

Neue, übertragbare Colistinresistenz in *Escherichia coli* – Aufruf zur Einsendung von Isolaten

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-003

Colistin (auch Polymyxin E genannt) ist ein Peptid-Antibiotikum aus der Klasse der Polymyxine. Die Substanz erlebt seit einigen Jahren eine Renaissance in der Humanmedizin als eine letzte verbliebene Therapieoption, speziell bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, u. a.) oder *Acinetobacter baumannii* und zählt zu den *Critically important antibiotics for human medicine* laut Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO).¹ Angesichts dieser neuen Situation, in der Colistin nunmehr als wichtiges Reserveantibiotikum für den Menschen eingruppiert ist, hat die *European Medicines Agency* (EMA) gemeinsam mit der *European Food Safety Authority* (EFSA) und der Europäischen Kommission eine Stellungnahme zum Einsatz der Substanz beim Tier verfasst.² Darin wird der weitere Einsatz von Colistin in der Veterinärmedizin nicht explizit ausgeschlossen. Die Stellungnahme aus dem Jahr 2013 geht davon aus, dass „...kein horizontal zwischen Bakterien übertragbarer Resistenzmechanismus bekannt ist.“ (u. a. Bericht der EMA, S. 14).² Diese Sachlage hat sich nun angesichts einer aktuellen Publikation in *Lancet Infectious Diseases* geändert.³ In der Veröffentlichung wird eine neue Art einer übertragbaren Colistin-Resistenz beschrieben. Es handelt sich um ein neuartiges Resistenzgen *mcr-1*, welches auf einem 64 kbp großen Plasmid lokalisiert war. Das entsprechende *E. coli*-Isolat stammte von einem Nutztier aus China. *Mcr-1* ist ein Enzym der Gruppe der Phosphoethanolamin-Transferasen, welches Phosphoethanolamin an Lipopolysaccharide anhängt und das Bakterium somit unempfindlich gegenüber Colistin macht. Das Plasmid war in Laborexperimenten mit einer hohen Frequenz auch auf Isolate anderer Spezies (*K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) konjugativ übertragbar, wodurch diese *in vitro* Colistin-unempfindlich wurden. Untersuchungen zur Verbreitung von *mcr-1* in Enterobakterien aus verschiedenen Proben und Provinzen Chinas ergab folgende Verteilung: 78 von 523 (15 %) Fleischproben, 166 von 804 (21 %) Nutztierproben und 16 von 1.322 (1 %) aus klinischen humanen Proben. Dänische Forscher des Statens Serum Institut und der Dänisch-Technischen-Universität (DTU) haben in Genomdaten von 3.000 *E. coli*-Isolaten insgesamt sechs *mcr-1* positive Isolate identifiziert, in denen das Resistenzgen sehr wahrscheinlich auf Plasmiden lokalisiert ist.⁴ Davon stammten fünf aus Fleischproben und eines aus einer Blutstrominfektion eines dänischen Patienten.

Grundsätzlich stellt eine Plasmid-lokalisierte und nachweislich übertragbare Colistin-Resistenz in Enterobakterien (aus Lebensmitteln) ein neues und erhebliches Bedrohungspotenzial dar, weil dadurch die Möglichkeit einer Übertragung der Resistenzeigenschaft auch in humanpathogene Isolate wahrscheinlicher wird (in China bereits 1%). Die Verbreitung in Tierbeständen in China erscheint bereits vergleichsweise hoch. Es liegen bisher nur wenige Informationen vor, inwieweit die beschriebene Resistenzdeterminante *mcr-1* und/oder das Plasmid auch in *E. coli* oder anderen Entero-

bakterien aus anderen Regionen Asiens oder der Welt verbreitet sind. Es gibt erste Hinweise einer Verbreitung auch in Europa und Deutschland.^{4,6} Die prinzipielle Gefahr des Auftretens und der Plasmid-vermittelten Verbreitung einer neuartigen übertragbaren Colistin-Resistenz erfordert eine intensiviertere Überwachung der Resistenzsituation im veterinär- wie auch im humanmedizinischen Bereich, um einen Überblick über die aktuelle Lage in Deutschland zu erhalten.

Wir rufen daher alle interessierten Labore auf, Colistin-resistente humane Isolate an die folgenden Referenzlabore zu schicken: **(1) 4MRGN *E. coli* und *K. pneumoniae* mit Colistin-Resistenz** an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Gram-negative Krankenhauserreger, Bochum; **(2) weitere *E. coli* und *K. pneumoniae* mit Colistin-Resistenz** an die Arbeitsgruppe Dr. Pfeifer, Fachgebiet 13, Robert Koch-Institut (RKI), Bereich Wernigerode, **(3) Colistin-resistente Salmonellen** an das NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger, Fachgebiet 11, RKI, Bereich Wernigerode.

Literatur

1. Link zum WHO Report: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf
2. Link zum EMA Bericht (EMA/755938/2012): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf
3. Liu YY, et al.: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2015 Nov 18. pii: S1473-3099(15)00424-7
4. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agersø Y, Zankari E, Leekitcharoenphon P, Stegger M, Kaas RS, Cavaco LM, Hansen DS, Aarestrup FM, Skov RL: Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill* 2015;20(49):pii=30085. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085>
5. <http://www.wageningenur.nl/en/Expertise-Services/Research-Institutes/Central-Veterinary-Institute/show/New-type-of-colistin-resistance-also-found-in-the-Netherlands.htm>
6. Falgenhauer L, Waezsada S-E, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roessler U, Schwarz S, Werner G, Kreienbrock L, Chakraborty T: Presence of plasmid-encoded colistin resistance mediated by *mcr-1* in extended spectrum beta-lactamase- and carbapenem-producing Gram-negative isolates from animal and human populations in Germany. *The Lancet Infect. Dis.* (2016) [online access 7. Jan 2016]

Adressen

Dr. Martin Kaase/Prof. Dr. Sören Gatermann
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankhauserreger
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstr. 150
44801 Bochum

Fachgebiet 11/NRZ für Salmonellen
(Dr. Erhard Tietze/Prof. Dr. Antje Flieger)
bzw. Fachgebiet 13 (Dr. Yvonne Pfeifer; PD Dr. Guido Werner)
Abt. Infektionskrankheiten
Robert Koch-Institut
Bereich Wernigerode
Burgstr. 37
38855 Wernigerode