

**Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung von
Klebsiella grimontii und *Klebsiella michiganensis*
als Spender- oder Empfängerorganismen
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Bei *Klebsiella grimontii* und *K. michiganensis* handelt es sich um Bakterien aus der Familie *Enterobacteriaceae*. Vormalig wurden beide Spezies als *Klebsiella oxytoca* identifiziert. Aufgrund phylogenetischer Analysen erfolgte eine Reklassifizierung von *K. oxytoca*-Isolaten auf Basis des Sequenzvergleiches des 16S rRNA-Gens und der Gene *gyrA*, *rpoB* und *bla_{OXY}*. *K. oxytoca*-Isolate mit der *bla_{OXY-6}*-Genfamilie (Ko6-Phylogruppe) wurden *K. grimontii* zugeordnet [1]. *K. michiganensis* wurden alle *K. oxytoca*-Isolate mit Varianten der *bla_{OXY-1}*- und *bla_{OXY-5}*-Genfamilie (Ko1-Phylogruppe) zugeordnet [2, 3].

Beide Bakterienspezies sind Gram-negativ, fakultativ anaerob, unbeweglich, stäbchenförmig und kapselbildend [1, 2]. Die Spezies sind ubiquitär in der Umwelt verbreitet und spielen eine Rolle als Erreger nosokomialer Infektionen.

K. grimontii ist ein weit verbreiteter Erreger, der auf der Haut und im Darm gesunder Menschen, sowie in Abwässern, Böden, Staub-Aerosolen und auf Pflanzen vorkommt [1, 4–8]. Das Bakterium ist – unabhängig vom Immunstatus der Patienten – assoziiert mit Bakteriämien, dem Diabetischen-Fuß-Syndrom, hämorrhagischer Colitis, Harnwegsinfektionen, Sepsen und Wundinfektionen [1, 9–11]. Die Übertragung des Erregers erfolgt aerogen oder über direkte und indirekte Kontakte [11]. Es liegen Berichte zu Resistenzen gegenüber einzelnen Antibiotika aus den Gruppen der β -Laktame (einschließlich Carbapenem), Aminoglykoside, Cephalosporine, Chinolone, Diaminopyrimidine, Monobactame, Peptidantibiotika, Sulfonamide und Tetracykline vor [5, 6, 9, 12]. Die Spezies besitzt verschiedene Virulenz- und Fitnessfaktoren, darunter Allantoin-Stoffwechsellenzyme, Antiphagozytose-Faktoren, ein Tellurium-Resistenz-Operon, Toxine (Enterobactin, Tilimycin, Tilivallin, Yersinibactin) und Siderophore [3, 8, 13]. Kommensale Isolate besitzen dieselben Virulenz- und Fitnessfaktoren wie pathogene Stämme und stellen oftmals den Ausgangspunkt für opportunistische Infektionen dar [8].

K. michiganensis wächst in einen Temperaturbereich von 10 bis 45 °C, wobei das Wachstumsoptimum bei 35 °C liegt [2]. Das pH-Optimum liegt bei 7,0 und das Bakterium toleriert ein NaCl-Gehalt von bis zu 6 % [2]. *K. michiganensis* ist ein weit verbreiteter Erreger, der auf der Haut, der Rachenschleimhaut und im Darm gesunder Menschen, sowie in Abwässern, Aquakulturen, Böden, Gewässern, in der Rhizosphäre, auf Pflanzen, Insekten und Säugetieren vorkommt [3, 8, 14–24]. Unabhängig vom Immunstatus der Patienten ist das

Bakterium assoziiert mit Bakteriämien, Diarrhöen, hämorrhagischer Colitis, intraabdominellen Infektionen, Meningitiden, Pneumonien, Sepsen und Wundinfektionen [3, 25–28]. Aus der Veterinärmedizin sind zwei nicht näher beschriebene Infektionen von Pferden mit *K. michiganensis* bekannt [16]. Die Übertragung des Erregers verläuft aerogen oder über direkte und indirekte Kontakte [11, 24]. Einzelne Isolate sind resistent gegenüber Arsen, Blei, Kupfer und Cadmium [14, 22, 29, 30]. Weiterhin liegen Berichte über Resistenzen gegenüber einzelnen Antibiotika aus den Gruppen der β -Laktame (einschließlich Carbapenem), Aminoglykoside, Amphenicole, Ansamycine, Cephalosporine, Chinolone, Diaminopyrimidin, Makrolidantibiotika, Peptidantibiotika, Sulfonamide und Tetrazykline vor [15, 24, 31, 32]. Die Pathogenität der Spezies basiert auf der Präsenz verschiedener Virulenz- und Fitnessfaktoren, darunter Allantoin-Stoffwechsellenzyme, Faktoren zur Biofilmbildung, Siderophore, Toxine (Enterobactin, Microcin-Toxin, Tilimycin, Tilivallin, Yersinibactin), Typ-I-, -II- und -IV-Sekretionssysteme und Typ-III- und -IV-Fimbrien [8, 13, 15, 16, 31, 20]. Kommensale Isolate besitzen oft dieselben Virulenzfaktoren wie pathogene Isolate [8], jedoch wurden auch einzelne Isolate ohne chromosomal- oder plasmidkodierte Pathogenitätsinseln identifiziert [18].

K. michiganensis wurde als Erreger der Welkekrankheit der Weißen Maulbeere beschrieben [20]. Einzelne Isolate besitzen jedoch auch pflanzenwachstumsfördernde Eigenschaften [22].

Beide Bakterienspezies werden in der TRBA 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea)“ der Risikogruppe 2 zugeordnet [33].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien in Anlage 1 GenTSV werden *Klebsiella grimontii* und *Klebsiella michiganensis* als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Bei *K. grimontii* und *K. michiganensis* handelt es sich um weit verbreitete Krankheitserreger, die auch bei abwehrgesunden Menschen schwere Erkrankungen auslösen können. *K. michiganensis* kann darüber hinaus auch für Pferde pathogen sein.

Literatur

1. **Passet V, Brisse S** (2018). Description of *Klebsiella grimontii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **68**(1):377–81. doi:10.1099/ijsem.0.002517.
2. **Saha R, Farrance CE, Verghese B, Hong S, Donofrio RS** (2013). *Klebsiella michiganensis* sp. nov., A New Bacterium Isolated from a Tooth Brush Holder. *Curr Microbiol* **66**(1):72–8. doi:10.1007/s00284-012-0245-x.
3. **Yang J, Long H, Hu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z** (2022). *Klebsiella oxytoca* Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clin Microbiol Rev* **35**(1):1-39. doi:10.1128/CMR.00006-21.
4. **Glushakova AM, Kachalkin AV, Prokof'eva TV, Lysak LV** (2022). *Enterobacteriaceae* in soils and atmospheric dust aerosol accumulations of Moscow city. *Curr Res Microb Sci* **3**:1–7. doi:10.1016/j.crmicr.2022.100124.

5. **Mbanga J, Amoako D, Abia A, Fatoba D, Essack S** (2022). Whole-genome sequencing reveals insights into antibiotic-resistant *Klebsiella grimontii* novel sequence type ST350 isolated from a wastewater source in South Africa. *J Biotech Res*:40–5.
6. **Liu L, Feng Y, Hu Y, Kang M, Xie Y, Zong Z** (2018). *Klebsiella grimontii*, a New Species Acquired Carbapenem Resistance. *Front Microbiol* **9**:1–6.
7. **Herzog KAT, Schneditz G, Leitner E, Feierl G, Hoffmann KM, Zollner-Schwetz I, Krause R, Gorkiewicz G, Zechner EL, Högenauer C** (2014). Genotypes of *Klebsiella oxytoca* isolates from patients with nosocomial pneumonia are distinct from those of isolates from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Clin Microbiol* **52**(5):1607–16. doi:10.1128/JCM.03373-13.
8. **Gómez M, Valverde A, del Campo R, Rodríguez JM, Maldonado-Barragán A** (2021). Phenotypic and Molecular Characterization of Commensal, Community-Acquired and Nosocomial *Klebsiella* spp. *Microorganisms* **9**(11):1–18. doi:10.3390/microorganisms9112344.
9. **Bühler S, Rödel J, Löffler B, Bauer M, Busch A, Rasko D** (2021). Draft Genome Sequence of Persistent *Klebsiella grimontii* AT013-Mero-001, Isolated from Human Feces. *Microbiol Resour Announc* **10**(16):1-3. doi:10.1128/MRA.00054-21.
10. **Munson Erik, Carroll Karen C.** (2021). Summary of Novel Bacterial Isolates Derived from Human Clinical Specimens and Nomenclature Revisions Published in 2018 and 2019. *J Clin Microbiol* **59**(2):1-32. doi:10.1128/JCM.01309-20.
11. **Lipworth S, Vihta K-D, Chau K, Barker L, George S, Kavanagh J, Davies T, Vaughan A, Andersson M, Jeffery K, Oakley S, Morgan M, Hopkins S, Peto TEA, Crook DW, Walker AS, Stoesser N** (2021). Molecular epidemiology of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species bloodstream infections in Oxfordshire (UK) 2008–2018. *medRxiv*:1-26. doi:10.1101/2021.01.05.20232553.
12. **Campos-Madueno EI, Moser AI, Risch M, Bodmer T, Endimiani A** (2021). Exploring the Global Spread of *Klebsiella grimontii* Isolates Possessing blaVIM-1 and mcr-9. *Antimicrob Agents Chemother* **65**(9):1-10. doi:10.1128/AAC.00724-21.
13. **Cuénod A, Wüthrich D, Seth-Smith HMB, Ott C, Gehringer C, Foucault F, Mouchet R, Kassim A, Revathi G, Vogt DR, Felten S von, Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Hettich T, Schlotterbeck G, Homberger C, Casanova C, Moran-Gilad J, Sagi O, Rodríguez-Sánchez B, Müller F, Aerni M, Gaia V, van Dessel H, Kampinga GA, Müller C, Daubenberger C, Pflüger V, Egli A** (2021). Whole-genome sequence-informed MALDI-TOF MS diagnostics reveal importance of *Klebsiella oxytoca* group in invasive infections: a retrospective clinical study. *Genome Med* **13**(1):1–16. doi:10.1186/s13073-021-00960-5.
14. **Bowman N, Patel D, Sanchez A, Xu W, Alsaffar A, Tiquia-Arashiro SM** (2018). Lead-resistant bacteria from Saint Clair River sediments and Pb removal in aqueous solutions. *Appl Microbiol Biotechnol* **102**(5):2391–8. doi:10.1007/s00253-018-8772-4.
15. **King TL, Schmidt S, Thakur S, Fedorka-Cray P, Keelara S, Harden L, Essack SY** (2021). Resistome of a carbapenemase-producing novel ST232 *Klebsiella michiganensis* isolate from urban hospital effluent in South Africa. *J Glob Antimicrob Resist* **24**:321–4. doi:10.1016/j.jgar.2021.01.004.
16. **Loncaric I, Cabal Rosel A, Szostak MP, Licka T, Allerberger F, Ruppitsch W, Spersger J** (2020). Broad-Spectrum Cephalosporin-Resistant *Klebsiella* spp. Isolated from Diseased Horses in Austria. *Animals (Basel)* **10**(2):1–10. doi:10.3390/ani10020332.
17. **Salgueiro V, Manageiro V, Bandarra NM, Reis L, Ferreira E, Caniça M** (2020). Bacterial Diversity and Antibiotic Susceptibility of *Sparus aurata* from Aquaculture. *Microorganisms* **8**(9):1–19. doi:10.3390/microorganisms8091343.
18. **Dantur KI, Chalfoun NR, Claps MP, Tórtora ML, Silva C, Jure Á, Porcel N, Bianco MI, Vojnov A, Castagnaro AP, Welin B** (2018). The Endophytic Strain *Klebsiella michiganensis* Kd70 Lacks Pathogenic Island-Like Regions in Its Genome and Is Incapable of Infecting the Urinary Tract in Mice. *Front Microbiol* **9**:1–14.
19. **Kang M, Chmara J, Duceppe M-O, Phipps-Todd B, Huang H, Cuomo CA** (2020). Complete Genome Sequence of a Canadian *Klebsiella michiganensis* Strain, Obtained Using Oxford Nanopore Technologies Sequencing. *Microbiol Resour Announc* **9**(46):1-2. doi:10.1128/MRA.00960-20.

20. **Luo L, Huang Y, Liu J** (2022). Genome Sequence Resources of *Klebsiella michiganensis* AKKL-001, Which Causes Bacterial Blight of Mulberry. *Mol Plant Microbe Interact*:1-3. doi:10.1094/MPMI-09-21-0222-A.
21. **Cai Z, Guo Q, Yao Z, Zheng W, Xie J, Bai S, Zhang H** (2020). Comparative genomics of *Klebsiella michiganensis* BD177 and related members of *Klebsiella* sp. reveal the symbiotic relationship with *Bactrocera dorsalis*. *BMC Genet* **21**(2):1–13.
22. **Mitra S, Pramanik K, Ghosh PK, Soren T, Sarkar A, Dey RS, Pandey S, Maiti TK** (2018). Characterization of Cd-resistant *Klebsiella michiganensis* MCC3089 and its potential for rice seedling growth promotion under Cd stress. *Microbiol Res* **210**:12–25. doi:10.1016/j.micres.2018.03.003.
23. **Oliveira RA, Ng KM, Correia MB, Cabral V, Shi H, Sonnenburg JL, Huang KC, Xavier KB** (2020). *Klebsiella michiganensis* transmission enhances resistance to *Enterobacteriaceae* gut invasion by nutrition competition. *Nat Microbiol* **5**(4):630–41. doi:10.1038/s41564-019-0658-4.
24. **Chapman P, Forde BM, Roberts LW, Bergh H, Vesey D, Jennison AV, Moss S, Paterson DL, Beatson SA, Harris PNA** (2020). Genomic Investigation Reveals Contaminated Detergent as the Source of an Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella michiganensis* Outbreak in a Neonatal Unit. *J Clin Microbiol* **58**(5):1–9. doi:10.1128/JCM.01980-19.
25. **Zheng B, Xu H, Yu X, Lv T, Jiang X, Cheng H, Zhang J, Chen Y, Huang C, Xiao Y** (2018). Identification and genomic characterization of a KPC-2-, NDM-1- and NDM-5-producing *Klebsiella michiganensis* isolate. *J Antimicrob Chemother* **73**(2):536–8. doi:10.1093/jac/dkx415.
26. **Seiffert SN, Wüthrich D, Gerth Y, Egli A, Kohler P, Nolte O** (2019). First clinical case of KPC-3-producing *Klebsiella michiganensis* in Europe. *New Microbes New Infect* **29**:1–3. doi:10.1016/j.nmni.2019.100516.
27. **Sands K, Carvalho MJ, Portal E, Thomson K, Dyer C, Akpulu C, Andrews R, Ferreira A, Gillespie D, Hender T, Hood K, Mathias J, Milton R, Nieto M, Taiyari K, Chan GJ, Bekele D, Solomon S, Basu S, Chattopadhyay P, Mukherjee S, Iregebu K, Modibbo F, Uwaezuoke S, Zahra R, Shirazi H, Muhammad A, Mazarati J-B, Rucogoza A, Gaju L, Mehtar S, Bulabula ANH, Whitelaw A, Walsh TR, BARNARDS Group** (2021). Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nat Microbiol* **6**(4):512–23. doi:10.1038/s41564-021-00870-7.
28. **Saxenborn P, Baxter J, Tilevik A, Fagerlind M, Dyrkell F, Pernestig A-K, Enroth H, Tilevik D** (2021). Genotypic Characterization of Clinical *Klebsiella* spp. Isolates Collected From Patients With Suspected Community-Onset Sepsis, Sweden. *Front Microbiol* **12**:1–14.
29. **Ccorahua-Santo R, Cervantes M, Duran Y, Aguirre M, Marin C, Ramírez P** (2017). Draft Genome Sequence of *Klebsiella michiganensis* 3T412C, Harboring an Arsenic Resistance Genomic Island, Isolated from Mine Tailings in Peru. *Genome Announc* **5**(28):1-2. doi:10.1128/genomeA.00611-17.
30. **Yan X, Yang J, Wang Q, Lin S** (2021). Transcriptomic analysis reveals resistance mechanisms of *Klebsiella michiganensis* to copper toxicity under acidic conditions. *Ecotoxicol Environ Saf* **211**:1–11. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.111919.
31. **Long H, Hu Y, Feng Y, Zong Z** (2022). Genome Analysis of *Klebsiella oxytoca* Complex for Antimicrobial Resistance and Virulence Genes. *Antimicrob Agents Chemother* **66**(3):e0218321. doi:10.1128/aac.02183-21.
32. **Zhang Y, Gu D, Yang X, Wu Y, Liu C, Shen Z, Zhang R** (2022). Emergence and Genomic Characterization of a KPC-2-, NDM-1-, and IMP-4-Producing *Klebsiella michiganensis* Isolate. *Front Microbiol* **12**:1–6.
33. **TRBA** (2015). Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen (TRBA 466) <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-466.html>. Besucht am 08.04.2022.