahlen aus dem Jahr 2015

4. Wie sieht die Resistenzsituation bei Nutztieren gegen Colistin aus?

Trotz des jahrelangen Einsatzes von Colistin wurden bisher nur wenige Resistenzen bei Isolaten aus Nutztieren in der Schweiz nachgewiesen. Im Rahmen des Resistenzmonitorings konnten in den Jahren 2014/2015 keine resistenten *E. coli* bei gesunden Mastschweinen und bei gesundem Mastgeflügel isoliert werden und lediglich ein resistentes *E. coli*-Isolat aus einem Mastkalb. Allerdings wurde dabei noch kein systematisches Screening durchgeführt, sondern es wurden zufällig

³ Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health EMA/CVMP/CHMP/231573/2016

⁴ European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. (EMA/184855/2017)

ausgewählte Kolonien auf eine Colistinresistenz geprüft; die tatsächlichen Resistenzraten könnten daher höher sein. Aus klinischem Material von Geflügel und Rindern hingegen wurden einige gegen Colistin resistente Salmonellenisolate gefunden.⁵ Die Resistenzraten gegen Colistin bei *E. coli* aus Mastschweinen und Mastkälbern sind auch in der EU tief (0,4 % resp. 0,9 %).⁶ Bei Salmonellen von Mastkälbern liegt die Resistenzrate gegen Colistin in der EU bei 2,2 %.

Oral verabreicht wird Colistin systemisch nicht absorbiert und erreicht deshalb hohe Konzentrationen im Magendarmtrakt, wo es eine bakterienabtötende Wirkung entfaltet.

5. Was bedeutet die Entdeckung der übertragbaren Colistinresistenz?

Bisher ist man davon ausgegangen, dass Colistinresistenzen nicht zwischen verschiedenen Bakterien übertragen werden können. Einem Forscherteam aus China ist 2015 der Nachweis eines neuen Gens namens *mcr-1* gelungen, das bei Darmbakterien eine Resistenz gegen das Antibiotikum Colistin vermittelt.⁷ Dieses Gen wurde auf einem Plasmid entdeckt (mobiles genetisches Element), das die Übertragung zwischen harmlosen Darmbakterien auf Krankheitserreger ermöglicht und die Therapie gegen diese Krankheitserreger erschwert (horizontaler Gentransfer). Das *mcr-1*-Gen wurde in China sowohl beim Menschen als auch bei Tieren und in Lebensmitteln (Pouletfleisch) gefunden. Die Autoren führten das Vorkommen auf den häufigen Einsatz von Colistin in der Tierhaltung in China zurück.

In der Zwischenzeit konnte *mcr-1* auf verschiedenen Kontinenten aus Isolaten unterschiedlicher Quellen nachgewiesen werden (lebensmittelliefernde Tiere, verschiedene Fleischproben aus dem Detailhandel, Umgebung (Gewässer), Gemüse, erkrankte und asymptomatische Menschen).

Dänische Behörden hatten Anfang Dezember 2015 über den Nachweis des *mcr-1*-Gens in Proben von Geflügelfleisch aus Deutschland berichtet. Auch Untersuchungen in England, Frankreich, Deutschland und in den Niederlanden ergaben positive Resultate.

Alle neueren Studien, die gezielt das Vorkommen des *mcr-1* Gens untersuchten, zeigen, dass *mcr-1* auch in Europa seit mindestens 10 Jahren existiert, jedoch nur in sehr geringem Vorkommen.⁸ Das älteste Isolat wurde bei Mastgeflügel in China gefunden und stammt aus dem Jahr 1980⁹. In Europa ist das bisher älteste Isolat ein *E. coli* aus einem Kalb mit Durchfall in Frankreich in 2005¹⁰. Es handelt sich also nicht um ein neues Problem, sondern um eine neue Entdeckung. In der Zwischenzeit wurde ein *mcr-2*-Gen von belgischen und ein *mcr-3*-Gen von chinesischen Forschern entdeckt.^{11,12}

In der Schweiz wurde in einer umfassenden, 2017 publizierten Studie die Verbreitung des *mcr*-Gens bei Menschen, Tieren und in Nahrungsmitteln untersucht.¹³ Bei Isolaten gesunder Personen wurden keine *mcr*-Gene gefunden. Auch in der Schweizer Nutztierpopulation (Schweine, Kälber

⁵ ARCH-Vet Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz

⁶ The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4694

⁷ Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

⁸ Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? <http://veterinaryrecord.bmj.com/> on January 21, 2016

⁹ Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00061-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00061-X)

¹⁰ Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00007-4) PMID: [26774244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774244/)

¹¹ Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Eurosurveillance, Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistant gene *mcr-2* in *Escherichia coli*. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22525>

¹² Yin et al. 2017. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. *mBio* 8:e00543-17.

¹³ Stephan R., Widmer A. und Nordmann P. (2017). Project: *Mcr-1* based colistin resistance: filling knowledge gaps in view of the spread of plasmid-mediated colistin resistance in Switzerland. Final Report. Funded by the Swiss Federal Office of Public Health.

und Geflügel), bei Haustieren, sowie in einheimischem Geflügelfleisch wurden bisher keine Isolate, die *mcr*-Gene trugen, nachgewiesen.

Allerdings wurde im Rahmen der Studie das *mcr-1*-Gen bei Isolaten von drei kranken Personen nachgewiesen. Eine dieser Personen litt an einer Harnwegsinfektion und zwei an Durchfall. Die beiden Personen mit Durchfall haben vor ihrer Erkrankung den asiatischen Raum bereist. Des Weiteren konnten in Flusswasser eines Schweizer Flusses, in importiertem Gemüse aus Thailand und Vietnam, sowie in importiertem Geflügelfleisch aus Deutschland und Italien, Isolate mit dem *mcr-1*-Gen nachgewiesen werden.^{14 15}

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Verbreitung von *mcr*-Gen tragenden Bakterien beim Menschen und bei Nutztieren in der Schweiz aktuell sehr tief ist. Eine schleichende Verbreitung der *mcr*-Gene, insbesondere über importiertes Geflügelfleisch, sei aber nicht auszuschliessen.

6. Woher kommt das *mcr*-Gen?

Es ist nicht bekannt, welche Faktoren für die Mobilisierung der *mcr*-Gene verantwortlich sind. Diskutiert wird die weltweit häufige Anwendung von Colistin in der Nutztierpopulation. Eine veröffentlichte Analyse der Co-Resistenzen zahlreicher *mcr*-Stämme zeigt, dass diese Stämme in vielen Fällen nicht multiresistent gegen Antibiotika sind.

7. Was bedeutet dies für die Schweiz?

Ausgehend von den Studienresultaten haben Spezialistinnen und Spezialisten aus der Human- und Veterinärmedizin zusammen mit den betroffenen Bundesämtern eine erneute Einschätzung der Situation vorgenommen und sind zu folgenden Schlüssen gekommen:

- Es soll überprüft werden, ob ein Screening bestimmter Patientinnen und Patienten gemäss einheitlicher Richtlinien notwendig ist und wie die zu untersuchenden (Risiko-)Gruppen definiert werden können. Zurzeit läuft eine allgemeine Studie zur Bestandsaufnahme von Praktiken der Abstrichuntersuchungen für multiresistente Bakterien bei Spitaleintritt in Schweizer Spitälern.
- Es empfiehlt sich, alle klinischen Isolate, welche Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae aufweisen, systematisch auf Colistinresistenzen zu prüfen, und bei einem positiven Befund auf allfällige *mcr*-Stämme zu testen.
- Der Selektionsdruck für die Entstehung von Colistinresistenzen soll weiter reduziert werden. Anstatt als Alternative zur Verwendung von Colistin ein kritisches Antibiotikum zu empfehlen, sollen Voraussetzungen geschaffen werden, damit alle Antibiotika zurückhaltend eingesetzt werden. Im Rahmen der Strategie Antibiotikaresistenzen Schweiz (StAR) sind dazu vielfältige Massnahmen vorgesehen wie beispielsweise die Förderung der Prävention und Richtlinien zum sachgemässen Antibiotikaeinsatz.

¹⁴ Occurrence of the plasmid-borne *mcr-1* colistin resistance gene in ESBL-producing Enterobacteriaceae in river water and imported vegetable samples in Switzerland. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Feb 16. pii: AAC.00066-16

¹⁵ Stephan R., Widmer A. und Nordmann P. (2017). Project: *Mcr-1* based colistin resistance: filling knowledge gaps in view of the spread of plasmid-mediated colistin resistance in Switzerland. Final Report. Funded by the Swiss Federal Office of Public Health.