

Fragen und Antworten zum Antibiotikum Colistin und zur übertragbaren Colistin-Resistenz von Bakterien

Fragen und Antworten des BfR vom 03. August 2021

Colistin ist ein Antibiotikum, das überwiegend in der Tiermedizin zur Behandlung von Infektionen eingesetzt wird. Im November 2015 wurde ein neuer Mechanismus entdeckt, mit dem Bakterien die Eigenschaft der Colistin-Resistenz an andere Bakterien weitergeben können. Diese wissenschaftliche Erkenntnis hat dazu geführt, dass in der Öffentlichkeit sowohl über den Einsatz des Antibiotikums in der Nutztierhaltung als auch über die Ausbreitung von Resistenzen gegen Colistin diskutiert wird. Aus diesem Anlass hat das BfR häufig gestellte Fragen zu Colistin beantwortet und zusammengefasst.

Was ist Colistin?

Colistin ist ein Polypeptidantibiotikum aus der Gruppe der Polymyxine. Das Antibiotikum wird vor allem in der Tiermedizin und hier überwiegend zur Behandlung von bakteriell bedingten Darmerkrankungen, aber auch von anderen Infektionen eingesetzt.

Was bedeutet Colistin-Resistenz?

Wirkt ein Antibiotikum gegen bestimmte Bakterien nicht mehr, haben diese Bakterien eine Resistenz gegen den Wirkstoff entwickelt. Eine Colistin-Resistenz liegt vor, wenn die minimale Konzentration des Wirkstoffs Colistin für die Hemmung des Wachstums eines Bakteriums über einem festgelegten Grenzwert liegt. Nach dem Europäischen Komitee für Antibiotikaresistenztestung (EUCAST) gelten *Escherichia (E.) coli* und Salmonellen als resistent, die bei über 2 mg Colistin/Liter Nährbouillon noch wachsen.

Welche Bedeutung hat Colistin in der Tiermedizin?

In der Tiermedizin hat Colistin eine erhebliche Bedeutung, vor allem für die Behandlung von Infektionen des Magen-Darm-Traktes bei Nutztieren. In Deutschland wurden im Jahr 2014 107 Tonnen Polypeptidantibiotika und im Jahr 2019 66 Tonnen Polypeptidantibiotika an Tierärzte und tierärztliche Hausapotheken abgegeben. Dabei handelte es sich überwiegend um Colistin. Gegenüber 2011, dem ersten Jahr der Erfassung solcher Daten, bedeutet dies einen Rückgang von 48 Prozent (von 127 auf 66 Tonnen).

Wird Colistin häufig in der Humanmedizin eingesetzt?

Colistin wird, im Vergleich zu anderen Antibiotika, selten in der Humanmedizin eingesetzt, weil es nicht gut verträglich ist. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören beispielsweise die Schädigung der Nieren oder des Nervensystems. Seine Bedeutung für die Humanmedizin liegt in der Behandlung von schweren Infektionen mit gramnegativen Keimen, die gegenüber den meisten üblicherweise eingesetzten Antibiotika - darunter auch die zur Behandlung schwerer Infektionen eingesetzten Carbapeneme - resistent sind. Diese Behandlungen sind nur selten erforderlich, weil bisher die Zahl der Infektionen mit solchen Keimen in Deutschland gering ist.

Ist die Resistenz gegen Colistin ein neues Phänomen?

Resistenz gegen Colistin wird bei Isolaten von Tieren bereits seit einigen Jahren beschrieben. Lange gingen Fachleute davon aus, dass es sich um eine nicht übertragbare Resistenz handelt, die fest im Chromosom einzelner Bakterien verankert ist. Die aktuell diskutierte Colistin-Resistenz jedoch wird von Genen einer Genfamilie vermittelt, die durch ein mobiles genetisches Element (Plasmid) von Keim zu Keim übertragen werden können. Ein Plasmid ist ein ringförmiges DNA-Molekül, auf dem Gene für unterschiedliche Eigenschaften liegen können und das zwischen verschiedenen Keimen relativ leicht übertragen werden kann. Das im

Jahr 2015 entdeckte Gen trägt den Namen *mcr-1* und wurde erstmals in China beschrieben. Weiterführende Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses Gen auch auf dem Chromosom liegen kann. Damit kann es dann auch an alle bakteriellen Nachkommen weitergegeben werden.

Untersuchungen in der Folge der Entdeckung des *mcr-1* haben, auch unter Beteiligung des BfR, zur Beschreibung weiterer übertragbarer Gene und deren Varianten für die Colistin-Resistenz bei Nutztieren geführt (*mcr-2* bis *mcr-10*). Mit der Entdeckung weiterer Gene dieser Art ist nach wie vor zu rechnen.

Welcher Handlungsbedarf ergibt sich aus den neuen Erkenntnissen zur Colistin-Resistenz?

Untersuchungen am BfR zeigten, dass das Gen *mcr-1* zumindest seit dem Jahr 2008 auch in Keimen von Nutztieren und in Keimen aus Lebensmitteln in Deutschland vorkommt. Damit ist es bei einem Teil der resistenten Bakterien für die Resistenz ursächlich. Das Gen kann auf unterschiedlichen Plasmidtypen lokalisiert sein. Darüber hinaus treten Colistin-Resistenzgene häufig zusammen mit sogenannten springenden Genen (Transposons) auf, die eine weitere Übertragung der Resistenzen innerhalb des Bakteriums z. B. von Plasmid zu Plasmid aber auch vom Chromosom zum Plasmid ermöglichen. Es muss nun durch weitere detaillierte Untersuchungen geprüft werden, über welchen Mechanismus und wie häufig dieses und ähnliche Gene tatsächlich übertragen werden, auf welche Keime die Übertragung erfolgt und wie sich die Resistenz anderweitig ausbreiten kann. Dies sind wichtige Erkenntnisse, die erforderlich sind, um mögliche Risiken besser bewerten zu können.

Die Feststellung dieser Colistin-Resistenz unterstreicht die Notwendigkeit einer Beschränkung des Einsatzes von Antibiotika in der Tierhaltung auf das unbedingt therapeutisch notwendige Maß. Diese Forderung wird vom BfR seit Jahren vertreten.

Auf der Grundlage der neuen Erkenntnisse hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ihre Bewertung von Colistin überprüft und im Juli 2016 einen Bericht veröffentlicht. Auch die EMA empfiehlt in ihrem Bericht, den Einsatz von Colistin auf ein Minimum zu reduzieren.

Wird bei Keimen, die von Tieren auf Menschen übertragen werden können (Zoonoseerreger), häufig eine Resistenz gegen Colistin beobachtet?

Im Rahmen des Zoonosen-Monitorings als Bund-Länder-Programm wird die Colistin-Resistenz bei Zoonoseerregern und natürlichen Bewohnern des Darms vom Tier (kommensalen Keimen) seit dem Jahr 2010 systematisch untersucht. Im Zeitraum 2010 bis 2015 wurden die höchsten Anteile Colistin-resistenter Keime dabei in *E. coli* aus den Lebensmittelketten Putenfleisch (11,7 %) und Hähnchenfleisch (6,0 %) nachgewiesen. Der Anteil von Colistin-resistenten Keimen war in diesem Zeitraum in der Lebensmittelkette Putenfleisch leicht rückläufig. Im Jahr 2020 wiesen 7,5 % der Isolate aus der Putenfleischkette und 6,9 % der Isolate aus der Lebensmittelkette Hähnchenfleisch eine Resistenz gegen Colistin auf. Bei Isolaten aus der Schweinefleischkette und Kalbfleischkette wurde eine Colistin-Resistenz seltener beobachtet. Hier wurde im Jahr 2019 in der Lebensmittelkette Schweinefleisch bei keinem der zufällig ausgewählten Isolate eine Colistin-Resistenz nachgewiesen, in Blinddarmproben von Mastkälbern (0,5 %) und in Rindfleisch (1,4 %) nur vereinzelt. Beim Zuchtgeflügel sowie bei Milchprodukten wurden diese Resistenzgene bisher in Deutschland nicht nachgewiesen. Von den *E. coli*-Isolaten, die sich bei der Resistenztestung als Colistin-resistent erwiesen, trug die Mehrheit der im BfR untersuchten Isolate das übertragbare Gen *mcr-1*.

Weitere Informationen hierzu finden Sie in der wissenschaftlichen Publikation „Nachweis des Colistin-Resistenzgens *mcr-1* in *E. coli* aus Lebensmittelproben in Deutschland, 2010-2015“:

http://www.bfr.bund.de/de/nachweis_des_colistin_resistenzgens_mcr_1_in_e_coli_aus_lebensmittelproben_in_deutschland_2010_2015-198113.html

Colistin-Resistenz wird auch bei Salmonellen beobachtet. Hier ist sie aufgrund der krankmachenden Eigenschaften der Salmonellen für den Menschen von unmittelbarer Relevanz für den gesundheitlichen Verbraucherschutz. Weitere Informationen finden sich in der wissenschaftlichen Publikation von Borowiak et al. (doi: [10.3389/fmicb.2020.00080](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00080)). Auch in anderen Bakterien (z. B. *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.) wurden mittlerweile Resistenzgene dieses Typs nachgewiesen, was ihre Übertragbarkeit auch zwischen Bakterien unterschiedlicher Gattung unterstreicht.

Wie können sich Verbraucherinnen und Verbraucher vor resistenten Keimen in Lebensmitteln schützen?

Vor Keimen, die gegen Antibiotika resistent sind, bieten Hygienemaßnahmen bei Transport, Lagerung und Zubereitung der Speisen Schutz. So sollte beispielsweise rohes Fleisch vor dem Verzehr auch im Kern mindestens zwei Minuten lang auf 70 Grad Celsius erhitzt werden. Beim Umgang mit rohem Fleisch sollte sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Keime nicht durch die Hände oder Gegenstände (z. B. Messer, Schneidbretter) auf andere Lebensmittel übertragen werden.

Das BfR hat das Merkblatt „Verbrauchertipps: Schutz vor Lebensmittelinfektionen im Privathaushalt“ veröffentlicht, in dem die wichtigsten Hygieneregeln für den Umgang mit Lebensmitteln zusammengefasst sind. Die Hygienetipps in diesem Merkblatt gelten gleichermaßen für resistente wie für empfindliche Keime: http://www.bfr.bund.de/cm/350/verbraucher-tipps_schutz_vor_lebensmittelinfektionen_im_privathaushalt.pdf

Dürfen Colistin und andere Antibiotika vorbeugend in der Tierhaltung verwendet werden?

Antibiotika sollten in der Tierhaltung nur in Ausnahmefällen bei Einzeltieren vorbeugend eingesetzt werden. Die Bundestierärztekammer empfiehlt in ihren Leitlinien für die umsichtige Verwendung von antimikrobiellen Mitteln in der Veterinärmedizin, eine Routineprophylaxe zu vermeiden (https://www.bundestieraerztekammer.de/tieraerzte/leitlinien/downloads/Antibiotika-Leitlinien_01-2015.pdf). Ähnliche Vorgaben gibt es auch von der Europäischen Kommission (https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_en.pdf).

Im Rahmen von Bestandsbehandlungen werden häufig noch nicht erkrankte Tiere mitbehandelt, um die weitere Ausbreitung der Erkrankung im Tierbestand zu verhindern. In solchen Fällen gehen die verantwortlichen Tierärztinnen und Tierärzte davon aus, dass diese Tiere bereits Kontakt zu den Erregern hatten. Durch diesen Antibiotikaeinsatz sollen die Ausbreitung der Erkrankung und die aufwändigere Behandlung bereits erkrankter Tiere vermieden werden. Hier wird Colistin wie alle anderen Substanzen eingesetzt.

Gelten für den Einsatz von Colistin in der Human- und Veterinärmedizin besondere Regeln?

Seit dem Jahr 2017 wird Colistin von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den „highest priority critically important antimicrobials“ gezählt. Dies sind Wirkstoffe mit der höchsten Priorität in der Gruppe der besonders wichtigen Antibiotika. Zur Begründung führt die WHO einerseits die steigende Häufigkeit des Einsatzes von Colistin für die Behandlung von schwerwiegenden Infektionen des Menschen vor allem mit *Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa* in verschiedenen Teilen der Welt an. Zudem verweist die WHO auf die Ent-

deckung der übertragbaren Resistenz gegenüber Colistin und die Verbreitung dieser Resistenz über die Lebensmittelkette. Die bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA angesiedelte „Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group“ (AMEG) hat die Polymyxine, darunter auch Colistin, in die Kategorie B („Restrict“) eingestuft. Für diese Antibiotika gilt, dass sie nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden sollen, wenn es keine wirksamen anderen Antibiotika aus den Kategorien C („Caution“) und D („Prudence“) gibt. Substanzen dieser Kategorien sind für die Behandlung des Menschen von geringerer Bedeutung, etwa, weil es noch viele Alternativen zu ihnen für die Behandlung bestimmter Infektionen gibt. Außerdem sollte der Einsatz von Substanzen der Kategorie B möglichst nur auf Grundlage einer vorherigen Resistenzbestimmung des Erregers der zu behandelnden Infektion erfolgen.

Die übertragbare Colistinresistenz kommt in Deutschland bei Bakterien vom Menschen vergleichsweise selten vor. Die Vorgaben für den Einsatz von Colistin beim Menschen haben sich daher bislang nicht geändert. In der Tierhaltung ist der Einsatz von Antibiotika in den letzten Jahren durch Minimierungskonzepte bereits stark zurückgegangen, und für Betriebe mit vergleichsweise hohem Einsatz werden individuelle Maßnahmenpläne zur Reduktion erstellt. Der gezielte Einsatz von Antibiotika entspricht dem „One-Health-Ansatz“, demzufolge Human- und Veterinärmedizin eng zusammenarbeiten sollten, um die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu vermeiden.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema

Presseinformation: Übertragbare Colistin-Resistenz in Keimen von Nutztieren in Deutschland
http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2016/01/uebertragbare_colistin_resistenz_in_keimen_von_nutztieren_in_deutschland-196144.html

Merkblatt: Schutz vor Lebensmittelinfektionen im Privathaushalt
http://www.bfr.bund.de/cm/350/verbrauchertipps_schutz_vor_lebensmittelinfektionen_im_privathaushalt.pdf



„Stellungnahmen-App“ des BfR

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.