



# Strategie Antibiotikaresistenzen



## 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 wurde eine genetische Struktur (Gen) namens *mcr-1* auf einem mobilen genetischen Element (Plasmid) nachgewiesen. *Mcr-1* bewirkt eine Resistenz gegen Colistin. Es ist zu befürchten, dass diese plasmidische Colistinresistenz auf 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 stark 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 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 zum Einsatz. Weiter wird der Wirkstoff zunehmend oral zur selektiven Darmdekontamination bei abwehrgeschwächten Patientinnen und Patienten angewandt, um Infektionen zu verhindern<sup>1, 2</sup>.

### 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 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.

<sup>1</sup> 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>

<sup>2</sup> 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](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.42.20939) PMID: [25358041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358041/)



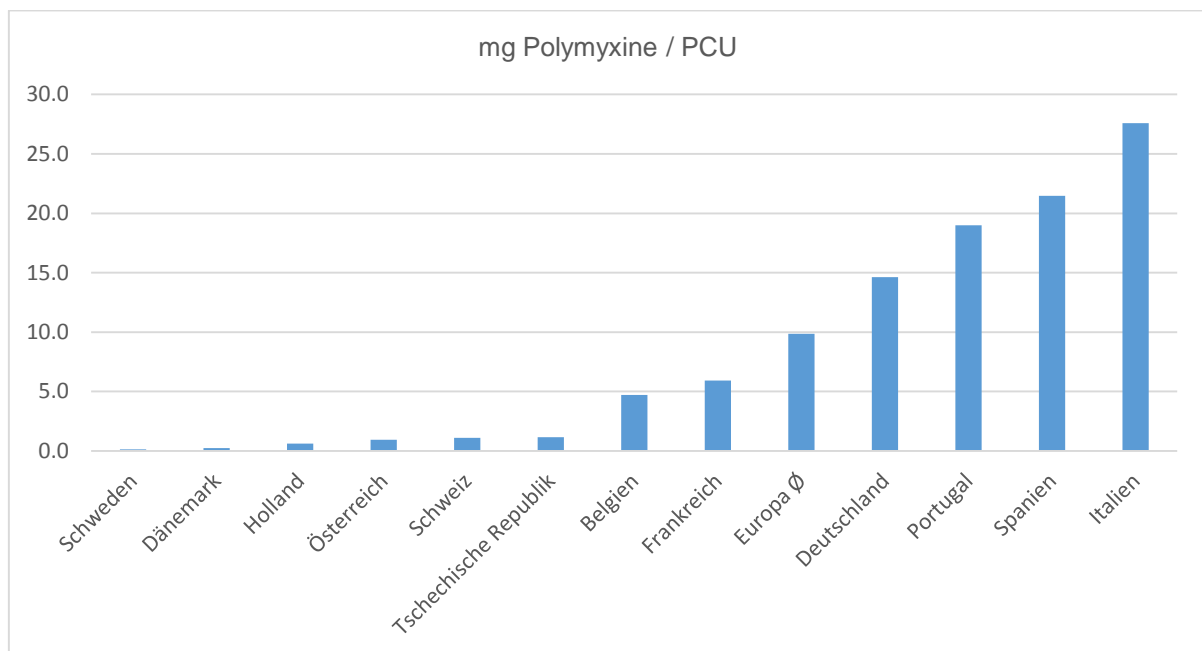
Als Alternative zu Colistin für die Behandlung von Durchfallerkrankungen bei Nutztieren stehen nur sogenannte kritische Antibiotika zur Verfügung, die für die Behandlung von Menschen von grosser Bedeutung sind.

Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat gemeinsam mit der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) und der Europäischen Kommission eine Stellungnahme zum Einsatz des Wirkstoffes beim Tier verfasst<sup>3</sup>. Darin wird der Einsatz von Colistin in der Tiermedizin nicht ausgeschlossen. Colistin soll gemäss dieser Stellungnahme jedoch nur für die Behandlung nicht aber zur Prophylaxe von Erkrankungen eingesetzt werden.

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. Wieviel Colistin wird in der Schweiz in der Tiermedizin eingesetzt?

Die Verkäufe der Polymyxine, zu denen das Colistin gehört, sind in den letzten Jahren signifikant von 1577 kg im Jahr 2008 auf 773 kg im 2014 gesunken. Bezogen auf die Nutztierbiomasse (in PCU = kg Nutztierpopulation), wurde im Jahr 2013 in der Schweiz (1.1 mg Polymyxin/PCU) verglichen mit dem Europäischen Durchschnitt (9.9 mg Polymyxin/PCU) relativ wenig Colistin eingesetzt:



Quelle: 5th ESVAC Report

### 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 2013/2014 keine resistenten *E. coli* bei gesunden Mastschweinen, -kälbern und gesundem Mastgeflügel isoliert werden. Allerdings wurde dabei nicht ein systematisches Screening durchgeführt, sondern zufällig ausgewählte Kolonien auf eine Colistinresistenz geprüft; die tatsächlichen Resistenzraten könnten daher höher sein. Aus klinischem Material von Geflügel und Rindern hingegen wurden einige

<sup>3</sup> EMA/755938/2012 Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health



gegen Colistin resistente Salmonellenisolate gefunden<sup>4</sup>. Die Resistenzraten gegen Colistin bei Salmonellen und *E. coli* aus Mastgeflügel sind auch in der EU tief (8.3% resp. 0.9%)<sup>5</sup>.

Oral verabreicht wird Colistin systemisch nicht absorbiert und erreicht deshalb hohe Konzentrationen im Magendarmtrakt, wo es eine Bakterien-abtötende Wirkung entfaltet. Es ist deshalb anzunehmen, dass der orale Einsatz von Colistin im Vergleich zu anderen oral eingesetzten Antibiotika, die systemisch wirken, ein geringeres Risiko für die Resistenzentwicklung birgt. Die bisher bekannten Resistenzmechanismen gegen Colistin, die auf chromosomalen Mutationen beruhten, waren nicht sehr stabil, d.h. sie verschwanden nach Absetzen des Colistins<sup>6</sup>. Ob dieser sogenannte «Fitnessverlust» auch bei der *mcr-1*-vermittelten Colistinresistenz auftritt, ist noch nicht bekannt.

## 5. Was bedeutet die Entdeckung des neuen Resistenzgens *mcr-1*?

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<sup>7</sup>. 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.

In der Schweiz wurde das Gen bei Isolaten von drei Patienten nachgewiesen. Zwei hatten eine Blutvergiftung und einer der Patienten litt an einer Harnwegsinfektion<sup>8</sup>. Auch in Schweizer Flusswasser, importiertem Gemüse (Thailand und Vietnam) und importiertem Geflügelfleisch aus Deutschland und Italien konnten Isolate mit dem *mcr-1*-Gen nachgewiesen werden<sup>9</sup>. Es ist davon auszugehen, dass die *mcr-1*-Resistenzform auch in der Schweizer Nutztierpopulation gefunden werden wird.

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<sup>10</sup>. Das älteste Isolat wurde bei Mastgeflügel in China gefunden und stammt aus dem Jahr 1980<sup>11</sup>. In Europa

---

<sup>4</sup> ARCH-Vet Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz

<sup>5</sup> The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014

<sup>6</sup> PmrB mutations promote polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients. DOI: 10.1128/AAC.05829-11

<sup>7</sup> 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)

<sup>8</sup> Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00006-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00006-2)

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? <http://veterinaryrecord.bmj.com/> on January 21, 2016

<sup>11</sup> Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00061-X



ist das bisher älteste Isolat ein *E. coli* aus einem Kalb mit Durchfall in Frankreich in 2005<sup>12</sup>. Es handelt sich also nicht um ein neues Problem, sondern um eine neue Entdeckung.

## 6. Woher kommt das *mcr-1*-Gen

Es ist nicht bekannt, welche Faktoren für die Entstehung des *mcr-1*-Gens verantwortlich sind. Diskutiert wird die weltweit häufige Anwendung von Colistin in der Nutztierpopulation. Über Co-Resistenzen (Entstehung der plasmidischen Resistenz durch die Anwendung anderer Antibiotika als Colistin) gibt es keine Informationen.

## 7. Was bedeutet dies für die Schweiz?

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

- Die Datengrundlage ist noch lückenhaft. Eine abschliessende Beurteilung der Situation in der Schweiz ist deshalb noch nicht möglich. In weiteren Schritten soll überprüft werden, ob
  - ein Screening bestimmter Patientinnen und Patienten gemäss einheitlicher Richtlinien notwendig ist (entsprechende Richtlinien sind zurzeit in Bearbeitung) und wie die zu untersuchenden (Risiko-)Gruppen definiert werden können;
  - die Einführung eines neuen Schnelltests die Identifizierung der bis anhin nur schwer zu diagnostizierenden Resistenzform erleichtern wird und welche Anpassungen der Untersuchungstechniken allenfalls notwendig sind;
  - eine Meldepflicht für Colistinresistenzen eingeführt werden sollte.
- Für zielgerichtete Interventionen sollen bestehende Wissenslücken geschlossen werden. Deshalb sollen:
  - die bestehenden Daten und Informationen zu Colistinresistenzen im Human- und Veterinärbereich gebündelt werden;
  - gemeinsame Studien initiiert werden, um Übertragungsmechanismen, Transfer Tier-Mensch, Resistenzmechanismen besser zu verstehen;
  - vermehrt epidemiologische Abklärungen durchgeführt werden.
- Der Selektionsdruck für die Entstehung von Colistinresistenzen soll reduziert werden. Dabei gilt es folgende Punkte zu beachten:
  - Aufgrund der neuen Erkenntnisse veranlasste die Europäische Kommission eine Überarbeitung des Berichtes zum Antibiotikaeinsatz von Colistin bei Nutztieren. Die revidierte Version wurde zur Stellungnahme<sup>13</sup> aufgeschaltet. Sobald die definitive Version zur Verfügung steht, wird die Situation neu evaluiert 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 StAR sind dazu vielfältige Massnahmen vorgesehen wie beispielsweise die Förderung der Prävention und Richtlinien zum sachgemässen Antibiotikaeinsatz;
  - die Anwendung von Colistin zur selektiven digestiven Dekontaminierung beim Menschen sollte überdacht werden.

<sup>12</sup> Co-occurrence of extended spectrum  $\beta$  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

<sup>13</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/05/WC500207233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500207233.pdf)