



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences

**Colistin-Einsatz in der Nutztierhaltung:
Die Entstehung des Plasmid-vermittelten Antibiotika-
Resistenzgens mcr-1 und seine Folgen für Mensch und Tier**

Bachelorarbeit
im Studiengang Ökotrophologie

Vorgelegt von
Isabel Meier, Matrikel Nummer: [REDACTED]

Hamburg
am 15.08.2017

Betreuende Prüferin: Tierärztin Lisa Walter (HAW Hamburg)
Zweite Prüferin: Prof. Dr. med. vet. Katharina Riehn (HAW Hamburg)

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung.....	1
2 <i>Enterobacteriaceae</i>	2
2.1 <i>Escherichia coli</i>	3
2.2 Salmonellen	4
2.3 Klebsiellen.....	4
3 Die Antibiotika-Gruppe Polymyxine.....	5
3.1 Polymyxine in der Humanmedizin.....	6
3.2 Polymyxine in der Tiermedizin.....	8
4 Antibiotika-Resistenz	9
4.1 Plasmid-vermittelte Colistin-Resistenz.....	10
4.2 Empfindlichkeitsprüfung	10
4.2.1 Agardiffusion.....	11
4.2.2 Bouillonverdünnung	11
4.3 Grenzwerte.....	13
4.3.1 Klinischer Grenzwert (Clinical Breakpoint)	13
4.3.2 Epidemiologischer Cut-off-Wert (ECOFF)	14
5 Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, Monitoring und Resistenzstrategien in Deutschland ..	15
5.1 Arzneimittelgesetz (AMG): 16. AMG-Novelle	15
5.2 DIMDI-Arzneimittelverordnung	16
5.3 Infektionsschutzgesetz (IfSG): § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG	16
5.4 S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	17
5.5 Leitlinie der Bundestierärztekammer (BTK)	18
5.6 Monitoring: GERMAP	18
5.7 Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie – DART 2020	19
6 Methodik - systematische Literaturrecherche	20
7 Ergebnisse der Literaturrecherche	23
7.1 Inhaltliche Ergebnisse	23
7.2 Qualitative Bewertung der Studien	38
8 Diskussion	38
8.1 Diskussion der Methode	38
8.2 Diskussion der Literatur.....	39
8.3 Diskussion der Ergebnisse	40

9 Fazit.....	45
Kurzfassung.....	49
Abstract	50
Literaturverzeichnis.....	51
Anhang	57
Eidesstattliche Erklärung	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Chemische Struktur von Polymyxin B und Colistin.	5
Abbildung 2 Verkauf von Polymyxinen in der EU/EWR in den Jahren 2011 bis 2014.....	8
Abbildung 3 Resistenzwerb durch Konjugation	10
Abbildung 4 Agardiffusion mit erkennbaren Hemmhöfen	11
Abbildung 5 MHK- und MBK-Bestimmung mit der Bouillonverdünnungsmethode.....	12
Abbildung 6 Auftreten von Colistin-Resistenz und mcr-1 bei E. coli Isolaten chinesischer Hühner zwischen den Jahren 1970-2014	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Trends beim Konsum von Polymyxinen im Krankenhaussektor in den Ländern der EU/EWR in DDD.....	7
Tabelle 2 Definierte Keywords und Treffer der Suchmaschinen PubMed und ScienceDirect.....	22
Tabelle 3 Ergebnisse der Studie Allenberger et al. (2016)	24
Tabelle 4 Ergebnisse der Studie Bi et al. (2016)	25
Tabelle 5 Ergebnisse der Studie Castanheira et al. (2016)	26
Tabelle 6 Ergebnisse der Studie El Garch et al. (2017).....	27
Tabelle 7 Ergebnisse der Studie Grami et al. (2016).....	28
Tabelle 8 Ergebnisse der Studie Liu et al. (2016).....	29
Tabelle 9 Ergebnisse der Studie Prim et al. (2016)	31
Tabelle 10 Ergebnisse der Studie Shen et al. (2016)	32
Tabelle 11 Ergebnisse der Studie Sonnevend et al. (2016)	33
Tabelle 12 Ergebnisse der Studie Torpdahl et al. (2016)	35
Tabelle 13 Ergebnisse der Studie Unger et al. (2016).....	36
Tabelle 14 Ergebnisse der Studie Zurfuh et al. (2016)	37

Abkürzungsverzeichnis

ABS	AntiBiotic Stewardship
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BTK	Bundestierärztekammer
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	Defined Daily Dose
DGI	Deutschen Gesellschaft für Infektiologie
d. h.	das heißt
DIMDI-AMV	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information -Arzneimittelverordnung
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Leibniz-Institut)
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
ECOFF	Epidemiologischer Cut-off-Wert
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EMA	European Medicines Agency
ESBL	extended-spectrum-betalaktamasen
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EU	Europäische Union
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum

IfSG	Infektionsschutzgesetz
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
l	Liter
MBK	minimale bakterizide Konzentration
MeSH-Terms	Medical-Subject-Headings-Terms
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
NAC	nationale Antibiotika-Komitees
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NRZ	Nationale Referenzzentren
PCU	population correction unit
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
<i>R. ornithinolytica</i>	<i>Raoultella ornithinolytica</i>
u. a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Epidemisch auftretende bakterielle Infektionskrankheiten wie beispielsweise die Pest, Diphtherie oder Cholera waren eine lange Zeit gefürchtet. Sie haben zahlreiche Menschenleben gefordert, da keine wirksamen Medikamente vorhanden waren. Mit der Entdeckung des Penicillins im Jahre 1928 durch Alexander Flemming wurde es möglich erste bakterielle Infektionen erfolgreich zu behandeln (Fleming, 1945, S. 84). Ab diesem Zeitpunkt bedeutete eine schwere bakterielle Infektion für den Patienten nicht mehr zwangsläufig den Tod. Der Siegeszug der Antibiotika begann und es wurden immer mehr von ihnen erforscht und entwickelt.

Der zeitweise stark ansteigende Einsatz von Antibiotika führte zu einem erhöhten Selektionsdruck, sodass resistente Keime einen evolutionären Vorteil besaßen und sich immer mehr ausbreiteten. Insbesondere multiresistente Keime stellen eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar. Seit den 1960er Jahren verursachen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA) zahlreiche Infektionen. Die ersten MRSA-Stämme traten noch während der klinischen Erprobung des Antibiotikums Methicillin in England auf (BMG, 2017). Anlässlich der Vorstellung des ersten Berichts der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezüglich antimikrobieller Resistenz im Jahr 2014 in Genf, wies Dr. Keiji Fukuda (stellvertretender Generaldirektor für Gesundheitssicherheit der WHO von 2010-2015) darauf hin, dass ohne eine entsprechende Intervention und Koordination, eine postantibiotische Ära eintreten wird. Dann können gewöhnliche Infektionen und kleine Verletzungen aufgrund eines Mangels an wirksamen Antibiotika einen letalen Krankheitsverlauf bedeuten (WHO, 2014). Die WHO schätzt, dass bereits heute jedes Jahr allein in der Europäischen Union 25.000 Menschen an schweren Infektionen mit resistenten Bakterien, die in einer Gesundheitseinrichtung erworben wurden, sterben (WHO, 2017).

Ein Beispiel für die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen ist die im Jahr 2015 entdeckte Plasmid-vermittelte Resistenz gegenüber Polymyxine, insbesondere Colistin. Die starke Zunahme der Colistin-Resistenzen wurde bei Routineuntersuchungen von Schlachttieren in China detektiert. Identifiziert wurde das Resistenzgen namens *mcr-1* eines *Escherichia coli* (*E. coli*) Stamm, der aus einem Schweine-Schlachtkörper isoliert wurde. Besonders kritisch ist, dass bisher noch keine Plasmid-vermittelte Resistenz gegen die Gruppe der Polymyxine bekannt war. Zudem galt Colistin als eines der wenigen verbliebenen Antibiotika, das gegen Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) eine gute Wirksamkeit aufwies. Liu et al. (2016), die Entdecker des Resistenzgens *mcr-1*, lie-

fern in ihrer Studie Hinweise, dass der hohe Einsatz von Antibiotika bei Nutztieren verantwortlich für die Entstehung dieses Resistenzgens sein kann.

In der vorliegenden Bachelorarbeit wird im Rahmen einer Literaturrecherche ein Überblick zum aktuellen Wissensstand des Resistenzgens *mcr-1* erarbeitet. Hierbei sollen insbesondere folgende Hypothesen untersucht werden:

H1: Die Entstehung des Antibiotika-Resistenzgens mcr-1 ist auf unsachgemäßen Gebrauch des Antibiotikums Colistin bei Nutztieren zurückzuführen.

H2: Das Antibiotika-Resistenzgen mcr-1 gelangt über die Lebensmittelkette bis zum Endverbraucher Mensch.

H3: Das Antibiotika-Resistenzgen mcr-1 ist weltweit verbreitet.

H4: Das Antibiotika-Resistenzgen mcr-1 stellt eine gesundheitliche Bedrohung für Mensch und Tier dar.

Nach einem kurzen Überblick über die Infektionserreger (*Enterobacteriaceae*), die häufig im Zusammenhang mit dem *mcr-1* Gen auftauchen, folgt im dritten Kapitel eine Einführung in die Wirkungsweise und den Einsatz der Antibiotika-Gruppe der Polymyxine. Im vierten Kapitel wird auf die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen, Möglichkeiten der Empfindlichkeitsprüfungen und Grenzwerte eingegangen. Anschließend werden im fünften Kapitel deutsche Gesetze, Verordnungen, Richtlinien und Resistenz-Monitoring Konzepte in Bezug auf Antibiotika, sowie die Resistenzstrategie DART 2020 vorgestellt. In Kapitel sechs werden das methodische Vorgehen und die Durchführung der Literaturrecherche dargelegt. Im siebten Kapitel erfolgt die Präsentation der Ergebnisse der Literaturrecherche, die im achten Kapitel diskutiert werden. Abschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse in einem Fazit zusammenfasst und auf mögliche Handlungsoptionen eingegangen.

2 *Enterobacteriaceae*

Die Familie der *Enterobacteriaceae* setzt sich aus zahlreichen Gattungen gramnegativer, sporenloser, stäbchenförmiger Bakterien zusammen. Viele Gattungen können sich durch eine peritriche Begeißelung bewegen, andere sind unbeweglich. *Enterobacteriaceae* erreichen einen Durchmesser von 0,5-1,5 µm und eine Länge von 2-4 µm. Die Einteilung in verschiedene Gattungen erfolgt aufgrund unterschiedlicher biochemischer Eigenschaften und Antigenstrukturen. *Enterobacteriaceae* werden in obligat pathogene Gattungen (z. B.

Salmonella, *Shigella*) und fakultativ pathogene Gattungen (z. B. *Escherichia*, *Klebsiella*) eingeteilt (Krämer, 2011, S. 36). *Enterobacteriaceae* sind fakultativ anaerob. Sie können sich sowohl unter aeroben als auch unter anaeroben Bedingungen vermehren (Suerbaum et al., 2016, S. 227). *Enterobacteriaceae* sind ubiquitär vorhanden und kommen im Wasser, auf Pflanzen, im Erdboden und in der intestinalen Mikrobiota von Mensch und Tier vor (Krämer, 2011, S. 36). *Enterobacteriaceae* können sowohl intestinale, als auch extraintestinale Infektionen hervorrufen (Kayser, Böttger, 2014, S. 307). Da die Gattungen *E. coli*, Salmonellen und Klebsiellen in der vorliegenden Bachelorarbeit von den *Enterobacteriaceae* die größte Rolle spielen, werden diese im Folgenden eingehender beschrieben.

2.1 *Escherichia coli*

E. coli umfasst apathogene, fakultativ pathogene und obligat pathogene Stämme. Die apathogenen und fakultativ pathogenen Stämme sind Bestandteile der physiologischen Darmflora von endothermen Tieren und dienen aus diesem Grund auch als Indikatorkeim für fäkale Verunreinigungen von Trinkwasser und Lebensmitteln. Gelangen fakultativ pathogene Stämme aus dem Darm in andere Körperregionen, können sie Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Peritonitis, Appendizitis, Cholezystitis, Cholangitis und Sepsis sowie bei Säuglingen Meningitis hervorrufen. Obligat pathogene Stämme verursachen leichte bis schwere Durchfallerkrankungen. Entsprechend ihrer Epidemiologie, Klinik und Ausstattung mit Virulenzfaktoren werden sie in fünf Pathotypen unterteilt: enteropathogene (EPEC), enteroaggregative (EAEC), enteroinvasive (EIEC), enterotoxinogene (ETEC) und enterohämorrhagische (EHEC). Die obligat pathogenen Stämme gehören nicht zur physiologischen Darmflora des Menschen. Sie sind weltweit verbreitet, wobei EPEC und ETEC vorwiegend in Entwicklungsländern vorkommen. EPEC lösen Darminfektionen aus, die vor allem Früh- und Neugeborene sowie Säuglinge betreffen. ETEC verursacht wässrige Durchfälle im Kleinkindalter und bei Touristen (Reisediarrhö) in südlichen Ländern. EAEC führt zu einer wässrigen und gelegentlich blutigen, persistierenden Enteritis. EIEC zeigt ein ruhrähnliches Krankheitsbild. Je nach Schweregrad der Erkrankung verursacht EHEC wässrige oder blutige Durchfälle (hämorrhagische Colitis). Als zusätzliche Komplikation kann das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) in Verbindung mit einer hämolytischen Anämie, einer Thrombozytopenie und letztlich einem Nierenversagen auftreten. Mit Ausnahme von EHEC ist der Mensch das Hauptreservoir. Das Hauptreservoir von EHEC bilden Rinder und andere Wiederkäuer. Die Übertragung von obligat pathogenen Stämmen erfolgt über Schmierinfektionen und kontaminierte Lebensmittel. Eine Übertragung von EHEC ist auch direkt möglich (Suerbaum et al., 2016, S. 228-237).

2.2 Salmonellen

Salmonellen sind obligat pathogen und werden nach klinischen Gesichtspunkten in die Gruppe der Enteritis-Salmonellen (2500 Serovare, z. B. *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*) und in die typhösen Salmonellen (*S. Typhi* und *S. Paratyphi* A, B und C) unterteilt (Krämer, 2011, S. 37). Enteritis-Salmonellen verursachen lokale, selbstlimitierende Infektionen des Darms und gehören zu den häufigsten Durchfallerregern. Bei Abwehrgeschwächten können sie darüber hinaus systemische Infektionen auslösen. Enteritis-Salmonellen zählen zu den zoonotischen Erregern und sind weltweit verbreitet. Wildtiere, Nutz- und Haustiere sowie Amphibien und Reptilien kommen als tierische Wirte infrage. Infektionsquellen sind mit tierischen Ausscheidungen kontaminierte Lebensmittel oder ein direkter Tierkontakt (selten). Die Ausbreitung von Enteritis-Salmonellen wird durch Massentierhaltung und einer mangelnden Hygiene bei der Lebensmittelverarbeitung (z. B. Gemeinschaftsverpflegung, lebensmittelproduzierende Unternehmen, privater Haushalt) begünstigt. Bestimmte typhöse Salmonellen tragen, neben den bei allen Salmonellen vorkommenden O- und H-Antigenen, das Kapselantigen Vi (Vi: ursprünglich von Virulenz). Aufgrund dieses Antigens lösen typhöse Salmonellen beim Menschen zyklische Allgemeininfektionen aus. Tiere stellen kein Erregerreservoir dar. Die Übertragung von typhösen Salmonellen erfolgt durch fäkal kontaminierte Nahrungsmittel oder kontaminiertes Trinkwasser. Die Ausscheidung erfolgt über den Stuhl und Urin. Bis zu 5% der unbehandelten Patienten mit Typhus scheiden auch noch länger als ein Jahr nach der Erkrankung Salmonellen aus und werden Dauerausscheider genannt. 2-5% der Patienten scheiden ihr Leben lang Erreger aus, ohne gesundheitlich beeinträchtigt zu sein und stellen damit eine stetige Infektionsquelle dar (Suerbaum et al., 2016, S. 239-246).

2.3 Klebsiellen

Klebsiellen kommen auf Pflanzen, im Wasser und in der Erde vor. Bei 30% der gesunden Bevölkerung (häufig bei Krankenhauspersonal) sind sie im Darm oder im oberen Respirationstrakt vorzufinden. Als Krankheitserreger beim Menschen sind die drei *K. pneumoniae*-Subspezies *pneumoniae*, *ozaenae* und *rhinoscleromatis* bedeutend. Diese weisen ein geringes pathogenes Potential auf, verursachen jedoch Infektionen und Erkrankungen bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem (z. B. Menschen mit Alkoholabhängigkeit) oder als Hospitalismuserreger (z. B. bei Patienten auf der Intensivstation). Klebsiellen treten in der Humanmedizin als Erreger nosokomialer Infektionen wie Wund- und Harnwegsinfekten, Pneumonien und Sepsen in Erscheinung. Eine nosokomiale Infektion ist eine Infektion, die im Zuge eines Aufenthalts oder einer Behandlung in einem Kranken-

haus, einer Pflegeeinrichtung oder auch in ambulanten Praxen von Patientinnen und Patienten erworben wird. Die Übertragung erfolgt über direkten oder indirekten Kontakt mit kontaminierten Personen, Gegenständen oder über pflanzliche Lebensmittel (Suerbaum et al., 2016, S. 238).

3 Die Antibiotika-Gruppe Polymyxine

Antibiotika sind Substanzen, die von Mikroorganismen (z. B. Penicilline) auf natürlichem Weg produziert oder synthetisch bzw. halbsynthetisch hergestellt werden. Antibakteriell wirkende Substanzen können die Vermehrung von Bakterien bakteriostatisch oder bakterizid hemmen. Bakteriostatische Antibiotika wirken reversibel, indem sie das Keimwachstum unterdrücken. Das Immunsystem des Patienten muss aktiv werden, um die Bakterienzahl zu reduzieren. Wird das Antibiotikum abgesetzt, können sich die Bakterien wieder vermehren. Bakterizide Antibiotika wirken irreversibel, d. h. sie töten die Bakterien ab (Freissmuth, 2016, S. 687-690). Antimikrobielle Substanzen lassen sich aufgrund ihrer Wirkmechanismen und Angriffsorte in fünf Gruppen einteilen: Störung der Zellwandbiosynthese, der Proteinbiosynthese, der Nukleinsäuresynthese, der Synthese essenzieller Metaboliten und Schädigung der Zytoplasmamembran. Abhängig von der Bandbreite der Erreger, die durch ein bestimmtes Antibiotikum gehemmt werden können, grenzt man

Breitspektrum- von Schmalspektrum-Antibiotika ab (Fille, Ziesing, 2016, S. 709-711). Breitspektrum-Antibiotika werden eingesetzt, wenn mehr als ein bestimmter Erreger an der Infektion beteiligt sind. Schmalspektrum-Antibiotika werden zur gezielten Behandlung eines bekannten Erregers genutzt. Nach Möglichkeit sollte vor Beginn einer Antibiotika-Therapie der Erreger durch eine mikrobiologische Diagnostik identifiziert und ein Antibiogramm durchgeführt werden (BTK, 2015). Soweit es den Therapieerfolg nicht beeinträchtigt, ist die Gabe von Schmalspektrum-Antibiotika zu bevorzugen, um die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen zu minimieren (Fille, Ziesing, 2016, S. 709-711).

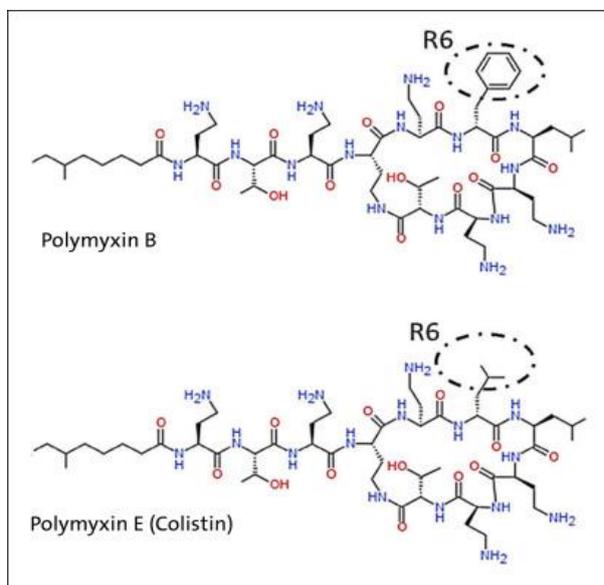


Abbildung 1 Chemische Struktur von Polymyxin B und Colistin. Der Unterschied in der einzelnen Aminosäure an Position 6 wird jeweils mit punktierten Kreisen hervorgehoben (Jerke et al., 2016)

Bei der Gruppe der Polymyxine handelt es sich um basische zyklische Polypeptide. Sie besteht aus Polymyxin B und Polymyxin E, welches auch unter dem Namen Colistin bekannt ist (Höck, Fille, 2016, S. 769). Colistin unterscheidet sich von Polymyxin B nur in einer Aminosäure an der Position 6 (D-Leucin bei Colistin, Phenylalanin bei Polymyxin B) und weisen den gleichen Wirkmechanismus auf. Als Breitspektrum-Antibiotika wirken sie bakterizid gegen gramnegative Bakterien, indem sie die Zytoplasmamembran zerstören. Polymyxine werden natürlich durch *Bacillus polymyxa* produziert (Gales et al., 2011). Polymyxine werden sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt. Folgend wird näher auf die Anwendung und den Verbrauch eingegangen.

3.1 Polymyxine in der Humanmedizin

Polymyxine sind indiziert bei bakteriellen Entzündungen der Bindehaut des Auges oder Infektionen des äußeren Ohres und des Gehörganges. Die Polymyxin-Gabe erfolgt lokal, in Form von Salben oder Tropfen. Die lokale Anwendung kann als Nebenwirkung zu einer Kontaktdermatitis führen. Inhalativ werden Polymyxine im Rahmen der Therapie von Atemwegsinfektionen bei Patienten mit Mukoviszidose oder Pneumonie verwendet. Bei Inhalation kann als Komplikation eine Histaminfreisetzung und Bronchospasmus auftreten (Höck, Fille, 2016, S. 770). Aufgrund nephro- und neurotoxischer Nebenwirkungen wurden Polymyxine bis vor kurzem nur sehr eingeschränkt für die parenterale Behandlung von Menschen eingesetzt (Falagas et al., 2005). In den letzten fünf Jahren sind die Polymyxine aufgrund zwei weiterer Indikationen wieder stärker in das Interesse der Humanmedizin gerückt. Zum einen werden sie für die Infektionsprophylaxe (selektive Darmdekontamination) und zum anderen für die Behandlung bei Infektionen mit MRGN verwendet. Colistin hat sich als eine der letzten therapeutischen Optionen zur Behandlung von Infektionen mit MRGN, vor allem bei Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, entwickelt und gilt aus diesem Grund als Reserve-Antibiotikum. In Kliniken wird Colistin zunehmend bei Patienten mit einer nosokomialen Infektion aufgrund Carbapenem-resistenten gramnegativen Bakterien, wie beispielsweise einer Bakteriämie oder ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP), angewendet (Petrosillo et al., 2013).

Die Trends im Verbrauch von Polymyxinen (hauptsächlich Colistin) für den systemischen Einsatz im Krankenhaussektor in den Ländern der Europäischen Union (EU)/des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) für den Zeitraum 2011-2015 sind in Tabelle 1 dargestellt. Der Konsum wird ausgedrückt in der Defined Daily Dose (DDD). Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Einnahmedosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Der EU/EWR-Mittelwert von Polymyxinen hat sich in der Zeit 2011-2015 nicht wesentlich verändert. Im Jahr 2015 lag der Verbrauch von Polymyxinen bei 0,015

DDD pro 1 000 Einwohner am Tag. In den Ländern Bulgarien, Dänemark, Griechenland, Italien, Ungarn, Malta, Norwegen und Rumänien kann ein deutlicher Anstieg des Verbrauchs beobachtet werden. Keines der Länder, die für alle Jahre (2011-2015) vergleichbare Daten meldeten, zeigt einen signifikanten Rückgang. In Deutschland wurde kein Verbrauch von Polymyxinen für den systemischen Einsatz im Krankenhaussektor gemeldet. Die dargestellten Verbrauchsdaten wurden durch das European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) erhoben (ECDC, 2016).

Tabelle 1 Trends beim Konsum von Polymyxinen im Krankenhaussektor in den Ländern der EU/EWR in DDD (ECDC, 2016)

Country	2011	2012	2013	2014	2015	Trends in consumption of polymyxins, 2011–2015	Average annual change 2011–2015	Statistically significant trend
Finland (b)	0	0	0	0	0		<0.001	
Lithuania (a)		0	0	0	0			N/A
Latvia	0	0.003	0.002	0.001	<0.001		<0.001	
Norway	0.0004	0.0006	0.0006	0.0006	0.0007		<0.001	>
Sweden	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001		<0.001	
Netherlands	0.003	0.002	0.003	0.002	0.003		<0.001	
Estonia	<0.001	0.002	0	0.002	0.003		0.001	
Bulgaria	0	0	0	0.002	0.004		0.001	>
Luxembourg	0.005	0.005	0.006	0.003	0.005		<0.001	
Denmark	0.002	0.002	0.001	0.003	0.005		0.001	>
Slovenia	0.002	0.003	0.003	0.005	0.005		0.001	
United Kingdom (a)			0.005	0.006	0.006			N/A
Belgium	0.009	0.006	0.008	0.008	0.007		<0.001	
France	0.008	0.008	0.008	0.008	0.007		<0.001	
Ireland	0.014	0.015	0.015	0.013	0.008		-0.001	
Hungary	0.004	0.005	0.006	0.007	0.008		0.001	>
EU/EEA	0.011	0.014	0.012	0.012	0.015		<0.001	
Croatia	0.010	0.029	0.003	0.019	0.018		0.001	
Malta	0.004	0.002	0.006	0.011	0.020		0.004	>
Poland (a)				0.001	0.020			N/A
Portugal (c)	0.018	0.019	0.020	0.019	0.022		0.001	
Cyprus	0.014*	0.013*	0.023*	0.023*	0.023*		0.003	
Slovakia (a)		0.020	0.023	0.025	0.024			N/A
Italy	0.011	0.019	0.023	0.025	0.027		0.004	>
Romania	0.019*	0.020*	0.026*	0.027*	0.034*		0.004	>
Greece	0.078	0.085	0.084	0.095	0.095		0.004	>

The numbers for the EU/EEA refer to the corresponding population-weighted mean consumption.

* Total care data, including consumption in the community. Data from Cyprus and Romania were not used to calculate the EU/EEA population-weighted average.

(a) These countries did not report data for all years during the period 2011–2015.

(b) Finland: data include consumption in remote primary healthcare centres and nursing homes.

(c) Portugal: data relate to public hospitals only.

> significantly increasing trend

N/A.= not applicable; linear regression was not applied due to missing data, changes in the type of data or changes of sector for which data were reported (community versus total care data) between 2011 and 2015.

3.2 Polymyxine in der Tiermedizin

Polymyxine werden seit den 1950er Jahren in der EU/EWR in der Veterinärmedizin verwendet (Koyama et al., 1950). Im Jahr 2014 wurde in der EU/EWR kein Polymyxin B, sondern ausschließlich Colistin verkauft. Die Hauptindikation für Colistin in der Veterinärmedizin ist eine Infektion des Gastrointestinaltraktes, die durch *E. coli* oder *Salmonella* spp. verursacht wird. Oft wird Colistin zur reinen Prävention von Krankheiten als Gruppenbehandlung eingesetzt. Colistin findet hauptsächlich bei Schweinen, Geflügel, Rindern, Schafen, Ziegen und Kaninchen Anwendung. Typischerweise wird Colistin oral in Futtermitteln, im Trinkwasser oder durch eine Milchaustauschdiät verabreicht. Weitere Möglichkeiten sind die parenterale oder intramammäre (durch den Zitzenkanal in die Milchdrüse) Gabe. Im Jahr 2014 war Colistin mit 6,6% das Fünfte, meistverkaufte Antibiotikum in der EU/EWR. Abbildung 2 zeigt den Verkauf von Polymyxinen in den Jahren 2011 bis 2014. Die Wirkstoffmenge wird auf die Nutztierpopulation des jeweiligen Landes bezogen und in mg/PCU angegeben. PCU steht für population correction unit und ist eine Maßeinheit, die aus der geschätzten Gesamtbiomasse von Nutztieren zum Zeitpunkt der Behandlung mit Antibiotika, errechnet wird. Dabei steht 1 PCU für 1 kg Tier (EMA, 2016).

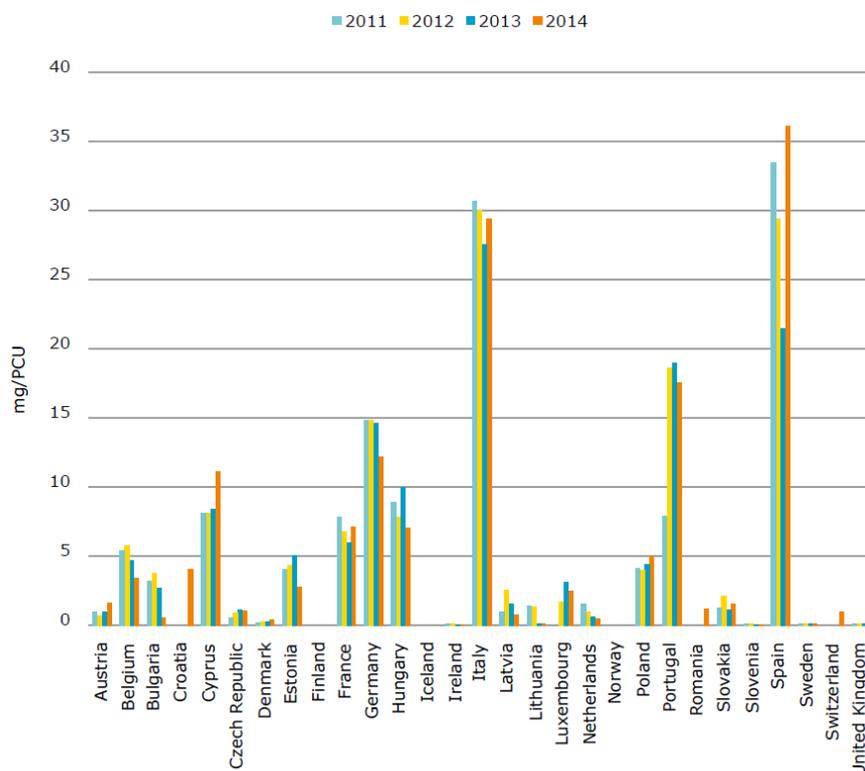


Abbildung 2 Verkauf von Polymyxinen in der EU/EWR in den Jahren 2011 bis 2014 (EMA, 2016)

Spanien, Italien und Portugal kauften im Ländervergleich am meisten Polymyxine für die Veterinärmedizin ein. An vierter Stelle folgt Deutschland. Kein Polymyxin erwarben die Länder Finnland, Island und Norwegen.

4 Antibiotika-Resistenz

Antibiotika-Resistenzen stellen ein natürliches, biologisches Phänomen dar, welches auf der bakteriellen Fähigkeit beruht Abwehrmechanismen gegen Antibiotika zu entwickeln (WHO, 2011). Zu unterscheiden sind die natürliche (primäre) Resistenz und die erworbene (sekundäre) Resistenz. Die natürliche Resistenz resultiert aus einer stets vorhandenen genetischen Unempfindlichkeit der Bakterien gegenüber dem Antibiotikum. Beispielsweise fehlt die für den Angriff des Antibiotikums erforderliche Zielstruktur bei der Bakterienart (Ziesing, Fille, 2016, S.713). Die natürliche Resistenz wird über den vertikalen Gentransfer, durch Fortpflanzung, von den Elternbakterien auf die Nachkommen übertragen und bleibt dadurch innerhalb der gleichen Art (Fritsche, 2016, S. 180). Die erworbene Resistenz entsteht durch Mutation oder durch die Übertragung von Resistenzgenen. Mit einer Häufigkeit von 10^{-6} bis 10^{-8} kommen spontane Chromosomenmutationen in einer Bakterienpopulation vor, die durch Punktmutation, Inversion, Duplikation, Insertation, Deletion oder Translokation Resistenzen an die nächste Bakteriengeneration weitergeben können. Neben der Weitergabe von Resistenzgenen führt die Chromosomenmutation häufig zu einer bakteriellen Stoffwechselstörung, wodurch die Vermehrung eingeschränkt ist und Resistenzen bei einem sinkenden Selektionsdruck durch Antibiotikum wieder verschwinden können. Die Übertragung von Resistenzen ist auch durch die Aufnahme von DNA in das Bakterium möglich und erfolgt über die Transformation, die Transduktion oder die Konjugation (Ziesing, Fille, 2016, S.713). Bei der Transformation nimmt das Bakterium freie DNA aus der Umgebung auf. Bei der Transduktion übertragen Phagen die DNA und die Konjugation erfolgt über Plasmide. Diese Arten von Genweitergabe werden als horizontaler Gentransfer bezeichnet und finden auch zwischen verschiedenen Bakterienarten statt. Die neu erworbene DNA kann das Bakterium durch Rekombination in ihr eigenes Chromosom integrieren. Durch Mutationen und dem horizontalen Gentransfer wird der Genpool einer Bakterienpopulation stark vergrößert (Fritsche, 2016, S. 204). *Enterobacteriaceae* gelten als multiresistent (MRGN-Erreger) wenn sie mindestens gegen drei Antibiotikaklassen eine Resistenz aufweisen (Mattner, 2016, S. 51).

4.1 Plasmid-vermittelte Colistin-Resistenz

Bislang sind Wissenschaftler davon ausgegangen, dass die Resistenz gegen Colistin nicht übertragbar, sondern ausschließlich fest im Chromosom einzelner Bakterien verankert ist (BfR, 2016). Die erworbene Resistenz gegen Colistin durch Chromosomenmutationen ist bei Bakterien seit längerer Zeit bekannt (Olaitan et al., 2014). Das im Jahr 2015 neu entdeckte Resistenzgen *mcr-1* kann über Plasmide leicht zwischen Bakterien, auch

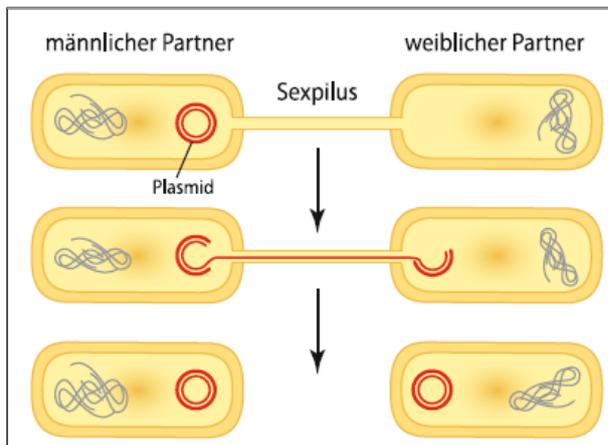


Abbildung 3 Resistenzwerb durch Konjugation (Ziesing, Fille, 2016, S.713)

verschiedener Arten, übertragen werden (Liu et. al, 2016). Plasmide sind ringförmige Träger von Erbinformation in Bakterien. Die Übertragung erfolgt durch die bereits in Kapitel 4 genannte Konjugation, welche folgend näher beschrieben und in Abbildung 3 dargestellt ist. Die Übertragung von Genmaterial erfolgt von einer Donorzelle auf eine Rezipientenzelle. Es handelt sich um einen parasexuellen Vorgang, bei dem das Erbmaterial nur in

eine Richtung wandert. Aus diesem Grund werden die Zellen auch in "männlich" und "weiblich" eingeteilt. Der Konjugationsprozess geht von der Donorzelle aus, indem diese einen Sexpilus ausbildet, der sich an die Rezipientenzelle anheftet. Die Zellen nähern sich an und es erfolgt die Ausbildung einer Konjugationsbrücke, über die ein DNA-Strang des Plasmids übertragen wird. Ist die Übertragung abgeschlossen, trennen sich die Zellen wieder voneinander. Beide Zellen sind nun im Besitz eines Plasmids mit all seinen Eigenschaften (Fritsche, 2016, S. 180-182).

4.2 Empfindlichkeitsprüfung

Um eine bakterielle Infektion erfolgreich therapieren zu können, muss die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber dem Antibiotikum bekannt sein. Die Empfindlichkeit eines Antibiotikums wird durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) beschrieben. Zusätzlich kann die minimale bakterizide Konzentration (MBK) bestimmt werden. Die MHK ist die Konzentration, die eine weitere Vermehrung des Erregers verhindert. Die MBK ist die Konzentration die benötigt wird, um den Erreger abzutöten. Die Empfindlichkeitsprüfung erfolgt ausschließlich an Reinkulturen des Erregers. Hierfür findet eine primäre Anzucht mit anschließender Isolierung des Bakteriums statt. Klassische Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung ist die Bouillonverdünnung und die Agardiffusion (Ziesing et al., 2016, S. 145).

4.2.1 Agardiffusion

Die Antibiotika-Testung mittels Agardiffusion ist ein Verfahren zur Erstellung eines Antiogramms. Hierfür wird der zu testende Infektionserreger flächig auf ein festes Kulturmedium (Agar) aufgetragen. Anschließend werden Filterpapierplättchen mit verschiedenen Mengen des zu testenden Antibiotikums getränkt und auf das Medium aufgelegt. Nach der Inkubation lassen sich je nach Empfindlichkeit wachstumsfreie Zonen (Hemmhof) um die Testplättchen erkennen (Abbildung 4).

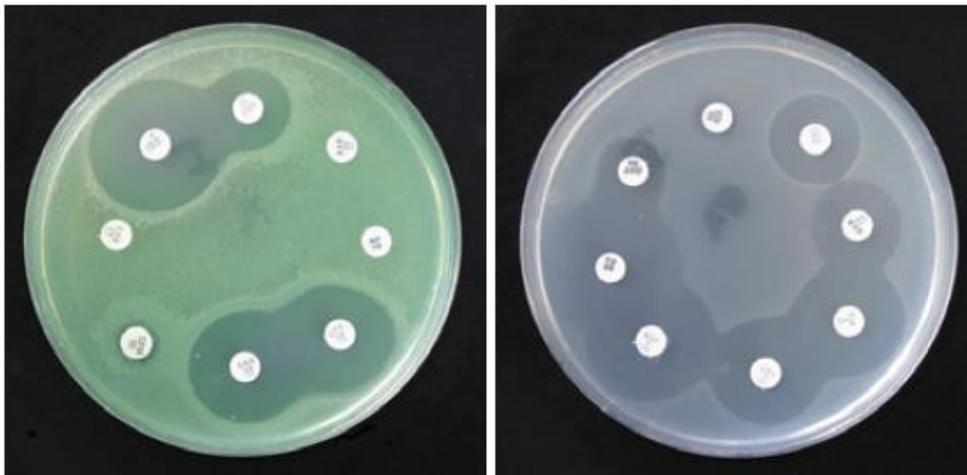


Abbildung 4 Agardiffusion mit erkennbaren Hemmhöfen (Ziesing et al., 2016, S. 146)

Die Konzentration im Randbereich des Hemmhofes entspricht der minimalen Hemmkonzentration des Antibiotikums. Der Hemmhofdurchmesser korreliert mit der MHK (Ziesing et al., 2016, S. 146).

4.2.2 Bouillonverdünnung

Um eine Bouillonverdünnung durchzuführen, wird eine geometrische Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Antibiotikums hergestellt. Jede Verdünnungsstufe wird mit der identischen Erregermenge beimpft und anschließend bebrütet. Um einen Vergleich und eine Bewertung zu ermöglichen, wird zusätzlich ein Medium ohne Antibiotikum beimpft. Findet im Medium ein Erregerwachstum statt, ist das Medium optisch als trüb zu erkennen. Bleibt das Medium klar, wird der Erreger in seinem Wachstum gehemmt. Die minimale Hemmkonzentration ist die niedrigste Konzentration des Antibiotikums, die zur Wachstumshemmung führt. Soll zusätzlich die minimale bakterizide Konzentration ermittelt werden, wird ausgehend von der Bouillonverdünnung ein Teil der Proben der nichtgetrübten Testansätze auf antibiotikafreie Nährmedien überimpft. Findet kein Wachstum auf dem Medium statt, wirkt die getestete Antibiotika-Konzentration bakterizid. Die niedrigste

Konzentration ohne Wachstum ist die MBK. Der Ablauf der Bouillonverdünnungsmethode mit anschließender MBK-Bestimmung ist in der Abbildung 5 dargestellt. Eine automatisierte Variante der Empfindlichkeitsprüfung ist beispielsweise die Mikrodilution mit Mikrotiterplatten. Die Prüfung erfolgt maschinell, ist EDV-gestützt und liefert deutlich schneller Ergebnisse (Ziesing et al., 2016, S. 145).

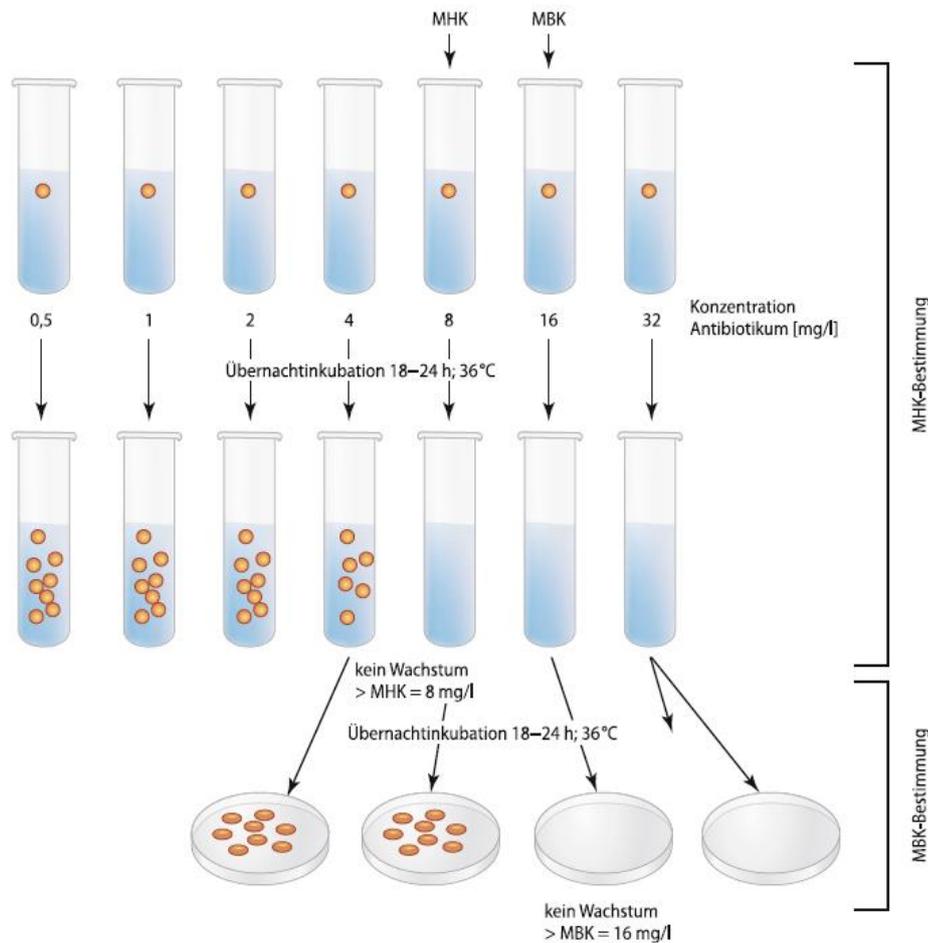


Abbildung 5 MHK- und MBK-Bestimmung mit der Bouillonverdünnungsmethode (Ziesing et al., 2016, S. 146)

4.3 Grenzwerte

Grenzwerte zur Beurteilung der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung werden unter anderem vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) und dem Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) herausgegeben. EUCAST ist eine Kommission, die von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), dem European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC) und nationalen Antibiotika-Komitees (NAC) getragen wird. EUCAST erarbeitet Grenzwerte und beschäftigt sich zusätzlich mit technischen Aspekten der phänotypischen in-vitro Empfindlichkeitsprüfung. Zudem ist EUCAST enger Kooperationspartner der European Medicines Agency (EMA) und der ECDC. Die Richtlinien von EUCAST basieren auf den von der EMA zugelassenen Indikationen der Antibiotika-Therapie und den in Europa üblichen Dosierungen (EUCAST, 2016). Das CLSI ist eine amerikanische Non-Profit-Organisation, die die Qualität und Entwicklung von klinischen- und Laborpraktiken fördert. Das CLSI entwickelt Richtlinien und Normen zu unterschiedlichen Fachgebieten, wie beispielsweise Labor-Grundlagen, Qualitätsmanagementsysteme oder Informationsmanagement. Das CLSI arbeitet eng mit der Industrie, staatlichen Institutionen und Experten aus dem Gesundheitswesen zusammen (CLSI, 2017).

Beide Organisationen (EUCAST, CLSI) verfolgen das Ziel Grenzwerte und Methoden bezüglich der Resistenzbewertung zu harmonisieren (EUCAST, 2016, CLSI, 2017). Grenzwerte und einheitliche Methoden spielen eine große Rolle, um erhobene Daten vergleichen zu können. Es ermöglicht Resistenzentwicklungen frühzeitig zu erkennen und hilft geeignete Antibiotika für eine benötigte Therapie auszuwählen (EUCAST, 2016). Als geeignete Methode für die Empfindlichkeitsprüfung von Colistin gilt die Mikrobouillon-Dilution nach dem ISO-Standard 20776-1. Nicht zu empfehlen sind die Methoden der Agardilution oder der Agardiffusionstest, da sie ungenauere Ergebnisse liefern (EUCAST, 2016). Es werden zwei Arten von Grenzwerten unterschieden, die folgend näher beschrieben werden.

4.3.1 Klinischer Grenzwert (Clinical Breakpoint)

Klinische Grenzwerte beschreiben die minimale Hemmkonzentration, die unter Berücksichtigung pharmakokinetischer (Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung des Wirkstoffes) und pharmakodynamischer (je Bakterienstamm spezifisch) Aspekte zu einem Therapieerfolg führt. Ein Infektionserreger gilt als klinisch empfindlich (sensibel), wenn er gegenüber einem Antibiotikum eine Wachstumshemmung bei üblicher und verträglicher Dosierung bewirkt. Unter Therapiebedingungen als klinisch unempfindlich (re-

sistent) gilt der Infektionserreger, wenn die notwendige Konzentration zur Wachstumshemmung oberhalb der empfindlichen Grenze liegt. Einige Antibiotika weisen einen Übergangsbereich auf, der beim therapeutischen Einsatz erhöhter Dosen von Antibiotika erreicht werden kann. Der Erreger gilt dann als klinisch intermediär (mäßig empfindlich) (Ziesing et al., 2016, S. 145).

Die klinischen Grenzwerte für *Enterobacteriaceae* in Bezug auf das Antibiotikum Colistin lauten:

EUCAST: sensibel bei ≤ 2 mg Colistin/l Nährbouillon
 resistent bei > 2 mg Colistin/l Nährbouillon (EUCAST, 2017)

CLSI: keine Grenzwerte festgelegt

4.3.2 Epidemiologischer Cut-off-Wert (ECOFF)

Zur Beurteilung des epidemiologischen Cut-off-Wertes wird ebenfalls die minimale Hemmkonzentration herangezogen. Auf Grundlage der Verteilung von MHK-Werten, werden Bakterien in „Wildtyp“-Populationen und „Nichtwild“-Populationen unterschieden. Die Bakterien, die der „Wildtyp“-Populationen zugehörig sind, weisen die niedrigsten MHK-Werte auf. Sie reagieren empfindlich auf das Antibiotikum und es ist anzunehmen, dass diese Population über keine erworbenen Resistenzen verfügt. Die Bakterien der „Nichtwild“-Populationen weisen höhere MHK-Werten auf und es ist davon auszugehen, dass sie Resistenzmechanismen erworben haben. Die Wahrscheinlichkeit eines klinischen Therapieerfolgs kann durch ECOFF-Werte nicht automatisch abgeleitet werden. Oft unterscheiden sich aus diesem Grund klinische Grenzwerte von ECOFF-Werten. Die ECOFF-Werte können aber Aufschluss über Verschiebungen innerhalb einer Bakterienpopulation geben und frühzeitig auf Resistenzentwicklungen hinweisen (Wallmann et al., 2014, S.716f).

Die Cut-off-Werte für *Enterobacteriaceae* in Bezug auf das Antibiotikum Colistin lauten:

EUCAST: > 2 mg Colistin/l Nährbouillon (EUCAST, 2017)

CLSI: ≤ 2 mg Colistin/l Nährbouillon \rightarrow Wildtyp
 ≥ 4 mg Colistin/l Nährbouillon \rightarrow Nichtwildtyp (CLSI, 2017)

EUCAST trennt nicht in „Wildtyp“- oder „Nichtwild“-Populationen, ausschlaggebend für den Cut-off-Wert ist einzig die MHK der „Wildtyp“-Population (EUCAST, 2017).

Die festgelegten Cut-off-Werte für *Enterobacteriaceae* des CLSI gelten ausschließlich für die Erreger *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* und *R. ornithinolytica* (CLSI, 2017).

5 Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, Monitoring und Resistenzstrategien in Deutschland

In Deutschland gibt es etliche Maßnahmen, die den Verbrauch und die Anwendung von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin regeln und das Ziel verfolgen die weitere Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen einzudämmen. Hierzu zählen Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, das Monitoring von Resistenzentwicklungen und eine Resistenzstrategie. Eine Auswahl dieser Maßnahmen wird in diesem Kapitel näher vorgestellt.

5.1. Arzneimittelgesetz (AMG): 16. AMG-Novelle

Das Arzneimittelgesetz hat den Zweck für eine ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier zu sorgen. Insbesondere soll durch das Gesetz die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln sichergestellt werden (BMJV, AMG, 2017).

Am 1. April 2014 erschien die 16. AMG-Novelle, welche vorrangig Änderungen bezüglich des Antibiotika-Einsatzes im Veterinärbereich mit sich brachte. Das Ziel der Novelle ist es, den Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von kranken Tieren auf ein absolut notwendiges Maß zu beschränken. Antibiotika dürfen ausschließlich zur Behandlung von kranken Tieren eingesetzt werden. Anwendungen zur Wachstumsförderung (leistungsfördernde Futtermittel) sind bereits seit 2006 in der EU verboten. Der Tierhalter wird verstärkt in die Pflicht genommen, stetig an einer Antibiotika-Minimierung zu arbeiten. Tierhalter, die Geflügel, Rinder und Schweine zu Mastzwecken gewerblich halten, sind verpflichtet, Daten zur betrieblichen Therapiehäufigkeit von Antibiotika an die zuständige Behörde zu melden, wodurch bundesweit Kennzahlen zu Therapiehäufigkeiten erhoben und verglichen werden können. Liegen die gemeldeten Daten des Tierhalters zur Therapiehäufigkeit über dem bundesweiten Durchschnitt des jeweiligen Betriebstyps, muss der Tierhalter in Zusammenarbeit mit dem Tierarzt Maßnahmen ergreifen um den Antibiotika-Einsatz zu minimieren. Die zuständige Behörde hat weitere Rechte durch die 16. AMG-Novelle hinzugewonnen. Sie darf beispielsweise bei Betrieben, deren Therapiehäufigkeit die bundesweiten Kennzahlen überschreiten, konkrete Maßnahmen für eine bessere Gesundheitsvorsorge, Hygiene oder sonstige Haltungsbedingungen anordnen, um eine Reduzierung des Antibiotika-Einsatzes zu erreichen. Reichen der zuständigen Behörde die Daten zur

Abgabe und Anwendung von Antibiotika nicht, kann sie die Tierärzte und Tierhalter auffordern, weitere Angaben zu übermitteln. Grundsätzlich darf die zuständige Behörde auch Maßnahmen in anderen Rechtsbereichen ergreifen, wenn dies zu einer Reduzierung von Antibiotika führt. Im Extremfall kann dies auch das Stilllegen des Betriebes bedeuten. Außerdem ist die zuständige Behörde berechtigt, Informationen von anderen Behörden, die im Bereich Tierschutz und Lebensmittelhygiene kontrollieren, anzufordern, sollte der Verdacht auf einen Verstoß in einem Betrieb vorliegen. Für Tierärzte gilt, dass die Abgabe von Antibiotika nach den in der Packungsbeilage festgelegten Anwendungsbestimmungen erfolgt. Wird während einer Antibiotika-Therapie das Antibiotikum gewechselt oder bei einer erforderlichen Umwidmung, also die Anwendung von Antibiotika bei einem anderen Anwendungsgebiet oder bei einer anderen Tierart als nach der Zulassung bestimmt, ist die Erstellung eines Antibiogramms (Laboruntersuchung zur Wirksamkeit des Antibiotikums) verpflichtend. Zum Schutz von humanen Reserve-Antibiotika gibt es in der 16. AMG-Novelle Einschränkungen zum Einsatz in der Tierhaltung durch Begrenzungen der möglichen Umwidmungen (BMJV, AMG, BMEL, 2017).

5.2 DIMDI-Arzneimittelverordnung

Die Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung) basiert auf der Grundlage des § 47 und des § 67a des Arzneimittelgesetzes. Durch die Verordnung werden pharmazeutische Unternehmer und Großhändler unter anderem verpflichtet, die Abgabemengen von Tierarzneimitteln mit antimikrobiellen oder hormonellen Wirkstoffen über das Informationssystem DIMDI-AMV zu erfassen und zu melden (BMJV, DIMDI-AMV, 2017).

5.3 Infektionsschutzgesetz (IfSG): § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) erfüllt den Zweck, übertragbare Krankheiten beim Menschen zu verhindern und Infektionen frühzeitig zu erkennen sowie deren Weiterverbreitung zu verhindern. Das IfSG regelt, welche Krankheiten und Erreger bei einem Verdacht, Erkrankung oder Tod meldepflichtig sind. Auch legt es fest, wie die Meldung zu erfolgen hat. Die Bedeutung der Eigenverantwortung von tätigen Personen in Gemeinschaftseinrichtungen, Lebensmittelbetrieben und Gesundheitseinrichtungen in Bezug auf den Infektionsschutz wird ebenfalls im IfSG dargelegt (BMJV, IfSG, 2017).

Der §23 Abs. 4 Satz 2 IfSG bezieht sich auf die Aufzeichnung von nosokomialen Infektionen und dem Auftreten von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresis-

tenzen. Welche nosokomialen Infektionen aufgezeichnet werden müssen, wird nach §4 Absatz 2 Nummer 2b IfSG vom Robert-Koch-Institut (RKI) festgelegt. Leiter von Krankenhäusern und von Einrichtungen, in denen ambulant operiert wird, sind verpflichtet, Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs „fortlaufend in zusammengefasster Form aufgezeichnet, unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden und dass die erforderlichen Anpassungen des Antibiotika-Einsatzes dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden“ (BMJV, IfSG, 2017).

Das Ziel dieser Aufzeichnung ist, Daten zur Verbrauchsdichte von Antibiotika zu sammeln. Üblich ist es, die Verbrauchsdichte als Verbrauch des Antibiotikums in Defined Daily Dose (DDD) in Bezug auf 100 Patiententage oder 100 Fälle für eine bestimmte Zeitperiode anzugeben. Die Verbrauchsdichte kann wie folgt errechnet werden:

$$\text{Verbrauchsdichte} = \frac{\text{Anzahl der Tagesdosen in DDD}}{100 \text{ Patiententage (Fälle)}}$$

Laut dem RKI sollte eine Verbrauchsanalyse mindestens einmal jährlich erfolgen (RKI, 2013).

5.4 S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Die S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, die federführend von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) gestaltet wurde, richtet sich an Krankenhausärzte, Apotheker, Mikrobiologen, Hygieniker und Infektiologen. Das Ziel dieser Leitlinie ist, die Qualität von antimikrobiellen Therapien im Hinblick auf die Auswahl von Antibiotika, ihrer Dosierung, der Applikation und der Anwendungsdauer zu sichern. Dies soll zu dem besten klinischen Therapieergebnis, unter Beachtung einer minimalen Toxizität für den Patienten, führen. Zusätzlich soll die Leitlinie einen positiven Einfluss auf die Resistenz-, Kosten- und Verbrauchsentwicklung bewirken. Die Leitlinie spricht Empfehlungen für den Aufbau eines AntiBiotic Stewardship (ABS)-Programms im klinischen Umfeld aus und zeigt auf, wie dadurch die Anforderungen des § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG, in Kombination mit weiteren Maßnahmen zur Infektionsprävention, umsetzbar sind. Ein AntiBiotic Stewardship ist ein Programm medizinischer Institutionen, welches nachhaltig versucht, seine rationale Antiinfektivaverordnungspraxis zu verbessern und zu sichern. So wird in der Leitlinie beispielsweise beschrieben, aus welchen Experten das ABS-Team bestehen kann und in welcher Art und Weise Daten gesammelt werden sollten. Auch wird geraten, dass das ABS-Team in einer klinikeigenen Liste Antiin-

fektiv in empfohlene Präparate und in Reserve- oder Spezialpräparate einteilt. Die Reserve- oder Spezialpräparate sollten laut Richtlinie zusätzlich mit einem Sonderrezeptstatus oder einer Freigaberegulung versehen werden (DGI, 2016).

5.5 Leitlinie der Bundestierärztekammer (BTK)

Die Leitlinie für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln der Bundestierärztekammer (BTK) befasst sich mit dem Einsatz von Antibiotika im Veterinärbereich und baut in großen Teilen auf das AMG auf. Zum Anfang der Leitlinie wird allgemein erläutert, dass Antibiotika nur eingesetzt werden sollten, wenn es die Situation erfordert. Antibiotika sind beispielsweise nicht einzusetzen, um Mängel schlechter Haltingsbedingungen oder Hygienestandards zu kompensieren. Auch ist von einem Antibiotika-Einsatz als Prophylaxe bei gesunden Tieren abzusehen. Als nächstes folgen Aufgaben und Pflichten des Tierarztes und Informationen, wie die Diagnose erkrankter Tiere zu stellen ist. Es werden Kriterien für ein geeignetes Antibiotikum genannt und Empfehlungen für die Anwendung, z. B. die richtige Dosierung und Therapiedauer gegeben. Zusätzlich wird beschrieben, wie Nachweise über die diagnostischen Maßnahmen zu führen sind. Wird ein Wirksamkeitsverlust festgestellt, wird darauf hingewiesen, dass dies an die Bundestierärztekammer oder das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zu melden ist. Im Anhang der Leitlinie werden die Kriterien für die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums noch eingehender beschrieben. Es ist eine Übersicht aller für Tiere zugelassenen Antibiotika, sowie ein Fließdiagramm über die gute veterinärmedizinische Praxis bei der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten vorhanden. Die Leitlinie endet mit tierartspezifischen Ergänzungen für Fische, Geflügel, Kleintiere (Hund, Katze), Pferde, Schweine und Wiederkäuer (BTK, 2015).

5.6 Monitoring: GERMAP

GERMAP ist eine Zusammenfassung von Daten über den Antibiotika-Verbrauch und die Resistenzlage in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Herausgegeben wird der Bericht vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Universitätsklinik Freiburg. Der Bericht dient als Grundlage für die Entwicklung von Leitlinien für die Therapie von Infektionskrankheiten. Die Daten stammen aus unterschiedlichen Monitoring-Programmen, aber auch Einzelprojekten, Krankenhäusern und aus dem ambulanten Bereich. Einen großen Beitrag zur Sammlung von Resistenzdaten in der Humanmedizin liefern Resistenzstudien der PEG, die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) vom RKI und dem von der Europäischen Union geförderten Netzwerk European Antimicrobial Re-

sistance Surveillance Network (EARS-Net), das Daten der nationalen Surveillance-Systeme zusammenführt und analysiert. Vom Bundesamt für Gesundheit berufene Nationale Referenzzentren (NRZ) und Konsiliarlabore unterstützen die Überwachung wichtiger Infektionserreger. Daten aus der Veterinärmedizin stammen hauptsächlich aus dem Nationalen Resistenzmonitoring GERM-Vet. Bei GERM-Vet stehen pathogene Bakterien von akut erkrankten Lebensmittel liefernden Tieren im Fokus und werden auf ihr Empfindlichkeitsverhalten gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen überprüft. Seit 2006 werden auch Isolate von Heimtieren (Hund, Katze) untersucht. Im Rahmen der amtlichen Lebensmittel- und Veterinärüberwachung durch die Bundesländer wird auf Grundlage der Richtlinie 2003/99/EG zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern, die Überwachung von Zoonoseerregern (Erreger, die von Tier zu Mensch und umgekehrt übertragen werden können), auf allen Stufen der Lebensmittelkette durchgeführt. Zusätzlich ist dies in der Allgemeine Verwaltungsvorschrift über die Erfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette) verankert. Diese Daten fließen ebenfalls in den GERMAP-Bericht ein. Der GERMAP-Bericht verfolgt einen One-Health-Ansatz, eine ganzheitliche Betrachtung systemischer Zusammenhänge von Mensch, Tier, Umwelt und Gesundheit. Der erste GERMAP-Bericht wurde im Jahr 2008 erstellt und seitdem folgen regelmäßig neue Berichte (BVL, 2016).

5.7 Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie – DART 2020

DART 2020 ist ein Konzept für eine deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie, die erstmals 2008 veröffentlicht wurde. Herausgeber von DART 2020 sind das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Das Konzept soll die weitere Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland reduzieren. Hierfür wurden konkrete Ziele definiert, die an den Globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen der WHO angelehnt sind. Der One-Health-Ansatz soll national sowie international gestärkt werden. Wichtig dabei ist die Erkenntnis, dass die Gesundheit von Mensch und Tier bei Infektionskrankheiten eng verknüpft ist und zukünftige Maßnahmen dies berücksichtigen. Die Resistenz-Entwicklung soll frühzeitig erkannt und Therapie-Optionen erhalten und verbessert werden. Hierfür sollen die Überwachungssysteme und das Antibiotika-Verbrauchs-Monitoring stetig weiter ausgebaut, Infektionen allgemein vermieden und Infektionsketten unterbrochen werden. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen sowohl die Diagnostik, als auch die Umsetzung von Hygienemaßnahmen verbessert werden. Des Weiteren soll das Bewusstsein der Allgemeinbevölkerung,

der Ärzte und anderer Gesundheitsberufe für Antibiotika-Resistenzen gefördert, Kompetenzen gestärkt und die Forschung und Entwicklung vorangetrieben werden (DART, 2015).

6 Methodik - systematische Literaturrecherche

In der vorliegenden Bachelorarbeit wurde zur Bearbeitung des Themas die Methode der systematischen Literaturrecherche gewählt. Um einen ersten Überblick über das Thema zu erhalten, erfolgte zunächst eine Recherche in der Suchmaschine Google, im Katalog der Hamburger wissenschaftlichen Bibliotheken beluga und in der Bibliothek der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg (HAW) in Bergedorf. Die genutzten Suchbegriffe, sogenannte Keywords, waren "Antibiotika", "Antibiotika-Resistenz" und "mcr-1". Die Suche ergab zahlreiche Treffer und im Schneeballverfahren wurden Literaturverzeichnisse und Quellenangaben nach weiterer geeigneter Literatur durchsucht. Anschließend wurden die Keywords weiter, wie in Tabelle 2 dargestellt, konkretisiert. Die Keywords sind in englischer Sprache festgelegt, da die nächsten Schritte der Recherche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect durchgeführt wurden. Die Datenbanken beinhalten wissenschaftliche Artikel und Studien, welche zum größten Teil in Englisch verfasst sind.

Die medizinische Datenbank PubMed umfasst mehr als 27 Millionen Zitate für biomedizinische Literatur von MEDLINE, eine öffentlich zugängliche bibliografische Datenbank des US-amerikanischen National Center for Biotechnology Information (NCBI), Life Science Zeitschriften und Online-Büchern. Zur Qualitätssicherung werden viele der Publikationen in PubMed vor der Veröffentlichung mit Hilfe eines "peer-review" durch andere Fachleute des gleichen wissenschaftlichen Bereichs bewertet (NCBI, 2017).

ScienceDirect liefert in über 3.800 Zeitschriften, mehr als 35.000 Büchern und über 14 Millionen Peer-Review-Publikationen Beiträge zur wissenschaftlichen, technischen und medizinischen Forschung (Elsevier, 2017).

Um thematisch unpassende Artikel und Studien möglichst auszuschließen, wurden für die Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect vorab Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Einschlusskriterien:

Jahr: Januar 2012–März 2017

Spezies: Mensch
andere Tiere

Artikel Typ: alle

Sprache: Englisch
Deutsch

Ausschlusskriterien:

Abstract: Wenn fehlende Relevanz erkennbar.

Aktualität: Es liegt aktuellere Literatur zum gleichen Thema vor.

Zugangshürden: Kein Zugriff auf den Volltext möglich.

Bei der Datenbank ScienceDirect wurde neben den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien zusätzlich der Filter “Abstract, Title, Keywords“ ausgewählt, da dieser eine noch präzisere Suche ermöglicht.

Die Datenbank PubMed bietet zusätzlich die Option, mit spezifischen Medical-Subject-Headings-Terms (MeSH-Terms) zu arbeiten, die bei der Indizierung von Artikeln verwendet werden, die Suche zu bestimmten Themen beschleunigen und die Anzahl der Ergebnisse erhöhen kann (NCBI, 2017). Für die verwendeten Keywords in der Tabelle 2 ergab die Suche mit MeSh-Terms keine größere Anzahl an Treffern.

Eine zusätzliche Suche bei der Cochrane Library ergab für die festgelegten Keywords keine oder nur einzelne Treffer, welche thematisch nicht relevant sind und aus diesem Grund auch nicht näher in die Literaturrecherche mit einbezogen wurden.

Die folgende Tabelle 2 zeigt die für die Literaturrecherche verwendeten Keywords in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect. Bis auf das Keyword “mcr-1“ bestehen die Suchbegriffe mindestens aus zwei Keywords, die mit sogenannten Booleschen Operatoren verknüpft sind. Die verwendeten Booleschen Operatoren AND und OR ermöglichen eine zielgerichtete Suche. Der Operator AND bedeutet für das Suchergebnis, dass beide Bedingungen erfüllt sein müssen. Wird der Operator OR verwendet, muss nur eine von beiden Bedingungen beim Suchergebnis erfüllt werden (Böning, 2006, S. 264f).

Die Spalte "Treffer" gibt die Anzahl der gefundenen Ergebnisse zu dem jeweils gesuchten Keyword an. Die Spalte "Dubletten" zeigt auf, wie viele Ergebnisse sich doppeln. Die Anzahl der Dubletten bezieht sich dabei immer auf den ersten Suchvorgang in der Datenbank PubMed und dem Keyword "mcr-1". In der Spalte "Relevant" ist die Anzahl der für die vorliegende Bachelorarbeit als bedeutend eingestuften Publikationen erfasst.

Tabelle 2 Definierte Keywords und Treffer der Suchmaschinen PubMed und ScienceDirect

	Keywords (inkl. Verknüpfungen mit Booleschen Operatoren)	Treffer	Dubletten	Relevant
PubMed	mcr-1	68	0	11
	mcr-1 AND colistin	63	63	0
	mcr-1 AND human	60	60	0
	mcr-1 AND resistance gene	55	55	0
	plasmid-mediated colistin resistance OR plasmid-mediated polymyxin resistance	42	27	0
	polymyxin dosing OR colistin dosing AND animal treatment	7	1	0
	colistin resistance AND <i>enterobacteriaceae</i> AND animal	86	41	0
	colistin resistance AND one health	82	24	0
ScienceDirect	mcr-1	39	16	0
	mcr-1 AND colistin	8	7	0
	mcr-1 AND human	8	7	0
	mcr-1 AND resistance gene	0	0	0
	plasmid-mediated colistin resistance OR plasmid-mediated polymyxin resistance	9	7	1
	polymyxin dosing OR colistin dosing	10	2	0
	colistin resistance AND <i>enterobacteriaceae</i>	11	4	0
	colistin resistance AND one health	3	2	0
	<u>Gesamt</u>	<u>551</u>	<u>316</u>	<u>12</u>

Die systematische Literaturrecherche ergab zu den ausgewählten Keywords insgesamt 551 Treffer, wobei es sich bei 316 Treffern um Dubletten handelt. 12 Treffer wurden als relevant eingestuft. Die Ergebnisse der relevanten Treffer werden im Kapitel 7 vorgestellt.

7 Ergebnisse der Literaturrecherche

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche vorgestellt. Zunächst werden die Inhalte dargestellt. Anschließend folgt eine qualitative Bewertung der Studien.

7.1 Inhaltliche Ergebnisse

Folgend sind die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in tabellarischer Form dargestellt. Die erste Spalte nennt den Autor und das Erscheinungsdatum der Publikation. Die zweite Spalte gibt den Zeitraum an, indem die Studie stattgefunden hat bzw. aus welchen Jahren die verwendeten Proben/Isolate stammen. Die folgende Spalte beschreibt die Hauptforschungsfragen der jeweiligen Studie und die vierte Spalte gibt Aufschluss über die Art und Größe der Stichprobe. In der fünften Spalte werden die verwendeten Methoden aufgelistet. In der letzten Spalte sind die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 3 Ergebnisse der Studie Allenberger et al. (2016)

Studie (Jahr der Publi- kation)	Zeit- raum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Allenberger et al. (2016)	2016	<p>Ist das mcr-1 Gen in Hähnchenfleisch, welches für den österreichischen Einzelhandel bestimmt ist, nachzuweisen?</p> <p>Ist das mcr-1 Gen in Geflügel-Caecum-Proben (Blinddarm) von österreichischen Schlachthöfen nachzuweisen?</p>	<p>Die untersuchten Proben wurden im Rahmen eines EU-Überwachungsprogramms (Februar-Juni 2016) gesammelt. Die Proben stammen aus Schlachthöfen und Einzelhandels-geschäften.</p> <p>Fleischproben von Masthähnchen: n = 115</p> <p>Caecum-Proben von Masthähnchen: n= 110</p> <p>Caecum-Proben von Puten: n = 54</p>	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>MacConkey Agar (0,2-0,6 mg/l Colistin)</p> <p>nicht-selektive Anreicherungsbrühe</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Mikroboullondilution (nach EUCAST)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>Sequenzierung (MiSeq)</p> <p>Multi Locus Sequenz Typisierung</p> <p>PlasmidFinder</p> <p>ResFinder</p> <p>PCR</p>	<p>Zwei Colistin-resistente <i>E. coli</i> Isolate wurden bei den Fleischproben von Masthähnchen identifiziert. Ein Isolat stammt von einem inländischen Tier, das andere Isolat von einem Tier, welches aus Italien importiert wurde.</p> <p>Zwei weitere Colistin-resistente <i>E. coli</i> Isolate wurden in Caecum-Proben eines Masthähnchens und einer Pute identifiziert.</p> <p>In allen Isolaten, mit Ausnahme des Isolates der Pute, wurde das mcr-1 Gen nachgewiesen. Somit sind 0,9% der Caecum-Proben und 1,7% der Fleischproben von Masthähnchen mcr-1 positiv.</p> <p>Die mcr-1 positiven Isolate weisen verschiedene MLST-Sequenztypen auf: ST-10, ST-616 und ST-43.</p> <p>MHK-Werte für Colistin liegen zwischen 4 bis 8 mg/l.</p> <p>Alle Isolate beherbergen die Plasmid-Replikons IncFIC, IncFIB und IncX4.</p> <p>Neben dem mcr-1 Gen wiesen die Isolate bis zu sieben weitere Resistenzgene auf. Das Resistenzgen bla_{TEM-1B} war in jedem Isolat vorhanden.</p> <p>Die Isolate wurden negativ auf ESBL, AmpC und Carbapenemasen getestet.</p>

Tabelle 4 Ergebnisse der Studie Bi et al. (2016)

Studie (Jahr der Publi- kation)	Zeit- raum	Fragestel- lung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Bi et al. (2017)	2012	Sind ESBL-Träger aus der Provinz Shandong (China) zusätzlich Träger des mcr-1 Gens?	Von 1000 ländlichen Einwohnern aus drei Bezirken aus der Provinz Shandong, wurden Fäkalproben untersucht. Die Personen wurden nicht mit Colistin behandelt. Bei 411 Personen wurden ESBL-produzierende <i>E. coli</i> Isolate identifiziert: n = 706	<p><u>Fragebogen</u></p> <p>Demographische, sozioökonomische Faktoren, Lebensgewohnheiten, medizinische Verhaltensweisen</p> <p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>kein gesondertes Screening</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>für Colistin: Etest (bioMérieux)</p> <p>mcr-1 positive Isolate (Testung für weitere Antibiotika): Etest und Agardiffusion (Müller-Hinton-Agar)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR (CFX-96 System)</p> <p>Sequenzierung</p> <p>Poly-trinucleotide (GTG)₅-PCR</p> <p><u>Statistische Analyse:</u></p> <p>X² test (Stata/MP 14.1)</p>	<p>25 Isolate (3,5%) von 20 Personen (4,9%) wurden positiv auf das mcr-1 Gen getestet.</p> <p>Die Prävalenz in den drei Bezirken lag bei 4,0% (n = 6/151), 3,2% (n = 3/95) und 6,7% (n = 11/165). Die Unterschiede zwischen den Bezirken sind statistisch nicht relevant (P = 0,37).</p> <p>Bestimmte demographische und sozioökonomische Faktoren, Lebensgewohnheiten oder medizinische Verhaltensweisen können nicht mit dem Auftreten des mcr-1 Gens in Verbindung gebracht werden.</p> <p>Alle Isolate, die das mcr-1 Gen beherbergen, weisen für Colistin eine MHK im Bereich von 3 mg/l bis 6 mg/l auf (nach EUCAST).</p> <p>Alle Isolate die negativ auf das mcr-1 Gen getestet wurden, sind empfindlich gegenüber Colistin und weisen eine MHK im Bereich von 0,125 mg/l bis 0,75 mg/l auf (nach EUCAST).</p> <p>Bei allen 25 Isolaten handelt es sich um multiresistente Erreger (unempfindlich gegen mindestens drei Antibiotika-Klassen). Alle Isolate weisen einen Colistin-resistenten Phänotyp auf.</p> <p>Die höchsten Resistenzraten lagen bei Colistin (100%), Cefotaxime (100%) und Trimethoprim/Sulfamethoxazol (96%).</p>

Tabelle 5 Ergebnisse der Studie Castanheira et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Castanheira et al. (2016)	2014- 2015	<p>Ist das mcr-1 Gen in menschlichen, klinischen <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> Isolaten mit Ergebnissen einer erhöhten MHK von Colistin (≥ 4 g/ml), die im Rahmen der SENTRY Antimicrobial Surveillance gesammelt wurden, nachzuweisen?</p> <p>Ist das mcr-1 Gen bei Carbapenem-resistenten Isolaten, welche im Rahmen der SENTRY Antimicrobial Surveillance gesammelt wurden, nachzuweisen?</p>	<p>menschliche, klinische <i>E. coli</i> Isolate: n = 13.526</p> <p>menschliche, klinische <i>K. pneumoniae</i> Isolate: n = 7.480</p> <p>Die Isolate stammen aus 183 verschiedenen Krankenhäusern:</p> <p>asiatisch-pazifischer Raum → 15</p> <p>Europa → 46</p> <p>Latein Amerika → 9</p> <p>Nordamerika → 113</p>	<p><u>Screening</u> <u>Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Ein erstes Screening fand nicht statt → sofort Mikroboullondilution</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Mikroboullondilution (nach EUCAST)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung</p>	<p>59 (0,4%) <i>E. coli</i> Isolate und 331 (4,4%) <i>K. pneumoniae</i> Isolate weisen für Colistin eine MHK von ≥ 4 mg/l auf.</p> <p>Von den Colistin-resistenten Isolaten weisen 19 (4,9%) <i>E. coli</i> Isolate das mcr-1 Gen auf. Acht Isolate stammen aus dem Jahr 2014 und 11 Isolate aus dem Jahr 2015.</p> <p>Die positiv getesteten Isolate stammen aus den Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> Belgien n = 1 Brasilien n = 1 Deutschland n = 5 China (Hongkong) n = 1 Italien n = 4 Malaysia n = 1 Polen = 1 Russland n = 1 Spanien n = 3 Vereinigte Staaten n = 1 <p>Das amerikanische <i>E. coli</i> Isolat trägt zwei β-lactam Resistenzgene: bla_{SHV-5} und bla_{TEM-1} und ist auch gegen weitere Antibiotika resistent, wie beispielsweise Ciprofloxacin, Levofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazole.</p> <p>Alle Carbapenem-resistenten Isolate wurden negativ auf das mcr-1 Gen getestet.</p>

Tabelle 6 Ergebnisse der Studie El Garch et al. (2017)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichproben- größe, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
El Garch et al. (2017)	2004-2014	<p>Ist in den gesammelten europäischen Colistin-resistenten <i>E. coli</i> und <i>Salmonella</i> spp. Isolaten erkrankter Nutztiere das mcr-1 Gen nachzuweisen?</p> <p>Um welche mcr-1 positiven Klone handelt es sich?</p>	<p>Colistin-resistente <i>E. coli</i> Isolate von Rindern und Schweinen aus Europa: n = 6274</p> <p>Colistin-resistente <i>Salmonella</i> spp. Isolate von Rindern und Schweinen aus Europa: n = 748</p>	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Agardiffusionstest (50 µg Colistin)</p> <p>Näher untersucht wurden:</p> <p><i>E. coli</i> n = 218 <i>Salmonella</i> spp. n = 74</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Mikrobouillondilution (nach EUCAST)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>MALDI-TOF-Massenspektrometrie</p> <p>Puls-Feld-Gelelektrophorese</p> <p>Sequenzierung</p>	<p>42 <i>E. coli</i> und drei <i>Salmonella</i> spp. Isolate wurden mcr-1 positiv getestet, fortlaufend seit dem Jahr 2004.</p> <p>Die <i>E. coli</i> Isolate weisen folgende MHKs auf: 1 Isolat = 2 mg Colistin/l Nährbouillon 18 Isolate = 4 mg Colistin/l Nährbouillon 20 Isolate = 8 mg Colistin/l Nährbouillon 2 Isolate = 16 mg Colistin/l Nährbouillon 1 Isolate = 32 mg Colistin/l Nährbouillon</p> <p>Positive Isolate stammen von Rindern und Schweinen mit einer Magen-Darm-Infektion (97,6%) oder Harnwegsinfektion (2,4%). Positive Isolate stammen häufiger von Schweinen als von Rindern.</p> <p>Die Isolate stammen von Tieren aus Frankreich (n=29), Italien (n=12), Belgien (n=2) und Deutschland (n=2).</p> <p>Es wurden Resistenzen gegen weitere Antibiotika (z. B. Amoxicillin, Cotrimoxazol) festgestellt.</p> <p>Vier Isolate sind zusätzlich ESBL-Bildner, bla_{CTX-M-1} (in 2 Isolaten) und bla_{CTX-M-14} (in 2 Isolaten).</p> <p>Es ist eine hohe phylogenetische Vielfalt vorhanden → 39 Pulsotypen.</p> <p>Mindestens seit 2004 ist das mcr-1 Gen in Lebensmittelproduzierenden Tieren in Europa vorhanden.</p>

Tabelle 7 Ergebnisse der Studie Grami et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Grami et al. (2016)	2015	<p>Beeinflusst der Im- und Export von Nutztieren die Verbreitung des mcr-1 Gens?</p> <p>Ist in <i>E. coli</i> Proben, welche auf tunesischen Bauernhöfen von importierten Hühnern französischer Ursprungs gesammelt wurden, das mcr-1 Gen zu identifizieren?</p>	<p>Fäkalproben von 52 zufällig ausgewählten gesunden Hühnern von drei verschiedenen Bauernhöfen in Tunesien</p> <p>Bauernhof A in Moknine, Gesamt-tieranzahl 8.500 im Alter von 17-18 Wochen, Ursprung Frankreich: n = 10</p> <p>Bauernhof B in Enfidha, Gesamt-tieranzahl 200.000, 35 Tage alt, Ursprung Tunesien und Frankreich: n = 12</p> <p>Bauernhof C in Moknine Gesamt-tieranzahl 7.500, 62 Wochen alt, Ursprung Frankreich: n = 30</p>	<p>Ursprünglich sollten in dieser Studie nur ESBL produzierende <i>E. coli</i> identifiziert werden. Zeitgleich wurde die Studie von Liu et al. über das Gen mcr-1 bekannt, sodass daraufhin die Proben auch auf eine Colistin-Resistenz untersucht wurden.</p> <p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Scheibendiffusion</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>E-Test</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung</p> <p>Puls-Feld-Gelelektrophorese</p>	<p><u>Bauernhof A:</u></p> <p>2 Isolate weisen das Gen mcr-1 und ESBL auf. Prävalenz von mcr-1 (bei einem Konfidenzintervall von 95%) → 20%</p> <p><u>Bauernhof B:</u></p> <p>2 Isolate weisen das Gen mcr-1 und ESBL auf. Prävalenz von mcr-1 (bei einem Konfidenzintervall von 95%) → 17%</p> <p><u>Bauernhof C:</u></p> <p>25 Isolate weisen ESBL auf. 33 Isolate weisen das Gen mcr-1 auf (Eine Kolonie pro Morphologie wurde aufgenommen, was zu einer höheren Anzahl von <i>E. coli</i> Isolaten führte als die Anzahl der Proben). Prävalenz von mcr-1 (bei einem Konfidenzintervall von 95%) → 83%</p> <p>Alle Isolate der drei Bauernhöfe weisen das Gen bla_{CTX-M-1} und Resistenzen gegen weitere Antibiotika auf. Das Gen mcr-1 und bla_{CTX-M-1} wurden auf einem IncHI₂-Typ Plasmid lokalisiert.</p>

Tabelle 8 Ergebnisse der Studie Liu et al. (2016)

Studie (Jahr der Publi- kation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Liu et al. (2016)	April 2011 – November 2014	<p>Ist der starke Anstieg von Colistin-resistenten kommensalen <i>E. coli</i> bei Nutzern in China auf ein Resistenzgen, das über ein Plasmid vermittelt wird zurückzuführen?</p> <p>Sind Resistenzgene bei Krankenhauspatienten mit einer Infektion vorhanden?</p>	<p>1) Für das Konjugationsexperiment: Ein zufällig ausgewählter <i>E. coli</i> Stamm (SHP45) mit einer MHK für Colistin von 8 mg/l und für Polymyxin B von 4 mg/l. Der Stamm kommt von einer intensiv betriebenen Schweinefarm in Shanghai, China (Juli 2013).</p> <p>2) Menschliche, klinische <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> Isolate aus zwei Krankenhäusern aus den Provinzen Guangdong und Zhejiang:</p> <p><i>E. coli</i> n = 902</p> <p><i>K. pneumoniae</i> n = 420</p>	<p><u>Konjugation:</u></p> <p>Empfängerstamm: Streptomycin-resistenter <i>E. coli</i> C600</p> <p>MacConkey-Agarplatten mit Colistin 2 mg/l und Streptomycin 2000 mg/l</p> <p>Das Polymyxin-Resistenzgen, benannt pHNSHP45, wurde extrahiert und in Polymyxin-anfällige Stämme (<i>E. coli</i> ST131, <i>K. pneumoniae</i> MPC11, <i>K. pneumoniae</i> ST11 und <i>P. aeruginosa</i> FE26) per Elektroporation (Qiagen Midi Kit) transformiert und durch 2 mg/l Colistin selektiert.</p> <p>Durch Zugabe von Novobicin entwickelte sich aus dem <i>E. coli</i> 363R (Wildtyp, mcr-1 positiv) ein mcr-1 negativer Genotyp (363S), welcher anschließend auf die Anwesenheit von mcr-1 untersucht wurde.</p>	<p>1) pHNSHP45 konnte erfolgreich vom <i>E. coli</i> Stamm SHP45 in den <i>E. coli</i> Stamm C600 transferiert werden. Es wurde eine MHK von Colistin von 8 mg/l übertragen. Die Sequenzierung von pHNSHP45 offenbarte ein Plasmid der Größe 64015 bp und einem durchschnittlichen GC-Gehalt (Anteil der DNA-Basen Guanin und Cytosin an der Gesamtheit der Basen) von 43,0%. pHNSHP45 enthält 60 offene Leseraster und besitzt eine typische IncI2 Hauptkette, Strukturen zur Plasmidstabilität, Replikation und horizontalen Transfer.</p> <p>Nach der Transformation von pHNSHP45, in die Polymyxin-anfällige Stämme (<i>E. coli</i> ST131, <i>K. pneumoniae</i> MPC11, <i>K. pneumoniae</i> ST11 und <i>P. aeruginosa</i> FE26) stieg die Resistenz gegen Polymyxine um das 8-16-fache an. Keine andere antimikrobielle Resistenz wurde durch pHNSHP45 übertragen.</p> <p>Die Stabilität von pHNSHP45 wurde im natürlichen Wirt <i>E. coli</i> Stamm SHP45 und dem Empfängerstamm <i>E. coli</i> C600 einmal mit und ohne Anwesenheit von Colistin untersucht. Nach 14 Tagen war das Plasmid in beiden Stämmen noch stabil vorhanden → mcr-1 verleiht Colistin-Resistenz auf das Wirtsbakterium</p>

			<p>3) Isolate von Schweinen, die aus Schlachthöfen stammen, die Tiere aus Guangdong, Guangxi, Hunan und Jiangxi verarbeiten: n = 804</p> <p>Von 30 Einzelhandelsmärkten und 27 Supermärkten wurden Fleischproben (rohes Schwein und Huhn) aus der Region Guangzhou stichprobenartig gesammelt: n = 523</p> <p>4) <i>E. coli</i> 363R (Wildtyp, mcr-1 positiv) wird für eine Untersuchung in vivo (BALB/c-Mäuse) ausgewählt. Dieser Stamm stammt von einem menschlichen Patienten. In dem Modell soll eine menschliche Colistin-Dosis simuliert werden.</p>	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Kein gesondertes Screening benannt, dies erfolgte bereits während des routinemäßigen Überwachungsprojektes zur antimikrobiellen Resistenz bei kommensalen <i>E. coli</i> in China.</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Agardilution (Bewertung nach klinischen EUCAST Grenzwerten)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung (MiSeq)</p> <p>Puls-Feld-Gelelektrophorese</p> <p>MALDI-TOF- Massenspektrometrie</p> <p>Homologiemodell (i-Tasser)</p> <p>Datenanalyse (MassLynx V4.1 Software)</p>	<p>2) Von 1322 Proben von Krankenhauspatienten wurde in 16 Fällen das mcr-1 Gen festgestellt. Dabei handelte es sich um 13 (1,4%)/902 <i>E. coli</i> Stämme und 3 (0,7%)/420 <i>K. pneumoniae</i> Stämme. Die positiven Isolate stammen alle aus dem Jahr 2014.</p> <p>3) Von 804 Isolaten von Schweinen aus den Schlachthöfen wurden 166 (20,6%) Isolate positiv auf mcr-1 getestet:</p> <p>Jahr 2012 → 31 (14,4%)/216 Jahr 2013 → 68 (25,4%)/268 Jahr 2014 → 67 (20,9%)/320</p> <p>Von 523 Fleischproben aus dem Einzelhandel wurden 78 (14,9%) Isolate positiv auf mcr-1 getestet:</p> <p>Jahr 2011 → Huhn 10 (4,9%)/206 Jahr 2011 → Schwein 3 (6,3%)/48 Jahr 2013 → Huhn 4 (25,0%)/16 Jahr 2013 → Schwein 11 (22,9%)/48 Jahr 2014 → Huhn 21 (28,0%)/75 Jahr 2014 → Schwein 29 (22,3%)/130</p> <p>4) Die Untersuchung in vivo hat gezeigt, dass der <i>E. coli</i> Stamm 363R mit dem Gen mcr-1 resistenter gegenüber Colistin ist, als der <i>E. coli</i> Stamm 363S.</p>
--	--	--	--	---	--

Tabelle 9 Ergebnisse der Studie Prim et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Prim et al. (2016)	2012- 2015	Ist das Gen <i>mcr-1</i> bei Patienten im Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona vorzufinden?	Colistin-resistente <i>E. coli</i> Isolate von menschlichen Patienten (aus Blut, Sputum, Urin oder chirurgischen Wunden) aus einem Krankenhaus in Barcelona: n = 10.011	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Agardiffusionstest (10 µg Colistin)</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Etest (Müller-Hinton-Agar) (Interpretation nach EUCAST Grenzwerten)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von <i>mcr-1</i> und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung nach Sanger</p> <p>Puls-Feld-Gelelektrophorese</p>	<p>53 Isolate weisen eine Resistenz gegen Colistin auf. Die MHK reicht von 4-12 mg/l.</p> <p>Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Infektion (verursacht durch Colistin-resistente <i>E. coli</i>) beträgt 70,9 Jahre (range: 6-99 Jahre). Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt 1:2.</p> <p>Das <i>mcr-1</i> Gen wurde in 15 Isolaten identifiziert (1 Isolat stammt aus dem Jahr 2012, 8 Isolate aus 2013, 3 Isolate aus 2014 und 3 Isolate aus 2015).</p> <p>Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen das <i>mcr-1</i> Gen identifiziert wurde, beträgt 62 Jahre (range: 6-97 Jahre). Acht Patienten sind männlich und sieben weiblich.</p> <p>Es besteht kein epidemiologischer Zusammenhang zwischen den Patienten. Ein Patient kam aus einem Pflegeheim und neun Patienten hatten mindestens einen Krankenhausaufenthalt im Jahr zuvor. Keiner der Patienten befand sich im Ausland.</p> <p>Zwei Isolate sind zusätzlich ESBL-Bildner.</p> <p>Ein Isolat zeigt eine Überproduktion von AmpC.</p>

Tabelle 10 Ergebnisse der Studie Shen et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Shen et al. (2016)	1970- 2014	Zu welchem Zeitpunkt taucht das mcr-1 Gen das erste Mal in <i>E. coli</i> Isolaten von Hühnern aus acht Provinzen in China auf?	<i>E. coli</i> Isolate von Hühnern aus acht Provinzen in China: n = 1611	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Es wurde kein gesondertes Screening durchgeführt.</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Agardilution</p> <p>(Interpretation nach den klinischen Breakpoints des EUCAST)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung</p>	<p>104 Isolate weisen das Gen mcr-1 auf.</p> <p>Alle Amplikons weisen zu 100% die gleiche Homologie in der Sequenz auf, wie das entdeckte Gen von Liu et al.</p> <p>Drei <i>E. coli</i> Isolate, die das mcr-1 Gen beherbergen, stammen aus den 1980er Jahren.</p> <p>In 2004 und 2006 ist das mcr-1 Gen wieder sporadisch aufgetaucht.</p> <p>Ab dem Jahr 2009 ist eine starke Zunahme des mcr-1 Gens zu beobachten. Der Anteil der mcr-1 positiven <i>E. coli</i> Isolaten zwischen den Jahren 2009-2014:</p> <p>5,2% (6/115) im Jahr 2009 5,9 (4/68) im Jahr 2010 11,9% (15/126) im Jahr 2011 20,9% (24/115) im Jahr 2012 25,4% (29/114) im Jahr 2013 30,0% (15/50) im Jahr 2014</p> <p>Die in der Studie festgestellte wachsende Colistin-Resistenz in dem Zeitraum 1970-2014 korreliert mit dem ansteigenden Auftreten des mcr-1 Gens.</p>

Tabelle 11 Ergebnisse der Studie Sonnevend et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Sonnevend et al. (2016)	2012-2015	Ist das mcr-1 Gen in menschlichen, klinischen Proben Colistin-resistenter <i>Enterobacteriaceae</i> in den Ländern der Arabischen Halbinsel vorhanden?	Colistin-resistente <i>K. pneumoniae</i> und <i>E. coli</i> -Stämme (MHK > 2mg/l) aus klinischen Proben aus den Ländern Bahrain, Kuwait, Oman, Saudi Arabien und den Vereinigten Arabischen Emiraten: n = 75	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Die Stämme stammen aus einer Sammlung Carbapenem-resistenter <i>Enterobacteriaceae</i> und Einsendungen anderer Laboratorien, die Isolate mit einer Colistin-Resistenz festgestellt haben. Über genaue Methoden wird keine Angabe gemacht.</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Colistin: Agardilution (Interpretation nach EUCAST)</p> <p>weitere Antibiotika: Mikrobouillondilution, VI-TEK2, Agardilution (Interpretation nach CLSI)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p>	<p>Das mcr-1 Gen wurde in vier <i>E. coli</i> Isolaten identifiziert:</p> <p>2 Isolate stammen aus dem Bahrain (Stamm: BA76 und BA77; Jahr 2015)</p> <p>1 Isolat stammt aus Saudi Arabien (Stamm: SA26; Jahr 2012)</p> <p>1 Isolat stammt aus den Vereinigten Arabischen Emiraten (Stamm: ABC149; Jahr 2013)</p> <p>Neben Colistin sind alle vier Isolate auch gegen Cephalosporine der 3. Generation, Tetracyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Gentamicin resistent.</p> <p>Zusätzlich sind die 4 positiven Isolate variabel resistent gegen Amikacin, Carbapeneme, Chlorphenicol und Ciprofloxacin.</p> <p>Die Ergebnisse der Genotypisierung zeigen, dass die Isolate klonisch unabhängig sind und verschiedene global auftretende Sequenzarten aufweisen, einschließlich dem <i>E. coli</i> Sequenztyp 131 (ST131).</p> <p>Alle Isolate tragen ESBL- oder Carbapenemase-Gene (z. B. ESBL bla_{NDM-1}).</p> <p>Bei drei der vier Stämme (BA76, BA77 und ABC149) wurde das mcr-1 Gen auf einem IncI2 Plasmid mit einer Größe von etwa 60 kb lokalisiert. Die stromabwärts liegende Bereiche sind mit dem Plasmid (pHNSHP45), welches durch Liu et al. beschrieben wurde, identisch.</p>

				<p>Sequenzierung</p> <p>Puls-Feld- Gelelektrophorese</p> <p>Makrorestriktionsanalyse mit Xbal</p> <p>Multi Locus Sequenz Typisierung</p> <p>Plasmide wurden mit dem alkalischen Lyseverfahren nachgewiesen</p>	<p>Das mcr-1 Gen des Stammes SA26 wurde in einem IncHI2 Plasmid mit einer Größe von 240367 bp lokalisiert.</p>
--	--	--	--	--	--

Tabelle 12 Ergebnisse der Studie Torpdahl et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Torpdahl et al. (2016)	2008-2015	Ist das mcr-1 Gen in menschlichen, klinischen Isolaten von <i>Salmonella</i> Infektionen aus Proben der dänischen Überwachung nachzuweisen?	menschliche, klinische <i>Salmonella</i> Isolate n = 8397	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>keine Angabe über die Durchführung eines Screening</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Mikrobouillondilution</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung (MiSeq)</p> <p>Multi Locus Sequenz Typisierung</p> <p>ResFinder</p> <p>PlasmidFinder</p>	<p>488 Isolate wiesen für Colistin eine MHK von > 2 mg/l auf.</p> <p>129 Isolate wurden per PCR auf die Anwesenheit des mcr-1 Gens überprüft, von denen das Gen in vier Isolaten (<i>Salmonella</i> Typhimurium) gefunden wurde.</p> <p>Zwei Proben stammen aus dem Jahr 2014 und die zwei anderen aus dem Jahr 2015.</p> <p>Bei einem Patienten (Probe aus 2014) ist bekannt, dass dieser zuvor eine Reise nach Thailand unternommen hatte. Bei einem weiteren Patienten ist das Reiseziel unbekannt (Probe aus 2014). Die Proben aus dem Jahr 2015 stammen von Patienten, die keine Reise unternommen hatten. Beide stammen aus der gleichen dänischen Stadt.</p> <p>Zwei Isolate gehören den Sequenztyp ST34 (Proben aus 2014) und die beiden anderen Isolate dem Sequenztyp ST19 (Proben aus 2015) an.</p> <p>Es wurden weitere Resistenzgene und u. a. ESBL bla_{CTX-M-55} identifiziert.</p> <p>Ein mcr-1 Gen wurde auf einem IncI2 Replikon und bei den drei anderen positiven Isolaten wurde das mcr-1 Gen auf einem IncX4 Replikon lokalisiert.</p>

Tabelle 13 Ergebnisse der Studie Unger et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Unger et al. (2016)	Juli 2013-Mai 2014	Trägt der internationale Handel mit exotischen Tieren zur Verbreitung des mcr-1 Gens bei?	<p>Fäkalproben aus Transportboxen von > 60 Reptilienarten aus 23 Ländern (Großteil stammt aus den USA, Vietnam und Usbekistan). Die Proben wurden am Frankfurter Flughafen von Tieren, die die Veterinärkontrolle bestanden haben, entnommen: n = 150</p> <p>Folgende <i>Enterobacteriaceae</i> wurden isoliert und weiter untersucht:</p> <p><i>E. coli</i> n = 142</p> <p><i>Klebsiella</i> spp. n = 138</p> <p><i>Citrobacter</i> spp. n = 180</p> <p><i>Enterobacter</i> spp. n = 86</p>	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Müller-Hinton-Agar mit verschiedenen Antibiotika, Colistin 4 mg/l</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Mikrobouillondilution (nach EUCAST)</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>VITEK2</p> <p>Sequenzierung (MiSeq)</p> <p>ResFinder</p> <p>PlasmidFinder</p> <p>Multi Locus Sequenz Typisierung</p> <p>Puls-Feld-Gelelektrophorese</p>	<p>Zwei <i>E. coli</i> Isolate zeigten eine Resistenz gegen Colistin (MHK > 4 mg/l) und beherbergen das mcr-1 Gen.</p> <p>Die positiv getesteten Isolate stammen von importierten Sechsstreifen-Langschwanzidechsen aus Vietnam, welche aus Proben von Juli 2013 und Februar 2014 entnommen wurden.</p> <p>Es wurden weitere Resistenzen u. a. gegen Cephalosporine der 3. Generation und ESBL bla_{CTX-M-55} identifiziert.</p> <p>Die Sequenztypen sind ST117 und ST1011.</p> <p>Ein mcr-1 Gen wurde auf einem IncHI2 Plasmid (ca. 150 kb) und das andere mcr-1 Gen chromosomal lokalisiert.</p>

Tabelle 14 Ergebnisse der Studie Zurfuh et al. (2016)

Studie (Jahr der Publikation)	Zeitraum	Fragestellung	Stichprobengröße, Stichprobenart	Methoden	Ergebnisse
Zurfuh et al. (2016)	2012- 2014	<p>Ist das mcr-1 Gen in gesammelten ESBL-bildenden <i>Enterobacteriaceae</i> Proben aus Flüssen und Seen der Schweiz nachzuweisen?</p> <p>Ist das mcr-1 Gen in gesammelten ESBL-bildenden <i>Enterobacteriaceae</i> Proben aus importiertem, verzehrfertigen Gemüse nachzuweisen?</p>	<p>ESBL-bildende <i>Enterobacteriaceae</i> Isolate aus 21 Flüssen und Seen in der Schweiz: n = 74</p> <p>ESBL-bildende <i>Enterobacteriaceae</i> Isolate von verzehrfertigem Gemüse, welches aus der Dominikanischen Republik, Indien, Thailand und Vietnam importiert wurde: n = 60</p>	<p><u>Screening Antibiotika-Resistenz:</u></p> <p>Wurde nicht durchgeführt, ESBL-bildende <i>Enterobacteriaceae</i> Proben wurden direkt auf das Gen mcr-1 untersucht.</p> <p><u>Prüfung minimale Hemmkonzentration:</u></p> <p>Wurde nicht durchgeführt, ESBL-bildende <i>Enterobacteriaceae</i> Proben wurden direkt auf das Gen mcr-1 untersucht.</p> <p><u>Untersuchung zur Anwesenheit von mcr-1 und Charakterisierung positiver Isolate:</u></p> <p>PCR</p> <p>Sequenzierung</p>	<p>Das mcr-1 Gen wurde in einem <i>E. coli</i> Isolat aus dem Fluss Birs nachgewiesen.</p> <p>Das mcr-1 Gen wurde in zwei <i>E. coli</i> Isolaten aus Gemüse nachgewiesen → ein Isolat stammt aus importiertem Gemüse aus Thailand und das andere Isolat stammt aus Vietnam.</p> <p>Alle Amplikons weisen zu 100% die gleiche Homologie in der Sequenz auf, wie das entdeckte Gen von Liu et al.</p> <p>Es wurden weitere Resistenzen und ESBL Gene identifiziert.</p>

7.2 Qualitative Bewertung der Studien

Die in dieser Bachelorarbeit verwendeten Studien stammen aus den Datenbanken PubMed und ScienceDirect. Wie bereits in Kapitel 6 erwähnt, werden die Studien und Publikationen dieser Datenbanken zur Qualitätssicherung vor der Veröffentlichung mit Hilfe eines "peer-review" durch Fachleute des gleichen wissenschaftlichen Bereichs bewertet. Trotzdem wurde für diese Bachelorarbeit beschlossen, zusätzlich eigene Bewertungsgrundlagen festzulegen. Bewertet wird, ob das Ziel und die angewandten Methoden klar definiert sind. Inwieweit die Empfehlungen von EUCAST bezüglich der Colistin-Empfindlichkeitstestung eingehalten werden und ob die Ergebnisse schlüssig und vollständig dargestellt sind. Zudem werden Stärken und Schwächen der einzelnen Studien hervorgehoben. Die Ergebnisse der qualitativen Bewertung befinden sich im Anhang dieser Bachelorarbeit.

8 Diskussion

In diesem Kapitel wird zunächst eine Diskussion über die angewandte Methode der systematischen Literaturrecherche geführt. Es folgt eine Einschätzung der verwendeten Literatur und im Anschluss werden die Ergebnisse der Recherche diskutiert. Hierbei wird insbesondere auf die in der Einleitung aufgestellten Hypothesen eingegangen.

8.1 Diskussion der Methode

In der vorliegenden Bachelorarbeit wurde die Methode der systematischen Literaturrecherche gewählt. Diese Methode eignet sich besonders gut, um sich in neue Themenfelder einzuarbeiten sowie den neuesten Wissensstand der Forschung miteinzubeziehen. Um sich ein Bild vom Forschungsgegenstand machen zu können, müssen (falls zur gewählten Forschungsfrage vorhanden) viele Studien gesichtet und gelesen werden. Dies ist mit einem hohen Zeitaufwand verbunden. Zudem muss eine systematische Literaturrecherche nachvollzieh- und reproduzierbar sein, weswegen eine gute Dokumentation der Durchführung wichtig ist (Sturma et al., 2016, S. 214). Das Vorgehen, die Durchführung sowie die Dokumentation der in dieser Bachelorarbeit durchgeführten Recherche, sind im Kapitel 6 beschrieben und erfüllen damit die Kriterien der Nachvollzieh- und Reproduzierbarkeit.

Eine systematische Literaturrecherche kann trotz sorgfältiger Durchführung nie alle relevanten Studien berücksichtigen. Auch in dieser Bachelorarbeit ist die Anzahl der ausgewählten Studien begrenzt. Ein Grund hierfür ist ein beschränktes Zeitfenster. Aber auch weitere Limitationen und mögliche Fehler können bei der Recherche eine Rolle spielen.

So können beispielsweise die falschen Keywords gewählt werden, wodurch für die Forschungsfrage wichtige Keywords fehlen, was eine niedrigere Trefferanzahl zur Folge haben könnte. Außerdem können die falschen oder zu wenige Datenbanken für die Recherche verwendet werden. Hinzu kommt, dass nicht alle Studien frei zugänglich und somit eventuell wichtige Erkenntnisse nicht greifbar sind. Die meisten Studien, wie auch die verwendeten Studien in dieser Bachelorarbeit, werden in englischer Sprache verfasst. Dies birgt immer die Gefahr möglicher Übersetzungsfehler. Zudem ist es möglich, dass einige Arbeiten oder Studien aufgrund von Sprachbarrieren seitens der Wissenschaftler (mangelnde Kenntnis der englischen Sprache) gar nicht erst veröffentlicht werden und neues Wissen eventuell dadurch verloren geht.

Die Tatsache, dass bei den meisten wissenschaftlichen Datenbanken vor Veröffentlichung einer Studie ein "peer-review" durch Fachleute durchgeführt wird, kann sowohl positiv als auch negativ betrachtet werden. Das "peer-review" soll für eine bessere Qualität sorgen, kann aber auch dazu führen, dass Studienergebnisse, welche konträr zum Kenntnisstand der Fachleute sind, eventuell nicht veröffentlicht werden und ein einseitiges Bild der aktuellen Studienlage entsteht.

8.2 Diskussion der Literatur

Die verwendete Literatur setzt sich aus Studien, Fachzeitschriften, Fachbüchern und Internetquellen zusammen. Bei der Auswahl der Literatur wurde insbesondere auf die Aktualität geachtet. Die Studien wurden alle in den Jahren 2016 oder 2017 publiziert. Die Fachzeitschriften, Fachbücher und Internetquellen sind, mit Ausnahme von Koyama et al. (1950) und Falagas et al. (2005), nicht älter als sechs Jahre, sodass die Literatur insgesamt als aktuell bezeichnet werden kann. Die genutzten Quellen können zusätzlich als gut und sicher eingeschätzt werden. Alle Autoren der Studien sind anerkannte Wissenschaftler und sind u. a. an Universitäten, in Krankenhäusern oder bei Gesundheitsämtern tätig. Die einzige Ausnahme hiervon stellt die Studie von El Garch et al. dar, denn drei der sechs Autoren sind Vollzeitangestellte des Veterinär-Pharmaunternehmens Vétoquinol SA und die Gefahr, dass ein Interessenkonflikt vorliegt ist erhöht. Weitere Sicherheiten bieten das bereits genannte "peer-review" der Datenbanken PubMed und ScienceDirect sowie die Häufigkeit der Zitation einer Quelle. Die Studie von Liu et al. (2016) wurde beispielsweise über 470 Mal in weiteren wissenschaftlichen Veröffentlichungen zitiert (Elsevier, 2017). Die genutzten Fachbücher entstammen bekannten Wissenschaftsverlagen wie dem Springer Verlag Berlin, Heidelberg oder dem Georg Thieme Verlag KG. Die herangezogenen Internetquellen wie z. B. die vom BVL oder der EMA sind als graue Literatur einzuschätzen.

8.3 Diskussion der Ergebnisse

Bis zu der Entdeckung von Liu et al. im Jahr 2015 war keine Plasmid-vermittelte Übertragung einer Colistin-Resistenz bekannt. Nach der Veröffentlichung dieser neuen Erkenntnis wurden viele (meist retrospektive) Studien weltweit durchgeführt. Folgend sollen die aufgestellten Hypothesen aus der Einleitung entsprechend verifiziert oder widerlegt werden. Als Grundlage dienen die Ergebnisse der Literaturrecherche des siebten Kapitels.

H1: Die Entstehung des Antibiotika-Resistenzgens mcr-1 ist auf unsachgemäßen Gebrauch des Antibiotikums Colistin bei Nutztieren zurückzuführen.

Nach der Studie von El Garch et al. ist das mcr-1 Gen mindestens seit 2004 in Europa bei Nutztieren vorhanden. Von 6274 Colistin-resistenten *E. coli* Isolaten kranker Rinder und Schweine aus Europa wurden 42 *E. coli* Isolate positiv auf das mcr-1 Gen getestet. Von den 748 Colistin-resistenten *Salmonella* spp. Isolaten waren drei weitere positiv.

Nach der Studie von Shen et al. existiert das mcr-1 Gen mindestens seit den 1980er Jahren bei Hühnern in China. Von insgesamt 1611 *E. coli* Isolaten von Hühnern, die von Proben aus den Jahren 1970 bis 2014 stammen, weisen 104 Isolate das mcr-1 Gen auf. Besonders ab dem Jahr 2009 ist eine starke Zunahme des mcr-1 Gens zu beobachten. Der Anteil der mcr-1 positiven *E. coli* Isolate stieg von 5,2% im Jahr 2009 auf 30,0% im Jahr 2014. Auffällig ist, dass die in der Studie festgestellte Colistin-Resistenz in dem Zeitraum 1970-2014 mit dem ansteigenden Auftreten des mcr-1 Gens korreliert:

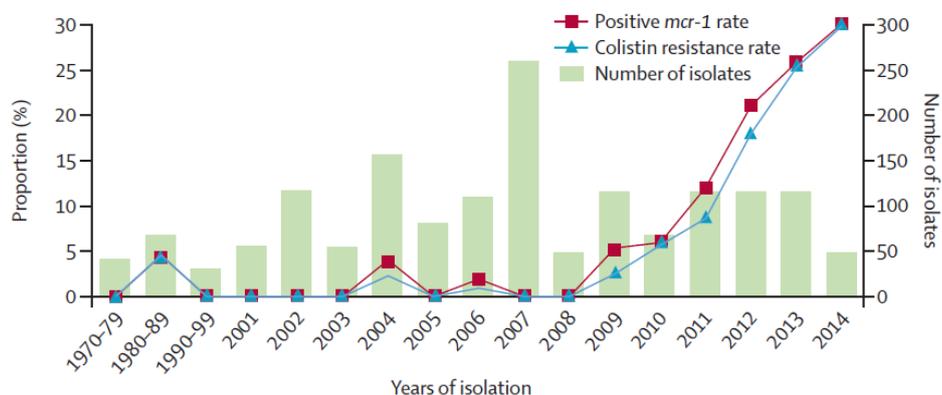


Abbildung 6 Auftreten von Colistin-Resistenz und mcr-1 bei *E. coli* Isolaten chinesischer Hühner zwischen den Jahren 1970-2014 (Shen et al., 2016)

Die Ergebnisse der Studie von Liu et al. decken sich mit den Ergebnissen von Shen et al. in Bezug auf das ansteigende Auftreten des mcr-1 Gens und ein erhöhtes Aufkommen von Colistin-resistenten Bakterienstämmen in China. Liu et al. haben u. a. 523 Fleischproben aus dem chinesischen Einzelhandel untersucht. 78 Proben (14,9%) wurden positiv auf das mcr-1 Gen getestet. Die Anzahl der positiv getesteten Proben von Hühnern stieg von 4,9% im Jahr 2011 auf 28% im Jahr 2014 an. Bei den getesteten Proben von Schweinen stieg die Anzahl von 6,3% im Jahr 2011 auf 22,3% im Jahr 2014 an. Zu beachten ist, dass die Anzahl der untersuchten Proben (betrifft beide Studien) je Jahr variieren und die Ergebnisse dadurch nur bedingt miteinander verglichen werden können. Dennoch ist ein klarer Anstieg von mcr-1 positiv getesteten Isolaten und eine erhöhte Colistin-Resistenzrate in den letzten Jahren bei chinesischen Nutztieren deutlich erkennbar.

Es ist nicht verwunderlich, dass gerade in China die Rate an mcr-1 positiven Bakterienstämmen so hoch ist, denn China ist weltweit der größte Geflügel- und Schweineproduzent. Im Jahr 2014 wurden 17,5 Millionen Tonnen Geflügel und 56,7 Millionen Tonnen Schweine produziert (National Bureau of Statistics of China, 2014). Zudem zählt China zu einem der weltweit größten Anwender von Colistin in der Landwirtschaft (Liu et al, 2016).

Nach den untersuchten Studien von Bi et al., Prim et al. und Sonnevend et al. stammen die ersten identifizierten mcr-1 positiven Isolate von Menschen aus dem Jahr 2012. D. h. zwischen dem ersten Auftauchen des mcr-1 Gens bei Tieren und dem ersten Auftreten beim Menschen liegt eine Zeitspanne von mindestens 20 Jahren.

Des Weiteren zeigen die Studien von Shen et al. und Liu et al., dass eine steigende Colistin-Resistenz mit einem Anstieg von mcr-1 positiven Isolaten korreliert. Wie bereits erwähnt hat Colistin in einigen Ländern eine lange Tradition als Antibiotikum in der Nutztierhaltung und wird auch heute deutlich häufiger bei Tieren als bei Menschen eingesetzt. Von daher ist es nur natürlich, dass auch das Vorkommen von Colistin-Resistenzen bei Nutztieren höher ist als beim Menschen. Die Möglichkeit, dass die Entstehung des mcr-1 Gens seinen Ursprung in der Nutztierhaltung hat, ist auf jeden Fall gegeben und auch die Wahrscheinlichkeit dafür erscheint hoch.

In dieser Bachelorarbeit konnten allerdings nur ausgewählte Studien berücksichtigt werden und die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Zudem ist weitere Forschung notwendig, um mehr über den Ursprung sowie die Entstehung des mcr-1 Gens zu erfahren und zu verstehen.

Aus diesem Grund kann in dieser Bachelorarbeit die erste Hypothese nicht klar verifiziert oder widerlegt werden.

H2: Das Antibiotika-Resistenzgen mcr-1 gelangt über die Lebensmittelkette bis zum Endverbraucher Mensch.

In der Studie von Allenberger et al. wurden 115 Fleischproben von Masthähnchen aus dem österreichischen Einzelhandel untersucht. In zwei Fleischproben wurde das mcr-1 Gen identifiziert. Zusätzlich wurden von österreichischen Schlachthöfen 110 Masthähnchen und 54 Puten Caecum-Proben (Blinddarm-Proben) untersucht. Dabei wurde in zwei Proben von Masthähnchen das mcr-1 Gen entdeckt.

Wie bereits in der ersten Hypothese beschrieben, wurden auch in der Studie von Liu et al. Fleischproben aus dem chinesischen Einzelhandel und von Schlachthäusern untersucht. Das Ergebnis war ebenfalls, dass Fleisch mit dem Resistenzgen mcr-1 im Einzelhandel in Umlauf ist.

Die Ergebnisse der beiden Studien belegen, dass das Resistenzgen mcr-1 über die Lebensmittelkette den Endverbraucher Mensch erreichen kann. Die zweite Hypothese kann somit bestätigt werden.

H3: Das Antibiotika-Resistenzgen mcr-1 ist weltweit verbreitet.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche belegen, dass das mcr-1 Gen bereits weit verbreitet ist. Es gibt Funde in Österreich (Allenberger et al., 2016), der Schweiz (Zurfluh et al., 2016), in Deutschland, Frankreich, Italien und Belgien (El Garch et al., 2017), in Spanien (Prim et al., 2016), in Dänemark (Torpdahl et al., 2016), in Tunesien (Grami et al., 2016), in China (Bi et al., 2017, Liu et al., 2016 und Shen et al., 2016), in Nord- und Südamerika (Castanheira et al., 2016), auf den Arabischen Halbinseln (Sonnevend et al., 2016), in importierten Produkten aus Thailand und Vietnam (Zurfluh et al., 2016), sowie importierten Sechsstreifen-Langschwanzidechsen aus Vietnam (Unger et al., 2016).

Zur Verbreitung des mcr-1 Gens tragen mehrere Faktoren bei. Einer dieser Faktoren ist der internationale Handel mit Nutztieren. Allenberger et al. stellten in ihrer Studie fest, dass eine auf mcr-1 positiv getestete Fleischprobe aus dem österreichischem Einzelhandel von einem importierten Masthähnchen aus Italien stammt. Grami et al. untersuchten in ihrer Studie gesunde Hühner auf drei Bauernhöfen in Tunesien. Die Hühner von zwei Bauernhöfen haben ihren Ursprung in Frankreich, die Hühner des dritten Bauernhofes bestanden aus einer Mischung tunesischen und französischen Ursprungs. Bei allen Bauernhöfen wurden Isolate mit dem mcr-1 Gen identifiziert. Einer der Bauernhöfe, mit Hühnern ausschließlich französischen Ursprungs, wies eine Prävalenz des mcr-1 Gens in

Höhe von 83% auf. Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass die Stichprobengröße auf dem Bauernhof mit 30 Hühnern sehr gering ist. Dennoch ist dieser Prozentsatz bedenklich und zeigt auf, welche potenzielle Gefahr vom internationalen Handel mit Nutztieren in Bezug auf die mögliche Verbreitung des *mcr-1* Gens ausgeht.

Auch der internationale Handel mit exotischen Tieren als Haustiere, kann zur Verbreitung des *mcr-1* Gens beitragen. Unger et al. untersuchten am Frankfurter Flughafen Fäkalproben aus Transportboxen verschiedener Reptilienarten, die zum Großteil aus den USA, Vietnam und Usbekistan stammten. Von 142 *E. coli* Isolaten beherbergten zwei Isolate das *mcr-1* Gen. Die positiv getesteten Isolate stammen von importierten Sechsstreifen-Langschwanzidechsen aus Vietnam. Da keine grundsätzliche Regelung bezüglich eines Screenings auf multiresistente Bakterien bei der Einfuhr von exotischen Tieren existiert, stellen auch sie eine weitere Gefahrenquelle dar (Unger et al., 2016).

Zurfuhr et al. haben in ihrer Studie in die Schweiz importiertes, mit ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* belastetes, verzehrfertiges Gemüse untersucht. ESBL steht für extended-spectrum-betaaktamasen. Dies sind bakterielle Enzyme, die ein erweitertes Spektrum Betaaktam-haltiger Antibiotika spalten und somit unwirksam machen. Die β -Laktamase-Gene können sowohl chromosomal als auch auf Plasmiden lokalisiert sein (Suerbaum et al., 2016, S. 228). Von 60 Isolaten wurden in zwei *E. coli* Isolaten das *mcr-1* Gen identifiziert. Ein Isolat stammt aus importiertem Gemüse aus Thailand und das andere Isolat stammt aus Vietnam. Des Weiteren wurden Proben aus Flüssen und Seen in der Schweiz untersucht. Das *mcr-1* Gen wurde in einem *E. coli* Isolat aus dem Fluss Birs nachgewiesen.

Die Funde beim Gemüse und dem Fluss Birs könnten sich dadurch erklären lassen, dass Antibiotika vom menschlichen Organismus nur zum Teil verstoffwechselt werden. Antibiotika-Reste gelangen über Ausscheidungen in die Kläranlage, wo sie über den Klärschlamm in den Boden und letztlich ins Grundwasser gelangen. Ebenso verhält es sich mit Ausscheidungen von behandelten Tieren. Entweder gelangt der Mist mit Antibiotika-Resten bei der Freilandhaltung direkt oder, wenn die Gülle als Wirtschaftsdünger eingesetzt wird, über diesen Weg in die Umwelt. Einen weiteren Eintragungsweg stellt die Aquakultur dar. Auch in der Aquakultur werden Antibiotika verwendet und es fällt viel Abwasser bei dieser Produktionsart an. Wird das Abwasser unsachgemäß entsorgt, stellt dies eine weitere Belastung der Umwelt dar (DART, 2015).

Neben dem internationalen Handel trägt für eine schnelle Verbreitung des *mcr-1* Gens sehr wahrscheinlich auch der Tourismus bei. Torpdahl et al. haben in Dänemark menschliche, klinische Isolate von *Salmonella* Infektionen untersucht. Von 129 Isolaten wurden

vier Isolate positiv auf das mcr-1 Gen getestet. Bei zwei Patienten ist bekannt, dass diese zuvor eine Reise ins Ausland unternommen hatten. Ein Patient war in Thailand auf Reisen, bei dem zweiten Patienten ist das Reiseziel unbekannt.

Ob das mcr-1 Gen weltweit verbreitet ist, kann auf Grundlage der untersuchten Studien nicht eindeutig geklärt werden, da beispielsweise über keinen Fund in Australien berichtet wird. Die Studien zeigen jedoch deutlich, dass das mcr-1 Gen bereits in vielen Ländern vertreten ist und dank globalen Handels und des Tourismus hat es definitiv das Potenzial, sich weltweit auszubreiten. Allein China exportiert 10% der Geflügelfleischerzeugnisse ins Ausland (The Poultry Site, 2013). Nach den Zahlen der erzeugten Fleischerzeugnisse aus dem Jahr 2014 (National Bureau of Statistics of China, 2014) entspricht dies 1,75 Millionen Tonnen Geflügel. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Teil des exportierten Geflügels das mcr-1 Gen beherbergt, kann bezugnehmend auf die Ergebnisse von Shen et al. und Liu et al., als hoch eingeschätzt werden.

H4: Das Antibiotika-Resistenzgen mcr-1 stellt eine gesundheitliche Bedrohung für Mensch und Tier dar.

Die untersuchten Studien zeigen, dass das mcr-1 Gen sowohl von Tieren als auch von Menschen beherbergt wird und eine Colistin-Resistenz verursacht.

In zehn von zwölf untersuchten Studien wird von weiteren Resistenzen bzw. Resistenzmechanismen neben dem mcr-1 Gen berichtet. In allen Fällen werden ESBL nachgewiesen. So wurde beispielsweise in der Studie von Castanheira et al. die ESBL bla_{TEM-1} und bla_{SHV-5}, bei El Garch et. al und Grami et al. bla_{CTX-M-1} und bei Allerberger et al. das Gen bla_{TEM-1B} entdeckt. Torpdahl et al. und Unger et al. weisen beide das Gen bla_{CTX-M-55} nach. Sonnevend et al. berichten neben dem Fund von mcr-1 und ESBL zusätzlich von dem Carbapenemasen-Gen bla_{NDM-1}. Carbapenemasen zählen wie die ESBL zu den β -Laktamasen (Suerbaum et al., 2016, S. 228). Acht der Studien weisen obendrein Resistenzen gegenüber anderen Antibiotika nach. In der Studie von Bi et al. wurden u. a. menschliche Isolate identifiziert, die das mcr-1 Gen, ESBL und eine Resistenz von 96% gegenüber Trimethoprim/Sulfamethoxazol aufweisen und damit multiresistente Erreger darstellen.

Das Potential der Entstehung multiresistenter Erreger wird durch das Gen mcr-1 weiter verschärft. Aufgrund der Vermittlung dieser Resistenz über ein Plasmid ist die Weitergabe und Verbreitung über verschiedene Bakterienspezies und Wirte (Mensch, Tier) einfach und schnell möglich.

Die Ergebnisse der Studien sind äußerst besorgniserregend und die vierte Hypothese kann klar bestätigt werden. Das Antibiotika-Resistenzgen *mcr-1* stellt eine gesundheitliche Bedrohung für Mensch und Tier dar.

9 Fazit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, der Frage nachzugehen, ob der Einsatz von Colistin in der Nutztierhaltung der Ursprung der Entstehung des Plasmid-vermittelten Antibiotika-Resistenzgens *mcr-1* ist und welche Folgen dies für Mensch und Tier hat.

In dieser Bachelorarbeit kann nicht klar bestätigt werden, dass das *mcr-1* Gen seinen Ursprung in der Veterinärmedizin hat. Aufgrund der Tatsache, dass die ersten Funde des *mcr-1* Gens bei Isolaten tierischen Ursprungs entdeckt wurden und auch die Häufigkeit bei diesen höher ist, deutet allerdings viel darauf hin. Hinzu kommt, dass Colistin vermehrt in der Veterinärmedizin als in der Humanmedizin Anwendung findet. Um diese Fragestellung allerdings genauer zu klären, bedarf es weiterer Forschung.

Fest steht, dass das *mcr-1* Gen sowohl für Menschen als auch für Tiere eine Gefahr darstellt, da es eine Colistin-Resistenz verursacht. Trägt ein Erreger nicht nur das *mcr-1* Gen sondern auch weitere Resistenz-Gene, führt dies zu multiresistenten Erregern, die nur schwer oder gar nicht zu behandeln sind. Bereits heute ist die geschätzte Anzahl von 25.000 Menschen, die pro Jahr allein in der Europäischen Union an schweren Infektionen mit resistenten Bakterien sterben, hoch (WHO, 2017).

Das Antibiotika-Resistenzgen *mcr-1* ist bereits in vielen Ländern identifiziert worden und hat das Potenzial, sich weltweit zu verbreiten. Die Funde des Gens bei Tieren aus der Landwirtschaft, bei Haustieren, Fleisch aus dem Einzelhandel, bei Menschen, Gemüse und Gewässern macht deutlich, dass zahlreiche Reservoirs und Möglichkeiten der Verbreitung existieren. Es ist dringend erforderlich, dass das *mcr-1* Gen weltweit Aufmerksamkeit erlangt, da die Gefahr besteht, dass Colistin seine Wirkung als Reserve-Antibiotikum verliert.

Bei Menschen wird Colistin wegen seiner Nebenwirkungen bislang wenig angewendet. Aber durch immer häufiger auftretende, schwer behandelbare Infektionen mit MRGN und fehlende Therapiealternativen steigt der Bedarf und Verbrauch von Colistin auch beim Menschen. Aufgrund der steigenden Relevanz von Colistin empfiehlt die European Medicines Agency (EMA) in ihrem überarbeiteten Bericht zum Colistin-Verbrauch in der Veterinärmedizin, den Einsatz von Colistin auf ein Minimum zu reduzieren und zusätzlich Colistin in eine höhere Risikokategorie (Kategorie 2 der AMEG Klassifikation: Antimicrobials

used in veterinary medicine where the risk for public health is currently estimated as higher) einzustufen (EMA, 2016). In einer von der WHO veröffentlichten Liste der für die Humanmedizin besonders wichtigen Antibiotika („critically important antimicrobials“) zählt Colistin zu den „critically important“ Antibiotika, jedoch noch nicht zu der Antibiotika-Klasse der „highest priority critically important“ Antibiotika, also zu den Wirkstoffen mit der höchsten Priorität in dieser Gruppe (WHO, 2016). Fraglich ist, ob diese Kategorisierung ausreichend ist, um die Wirksamkeit von Colistin langfristig aufrechtzuerhalten.

Die Gesundheit von Mensch und Tier ist eng miteinander verknüpft. Oft führen dieselben Krankheitserreger zu einer Infektion und es werden dieselben Antibiotika zur Behandlung angewendet. Dies hat zur Folge, dass sich die Resistenz-Problematik bei Mensch und Tier gegenseitig beeinflusst (DART, 2015). Wie in Kapitel 4 beschrieben, ist die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen bei Bakterien ein natürliches und schon immer bestehendes Phänomen. Deutlich beschleunigt wird diese Entwicklung allerdings durch einen hohen Einsatz und auch die falsche Anwendung von Antibiotika (BVL, 2016). In Deutschland verschreiben Veterinärmediziner beispielsweise bei bis zu 80% der Atemwegsinfektionen Antibiotika, obwohl diese in der Regel durch Viren verursacht werden (DART, 2015). Zusätzlich werden weltweit häufig noch immer ganze Herden in einer Gruppentherapie behandelt, sei es aus rein präventiven Gründen oder weil ein Einzeltier erkrankt ist. Dabei sind auftretende Krankheiten oft die Folge von schlechten Haltungsbedingungen, aber diese können und dürfen nicht mit dem Einsatz von Antibiotika ausgeglichen werden (BVL, 2016). In Deutschland wurden aus diesen Gründen bereits das Arzneimittelgesetz (AMG) mit der 16. AMG-Novelle sowie die Leitlinie der Bundestierärztekammer (BTK) geändert, um solche Handlungsweisen möglichst zu unterbinden (s. Kapitel 5).

Um die Entstehung von Antibiotikaresistenzen allgemein zu verhindern, muss das vorrangige Ziel die Vermeidung von Infektionen sein, damit Antibiotika gar nicht erst zum Einsatz kommen müssen. Greift die Primärprävention nicht, ist es entscheidend, die Infektionskette zu unterbrechen, um eine Ausbreitung zu verhindern. Hierfür ist die Kenntnis und Umsetzung von Hygienemaßnahmen von entscheidender Bedeutung. Zusätzlich muss der Erreger genau diagnostiziert werden, damit eine gezielte Antibiotika-Therapie mit Schmalspektrum-Antibiotika erfolgen kann (DART, 2015). An diesen Punkten knüpfen in Deutschland u. a. das Infektionsschutzgesetz (IfSG), die S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) und die Leitlinie der Bundestierärztekammer (BTK) an. Um langfristig weltweit einen restriktiven Einsatz von Antibiotika speziell in der Nutztierhaltung zu erreichen, sind verbesserte Haltungsbedingungen, optimierte Hygienemaßnahmen, ein gutes Herdemanagement und Impfungen essentiell (BVL, 2016).

Problematisch ist, dass beispielsweise in Deutschland Antibiotika günstiger sind als Impfungen und zusätzlich das Dispensierrecht gilt. Dieses erlaubt approbierten Veterinären, die benötigten Arzneimittel für von ihnen behandelte Tiere direkt vom Hersteller oder Großhandel zu beziehen, zu bevorraten, an den Tierhalter abzugeben sowie in beschränktem Rahmen selbst herzustellen. Dabei ist dieses Recht an den Betrieb einer tierärztlichen Hausapotheke gebunden. Das eigentliche Ziel des Dispensierrechts ist die Sicherstellung einer ordnungsgemäßen und schnellstmöglichen Behandlung erkrankter Tiere. Das Dispensierrecht kann aber auch kritisch, wie vom Wirtschaftsprüfungs- und Beratungsunternehmen KPMG AG, gesehen werden. In der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) sind Spannen für einen Preisaufschlag definiert, die es Veterinären ermöglichen, beim Verkauf von Arzneimitteln zu verdienen. Die Preisspannen stellen damit einen ökonomischen Anreiz dar. Des Weiteren erhalten Veterinäre einen Rabatt beim Einkauf größerer Mengen seitens der Pharmaindustrie oder bei Großhändlern, wodurch ein weiterer wirtschaftlicher Anreiz geboten wird, Antibiotika in Massen einzukaufen und die Gewinnmarge zu erhöhen (KPMG, 2014). Solange die Möglichkeit gegeben ist, mit Antibiotika Geld zu verdienen, ist es sehr wahrscheinlich, dass dies auch in der Praxis wahrgenommen wird. Aus diesem Grund sollte dringend die Rabattgewährung auf Antibiotika abgeschafft werden.

Ein entscheidender Punkt, um den Kampf mit Antibiotika-Resistenzen aufzunehmen, ist ein gut funktionierendes weltweites Monitoring. Nur durch das Sammeln von Daten, wie Abgabe- und Verbrauchsmengen von Antibiotika, Art der Infektionen und Therapiehäufigkeiten ist es möglich, die Resistenzlage zu verstehen. Auf Grundlage solcher Daten ist es realisierbar, ein Frühwarn- und Reaktionssystem für resistente Infektionserreger zu entwickeln und Ärzten auf lokaler Ebene Hinweise zum Ordnungsverhalten zu geben. Des Weiteren können sinnvolle Interventionsmaßnahmen ergriffen und auf ihren Erfolg überprüft werden (DART, 2015). In Deutschland werden in Bezug auf Antibiotika und Infektionserreger zahlreiche Daten gesammelt. Wie in Kapitel 5 beschrieben, dienen hier als Grundlage das AMG, die DIMDI-Arzneimittelverordnung, das IfSG, die S-3 Leitlinie der DGI und die Leitlinie der BTK sowie GERMAP. In Europa gibt es mit dem EARS-Net ein Netzwerk, welches Daten von europäischen Ländern zusammenführt. Im Sinne des One Health-Ansatzes erscheint es zukünftig mehr als sinnvoll, ein weltweites Netzwerk in Zusammenarbeit mit der Human- und Veterinärmedizin, der Land- und Lebensmittelwirtschaft, Umwelt und Forschung aufzubauen. Dieses Ziel in naher Zukunft zu erreichen, erscheint allerdings schwierig, da besonders Entwicklungs- und Schwellenländer nur bedingt die möglichen Ressourcen haben, ein umfangreiches Monitoring durchzuführen, speziell wenn dieses Thema seitens der Politik nicht als wichtig erachtet wird. Die andere

Problematik ist die Art der Datensammlung. Nur wenn die Daten in jedem Land auf dieselbe Weise erfasst und dokumentiert werden, besteht die Möglichkeit, diese auch mit anderen Ländern zu vergleichen und zu bewerten (DART, 2015). Die untersuchten Studien dieser Bachelorarbeit zeigen beispielsweise, dass unterschiedliche Herangehensweisen bezüglich des Screenings einer Antibiotika-Resistenz und der Prüfung der minimalen Hemmkonzentration von Colistin gewählt wurden, was einen genauen Vergleich der Ergebnisse erschwert. Um dies zu verhindern, sind einheitliche Normen und Standards, wie sie vom EUCAST herausgegeben werden, notwendig und sollten in der Praxis zwingend angewendet werden.

Ein weiteres Feld im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen ist die Forschung. Es ist dringend erforderlich, dass neue Antibiotika entwickelt werden oder noch besser alternative Behandlungsmethoden gefunden werden. Eine potenzielle Möglichkeit stellt die Therapie mit Bakteriophagen dar. Bakteriophagen sind im biologischen Sinn Viren. Allerdings greifen sie ausschließlich Bakterien an und lysieren (auflösen) diese. Phagen werden aus diesem Grund auch "Bakterienfresser" genannt. Nebenwirkungen sind bisher keine bekannt. Diese Behandlungsmethode wird derzeit noch nicht in Deutschland angewendet, aber am Leibniz-Institut-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH näher erforscht (DSMZ, 2017).

Um die Entstehung von Resistenzgenen wie das *mcr-1* Gen zukünftig zu verhindern oder zumindest die Verbreitung frühzeitig einzudämmen, ist ein weltweites gemeinsames Vorgehen und Handeln notwendig. Nur so wird es möglich sein, eine Verbesserung der Resistenzentwicklung herbeizuführen und eine postantibiotische Ära, in der Antibiotika ihre Wirkung verloren haben, zu verhindern. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es primär wichtig, Infektionen zu vermeiden und den Einsatz von Antibiotika auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

Kurzfassung

Antibiotika gelten seit ihrer Entdeckung im Jahr 1928 als erfolgreiches Mittel gegen bakterielle Infektionen. Der zeitweise stark ansteigende Einsatz lässt die "Wunderwaffe" Antibiotika jedoch langsam stumpf werden. Der hohe Verbrauch und oft falsche Einsatz von Antibiotika hat zu der Entwicklung (multi) resistenter Infektionserreger geführt, gegen die kein Antibiotikum mehr hilft. Das im Jahr 2015 in China entdeckte Plasmid-vermittelte Resistenzgen *mcr-1* verursacht eine Colistin-Resistenz und stellt ein weiteres Beispiel für die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen dar. Um einen Überblick über den aktuellen Wissensstand bezüglich des *mcr-1* Gens und den möglichen Ursprung der Entstehung zu erhalten, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche ergeben, dass das *mcr-1* Gen bereits in vielen Teilen der Welt identifiziert wurde. Detektiert wurde das Gen bei *Enterobacteriaceae*-Isolaten menschlichen und tierischen Ursprungs, in Fleisch aus dem Einzelhandel, bei Haustieren, in Gemüse und in Gewässern. Zur Verbreitung tragen hauptsächlich der internationale Handel und der Tourismus bei. Die Infektionserreger, die das *mcr-1* Gen beheimaten, weisen in den meisten Fällen weitere Resistenzgene wie ESBL oder Carbapenemasen auf, wodurch die Entstehung multiresistenter Erreger weiter verschärft wird. Die ersten bislang entdeckten *mcr-1* positiven Isolate stammen von chinesischen Hühnern aus den 1980er Jahren. Die ersten *mcr-1* positiven Isolate von Menschen wurden in den 2000er Jahren identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Entstehung des *mcr-1* Gens durch den Einsatz von Colistin bei Nutztieren verursacht wurde ist hoch, da es hauptsächlich in der Veterinärmedizin eingesetzt wird. In der vorliegenden Arbeit konnten allerdings nur zwölf Studien berücksichtigt werden, sodass die Fragestellung zum Entstehungsort nicht eindeutig bestätigt werden kann und weitere Forschung notwendig ist. Dennoch zeigen die Ergebnisse deutlich, dass das *mcr-1* Gen eine Bedrohung für Mensch und Tier darstellt und ein weltweites gemeinsames Vorgehen und Handeln notwendig ist, um eine weitere Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen zu vermeiden.

Abstract

Since their discovery in 1928 antibiotics have been a successful remedy to fight bacterial infections. But the temporary increase use of the "miracle weapon" antibiotics makes them slowly dull. The massive and incorrect use of antibiotics is also causing the development of (multi) resistant infectious agents and in some cases there is no antibiotic that helps. The plasmid-mediated resistance gene *mcr-1* was discovered in 2015 in China. It causes a colistin resistance and represents another example of the resistance development. A systematic literature research was undertaken to get an overview of the current knowledge and the place of origin of the *mcr-1* gene. The result of the systematic literature research shows, that the *mcr-1* gene has been already identified in many parts of the world. *Mcr-1* has been detected in enterobacteriaceae isolates of animal and human origins, in meat from the retail industry, in pets, in vegetables and in water. International trade and tourism are the main reasons for the spreading. In most cases where infectious agents including *mcr-1* were found, are also other resistant genes such as ESBL or Carbapenemases to be home. This fact increases the emergence of multiresistant infectious agents. The first *mcr-1* positive isolates were found in chickens from China in the 1980s. The first *mcr-1* positive isolates in human bodies were identified in the 2000s. An obvious assumption is that the development of *mcr-1* is caused by the veterinary medicine, which applies colistin to farm animals mostly. In this review of the literature only twelve studies have been considered. As a result, the main question about the place of origin of *mcr-1* could not be confirmed. Some additional research has to be done. However, the results are showing that the *mcr-1* gene threatens every human and animal. A global action is necessary to avoid spreading antibiotic resistance.

Literaturverzeichnis

Allerberger, F., Weissensteiner, G., Springer, B., Schlagenhafen, C., Lassnig, H., Ruppitsch, W., Jelovcan, S. (2016). *Plasmid-mediated colistin-resistance in Escherichia coli isolated from poultry and broiler meat in Austria in 2016*. International Journal of Infectious Diseases, Vol. 53, S. 36-37.

Bi, Z., Berglund, B., Sun, Q., Nilsson, M., Chen, B., Tärnberg, M., Ding, L., Stålsby Lundborg, C., Bi, Z., Tomson, G., Yao, J., Gu, Z., Yin, X., Kou, Z., Nilsson, L. E. (2017). *Prevalence of the mcr-1 colistin resistance gene in extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli from human faecal samples collected in 2012 in rural villages in Shandong Province, China*. International Journal of Antimicrobial Agents, Vol. 49 (4), Pages 493–497.

Böning, K. (2006). Arbeiten in der Datenbank Medline. In Reitemeier, B., Schwenzer, N., Ehrenfeld, M. (Hrsg.), *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde. Einführung in die Zahnmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S.264f.

Bundesamt für Risikobewertung (BfR) (2016). *Fragen und Antworten zum Antibiotikum Colistin und zur übertragbaren Colistin-Resistenz von Bakterien*. Verfügbar unter http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zum_antibiotikum_colistin_und_zur_uebertragbaren_colistin_resistenz_von_bakterien-196989.html [Stand: 19.04.2017]

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) (2016). *GER-MAP 2015. Antibiotika-Resistenz und –Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*. Verfügbar unter https://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/05_Fachmeldungen/2016/2016_09_29_Fa_germap2015.html [Stand: 29.04.2017]

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) (2017). *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG)*. Verfügbar unter https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/ [Stand: 27.04.2017]

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) (2017). *Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG)*. Verfügbar unter <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/> [Stand: 11.08.2017]

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) (2017). *Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung - DIMDI-AMV)*. Verfügbar unter <https://www.gesetze-im-internet.de/dimdiamv/BJNR014000010.html> [Stand: 11.08.2017]

Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) (2017). *Antibiotika in der Landwirtschaft. Wie funktioniert das Konzept zur Antibiotikaminimierung in der Nutztierhaltung?* Verfügbar unter http://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/_texte/Antibiotika-Dossier.html?docId=9106030 [Stand: 11.08.2017]

Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2017). *Infektionskrankheiten. MRSA*. Verfügbar unter <http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/infectionskrankheiten/mrsa.html> [Stand: 11.08.2017]

Bundestierärztekammer e.V. (BTK) (2015). *Leitlinie für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen-*. Verfügbar unter http://www.bundestieraerztekammer.de/index_btk_abll.php?Year=2017 [Stand: 11.08.2017]

Castanheira, M., Griffin, M. A., Deshpande, L. M., Mendes, R. E., Jones, R. N., Flamm, R. K. (2016). *Detection of mcr-1 among Escherichia coli Clinical Isolates Collected Worldwide as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in 2014 and 2015*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 60 (9), S. 5623–5624.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2017). *Committed to Continually Advancing Laboratory Practices*. Verfügbar unter <http://clsi.org/about-clsi/> [Stand: 11.08.2017]

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2017). *M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th Edition*. Verfügbar unter <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/> [Stand: 11.08.2017]

DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (2015). *DART 2020. Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier*. Verfügbar unter <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/antibiotika-resistenzstrategie.html> [Stand: 25.07.2017]

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (2016). *S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001*. Verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/092-001.html> [Stand: 28.04.2017]

El Garch, F., Sauget, M., Hocquet, D., LeChaudee, D., Woehrle, F., Bertrand, X. (2017). *mcr-1 is borne by highly diverse Escherichia coli isolates since 2004 in food-producing animals in Europe*. Clinical Microbiology and Infection Vol. 23 (1), S. 51.e1–51.e4.

Elsevier (2017). *ScienceDirect*. Verfügbar unter <https://www.elsevier.com/solutions/sciencedirect> [Stand: 05.05.2017]

Elsevier (2017). *Scopus Preview*. Verfügbar unter <https://www.scopus.com/results/citedbyresults.uri?sort=plf-f&cite=2-s2.0-84957433508&src=s&imp=t&sid=51db2ca9adf6154ca63b2430481a7627&sot=cite&sdt=a&sl=0&origin=inward&editSaveSearch=&txGid=8abf431861200f74aa16e0868c3bf454> [Stand: 11.08.2017]

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2016). *Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. ESAC-Net surveillance data November 2016*. Verfügbar unter <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/antibiotics-resistance-consumption/Pages/data-reports.aspx> [Stand: 12.04.2017]

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2016). *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*. Verfügbar unter <http://www.eucast.org/> [Stand: 25.04.2017]

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2016). *Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group*. Verfügbar unter http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/ [Stand: 11.08.2017]

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2017). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1, valid from 2017-03-10*. Verfügbar unter http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ [Stand: 11.08.2017]

European Medicines Agency (EMA) (2016). *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*. Verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000639.jsp [Stand: 10.04.2017]

European Medicines Agency (EMA) (2016). *Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. Trends from 2011 to 2014. Sixth ESVAC report*. Verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&site=pfoi_collection&entsp=0&clent=pfoi_frontend&curl=search.jsp&btnG=Search&entqr=0&access=p&ulang=&ip=172.16.80.221&oe=UTF8&proxyreload=1&q=Sales+of+veterinary+antimicrobial+agents&ie=UTF8&entqrm=0&ud=1&mid=&wc_mc=1&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=pfoi_frontend&wc=200&filter=0&sort=date%3AD%3A%3Ad1 [Stand: 09.07.2017]

Falagas, M. E., Kasiakou, S.K., Saravolatz, L. D. (2005). *Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections*. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 40 (9), S.1333-1341.

Fille, M., Ziesing, S. (2016). *Antibakterielle Wirkung*. In Suerbaum, S., Burchhard G., Kaufmann S. H.E., Schulz T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (8. überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 709-711.

Fleming, A. (1945). *Penicillin*. Nobel Lecture, S. 84.

Freissmuth, M. (2016). *Antiinfektiva*. In Freissmuth M., Offermanns S., Böhm S., *Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* (2. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 687-690.

Fritsche, O. (2016). *Mikrobiologie. Kompaktwissen Biologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 180-182, 204.

Gales, A. C., Jones, R. N., Sader, H. S. (2011). *Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09)*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 66 (9), S. 2070-2074.

Grami, R., Mansour, W., Mehri, W., Bouallègue, O., Boujaâfar, N., Madec, J., Haenni, M. (2016). *Impact of food animal trade on the spread of mcr-1-mediated colistin resistance, Tunisia, July 2015*. Eurosurveillance, Vol. 21 (8).

Höck, M., Fille, M. (2016). *Weitere antibakterielle Substanzen*. In Suerbaum, S., Burchard G., Kaufmann S. H.E., Schulz T. F. (Hrsg.), Medizinische Mikrobiologie und Infektologie (8. überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 769-770.

Jerke, K. H., Lee M. J., Humphries R. M. (2016). *Polymyxin Susceptibility Testing: a Cold Case Reopened*. Clinical Microbiology Newsletter, Vol. 38 (9), S. 69-77.

Kayser, F. H., Böttger, E. C. (2014). *Bakterien als Krankheitserreger*. In Kayser, F. H., Böttger, E. C., Deplazes, P., Haller, O., Roers, A. (Hrsg.), Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie (13. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 307.

Krämer, J. (2011). *Lebensmittel-Mikrobiologie* (6. Auflage). Stuttgart (Hohenheim): Verlag Eugen Ulmer KG, S. 36-37.

Koyama, Y., Kurosasa, A., Tsuchiya, A., Takakuta, K. (1950). *A new antibiotic "colistin" produced by spore-forming soil bacteria*. J Antibiot; Vol. 3, S. 457-458.

Leibniz Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) (2017). *Bakteriophagen und Phagentherapie*. Verfügbar unter <https://www.dsmz.de/de/start/aktuelles/phagen-infoseite.html> [Stand: 21.07.2017]

Liu, Y.-Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L.-X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.-F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.-H., Shen, J. (2016). *Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study*. The Lancet, Vol. 16 (2), S.161–168.

Mattner, F. (2016). *Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)*. In Schulz-Stübner, S., Dettenkofer, M., Mattner, F., Meyer, E., Mahlberg, R. (Hrsg.), Multiresistente Erreger. Diagnostik – Epidemiologie – Hygiene – Antibiotika-„Stewardship“. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 51.

National Bureau of Statistics of China (2014). *National data*. Verfügbar unter <http://data.stats.gov.cn/english/easyquery.htm?cn=C01> [Stand: 14.06.2017]

National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine (2017). *MeSH*. Verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> [Stand: 05.05.2017]

National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine (2017). *PubMed*. Verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [Stand: 05.05.2017]

Olaitan, A. O., Morand, S., Rolain, J.-M. (2014). *Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria*. Frontiers in microbiology, Vol. 5 (643).

Petrosillo, N., Giannella, M., Lewis, R., Viale P. (2013). *Treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: the state of the art*. Expert review of anti-infective therapy, Vol. 11 (2), S.159-177.

Robert Koch Institut (RKI) (2013). *Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs.* Verfügbar unter http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/BGBl_7_2013_Antibiotikaverbrauch.html [Stand: 11.08.2017]

Prim, N., Rivera, A., Rodríguez-Navarro, J., Español, M., Turbau, M., Coll, P., Mirelis, B. (2016). *Detection of mcr-1 colistin resistance gene in polyclonal Escherichia coli isolates in Barcelona, Spain, 2012 to 2015*. Eurosurveillance, Vol. 2 (13).

Shen, Z., Wang, Y., Shen, Y., Shen, J., Wu, C. (2016). *Early emergence of mcr-1 in Escherichia coli from food-producing animals*. The Lancet, Vol. 16 (3), S. 293.

Sonnevend, À., Ghazawi, A., Alqahtani, M., Shibl, A., Jamal, W., Hashmey, R., Pal, T. (2016). *Plasmid-mediated colistin resistance in Escherichia coli from the Arabian Peninsula*. International Journal of Infectious Diseases, Vol. 50, S. 85–90.

Sturmer, A., Ritschl, V., Dennhardt, S., Stamm, T. (2016). *Reviews*. In Ritschl, V., Weigl, R., Stamm, T. (Hrsg.), *Wissenschaftliches Arbeiten und Schreiben. Verstehen, Anwenden, Nutzen für die Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 214.

Suerbaum, S., Hornef, M., Karch, H. (2016). *Enterobakterien*. In Suerbaum, S., Burchard G., Kaufmann S. H.E., Schulz T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (8. überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 227-246.

The Poultry Site (2013). *GLOBAL POULTRY TRENDS 2013 - Asia Produces One-third of World's Broilers*. Verfügbar unter <http://www.thepoultrysite.com/articles/2928/global-poultry-trends-2013-asia-produces-onethird-of-worlds-broilers/> [Stand: 14.06.2017]

Torpdahl, M., Hasman, H., Litrup, E., Skov, R. L., Nielsen, E. M., Hammerum, A. M. (2016). *Detection of mcr-1-encoding plasmid-mediated colistin-resistant Salmonella isolates from human infection in Denmark*. International Journal of Antimicrobial Agents, Vol. 49 (2), S. 261–262.

Unger, F., Eisenberg, T., Prenger-Berninghoff, E., Leidner, U., Ludwig, M.-L., Rothe, M., Semmler, T., Ewers, C. (2016). *Imported reptiles as a risk factor for the global distribution of Escherichia coli harbouring the colistin resistance gene mcr-1*. International Journal of Antimicrobial Agents, Vol. 49 (1), S. 122–123.

Wallmann, J., Kaspar, H., Potschka, H. (2014). *Klinische Grenzwerte für die Klassifizierung von MHK-Werten unter Berücksichtigung der Bakterienspezies, Indikation und Tierart*. In Löscher, W., Richter, A., Potschka, H. (Hrsg.), *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren* (9. aktualisierte und erweiterte Auflage). Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, S. 716f.

Wirtschaftsprüfungs- und Beratungsunternehmen KPMG AG (KPMG) (2014). *Gutachten zur Überprüfung des tierärztlichen Dispensierrechts im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft*. Verfügbar unter http://www.bmel.de/DE/Tier/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/_texte/Dispensierrecht.html [Stand: 21.07.2017]

World Health Organisation (WHO) (2011). Antimikrobielle Resistenz. *Informationen für Landwirte, Tierärzte sowie Veterinär- und Lebensmittelsicherheitsbehörden. Weltgesundheitstag 2011*. Verfügbar unter <http://www.euro.who.int/de/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance/factsheets/information-for-farmers,-veterinarians-and-veterinary-or-food-safety-authorities> [Stand: 18.04.2017]

World Health Organisation (WHO) (2014). *WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health*. Verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/> [Stand: 27.03.2017]

World Health Organisation (WHO) (2016). *Critically important antimicrobials for human medicine. 4th revision 2013*. Verfügbar unter <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fourth/en/> [Stand: 11.08.2017]

World Health Organisation (WHO) (2017). *Antimikrobielle Resistenz. Antibiotikaresistenz*. Verfügbar unter <http://www.euro.who.int/de/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance> [Stand: 27.03.2017]

Ziesing, S., Heim, A., Vonberg, R.-P. (2016). *Methoden der mikrobiologischen Diagnostik*. In Suerbaum, S., Burchhard G., Kaufmann S. H.E., Schulz T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (8. überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 145-146.

Ziesing, S., Fille, M. (2016). *Resistenz*. In Suerbaum, S., Burchhard G., Kaufmann S. H.E., Schulz T. F. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (8. überarbeitete und erweiterte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 713.

Zurhuh, K., Poirel, L., Nordmann, P., Nüesch-Inderbinnen, M., Hächler, H., Stephan, R. (2016). *Occurrence of the Plasmid-Borne mcr-1 Colistin Resistance Gene in Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in River Water and Imported Vegetable Samples in Switzerland*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 60 (4), S. 2594–2595.

Anhang

Studie	Ziel definiert	Methoden definiert	Breakpoints nach EUCAST Richtlinien untersucht und beurteilt	Ergebnisse schlüssig dargestellt	Stärken (+), Schwächen (-)
Allerberger et al. (2016)	ja	ja	untersucht: ja beurteilt: ja	ja	(+) große Stichprobengröße (-) keine Angaben über Haltungsbedingungen der Tiere (-) keine explizite Angabe bezüglich eines Interessenkonfliktes: die Verfasser der Studie sind Mitarbeiter der Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES) oder des National Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance in Graz.
Bi et al. (2016)	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: ja	ja	(+) große Stichprobengröße (+) demographische, sozioökonomische Faktoren, Lebensgewohnheiten, medizinische Verhaltensweisen wurden miteinbezogen (-) Prüfung der minimalen Hemmkonzentration von Colistin erfolgte über Etest
Castanheira et al. (2016)	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: ja	ja	(+) große Stichprobengröße (-) verwendete Methoden nur knapp benannt, keine weitere Ausführung
El Garch et al.	ja	ja	untersucht: ja beurteilt: ja	ja	(+) große Stichprobengröße (+) gute Darstellung und Abbildungen (-) keine Angaben über Haltungsbedingungen der Tiere (-) drei von sechs Autoren sind Vollzeitangestellte des Veterinär-Pharmaunternehmens Vétoquinol SA -> evtl. Interessenkonflikt

Grami et al. (2016)	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: nein	ja	(+) gute Darstellung und Abbildungen (-) Stichprobengröße klein (-) angewendete Methoden für die minimale Hemmkonzentration nicht nach EUCAST Empfehlung (zum Zeitpunkt der Studie noch nicht vorhanden)
Liu et al. (2016)	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: nach klinischen EUCAST Werten	ja	(+) große Stichprobengröße (+) Ergebnisse detailliert dargestellt (-) keine Angaben über Haltungsbedingungen der Tiere (-) keine genaue Angabe über die Durchführung eines Screening
Prim et al.	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: ja	ja	(+) große Stichprobengröße (-) zur Antibiotika-Resistenzbestimmung wurde die Gradienten-Diffusion verwendet und nicht, wie von EUCAST empfohlen, die Mikrobouillondilution nach Müller-Hinton
Shen et al.	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: nach klinischen EUCAST Werten	ja	(+) Stichprobengröße (-) verwendete Methoden nur knapp benannt, keine weitere Ausführung
Sonnevend et al.	ja	ja	untersucht: nein beurteilt: ja	ja	(+) verwendete Methoden klar benannt (+) Ergebnisse detailliert dargestellt (-) Stichprobengröße klein (-) Prüfung der minimalen Hemmkonzentration von Colistin erfolgte über Agardiffusionstest
Torpdahl et al. (2016)	ja	ja	Methode Mikrobouillondilution,	ja	(+) große Stichprobengröße (-) keine Angabe über die Durchführung eines Screening

			aber nicht näher benannt		
Unger et al. (2016)	ja	ja	untersucht: ja beurteilt: ja	ja	(+) Stichprobengröße (-) keine Angaben, ob die Tiere Antibiotika ausgesetzt waren
Zurfuh et al. (2016)	ja	ja	wurde nicht durchge- führt, ESBL bildenden <i>Enterobacteriaceae</i> Proben wurden direkt auf das Gen mcr-1 untersucht	ja	(+) Stichprobengröße (-) verwendete Methoden nur knapp benannt, keine weitere Ausführung

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Isabel Meier