



Antimikrobielle Resistenzen bei probiotischen Nahrungsergänzungsmitteln

Signal Report

ADURA F-2023-019

- Antimikrobielle Resistenzen (AMR) sind eine erhebliche globale Gesundheitsbedrohung.
- Übertragbare Resistenzgene in Lebensmitteln können diese auf die Darmflora oder pathogene Keime übertragen.
- Eine europäische Studie weist darauf hin, dass probiotische Bakterienstämme AMR begünstigen könnten.
- In der Schweiz wurde in der Folge eine explorative Studie zu AMR in Nahrungsergänzungsmitteln durchgeführt.
- Zwanzig probiotische Nahrungsergänzungsmittel aus lokalen Apotheken und Betrieben wurden analysiert.
- Mit der Oxford-Nanopore-Methode wurden keine übertragbaren Antibiotikaresistenzgene (ARG) nachgewiesen.
- Die analysierten probiotischen Nahrungsergänzungsmittel wurden nach heutigem Kenntnisstand, als sicher bewertet. Einzelne Resistenzgene bedürfen allerdings weiterer Bewertungen.

Einleitung

Antimikrobielle Resistenzen (Antimicrobial Resistance, AMR) stellen eine erhebliche Bedrohung für die globale öffentliche Gesundheit dar. Die Entwicklung von AMR wird durch Antibiotikaresistenzgene (ARG) bedingt, von denen einige mobil sind und ihre Resistenzmerkmale über verschiedene Mechanismen auf andere Bakterien übertragen können [1]. Dieser Prozess, bekannt als horizontaler Gentransfer, umfasst den Austausch von DNA-Fragmenten zwischen Bakterien und wird insbesondere durch mobile genetische Elemente wie Plasmide erleichtert [2].

Die Präsenz von Bakterien mit mobilen Resistenzgenen in Lebensmitteln birgt das Risiko, dass diese Gene während der Nahrungsaufnahme auf die bakterielle Darmflora oder pathogene Mikroorganismen im menschlichen Verdauungstrakt übertragen werden, was zur Entstehung von antibiotikaresistenten Bakterien im Darm-Mikrobiom beitragen kann. Der Einfluss von Probiotika auf das menschliche Mikrobiom ist umstritten. Sie könnten jedoch das intestinale Resistom beeinflussen und zur Verbreitung von Resistenzgenen beitragen [3].

Problemstellung

Eine europäische Studie deutet darauf hin, dass probiotische Bakterien AMR begünstigen könnten [4]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit weiteren Studien, die zum Schluss kommen, dass der

Konsum probiotischer Produkte die Übertragung von ARGs auf Bakterien der menschlichen Darmflora begünstigen kann [5,12].

Bewertung der Früherkennung

Die Früherkennungsgremien bewerten das Signal als relevant, aber wenig dringend. Angesichts antibiotikaresistenter Keime erscheint eine vertiefte Analyse erforderlich.

Aktivitäten

In Kooperation mit dem Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) initiierte das Amt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen des Kantons Basel-Landschaft (ALV) eine Studie zur Bewertung potenzieller Risiken gezielt zuge-setzter mikrobieller Kulturen in Nahrungsergänzungsmitteln im Hinblick auf die Förderung oder Verbreitung von Antibiotikaresistenzen.

Ergebnisse

Es wurden zwanzig unterschiedliche Nahrungsergänzungsmittel auf dem Schweizer Markt, aus lokalen Apotheken und Betrieben untersucht. Die meisten der erhobenen Produkte wurden im EU-Raum (Deutschland, Frankreich, Belgien, Niederlande, Italien und Österreich) hergestellt. In den erhobenen Proben wurden die Bakterienarten *Lactobacillus (Lb.) acidophilus*, *Bifidobacterium (B.) longum* subsp. *longum*, *Lb. rhamnosus*, und *B. animalis*

subsp. *lactis* und *B. bifidum* eingesetzt. Seltener zugegeben wurden die Bakterienarten *B. longum* subsp. *infantis*, *Enterococcus (E.) faecium*, *Lb. reuteri*, *Lb. fermentum*, *Lb. gasseri*, *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lb. crispatus*, *Streptococcus (S.) thermophilus*, *Bacillus (Bc.) coagulans* und *Bc. subtilis*.

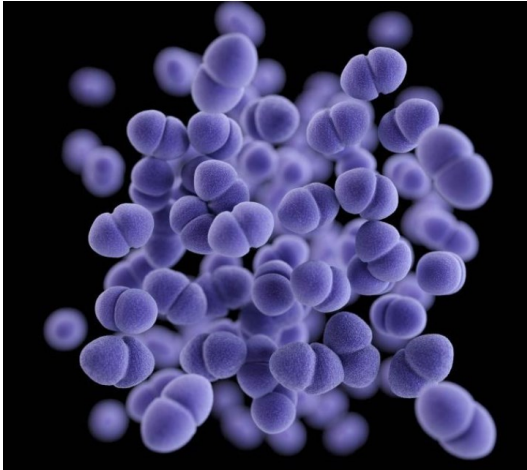


Abb. 1 Vancomycin-resistente *Enterococcus*.

(Credit: Dan Higgins, Centers for Disease Control and Prevention)

Es konnten mit der gewählten Methode (Oxford Nanopore) sieben ARG genotypisch nachgewiesen werden.

Das nachgewiesene ARG *tet(W)* ist in der Literatur als weit verbreitet in Bifidobakterien beschrieben. Stämme mit *tet(W)* werden als grundsätzlich sicher eingeschätzt [7,8,9].

Die mit Bifidobakterien und *S. thermophilus* verbundenen ARG *tet(O)* und *ClpL* sind in der Literatur unzureichend beschrieben und daher nicht abschliessend zu beurteilen.

Weitere nachgewiesene ARG (ARG *mph(I)* und *dfpG*) sind nicht auf probiotische Stämme zurückzuführen, sondern auf eine weitere dem Nahrungsergänzungsmittel zugesetzte Zutat – *Chlorella*, eine Mikroalge. Diese wurde nicht steril beigefügt, sodass die nachgewiesenen ARG von der mikrobiellen Begleitflora der Alge stammten. Ob sie allerdings auch exprimiert werden und Resistenzen fördern, bleibt unklar, da die gewählte Analyse-methode eine allfällige Expression nicht erfasst.

Die nachgewiesenen Antibiotikaresistenzgene *aac(6)-II* und *msr(C)* konnten der Bakterienart *E. faecium* zugeordnet werden und wurden in allen drei Proben detektiert, in denen *E. faecium*-Stämme als Bestandteil deklariert waren.

Diese Resistenzgene (ARG) liegen auf dem Chromosom des Bakteriums. Das heisst, sie können normalerweise nicht einfach auf andere Bakterien übertragen werden – ausser, wenn sie sich in der Nähe von beweglichen genetischen Elementen wie Transposons oder Integrons befinden [10, 11].

Nahrungsergänzungsmittel, aber auch Lebensmittel, die *E. faecium*-Stämme enthalten oder nicht-sterile pflanzliche Bestandteile wie *Chlorella* Algen umfassen, erfordern besondere Aufmerksamkeit. Obwohl die ARG dieser *E. faecium*-Stämme bereits umfassend charakterisiert wurden, kann ihre vollständige Sicherheit auf Grundlage des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes nicht abschliessend bewertet werden [6].

Schlussfolgerungen

Die Untersuchung von zwanzig Nahrungsergänzungsmitteln mit lebenden Bakterienkulturen (Probiotika) hat ergeben, dass diese im Allgemeinen sicher sind, da keine übertragbaren Antibiotikaresistenzen nachgewiesen wurden. Damit ist eine Übertragung auf Bakterien der Darmflora wenig wahrscheinlich.

Resistenzgene in probiotischen Stämmen waren nachweisbar, ihre phänotypische Ausprägung jedoch mit der gewählten Methodik nicht überprüfbar. Eine abschliessende Bewertung einzelner Gene ist daher nicht möglich.

Für die Hersteller solcher Produkte, ist im Rahmen der Selbstkontrolle sicherzustellen, dass es sich bei den zugesetzten Bakterien um gut charakterisierte und damit sichere Bakterienstämme handelt.

Die Literatur zur Mobilität von ARG von Mikroorganismen, die als Probiotika in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden, gilt es weiter zu verfolgen und zu gegebener Zeit neu zu beurteilen.

Literatur

- [1] Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev. 2018. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17> PMID:30068738
- [2] Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. Nat Rev Microbiol. 2005. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1234> PMID:16138099

- [3] Montassier E, Valdés-Mas R, Batard E, Zmora N, Dori-Bachash M, Suez J, et al. Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir along the human GI tract in a person-specific and antibiotic-dependent manner. *Nat Microbiol.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00920-0> PMID:34226711
- [4] Tóth AG, Judge Maura Fiona, Nagy Sára Ágnes, Papp Márton, Solymosi Norbert. A survey on antimicrobial resistance genes of frequently used probiotic bacteria, 1901 to 2022. *Euro Surveill.* 2023. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.14.2200272>
- [5] Tóth AG, Csabai I, Judge MF, Maróti G, Becsei Á, Spisák S, Solymosi N. Mobile Antimicrobial Resistance Genes in Probiotics. *Antibiotics (Basel).* 2021. doi: [10.3390/antibiotics10111287](https://doi.org/10.3390/antibiotics10111287)
- [6] Ziegler D. Analyse mikrobieller Risiken von Nahrungsergänzungsmitteln mit lebenden, probiotischen Kulturen. Amt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen Basel-Landschaft, 2025 (unveröffentlicht).
- [7] Ammor, M.S., Florez, A.B., Alvarez-Martin, P., Margolles, A., Mayo, B., 2008. Analysis of tetracycline resistance tet(W) genes and their flanking sequences in intestinal *Bifidobacterium* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 62, 688–693. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn280>
- [8] Gueimonde, M., Flórez, A.B., Van Hoek, A.H.A.M., Stuer-Lauridsen, B., Strøman, P., De Los Reyes-Gavilán, C.G., Margolles, A., 2010. Genetic Basis of Tetracycline Resistance in *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 76, 3364–3369. <https://doi.org/10.1128/AEM.03096-09>
- [9] Milani, C., Duranti, S., Lugli, G.A., Bottacini, F., Strati, F., Arioli, S., Foroni, E., Turrone, F., Van Sinderen, D., Ventura, M., 2013. Comparative Genomics of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Reveals a Strict Monophyletic *Bifidobacterium* Taxon. *Appl. Environ. Microbiol.* 79, 4304–4315. <https://doi.org/10.1128/AEM.00984-13>
- [10] Draker, K., Northrop, D.B., Wright, G.D., 2003. Kinetic Mechanism of the GCN5-Related Chromosomal Aminoglycoside Acetyltransferase AAC(6')-II from *Enterococcus faecium*: Evidence of Dimer Subunit Cooperativity. *Biochemistry* 42, 6565–6574. <https://doi.org/10.1021/bi034148h>
- [11] Costa, Y., Galimand, M., Leclercq, R., Duval, J., Courvalin, P., 1993. Characterization of the chromosomal aac(6')-II gene specific for *Enterococcus faecium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1896–1903. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.9.1896>
- [12] Anisimova, E., Gorokhova, I., Karimullina, G., Yarullina, D., 2022. Alarming Antibiotic Resistance of Lactobacilli Isolated from Probiotic Preparations and Dietary Supplements. *Antibiotics* 11, 1557. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111557>