

Plasmid-vermittelte Colistinresistenz bei Mitarbeitenden in putenhaltenden Betrieben

Im Jahr 2018 und im ersten Quartal 2019 wurde in Niedersachsen eine Studie zur Verbreitung der Colistinresistenz-vermittelnden Gene *mcr-1/-2* in Darmbakterien bei Menschen durchgeführt. Ausgangspunkt für die Studie war die Erstbeschreibung von *mcr-1* als Plasmid-vermittelndes Colistinresistenzgen durch Liu et al.¹ im Jahr 2016 bei Menschen und Nutztieren (u. a. Geflügel) in China. Dies war beachtenswert, da 1) Colistin nach wie vor ein wichtiges Reserveantibiotikum bei der Behandlung schwerer Infektionen mit resistenten Erregern ist, bei denen Standardantibiotika keine Wirkung mehr zeigen, und 2) eine (bisher unbekannt) Plasmid-vermittelte Resistenz eine erhöhte Gefahr beinhaltet, dass die Resistenzgene auch horizontal und somit speziesübergreifend übertragen werden können. Ab 2016 wurden weltweit zahlreiche bakterielle Isolate von Mensch und Tier z. T. auch retrospektiv auf das Vorhandensein dieser neuen Resistenzgene untersucht und eine weite Verbreitung von *mcr-1/-2* bestätigt.²⁻⁴

Diese Ergebnisse veranlassten das Niedersächsische Landesgesundheitsamt (NLGA) und das Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), in Kooperation mit der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (WWU) und weiteren Institutionen, eine prospektive Studie zur Verbreitung der *mcr-1/-2*-vermittelten Colistinresistenz in putenhaltenden Betrieben in Niedersachsen durchzuführen. Synergien entwickelten sich im Rahmen des deutsch-niederländischen INTERREG-Projektes „EurHealth-iHealth“.⁵

Hintergrund

Seit vielen Jahren steigt in Europa⁶ und weltweit⁷ die Anzahl der Nachweise multiresistenter Erreger (MRE) beim Menschen deutlich an bzw. stagniert auf hohem Niveau. Dieser Trend ist insbesondere auch bei Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien (CPE), v. a. *Klebsiella (K.) pneumoniae*, zu beobachten, die nach einer aktuellen Studie für jeweils 50.000–100.000 Todesfälle weltweit im Jahr

2019 verantwortlich gemacht werden müssen.⁷ Deutschland und speziell Niedersachsen weisen im Verhältnis (derzeit) nur einen geringen Anteil CPE auf. Laut Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS) und Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen (ARMIN) waren zwischen 2008 und 2020 weniger als 0,1 % der getesteten *Escherichia (E.) coli* resistent gegenüber Imipenem oder Meropenem. Im gleichen Zeitraum stieg der Anteil von *K. pneumoniae* mit einer Resistenz gegenüber Imipenem oder Meropenem deutschlandweit von 0,1 auf 0,4 %⁸ und in Niedersachsen von <0,1 auf 0,3 %.⁹

Die Zunahme von CPE macht die Notwendigkeit zusätzlicher Therapieoptionen immer dringender. Vor diesem Hintergrund erlebte das Polymyxin-Antibiotikum Colistin (Polymyxin E), welches lange Zeit v. a. lokal oder als Aerosol zur Inhalation bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose) und Pseudomonas-Besiedlung eingesetzt wurde,¹⁰ ein Comeback. Im Jahr 2012 wurde Colistin in Deutschland als (*Last-Line*-)Antibiotikum für eine systemische Antibiotikatherapie bei schweren, durch gramnegative Erreger mit begrenzten Therapieoptionen (wie z. B. CPE) verursachten Infektionen zugelassen.¹¹ Im Zuge des Wiedergebrauchs von Colistin in der Humanmedizin, der weltweit verschlechterten Antibiotikaresistenzlage und Erkenntnissen zur Transmission führt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) dieses Antibiotikum als *critically important antimicrobial*, einer Kategorie, zu der auch Carbapeneme gezählt werden.^{12,13}

Die Weiterverbreitung verschiedener (auch resistenter) zoonotischer Erreger (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten und Prionen) wurde bereits publiziert. Mittlerweile hinreichend beschrieben ist z. B. die Übertragung von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und extended-spectrum beta-lactamase-(ESBL-)bildenden Bakterien vom Tier auf den Menschen (und auch umgekehrt).¹⁴⁻¹⁷ Entsprechend markierte die Veröffentlichung einer neuartigen Plasmid-vermittelten Resistenz gegen das

Antibiotikum Colistin durch Liu et al.¹ Anfang 2016 einen Wendepunkt. Intrinsische Resistenzen gegen Colistin, wie z. B. bei *Morganellaceae*, machten eine speziesübergreifende Übertragung unwahrscheinlich und bargen somit bis dahin kaum zoonotisches Potenzial. Die Entdeckung der *mcr*-vermittelten Colistinresistenz (Stand 2021 sind die Genvarianten *mcr-1* bis *mcr-10* beschrieben¹⁸) bei Mensch und Tier machte deutlich, dass nunmehr Colistinresistenzgene über Speziesgrenzen hinweg von einer Bakterienspezies auf eine andere übergehen können (z. B. von *K. pneumoniae* auf *E. coli*). Abhängig von v. a. der Lokalisation der *mcr-1*-tragenden Bakterien (z. B. im Darm von Nutztieren, auf der Haut von Menschen, auf unbelebten Flächen oder Gegenständen) und der Suszeptibilität potenzieller Empfängerbakterien sind somit verschiedene Übertragungswege möglich.

Im Gegensatz zu den Nachweisen von Colistinresistenten Enterobacterales sind in den vergangenen Jahren nur vereinzelt CPE in Nutztierställen nachweisbar gewesen.¹⁹ Mögliche zoonotische Ursachen für entsprechende Nachweise beim Menschen sind somit, anders als bei anderen Erregern, in Deutschland kaum eruierbar – auch vor dem Hintergrund, dass Carbapeneme bis dato nicht zur Behandlung von Nutztieren in Deutschland zugelassen sind.²⁰

Da Colistin im Gegensatz zu den Carbapenemen in der Tiermedizin seit langem zugelassen ist und insbesondere bei Infektionen des Magen-Darm-Traktes bei Nutz- bzw. lebensmittelliefernden Tieren (z. B. Mastputen) eingesetzt wird,²¹ sind Übertragungen vom Tier auf den Menschen (oder auch *vice versa*) nunmehr nicht auszuschließen, worauf einzelne Studien bereits hindeuten.^{22–25} Die hohe Wiederfindungsrate von *mcr*-Gen-tragenden Bakterien (insbesondere *E. coli*), sowohl in Nutztierställen^{2,18,25,26} als auch in der Humanmedizin (z. B. Screening von Hotelpersonal oder in der Stadtbevölkerung, Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern)^{3,25–28} – z. T. bereits vor 2016 – zeigen weiterhin, dass dieser Resistenzmechanismus schon länger existiert. In Deutschland wurde gezeigt, dass Colistin-resistente *E. coli* v. a. in Geflügel verbreitet sind. So waren 9,1 % der am Schlachthof untersuchten Proben von Puten, 4,7 % von Hühnchen, 2,5 % von Kälbern und

0,4 % von Schweinen positiv für Colistin-resistente Enterobacterales.²⁹ Allerdings wurde hierbei nicht nach unterschiedlichen Resistenzmechanismen unterschieden.

Aktuelle Daten zum Anteil Colistin-resistenter Enterobakterien in der Humanmedizin sind für Deutschland kaum verfügbar. Sie werden auf Grund der (noch) seltenen Resistenz gegenüber Carbapenemen von mikrobiologischen Laboren nur anlassbezogen auf ihre Colistinresistenz getestet. In einer prospektiven Studie zeigten Fernreisende (n=132) aus Nordrhein-Westfalen vor Reiseantritt keine Besiedlung durch *mcr*-positive Enterobacterales. Jedoch erwarben 11 % der Untersuchten eine Besiedlung im Rahmen der Reise.³⁰ Um zu einer Abschätzung zu kommen, in wie weit sich die Plasmid-vermittelte Colistinresistenz bereits in exponierten Bevölkerungsgruppen in Niedersachsen verbreitet hat, wurden ab März 2018 Putenhalter, Familienangehörige und Mitarbeitende von putenhaltenden Betrieben von NLGA und LAVES zur Teilnahme an einer Studie aufgerufen. Putenhaltende Betriebe wurden gezielt aufgrund der *mcr-1/-2*-Nachweise bei diesen Nutztieren²⁹ ausgewählt (siehe oben). Die zentrale Fragestellung der Studie war die Ermittlung der Prävalenz von Enterobacterales mit einer Plasmid-vermittelnden (*mcr-1/-2*) Colistinresistenz und/oder Carbapenemresistenz in dem o. g. Personenkreis in putenhaltenden Betrieben in Niedersachsen. Die Beschränkung auf diese beiden Genvarianten resultierte aus der zum Zeitpunkt der Methodenetablierung bekannten Genvarianten *mcr-1* und *mcr-2*, für die Protokolle sowie Referenzstämme verfügbar waren. Im Weiteren sollte mit Hilfe von Fragebögen ermittelt werden, ob ein Zusammenhang zwischen einer möglichen Besiedlung mit *mcr-1/-2* und der Intensität des Geflügelkontaktes oder weiteren Parametern besteht. Niedersachsen ist in diesem Zusammenhang ein ideales Studiengebiet, da hier ca. 50 % der Hühner und 40 % der Puten Deutschlands gehalten werden (Stand 2020).³¹

Nachfolgend stellen wir die Ergebnisse der Untersuchung von Putenhaltern, deren Familien und Mitarbeitenden sowie die Auswertung der Fragebögen vor. Weitere Studienabschnitte befassten sich mit der Beprobung von Ställen der Putenhaltung (noch unveröffentlichte Daten).

Methoden

Gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission zur Überwachung und Meldung von Antibiotikaresistenzen bei zoonotischen und kommensalen Bakterien vom 12. November 2013 (2013/652/EU) besuchten Mitarbeitende bzw. Beauftragte der kommunalen Veterinärämter zwischen März 2018 und Februar 2019 175 zufällig ausgewählte putenhaltende Betriebe in Niedersachsen. Im Zuge dessen händigten die Vertreter der Veterinärbehörden den Putenhaltern, Mitarbeitenden und/oder Familienangehörigen Testkits zur Selbstbeprobung inkl. Anleitungen, Informationsmaterial, Einverständniserklärung und Fragebögen zu potenziellen Risikofaktoren aus. Die Stuhlproben, Einverständniserklärungen und ausgefüllten Fragebögen mussten an das NLGA zurückgesandt werden.

Die Proben wurden nach Eingang im Labor aufgeteilt. Gemäß Studienprotokoll verblieb ein Teil am NLGA und ein anderer Teil wurde an die WWU Münster zur Bestimmung einer möglichen Carbapenemresistenz weitergeleitet.

Am NLGA erfolgte zunächst eine Flüssiganreicherung des Stuhlmaterials unter Selektionsdruck durch Colistinzusatz (Anreicherungsmedium: gepuffertes Peptonwasser mit 2 µg/ml Colistin). Nach Inkubation (18–24 h, $36 \pm 1^\circ\text{C}$) wurden die Kulturen mittels PCR (QIAamp DNA Minikit, Fa. Qiagen; Durchführung gem. Herstellerangaben) auf *mcr-1* (primer CLR-F und CLR-R, IBA) und *mcr-2* (MCR2-IF und MCR2-IR, IBA) untersucht.³² Bei positivem PCR-Ergebnis wurden die entsprechenden Flüssigmedien nachfolgend auf Columbia-Agar mit 5% Schafsblut (BD), CLED-Agar (BD) sowie auf CHROMID Colistin R Agar (bioMérieux) ausgeimpft. Alle für eine Isolatgewinnung notwendigen Subkulturen wurden zur Aufrechterhaltung des Selektionsdruckes unter Auflage eines Colistinplättchens (10 µg, BD) inkubiert (18 h, $36 \pm 1^\circ\text{C}$). Nach phänotypischer Speziesidentifikation (Vitek 2 Compact, Vitek 2 GN ID Karte, bioMérieux) wurde für Enterobacterales ohne intrinsische Colistinresistenz nach PCR-Bestätigung von *mcr-1/mcr-2* eine Resistenztestung angeschlossen (Vitek 2 Compact, AST-N263, bioMérieux). Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) für Colistin erfolgte gemäß EUCAST-Empfehlungen gesondert mittels

Bouillonmikrodilution (ComASP™ Colistin, Liofilchem). Im Anschluss wurden alle *mcr*-positiven Isolate unter Verwendung des Illumina Nextera DNA Flex Library Preparation Kit gemäß Herstellerangaben auf einem Illumina MiSeq mit 2×150 bp sequenziert. Die Rohdaten wurden unter Verwendung des SKESA-Algorithmus per Ridom SeqSphere+ v8.2.0 assembliert und einer core genome multilocus sequence typing-(MLST-)Analyse zugeführt.

An der WWU erfolgte analog eine Anreicherung in gepuffertem Peptonwasser mit 50 µg/ml Vancomycin und 0,25 µg/ml Ertapenem zur Selektion von CPE. Aus gepoolten Anreicherungen wurde genomische DNA extrahiert und mittels Realtime-PCR (Check-Direct CPE Kit, Check-Points B.V., Wageningen, Niederlande) auf das genotypische Vorhandensein fünf verschiedener Carbapenemasen (NDM, KPC, VIM, IMP, OXA-48) getestet.

Auf Grund des geringen Rücklaufs von Proben und Fragebögen wurde keine statistische Auswertung vorgenommen, die die Verwendung einer entsprechenden Software erforderlich machte. Die systematische Erfassung der Informationen aus den Fragebögen erfolgte mit Microsoft Excel.

Ergebnisse

Es wurden 209 Testkits in 126 Betrieben ausgegeben, 46 (22%) Personen aus 31 Betrieben sandten eine Stuhlprobe an das NLGA zurück und erfüllten die Einschlusskriterien für die Studie. Bei den Personen handelte es sich hauptsächlich um Putenhalter und deren Familienangehörige im Alter zwischen 14 und 79 Jahren. Männer dominierten das Kollektiv ($n = 31$, 67,4%). Zwanzig (43,5%) Personen berichteten Kontakt zu Nutztieren über Geflügel hinaus, zehn (21,7%) Personen berichteten eine Antibiotikaeinnahme innerhalb der letzten zwölf Monate und vier (8,7%) einen stationären Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten zwölf Monate. Zwei (4,3%) Personen gaben eine Tätigkeit im medizinischen Bereich und 13 (28,3%) einen Auslandsaufenthalt in den letzten zwölf Monaten an.

Es gelang der Nachweis von sieben *mcr-1*-positiven *E. coli*-Isolaten bei 4/46 (8,7%) Personen von 2/31 (6,5%) Betrieben; zwei Personen mit jeweils einem

	<i>mcr-1</i>	
	ja	nein
Putenhalter	2	22
Mitarbeitende	0	7
Familienangehörige	2	12
unbekannt	0	1
Exposition/Risikofaktoren (n = 46)		
Kontakt zu Nutztieren (außer Puten)	0	20
Antibiotikaeinnahme	0	10
stationärer Aufenthalt	0	4
Tätigkeit im medizinischen Bereich	0	2
Auslandsaufenthalt	1	12

Tab. 1 | Personenstand und Expositionen anderer Art als Kontakt zu Putengeflügel, differenziert nach Laborergebnis (Nachweis von *E. coli-mcr-1*); prospektive Studie zur Verbreitung der *mcr-1/-2*-vermittelten Colistinresistenz in putenhaltenden Betrieben in Niedersachsen, 2018/2019.

Erregernachweis und zwei Personen mit zwei bzw. drei kulturmorphologisch unterschiedlichen *E. coli-mcr-1*-Nachweisen. Sechs Isolate wiesen Colistin-MHK-Werte von 4 µg/ml, ein Isolat einen MHK-Wert von 8 µg/ml auf. Mit Ausnahme einer Chinolonresistenz (Ciprofloxacin und Levofloxacin) bei fünf Isolaten ergaben die Resistenzbestimmungen keine weiteren Auffälligkeiten, insbesondere keine ESBL-Bildung, so dass keiner der untersuchten Stämme gemäß Klassifikation der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention als

Kontakt zu Putengeflügel (n = 46)	<i>mcr-1</i>	
	ja	nein
Arbeit mit Tierberührung > 10 h	1	27
Arbeit mit Tierberührung ≤ 10 h	3	15
Reinigen von Ställen > 10 h	0	2
Reinigen von Ställen ≤ 10 h	4	37
sonstiger Aufenthalt im Putenstall > 10 h	0	19
sonstiger Aufenthalt im Putenstall ≤ 10 h	4	21
Umgang mit Putenmist außerhalb des Stalls > 10 h	0	3
Umgang mit Putenmist außerhalb des Stalls ≤ 10 h	4	35
anderer Kontakt zu Puten > 10 h	0	0
anderer Kontakt zu Puten ≤ 10 h	3	15

Tab. 2 | Berichtete direkte oder indirekte Kontakte und deren Dauer (Zeitangabe pro Woche) zu Putengeflügel, differenziert nach Laborergebnis (Nachweis von *E. coli-mcr-1*); prospektive Studie zur Verbreitung der *mcr-1/-2*-vermittelten Colistinresistenz in putenhaltenden Betrieben in Niedersachsen, 2018/2019.

3MRGN einzustufen war.³³ Eine cgMLST-Analyse aller sieben Isolate zeigte, dass es sich bei zwei *mcr-1*-positiven *E. coli*, welche aus dem Stuhl einer Person isoliert wurden, um *E. coli* des Complextyps CT7116 handelte, während die anderen fünf Isolate den Complexotypen CT7117, CT7118, CT7119, CT7120 und CT7121 zugeordnet werden konnten. *Mcr-2*-positive Isolate wurden nicht detektiert. Keines der 46 Isolate zeigte eine phänotypische Carbapenemresistenz; auch Carbapenemasegene wurden nicht nachgewiesen.

Bei den vier Personen handelte es sich um zwei Putenhalter und zwei Familienmitglieder. Die Personen gehörten zwei verschiedenen Betrieben an, die beide eine konventionelle Geflügelhaltung betreiben.

Keine der Personen berichtete außer zum Geflügel noch andere Kontakte zu Nutztieren. Die Personen gaben weder eine Tätigkeit im medizinischen Bereich noch die Einnahme von Antibiotika oder einen stationären Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten zwölf Monate an. Eine Person berichtete von einem 8 bis 10-tägigen Auslandsaufenthalt in Australien (s. Tab. 1). Es gab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer Kolonisation und der Art oder der Dauer des Kontakts zum Geflügel (s. Tab. 2).

Diskussion

Insgesamt wurden im Studienzeitraum März 2018 bis Februar 2019 46 Stuhlproben an das NLGA gesendet, wovon in vier Proben (8,7%) insgesamt sieben *mcr-1*-tragende *E. coli*-Isolate nachgewiesen werden konnten. Dies betraf vier Mitarbeitende in 2/31 Betrieben. Diese in Anbetracht von 175 besuchten Betrieben recht geringe Zahl an Humanproben lässt eine Verallgemeinerung von potenziellen Aussagen auf mögliche Risiken für exponierte Bevölkerungsgruppen (v. a. Personen mit engem Bezug zur Putenhaltung) daher nicht zu. Trotz Einbeziehung entsprechender Verbände und Organisationen, über die auf die Studie aufmerksam gemacht wurde, blieb der Rücklauf der Stuhlproben an das NLGA gering. Der Grund dafür liegt möglicherweise auch an der schwierigen Akzeptanz von Stuhlproben, wie sie z. B. aus Krebscreenings bekannt ist.³⁴ Der Auf-

wand der Probenahme zusammen mit dem Ausfüllen des Fragebogens und dessen Rücksendung standen für die Studienpopulation ggf. nicht in Relation zur Wahrscheinlichkeit einer Kolonisation. Außerdem ist der effektive Nutzen der Kenntnis einer Besiedelung, trotz ausführlichem Informationsbogen zu deren möglichen Folgen, schwer vermittelbar bzw. angesprochene potenzielle Teilnehmende könnten vor Negativfolgen zurückgeschreckt sein. Auf Wunsch konnte der Befund unter Nennung der Studien-ID anonym abgefragt werden.

Rein deskriptiv lässt sich festhalten, dass trotz oder vielleicht auch wegen der geringen Rücklaufzahl kein Aspekt des Fragebogens mit den möglichen Risikofaktoren (vorausgegangene Antibiotikaeinnahme, Süd-/Ostasienreise, Krankenhausaufenthalte etc.) einen Zusammenhang mit den *mcr-1*-Funden aufwies. Dieses betrifft auch die im Vorfeld vermutete Korrelation von Expositionsdauer im Stall mit einer möglichen Kolonisation mit einem *mcr-1*-tragenden Bakterium.

Die nähere Charakterisierung der erhaltenen sieben Isolate bestätigte bisherige Ergebnisse anderer Studien aus dem humanmedizinischen Bereich: Vielfach wurden seit 2015 insbesondere Colistin-resistente *E. coli* als kolonisierende Bakterien bei asymptomatischen Personen nachgewiesen und eine Colistin-MHK > 2 mg/l (meist zwischen 4 und 8 mg/l) festgestellt.^{3,16,35}

Eine Überprüfung aller 46 eingegangenen Proben auf das Vorhandensein von Carbapenemasen war negativ. Dieses entspricht, in Anbetracht der Tatsache, dass in den vergangenen Jahren lediglich in Ausnahmefällen Carbapenemasen in Veterinärproben gefunden wurden und dass Carbapeneme in der Veterinärmedizin nicht zugelassen sind, den Erwartungen. Auch eine mögliche Co-Existenz von *mcr*- und Carbapenemase-Genen, wie u. a. in Spanien (Veterinärbereich) und Deutschland (Humanbereich)³⁶ beschrieben, konnte hier nicht beobachtet werden.

Zum Zeitpunkt der hier beschriebenen Untersuchung lagen bereits zahlreiche Ergebnisse aus Studien vor, in denen retrospektiv Human- und Veterinär- sowie Lebensmittelproben im Labor auf *mcr-1*

(später auch *mcr-2*) nachgetestet wurden.^{3,36–38} Diese Studien zeigten v. a., dass das zuerst von Liu et al. entdeckte *mcr-1*-Gen bereits im Jahr bzw. vor 2016 sowohl beim Menschen als auch bei (Nutz)Tieren präsent war.^{23,39,40} Mögliche Übertragungen zwischen Mensch und Tier wurden kurz nach Entdeckung des *mcr-1*-Gens bereits angenommen;²³ später wurde die zoonotische Übertragung von *mcr*-tragenden Plasmiden beschrieben.²⁴

Trotz der oben genannten Limitationen zeigt die hier beschriebene sektorenübergreifende Studie, dass Plasmid-kodierte (*mcr-1/-2*) Resistenzen bei Menschen mit Putenkontakt vorkommen. Ob diese durch Kontakt zu Puten bzw. Putenhaltungen in denen *mcr*-tragende *E. coli*-Isolate verbreitet waren, zustande gekommen sind, bleibt aber mangels eines Vergleichs mit Isolaten von den Betrieben der betroffenen Personen unklar. Jedoch war die Häufigkeit der Besiedlung in der hier untersuchten kleinen Stichprobe hoch im Vergleich zu den wenigen aus umliegenden (Bundes-)Ländern vorliegenden Untersuchungen. Wie oben beschrieben, waren in Nordrhein-Westfalen bei 132 Menschen vor Reiseantritt keine *mcr*-Enterobacterales nachweisbar.³⁰ Auch in der Schweiz und in den Niederlanden wurden die Erreger bei Tests in der Allgemeinbevölkerung kaum gefunden (0–0,4%).^{27,41,42}

Dass eine berufliche Exposition gegenüber *mcr*-tragenden *E. coli* bzw. mit Enterobacterales besiedelten Nutztieren ein Risikofaktor für den Erwerb einer Besiedlung sein könnte, wurde bereits für japanische Landwirte gezeigt. Dort waren von 62 gesunden Landwirten drei (4,8%) besiedelt (von rinder- und schweinehaltenden Betrieben).⁴³ Auch in Nordrhein-Westfalen waren bei Untersuchungen von Mitarbeitenden schweinehaltender Betriebe zwei von 138 (1,4%) mit *mcr*-tragenden *E. coli* kolonisiert.⁴⁴ Aus geflügelhaltenden Betrieben in Deutschland sind dagegen bisher keine vergleichenden Untersuchungen für Mitarbeitende veröffentlicht worden. Lediglich eine Studie aus Vietnam ermittelte einen hohen Anteil von *mcr-1*-Nachweisen bei Landwirten mit Kontakt zu *mcr-1*-positivem Geflügel (33%).²⁵ All diese Befunde deuten aber darauf hin, dass Kontakt zu *mcr*-positiven Nutztieren ein Risikofaktor für den Erwerb von *mcr-E. coli* bzw. *mcr*-positiven Enterobacterales sein könnte.

Neben einer beruflichen Exposition scheinen auch weitere Quellen für einen Erwerb von *mcr*-positiven Bakterien relevant zu sein. Das zeigen die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit zum Vorkommen von MRE weltweit.¹⁶ In manchen Regionen wurde eine sehr hohe Prävalenz der Besiedlung der Bevölkerung (unabhängig von Nutztierkontakt) durch *mcr*-positive Enterobacterales beschrieben, z. B. in Bolivien (38 % im Stuhl gesunder Kinder) und Vietnam (17,9%/9,1% im Stuhl Landbevölkerung/Stadtbevölkerung). Die Übertragungsketten sind hier unklar. Dass Fernreisende sich häufiger (5–11%) mit *mcr*-positiven Enterobacterales besiedeln, legt nahe, dass außer direkten Kontakten zu Besiedelten alimentäre, Wasser- oder sonstige Umweltquellen eine Rolle spielen könnten.^{30,45,46}

Die Ergebnisse dieser Studie in Niedersachsen machen deutlich, dass sektorenübergreifende One-Health-Studien durchgeführt werden müssen, um die Weiterverbreitung von Plasmid-vermittelten Colistinresistenzen, wie bereits 2016 vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrol-

le von Krankheiten angeregt, beobachten zu können.⁴⁷ Trotz der noch geringen Wiederfindungsrate bei Menschen sind Monitoring-Programme z. B. in Gebieten mit Tierhaltungsbetrieben, in denen *mcr*-tragende *E. coli*-Isolate im Rahmen veterinärmedizinischer Untersuchungen nachgewiesen werden, in Erwägung zu ziehen bzw. zu diskutieren. Dies erfordert eine frühzeitige Einbindung aller beteiligten Akteure. Kritisch ist anzumerken, dass die vorliegende Studie trotz des Zusammenwirkens von Gesundheitsbehörden mit entsprechenden Interessensverbänden nur einen geringen Probenrücklauf erzielen konnte. Hier müssten künftig die möglichen Betroffenen (in diesem Fall die Landwirte selbst) noch stärker in die Planung und Kommunikation eingebunden werden. Abschätzungen zur Verbreitung in anderen Bereichen des Lebens, z. B. in Krankenhäusern, Alten- und Pflegeheimen sowie im täglichen Umfeld sollten in künftigen Studien noch näher beleuchtet werden. Eine zielgerichtete Kommunikation und Vorwegnahme von möglichen negativen Folgen („Stigmatisierung“) ist hier eine äußerst wichtige Säule.

Literatur

- 1 Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G-B, 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. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 161–168.
- 2 Irrgang A, Roschanski N, Tenhagen B-A, Grobbel M, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Roesler UH, Käsbohrer A. Prevalence of *mcr*-1 in *E. coli* from Livestock and Food in Germany, 2010-2015. *PLoS one* 2016; 11: e0159863.
- 3 Corbella M, Mariani B, Ferrari C, Comandatore F, Scaltriti E, Marone P, Cambieri P. Three cases of *mcr*-1-positive colistin-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections in Italy, August 2016 to January 2017. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2017; 22.
- 4 Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martínez R, Florez-Cuadrado D, Campos MJ, García M, Píriz S, Sáez JL, Domínguez L. Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain. *Research in Veterinary Science* 2016; 105: 134–135.
- 5 INTERREG. EurHealth-1Health – INTERREG. <https://www.deutschland-nederland.eu/project/eurhealth-1health-2/>, Zugriff: 09.02.2022.
- 6 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>, Zugriff: 24.01.2022.

- 7 Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, Han C, Bisignano C, Rao P, Wool E, Johnson SC, Browne AJ, Chipeta MG, Fell F, Hackett S, Haines-Woodhouse G, Kashef Hamadani BH, Kumaran EAP, McManigal B, Agarwal R, Akech S, Albertson S, Amuasi J, Andrews J, Aravkin A, Ashley E, Bailey F, Baker S, Basnyat B, Bekker A, Bender R, Bethou A, Bielicki J, Boonkasidecha S, Bukosia J, Carvalheiro C, Castañeda-Orjuela C, Chansamouth V, Chaurasia S, Chiurchiù S, Chowdhury F, Cook AJ, Cooper B, Cressey TR, Criollo-Mora E, Cunningham M, Darboe S, Day NPJ, Luca M de, Dokova K, Dramowski A, Dunachie SJ, Eckmanns T, Eibach D, Emami A, Feasey N, Fisher-Pearson N, Forrest K, Garrett D, Gastmeier P, Giref AZ, Greer RC, Gupta V, Haller S, Haselbeck A, Hay SI, Holm M, Hopkins S, Iregbu KC, Jacobs J, Jarovsky D, Javanmardi F, Khorana M, Kisson N, Kobeissi E, Kostyanov T, Krapp F, Krumkamp R, Kumar A, Kyu HH, Lim C, Limmathurotsakul D, Loftus MJ, Lunn M, Ma J, Mturi N, Munera-Huertas T, Musicha P, Mussi-Pinhata MM, Nakamura T, Nanavati R, Nangia S, Newton P, Ngoun C, Novotney A, Nwakanma D, Obiero CW, Olivas-Martinez A, Olliaro P, Ooko E, Ortiz-Brizuela E, Peleg AY, Perrone C, Plakkal N, Ponce-de-Leon A, Raad M, Ramdin T, Riddell A, Roberts T, Robotham JV, Roca A, Rudd KE, Russell N, Schnell J, Scott JAG, Shivamallappa M, Sifuentes-Osorio J, Steenkeste N, Stewardson AJ, Stoeva T, Tasak N, Thaiprakong A, Thwaites G, Turner C, Turner P, van Doorn HR, Velaphi S, Vongpradith A, Vu H, Walsh T, Waner S, Wangrangsamakul T, Wozniak T, Zheng P, Sartorius B, Lopez AD, Stergachis A, Moore C, Dolecek C, Naghavi M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022.
- 8 Robert Koch-Institut (RKI). ARS – Antibiotika Resistenz Surveillance. <https://ars.rki.de/Default.aspx>, Zugriff: 15.12.2021.
- 9 Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA). ARMIN – Antibiotika-Resistenz-Monitoring in Niedersachsen. <https://www.nlga.niedersachsen.de/antibiotika-resistenzen/antibiotikaresistenzen-197961.html>, Zugriff: 15.12.2021.
- 10 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. (Hrsg. 2017). Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. S3-Leitlinie, 2017.
- 11 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. (Hrsg.). Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018. S2k Leitlinie. 2. aktualisierte Version, erstellt am 25. Juli 2019. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V.
- 12 Critically important antimicrobials for human medicine. 6th revision 2018 World Health Organization, Geneva, Switzerland 2019.
- 13 Critically important antimicrobials for human medicine. 5th revision 2016 World Health Organization, Geneva, Switzerland 2017.
- 14 Fischer J, Hille K, Ruddat I, Mellmann A, Köck R, Kreienbrock L. Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing Enterobacteriaceae on pig farms and in nasal and stool samples from farmers. *Veterinary microbiology* 2017; 200: 107–113.
- 15 Köck R, Cuny C. Multiresistente Erreger bei Tier und Mensch. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020; 115: 189–197.
- 16 Köck R, Herr C, Kreienbrock L, Schwarz S, Tenhagen B-A, Walther B. Multiresistant Gram-Negative Pathogens – A Zoonotic Problem. *Deutsches Arzteblatt international* 2021; 118.
- 17 Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, Jurke A, Becker K, Friedrich AW. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany. *PloS one* 2013; 8: e55040.
- 18 Wang C, Feng Y, Liu L, Wei L, Kang M, Zong Z. Identification of novel mobile colistin resistance gene *mcr-10*. *Emerging Microbes & Infections* 2020; 9: 508–516.
- 19 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Antibiotikaresistenz: Carbapenemase-bildende Keime in Nutztierbeständen – Aktualisierte Mitteilung Nr. 036/2016 des BfR.
- 20 wir-sind-tierarzt.de. EFSA warnt vor Carbapenemresistenzen bei Nutztieren – wir-sind-tierarzt.de. <https://www.wir-sind-tierarzt.de/2017/02/efsa-warnt-vor-carbapenemresistenzen-bei-nutztieren/>, Zugriff: 09.02.2022.
- 21 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Fragen und Antworten zum Antibiotikum Colistin und zur übertragbaren Colistin-Resistenz von Bakterien –

- BfR. https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zum_antibiotikum_colistin_und_zur_uebertragbaren_colistin_resistenz_von_bakterien-196989.html, Zugriff: 24.01.2022.
- 22 Büdel T, Kuenzli E, Campos-Madueno EI, Mohammed AH, Hassan NK, Zinsstag J, Hatz C, Endimiani A. On the island of Zanzibar people in the community are frequently colonized with the same MDR Enterobacterales found in poultry and retail chicken meat. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2020; 75: 2432–2441.
- 23 Zhang X-F, Doi Y, Huang X, Li H-Y, Zhong L-L, Zeng K-J, Zhang Y-F, Patil S, Tian G-B. Possible Transmission of mcr-1-Harboring *Escherichia coli* between Companion Animals and Human. *Emerging infectious diseases* 2016; 22: 1679–1681.
- 24 Viñes J, Cuscó A, Napp S, Alvarez J, Saez-Llorente JL, Rosàs-Rodoreda M, Francino O, Migura-Garcia L. Transmission of Similar Mcr-1 Carrying Plasmids among Different *Escherichia coli* Lineages Isolated from Livestock and the Farmer. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2021; 10.
- 25 Trung NV, Matamoros S, Carrique-Mas JJ, Nghia NH, Nhung NT, Chieu TTB, Mai HH, van Rooijen W, Campbell J, Wagenaar JA, Hardon A, Mai NTN, Hieu TQ, Thwaites G, Jong MD de, Schultz C, Hoa NT. Zoonotic Transmission of mcr-1 Colistin Resistance Gene from Small-Scale Poultry Farms, Vietnam. *Emerging infectious diseases* 2017; 23: 529–532.
- 26 Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2016; 21: 30155.
- 27 Terveer EM, Nijhuis RHT, Crobach MJT, Knetsch CW, Veldkamp KE, Gooskens J, Kuijper EJ, Claas ECJ. Prevalence of colistin resistance gene (mcr-1) containing Enterobacteriaceae in feces of patients attending a tertiary care hospital and detection of a mcr-1 containing, colistin susceptible *E. coli*. *PLoS one* 2017; 12: e0178598.
- 28 Büdel T, Kuenzli E, Clément M, Bernasconi OJ, Fehr J, Mohammed AH, Hassan NK, Zinsstag J, Hatz C, Endimiani A. Polyclonal gut colonization with extended-spectrum cephalosporin- and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae: a normal status for hotel employees on the island of Zanzibar, Tanzania. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2019; 74: 2880–2890.
- 29 European Food Safety Authority (EFSA). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018, Brüssel 2020.
- 30 Schaumburg F, Sertic SM, Correa-Martinez C, Mellmann A, Köck R, Becker K. Acquisition and colonization dynamics of antimicrobial-resistant bacteria during international travel: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019; 25: 1287.e1-1287.e7.
- 31 Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. BMEL-Statistik: Geflügelhaltung in Deutschland. <https://www.bmel-statistik.de/landwirtschaft/tierhaltung/gefluegelhaltung>, Zugriff: 08.02.2022.
- 32 Cavaco LM, Mordhorst H, Hendriksen RS. PCR for plasmid-mediated colistin resistance genes, mcr-1 and mcr-2 (multiplex). (protocol optimized at National Food Institute, Denmark). 2 2016.
- 33 Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2012: 1311–1354.
- 34 Gordon NP, Green BB. Factors associated with use and non-use of the Fecal Immunochemical Test (FIT) kit for Colorectal Cancer Screening in Response to a 2012 outreach screening program: a survey study. *BMC Public Health* 2015; 15: 546.
- 35 Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Butaye P, Goossens H. Colistin resistance gene mcr-1 harboured on a multidrug resistant plasmid. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 283–284.
- 36 Falgenhauer L, Waezsada S-E, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roesler UH, Michael GB, Schwarz S, Werner G, Kreienbrock L, Chakraborty T. Colistin resistance gene mcr-1 in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 282–283.

- 37 Forschungsverbund RESET entdeckt in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) das übertragbare Colistin-Resistenzgen *mcr-1* auch in Deutschland 2016.
- 38 Gharaibeh MH, Shatnawi SQ. An overview of colistin resistance, mobilized colistin resistance genes dissemination, global responses, and the alternatives to colistin: A review. *Veterinary world* 2019; 12: 1735–1746.
- 39 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Hrsg. 2016). GERMAP 2015 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Rheinbach*, 2016.
- 40 Hasman H, Hammerum AM, Hansen F, Hendriksen RS, Olesen B, Agersø Y, Zankari E, Leekitcha-roenphon P, Stegger M, Kaas RS, Cavaco LM, Hansen DS, Aarestrup FM, Skov RL. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2015; 20.
- 41 Zurfluh K, Stephan R, Widmer A, Poirel L, Nordmann P, Nüesch H-J, Hächler H, Nüesch-Inderbinnen M. Screening for fecal carriage of MCR-producing Enterobacteriaceae in healthy humans and primary care patients. *Antimicrobial resistance and infection control* 2017; 6: 28.
- 42 van Dulm E, Tholen ATR, Pettersson A, van Rooijen MS, Willemsen I, Molenaar P, Damen M, Gruteke P, Oostvogel P, Kuijper EJ, Hertogh, Cees M P M, Vandenbroucke-Grauls, Christina M J E, Scholing M. High prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae among residents of long term care facilities in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS one* 2019; 14: e0222200.
- 43 Nakano A, Nakano R, Nishisouzu R, Suzuki Y, Horiuchi S, Kikuchi-Ueda T, Ubagai T, Ono Y, Yano H. Prevalence and Relatedness of *mcr-1*-Mediated Colistin-Resistant *Escherichia coli* Isolated From Livestock and Farmers in Japan. *Frontiers in microbiology* 2021; 12: 664931.
- 44 Effelsberg N, Kobusch I, Linnemann S, Hofmann F, Schollenbruch H, Mellmann A, Boelhauve M, Köck R, Cuny C. Prevalence and zoonotic transmission of colistin-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriales on German pig farms. *One health (Amsterdam, Netherlands)* 2021; 13: 100354.
- 45 Mellon G, Turbett SE, Worby C, Oliver E, Walker AT, Walters M, Kelly P, Leung DT, Knouse M, Hagmann S, Earl A, Ryan ET, LaRocque RC. Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria by U.S. International Travelers. *The New England journal of medicine* 2020; 382: 1372–1374.
- 46 Wintersdorff CJH von, Wolffs PFG, van Niekerk JM, Beuken E, van Alphen LB, Stobberingh EE, Oude Lashof AML, Hoebe CJPA, Savelkoul PHM, Penders J. Detection of the plasmid-mediated colistin-resistance gene *mcr-1* in faecal metagenomes of Dutch travellers. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016; 71: 3416–3419.
- 47 Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae, Stockholm 2016.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Martina Scharlach | ^{a)} Dr. Dagmar Rocker |

^{a)} Dr. Katja Claußen | ^{b)} Dr. Natalie Effelsberg |

^{a)} Ilona Müller | ^{a)} Dr. Richard Egelkamp |

^{a)} Sara Roth | ^{b)} Prof. Dr. Alexander Mellmann |

^{c)} Prof. Dr. med. Robin Köck

^{a)} Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA)

^{b)} Institut für Hygiene, Universitätsklinikum Münster

^{c)} Abteilung für Hygiene & Umweltmedizin,
Universitätsklinikum Essen

Korrespondenz

martina.scharlach@nlga.niedersachsen.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Scharlach M, Rocker D, Claußen C, Effelsberg N, Müller I, Egelkamp R, Roth S, Mellmann A, Köck R: Plasmid-vermittelte Colistinresistenz bei Mitarbeitenden in putenhaltenden Betrieben

Epid Bull 2023;19:3-12 | DOI 10.25646/11378

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Viele Personen, insbesondere Mitarbeitende aus den Veterinär- und Gesundheitsämtern haben uns im Planungsstadium wie auch in der Tätigkeit vor Ort (Ausgabe der Probensets, Gesprächsführung) unterstützt. Bei allen bedanken wir uns sehr herzlich. Insbesondere möchten wir folgende Personen namentlich erwähnen: Dr. Carolin Knorr, Katja Nordhoff und Dr. Joachim Ehlers, alle Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), Dr. Corinna Glaser und Christian Lutz, beide Universitätsklinikum Groningen (Niederlande), Prof. Dr. Dik Mevius und Dr. Kees Veldman, beide University Wageningen (Niederlande), Dr. Matthias Pulz und Dr. Fabian Feil (beide NLGA) sowie Prof. Dr. Alex W. Friedrich (Universitätsklinikum Münster). Weiterhin danken wir dem Niedersächsischen Geflügelwirtschaftsverband (NGW) und dem Landvolk Niedersachsen für die Informationsweitergabe an ihre Mitglieder und die Aufrufe zur Teilnahme an der Studie.

Diese Untersuchung wurde im Rahmen des deutsch-niederländischen INTERREG V A-Projektes EurHealth1Health (Nr. 202085) durchgeführt, unterstützt durch die Europäische Kommission, das Niederländische Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, das Ministerium für Wirtschaft, Innovation, Digitalisierung und Energie des Landes Nordrhein-Westfalen und das Ministerium für Bundes- und Europaangelegenheiten und Regionale Entwicklung des Landes Niedersachsen. Zudem wurde sie durch das BMBF-geförderte Projekt #1Health-PREVENT (Nr. 01KI2009A) im Rahmen des Netzwerks Zoonotische Infektionskrankheiten unterstützt.