

Allgemeine Stellungnahme der ZKBS zu gentechnischen Arbeiten, bei denen Bakterienstämme mit multiplen Resistenzen gegen Antibiotika generiert werden sollen

Allgemeines

Die schnelle Entwicklung von Antibiotikaresistenzen stellt weltweit eine große Herausforderung dar, weil dadurch Therapieoptionen limitiert werden [1]. Besonders problematisch ist dies bei den Erregern, die unter dem Akronym **ESKAPE** zusammengefasst werden. ESKAPE steht für: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter* spp. [2]. Diese Bakterien sind häufig ursächlich für lebensbedrohliche nosokomiale Infektionen, insbesondere bei schwerkranken und immungeschwächten Personen. Da ESKAPE-Erreger oftmals eine multiple Antibiotikaresistenz entwickeln, stellen ein großes Problem im klinischen Alltag dar. In Einzelfällen können Therapieerfolge noch durch Kombinationen verschiedener Wirkstoffe oder eine Erhöhung der Dosis erzielt werden. Bei der Auswahl der geeigneten Behandlung kommt es dabei neben dem Antibiogramm des Erregers auch auf die Lokalisation der Infektion und die gesundheitlichen Begleitumstände des Patienten an. Wenn die für die Therapie einer Erkrankung empfohlenen Antibiotika aufgrund von Resistenzen nicht mehr wirken, werden sogenannte *last-line*- bzw. Reserveantibiotika eingesetzt.

Es ist allgemein anerkannt, dass national und international gemeinsame Strategien verfolgt werden müssen, um die Verbreitung von ESKAPE- und anderen multiresistenten Erregern sowie die Entstehung und/oder Übertragung neuer Resistenzen in diesen Erregern zu verhindern. Die Entwicklung alternativer Strategien und neuer Wirkstoffe zur Bekämpfung von Infektionserregern mit multiplen Resistenzen ist ein aktueller Forschungsschwerpunkt (Übersicht in [3, 4]). Zudem soll der Einsatz von Antibiotika im Gesundheitswesen, der Tiermedizin und in der Landwirtschaft reduziert werden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat daher den „*Global action plan on antimicrobial resistance*“ [5] erstellt, der als Ziel die koordinierte weltweite Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hat. Auf dieser Grundlage wurde in Deutschland eine Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2030) [6] erarbeitet, die helfen soll, die Entstehung multiresistenter Bakterienstämme zu verhindern und einer Verbreitung entgegenzuwirken.

Auch die deutsche Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) hat Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen, wie beispielsweise Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) [7], Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Gram-negativen multiresistenten Keimen [8] und von Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen [9] sowie Hygienemaßnahmen bei *Clostridioides difficile*-Infektionen [10] erarbeitet.

Die KRINKO klassifiziert **multiresistente Gram-negative Stäbchen** (Enterobakterien, zu denen *Escherichia*-Stämme, Klebsiellen, Serratien, Salmonellen und Shigellen zählen, *P. aerugi-*

nosa und *A. baumannii*) dabei auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften gegenüber den für die Therapie bedeutsamen Antibiotikagruppen. Wird ein Isolat als 4MRGN (Multiresistente Gram-negative Stäbchen mit Resistenzen gegen vier von vier Antibiotikagruppen)-Stamm bezeichnet, ist der betreffende Erreger resistent gegen alle Leitsubstanzen der vier für die Therapie bedeutsamen Antibiotikagruppen: Acylureidopenicilline (Leitsubstanz Piperacillin), Cephalosporine der 3./4. Generation (Leitsubstanzen Cefotaxim und/oder Ceftazidim), Carbapeneme (Leitsubstanz Imipenem und/oder Meropenem) sowie Fluorchinolone (Leitsubstanz Ciprofloxacin) [11]. **MRSA** sind resistent gegenüber allen β -Lactam-Antibiotika (Ausnahme: die MRSA-wirksamen Cephalosporine Ceftarolin und Ceftobiprol) und weisen zudem häufig Resistenzen gegenüber weiteren Antibiotikasubstanzklassen auf. Dadurch sind die Therapieoptionen deutlich einschränkt. **C. difficile** ist in den Industrieländern der am häufigsten diagnostizierte Erreger einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe. In den letzten Jahren treten vermehrt hochvirulente Stämme auf, die außerdem zunehmend Resistenzen gegen die therapeutisch relevanten Antibiotika besitzen. **VRE** stellen ein weltweites Problem dar. In den letzten Jahren sind VRE zunehmend resistent gegen neue Reserveantibiotika wie Linezolid oder Tigecyclin.

Bewertung gentechnischer Arbeiten zur Erzeugung und zum Umgang mit multiresistenten Bakterienstämmen

In Übereinstimmung mit dem „*Global action plan on antimicrobial resistance*“ der WHO und der DART2030 empfiehlt die ZKBS grundsätzlich, den Umgang mit und die Erzeugung von multiresistenten Bakterienstämmen sowie die Erzeugung oder Einbringung zusätzlicher Resistenzen in bereits multiresistenten Bakterienstämmen im Rahmen gentechnischer Arbeiten so weit wie möglich zu vermeiden.

Ergibt die Prüfung von Alternativen, z. B. die Nutzung eines weniger resistenten Stammes, dass solche Arbeiten dennoch erforderlich sind, so wird eine Risikobewertung durchgeführt. Gemäß GenTSV Anlage 1 Nr. 1. o) und t) sind bei der Risikobewertung von Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten die epidemiologische Situation, das Ausmaß der natürlichen Resistenz und die Verfügbarkeit von Therapien einzubeziehen. Gemäß GenTSV Anlage 1 Nr. 2.2 e) sollen bei der Risikobewertung des gentechnisch veränderten Organismus auch gesundheitliche Erwägungen, wie z. B. die Therapiemöglichkeit und Muster der Antibiotikaresistenz einbezogen werden.

Folgende Aspekte sind daher zu prüfen:

- (1) Stehen noch alternative wirksame Antibiotika oder anderweitige Therapien zur Behandlung zur Verfügung?
- (2) Sollen Resistenzen gegen ein Reserveantibiotikum eingefügt werden?
- (3) Wie hoch ist die Prävalenz des Stammes?

Empfehlung

Für die Sicherheitsbewertung ist ein Antibiogramm des Empfängerorganismus gemäß der Richtlinie des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) zu erstellen, um die Sensibilität für die jeweiligen Antibiotikagruppen ableiten zu können. Die Testung soll auch die Wirksamkeit von Reserveantibiotika nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft miteinschließen. In der Regel ist es erforderlich, dass das Antibiogramm zum Zeitpunkt der Antragstellung nicht älter als vier Wochen ist.

Steht noch mindestens ein wirksames Antibiotikum gegen die generierten rekombinanten Bakterien zur Verfügung, bei dem es sich nicht um ein Reserveantibiotikum handelt, so kann der

GVO der Risikogruppe des verwendeten Empfängerorganismus zugeordnet werden und es sind keine zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen erforderlich.

Weist der Stamm (z. B. ein 4MRGN, MRSA, VRE oder *C. difficile*) Resistenzen gegen alle für die Therapie gängigen Antibiotika auf, bei denen es sich jedoch nicht um aktuelle Reserveantibiotika handelt, so sind zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen zu ergreifen:

Die Arbeiten sind in einem separaten Laborbereich der zugeordneten Sicherheitsstufe durchzuführen, mit einem eigenen Satz Schutzkleidung, einschließlich Schutzhandschuhen. Ggf. soll zum Vermeiden von Schmierinfektionen ein Mund-Nasen-Schutz getragen werden. In Abhängigkeit vom Erreger und der Art der geplanten Arbeiten sind die zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen in einer anlassbezogenen Unterweisung zu Beginn der Arbeiten und in der jährlichen Sicherheitsunterweisung zu kommunizieren und in die Betriebsanweisung aufzunehmen. Nach Laborunfällen ist der ggf. aufgesuchte Arzt über die Arbeiten mit multiresistenten Stämmen zu informieren. Es ist außerdem sicherzustellen, dass wirksame Antibiotika beim Betriebsarzt jederzeit verfügbar sind.

Eine **Einzelfallbewertung** durch die ZKBS ist hingegen erforderlich, wenn ein multiresistenter Erreger, wie z. B. 4MRGN, MRSA, VRE oder *C. difficile*, mit einer Prävalenz in Deutschland von unter 10 % eingesetzt werden soll, oder wenn der Erreger luftübertragbar ist. Für die Ermittlung der Prävalenz sind Studien zur Verbreitung des Stammes in der Umwelt sowie in tierischen Populationen und/oder der humanen Population (einschließlich Untersuchungen im Krankenhauskontext) in die Bewertung einzubeziehen.

Eine **Einzelfallbewertung** durch die ZKBS ist auch dann erforderlich, wenn in einen bereits multiresistenten Stamm eine (oder mehrere) Resistenz(en) gegen ein aktuelles Reserveantibiotikum eingefügt werden soll/en. Dies wären bei 4MRGN-Stämmen beispielsweise Resistenzen gegen Colistin, bei MRSA eine Resistenz gegen Linezolid, bei VRE eine Resistenz gegen Linezolid oder Tigecyclin und bei *C. difficile* eine Resistenz gegen Fidaxomicin.

Literatur

1. **Werner G, Abu Sin M, Bahrs C, Brogden S, Feßler AT, Hagel S, Kaspar H, Köck R, Kreienbrock L, Krüger-Haker H, Maechler F, Noll I, Pletz MW, Tenhagen B-A, Schwarz S, Walther B, Mielke M** (2023). Therapierelevante Antibiotikaresistenzen im *One-Health*-Kontext. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **66**(6):628–43.
2. **Santajit S, Indrawattana N** (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int* **2016**:2475067.
3. **Oliveira et al.** (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev* **33**(3):e00181-19.
4. **MacNair CR, Rutherford ST, Tan M-W** (2023). Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol*:doi: 10.1038/s41579-023-00993-0. Epub ahead of print. PMID: 38082064..
5. **World Health Organization** (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance
6. **Bundesministerium für Gesundheit** (2023). DART 2030 – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
7. **Robert Koch-Institut** (2018). Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt*(61):1310–61.
8. **Robert Koch-Institut** (2012). 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* **55**(10):1311–54.
9. **Robert Koch-Institut** (2014). Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsbl.* **57**(6):695–732.

10. **Robert Koch-Institut** (2019). Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile-Infektion (CDI). *Bundesgesundheitsblatt*(62):906–23.
11. **Robert Koch-Institut** (2019). Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotikaresistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. *Epidemiologisches Bulletin*(9).