



### **Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von *Enterococcus faecalis* Stämme S1/01/00 bis S1/10/00**

*Enterococcus faecalis* ist ein grampositives, kugelförmig bis elongiertes, fakultativ anaerobes Bakterium der Familie der *Streptococcaceae*. Es kommt weltweit vor und ist Bestandteil der physiologischen Darmflora zahlreicher Säugetiere einschließlich des Menschen sowie anderer Wirbeltiere und Wirbelloser. Außerdem findet man *Enterococcus faecalis* auf Pflanzen, im Oberflächenwasser und im Erdboden, und er kommt sogar in unverdorbenen Nahrungsmitteln wie Rindfleisch, Schweinefleisch oder Käse vor. *Enterococcus faecalis* ist fakultativ oder opportunistisch pathogen: Infektionen entstehen meist endogen, können aber auch durch nosokomiale Übertragung zustande kommen. Insbesondere bei immunsupprimierten Personen tritt es als Krankheitserreger in Erscheinung, kann aber auch Abwehrgesunde befallen, wenn andere infektionsbahnende Einflüsse (z. B. perforierende Darmverletzungen, Harnröhrenkatheter) vorliegen. Zu den am häufigsten hervorgerufenen Krankheiten zählen Harnwegsinfektionen, Peritonitis, Sepsis und Endocarditis.

*Enterococcus faecalis* zeigt wie andere Enterokokken eine intrinsische Resistenz gegen Penicillinase-feste (Isoxazolyl-) Penicilline, Cephalosporine und Clindamycin. Er ist außerdem *in vivo* resistent gegen Cotrimoxazol. Schmalspektrumpenicilline und Carbapeneme sind nur eingeschränkt wirksam, und Aminoglykoside wirken nur dann, wenn die Zellwand der Enterokokken durch andere Antibiotika (z. B. Aminopenicilline) durchlässig gemacht wird. Mittel der Wahl zur Behandlung harmloserer *Enterococcus faecalis*-Infektionen sind die Aminopenicilline Ampicillin oder Amoxicillin in Monotherapie. Bei schweren Infektionen, insbesondere der Endocarditis, wird das Aminopenicillin mit einem Aminoglykosid kombiniert, sofern keine Hochresistenz gegen Gentamicin oder Streptomycin vorliegt. Bei hochgradiger Aminopenicillin- und Aminoglykosidresistenz sind Glykopeptidantibiotika eine Alternative. Resistenzen gegen Glykopeptide (VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken) spielen bisher nur außerhalb Deutschlands eine wichtigere Rolle.

Außerhalb seines Wirtes kann *Enterococcus faecalis* mehrere Wochen überdauern. Er ist resistent gegenüber hohen Temperaturen (45°C), hohen pH (pH 9,6) und hohen Salzkonzentrationen (6,5% NaCl), bildet aber keine Endosporen aus. Für die Virulenz von *Enterococcus faecalis* sind u. a. folgende Faktoren relevant:

- $\beta$ -Hämolysin-Bakteriocin (Cytolysin)
- AS, *aggregation substance* (Adhäsion)
- EfaA<sub>fs</sub>, *Enterococcus endocarditis antigen* (Adhäsion)
- Esp<sub>fs</sub>, *Enterococcus surface protein* (Adhäsion)
- Ace, *adhesin to collagen* (Adhäsion)
- Gelatinase
- fsrA-C, Gelatinase-Regulatoren
- Hyaluronidase
- Kapsel

Gemäß § 5 Absatz 1 und Absatz 6 in Verbindung mit Anhang I Nr. 1 GenTSV wird *Enterococcus faecalis* als Spender- oder Empfängerorganismus bei gentechnischen Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

*Enterococcus faecalis* Stamm S1/X/00 wurde in den fünfziger Jahren von einem gesunden Erwachsenen isoliert und wurde seit dieser Zeit ohne nachteilige Folgen im Laboratorium



verwendet. Von diesem Stamm existieren 10 Klone (S1/01/00 bis S1/10/00), die hinsichtlich ihres Gefährdungspotenzials untersucht wurden. Akute und subakute Toxizitätsstudien an Mäusen und Meerschweinchen zeigten keine Auswirkungen auf Wachstum und Blutparameter. Ebenso wenig wurden postnatale Toxizität oder allergische Reaktionen festgestellt. Mithilfe der PCR-Amplifikation oder eines Agarplattentests konnten lediglich noch das Adhäsins Ace und die Kapsel bei allen 10 Klonen nachgewiesen werden, bei 2 Klonen wurde das Gen des Adhäsins AS gefunden, hingegen konnten in keinem der Klone das  $\beta$ -Hämolysin-Bakteriocin, das Adhäsins Esp<sub>fs</sub>, die Gelatinase und seine Regulatoren fsrA und fsrB sowie Hyaluronidase nachgewiesen werden. Darüberhinaus wurde gezeigt, dass keiner der 10 Klone resistent gegenüber klinisch relevanten Antibiotika ist. Das probiotische Präparat Symbioflor 1 der Firma SymbioPharm, Herborn, enthält *Enterococcus-faecalis*-Stämme S1/01/00 bis S1/10/00 und hat eine Genehmigung nach dem Arzneimittelgesetz. Seit 1954 wurde es in Deutschland verabreicht, negative Wirkungen wurden nicht bekannt.

Da kein pathogenes Potenzial festgestellt wurde und die molekularbiologischen Untersuchungen den Verlust der meisten Virulenzfaktoren dokumentiert haben, ordnet die ZKBS die *Enterococcus-faecalis*-Stämme S1/01/00 bis S1/10/00 gemäß § 5 Absatz 1 in Verbindung mit Anhang I GenTSV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 1** zu. Weil allerdings angenommen wird, dass der Aggregationssubstanz (AS) besondere Bedeutung bei der Pathogenese der Enterokokken-Endokarditis zukommt, sollten die beiden Stämme S1/02/00 und S1/05/00, bei denen diese Substanz gefunden wurde, nicht zur Herstellung probiotischer Präparate verwendet werden.