ZKBS
Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit

Az. 08020204.0002.0001 aktualisiert November 2026

Allgemeine Stellungnahme der ZKBS zu gentechnischen Arbeiten, bei denen Gram-negative Bakterien mit multiplen Resistenzen gegen Antibiotika (3MRGN- und 4MRGN-Stämme) verwendet oder generiert werden sollen

Präambel

Während für die Behandlung von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) oder *Clostridioides difficile* mittlerweile gut wirksame alternative Antibiotika zur Verfügung stehen, stellen multiple Antibiotikaresistenzen bei der Therapie von Infektionen mit Multiresistenten Gram-negativen stäbchenförmigen Bakterien (MRGN) nach wie vor ein großes Problem im klinischen Alltag weltweit dar [1]. Insbesondere bei Patienten mit Begleiterkrankungen und bei abwehrgeschwächten Personen können MRGN durch die limitierten Therapieoptionen zu lebensbedrohlichen Infektionskrankheiten führen [2, 3].

Zur Behandlung von Infektionen mit **3MRGN**-Stämmen sind nur noch die antibiotischen Leitsubstanzen aus einer der vier für die Therapie in Frage kommenden Antibiotikagruppen wirksam (vgl. Tabelle 1). Ein **4MRGN**-Stamm weist Resistenzen gegen die Leitsubstanzen aller vier der für die Therapie bedeutsamen Antibiotikagruppen auf oder trägt ein Carbapenemase-Gen.

Diese **Stellungnahme gilt** daher für Arbeiten mit Gram-negativen stäbchenförmigen Bakterien, bei denen es sich potenziell um einen 4MRGN-Stamm handeln könnte.

Weiterhin gilt die Stellungnahme für 3MRGN-Stämme, in die im Rahmen von gentechnischen Arbeiten Antibiotikaresistenzen gegen Piperacillin, Cephalosporine III/IV (z. B. Cefotaxim, Ceftazidim), Carbapeneme (z. B. Imipenem, Meropenem) oder Chinolone (z. B. Ciprofloxacin) oder ihrer Derivate (Tabelle 1) eingefügt werden sollen, so dass ein 4MRGN-Stamm entsteht.

Zu den 4MRGN-Stämmen zählen auch Stämme, die ein Carbapenemase-Gen tragen, unabhängig von jeglichen weiteren vorhandenen Antibiotikaempfindlichkeiten.

Etablierte Laborstämme, bei denen es sich um potenzielle 3- oder 4MRGN-Stämme handelt, und für die keine dokumentierte Charakterisierung hinsichtlich des Resistenzmusters vorliegt, müssen vor Aufnahme der Arbeiten dahingehend überprüft werden, ob die für sie bekannten Sensitivitäten gegenüber den in Tabelle 1 aufgeführten Leitsubstanzen, bzw. gegenüber Reserveantibiotika weiterhin bestehen. Die Überprüfung soll bei 3MRGN- bzw. 4MRGN-Stämmen, die in gentechnischen Versuchen eingesetzt werden, in regelmäßigen

Abständen wiederholt werden. In der Praxis hat sich ein jährliches Intervall für die Testung bewährt. Ebenso soll der Nachweis von Carbapenemase-Genen durchgeführt werden.

Die **Stellungnahme gilt NICHT** für das Einbringen von Antibiotikaresistenzen (z. B. gegen Aminoglykoside wie Gentamicin) als Selektionsmarker in MRGN, die keine Resistenz gegen eine der in Tabelle 1 genannten Antibiotikagruppen vermitteln.

Häufig werden Ampicillinresistenzgene als Selektionsmarker in gentechnischen Arbeiten verwendet. Diese kodieren für TEM-1-beta-Lactamasen, bei denen es sich nicht um Carbapenemasen handelt, und die keine Carbapenemresistenz verleihen. Die Verwendung ist daher unkritisch.

Tabelle 1: Die vier Hauptgruppen von Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit MRGN und ihre jeweiligen Leitsubstanzen. Weiterhin sind Beispiele für Reserveantibiotika bzw. -therapien aus den jeweiligen Gruppen genannt. Bei den Antibiotikagruppen (1) bis (3) handelt es sich um β-Lactam-Antibiotika, die oftmals wirksam sind, wenn sie in Kombination mit einem β-Lactamase-Inhibitor (BLI) verabreicht werden.

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Beispiele für Reserveantibiotika bzw. -therapien
(1) Acylureidopenicilline	Piperacillin	Piperacillin/BLI Aztreonam/BLI
(2) Cephalosporine der 3./4. Generation	Cefotaxim Ceftazidim (bei *Pseudomonas* spp.)	Cefepim, Cefepim/BLI, Cefepim/BLI, Ceftolozan/BLI Ceftazidim/BLI Cefiderocol
(3) Carbapeneme	Imipenem oder Meropenem	Meropenem/BLI, Imipenem/BLI
(4) Fluorchinolone	Ciprofloxacin	Moxifloxacin, Delafloxacin
weitere Reserveantibiotika		Colistin Tigecyclin

Allgemeines

Es ist allgemein anerkannt, dass national und international gemeinsame Strategien verfolgt werden müssen, um die Verbreitung von 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 [4] und [5]). 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*“ [6] erstellt, der als Ziel die koordinierte weltweite Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hat. Auf dieser Grundlage wurde in Deutschland eine Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2030) erarbeitet, die helfen soll, die Entstehung multiresistenter Bakterienstämme zu verhindern und einer Verbreitung entgegenzuwirken [7]. Aktuelle Informationen zu multiresistenten Bakterien sind auf den Internetseiten der WHO [8] und des Robert Koch-Instituts (RKI) [9] verfügbar.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am RKI hat Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch verschiedene multiresistente Bakterienstämme erarbeitet, auch zur Prävention einer Infektion mit und der Kontrolle von Multiresistenten Gram-negativen stäbchenförmigen Bakterien (MRGN) [10, 11].

Die MRGN umfassen einerseits Enterobakterien (Klasse: *Gammaproteobacteria*, Ordnung: *Enterobacteriales*), zu denen u. a. *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., Klebsiellen, Serratien, Salmonellen und Shigellen zählen, sowie andererseits *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Die Klassifizierung erfolgt dabei auf Basis ihrer phänotypischen Resistenz/Sensibilität gegenüber den vier Antibiotikagruppen, die für die Therapie in Frage kommen (siehe Tabelle 1). Die vier Antibiotikagruppen und sechs Beispiele für Leitsubstanzen aus den einzelnen Gruppen sind in Tabelle 1 genannt. Ein Isolat wird als 3MRGN-Stamm bezeichnet, wenn nur noch die Leitsubstanz(en) einer der für die Therapie bedeutsamen Antibiotikagruppen wirksam ist (sind). Ein 4MRGN-Stamm weist Resistenzen gegen alle vier der für die Therapie in Frage kommenden Antibiotikagruppen auf. Um einen 4MRGN-Stamm handelt es sich auch, wenn ein Carbapenemase-Gen nachgewiesen wird, unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen [11]. In einem solchen Fall muss für die Therapie auf ein neuartiges Antibiotikum bzw. eine Kombination aus Inhibitor (z. B. für β-Lactamasen) und einem Antibiotikum der vier in Tabelle 1 gelisteten Antibiotikagruppen zurückgegriffen werden [1, 12]. Die Tabelle führt dazu Beispiele auf. Zusätzlich zu den Reserveantibiotika innerhalb der aufgeführten Antibiotikagruppen gelten z. B. auch Colistin aus der Antibiotikagruppe der Polymyxine sowie Tigezyklin und Eravazyklin aus der Gruppe der Tetrazykline als Reserveantibiotika.

Bewertung gentechnischer Arbeiten zum Umgang mit und zur Erzeugung von multiresistenten Gram-negativen Bakterien

In Übereinstimmung mit den Zielen der Strategiepapiere, dem „*Global action plan on antimicrobial resistance*“ der WHO und der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2030), die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt einzudämmen, empfiehlt die ZKBS grundsätzlich, die Erzeugung von multiresistenten Bakterienstämmen sowie das Einbringen zusätzlicher Resistenzen in bereits multiresistente Bakterienstämme im Rahmen gentechnischer Arbeiten so weit wie möglich zu vermeiden.

Ergibt die Prüfung von Alternativen, z. B. der 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) Es steht noch mindestens eine wirksame Substanz aus einer der vier in Tabelle 1 genannten Antibiotikagruppen für die Behandlung einer Infektion mit dem betreffenden Bakterienstamm zur Verfügung, und

(2) der Stamm besitzt kein Carbapenemase-Gen.

Falls (1) und/oder (2) nicht zutrifft:

(3) Steht noch mindestens ein Reserveantibiotikum aus Tabelle 1 (oder anderweitige Therapien zur Behandlung) zur Verfügung?

Empfehlung

Vor der Aufnahme der gentechnischen Arbeiten muss festgestellt werden, ob bei den geplanten Arbeiten 4MRGN-Stämme genutzt oder erzeugt werden. Dies kann entweder durch das Erstellen eines Antibiogramms gemäß der Richtlinie des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) [13] oder mithilfe vergleichbarer Methoden erfolgen, oder die Stämme werden aus einer Stammsammlung oder von einem Kooperationspartner bezogen, der zusichert, dass es sich nicht um einen solchen 4MRGN-Stamm handelt. Dabei ist sicherzustellen, dass ein entsprechender Nachweis (auf Anforderung der zuständigen Vollzugsbehörde) vorgelegt werden kann.

Weiterhin müssen Labore, die mit einem 3MRGN- oder 4MRGN-Stamm arbeiten, regelmäßig, z. B. einmal im Jahr, überprüfen, ob sich das Resistenzmuster des Stammes verändert hat.

Liegt gemäß Antibiogramm oder durch Nachweis eines Carbapenemase-Gens ein 4MRGN-Stamm vor, so muss zusätzlich die Wirksamkeit von Reserveantibiotika (vgl. Tabelle 1) getestet werden. Dabei ist es ausreichend zu zeigen, dass noch mindestens ein Reserveantibiotikum wirksam ist.

Für die Erstellung des Antibiogramms gemäß EUCAST ist die Feststellung der phänotypischen Resistenzmerkmale erforderlich. Eine Vorhersage der Resistenz anhand der Genomsequenz ist unzureichend, da Resistenzeigenschaften eines Stammes nicht zuverlässig anhand der Genomsequenz vorausgesagt werden können. Eine Ausnahme stellen Gene für Carbapenemasen dar. Potenzielle 4MRGN-Stämme müssen bei der erstmaligen Charakterisierung auf das Vorhandensein von Carbapenemase-Genen untersucht werden. Bei der regelmäßigen Kontrollüberprüfung ist der phänotypische oder immunologische Nachweis des Fehlens einer Carbapenemase, z. B. per *Lateral-flow assay*, ausreichend. Weitere Informationen zur Einordnung von Carbapenemase-Genen können dem Anhang der Stellungnahme entnommen werden.

Die Resistenztestung kann beispielsweise auch durch universitäre Einrichtungen, Stammsammlungen und Referenzzentren durchgeführt werden.

Ist noch mindestens eine Leitsubstanz aus einer der vier Antibiotikagruppen gegen die Bakterien wirksam und besitzt der Stamm kein Carbapenemase-Gen, so kann der Stamm weiterhin seiner ursprünglichen Risikogruppe zugeordnet werden. Es sind **keine zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen** erforderlich.

Weist der Stamm Resistenzen gegen die Leitsubstanzen aller vier Antibiotikagruppen auf und/oder wurde ein Carbapenemase-Gen nachgewiesen, so muss noch mindestens ein Reserveantibiotikum (hierzu zählt auch eine Kombination eines Antibiotikums mit einem β-Lactamase-Inhibitor, vgl. Tabelle 1) therapeutisch wirksam sein, damit der Stamm weiterhin seiner ursprünglichen Risikogruppe zugeordnet werden kann. Es sind für diesen Stamm jedoch die folgenden **zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen** einzuhalten:

- Die Arbeiten sind in einem separaten Laborbereich der zugeordneten Sicherheitsstufe durchzuführen, mit einem eigenen Satz Schutzkleidung, einschließlich Schutzhandschuhen.
- Zum Vermeiden von Kontaktinfektionen soll ein Mund-Nasen-Schutz getragen werden.
- Vor Beginn der Arbeiten und in der jährlichen Sicherheitsunterweisung sind die auf den Erreger und die Art der geplanten Arbeiten abgestimmten zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen zu kommunizieren und in die Betriebsanweisung aufzunehmen.
- Ein nach Laborunfällen aufgesuchter Arzt ist über die Arbeiten mit multiresistenten Stämmen zu informieren.
- Es ist außerdem sicherzustellen, dass gegen die 4MRGN wirksame Antibiotika beim Betriebsarzt jederzeit verfügbar sind.

Eine **Einzelfallbewertung** durch die ZKBS ist erforderlich, wenn zur Behandlung einer Infektion mit einem 4MRGN-Stamm kein wirksames Reserveantibiotikum und keine Reservetherapie zur Verfügung steht.

Literatur

1. **Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY** (2025). Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet* **405**(10474):257-72.
2. **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.
3. **GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators** (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet* **404**(10459):1199-226.
4. **De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ.** (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev* **33**(3):e00181-19.
5. **MacNair CR, Rutherford ST, Tan M-W** (2023). Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol*. **22**(5):262-75.
6. **World Health Organization** (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763, aufgerufen am 4.11.2026.
7. **Bundesministerium für Gesundheit** (2023). DART 2030 – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/antibiotika-resistenzen/dart-2030.html, geprüft am 4.11.2026.
8. **World Health Organization** (2025). Antimicrobial resistance. https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance, geprüft am 4.11.2026.
9. **Robert Koch-Institut** (2025). Antibiotikaresistenzen. https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Antibiotikaresistenz/antibiotikaresistenz-node.html, geprüft am 4.11.2026.

10. **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.

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. *Epid Bull* (9): 81-8.

12. **Schlenger R** (2024). Multiresistente gramnegative Erreger: Kombi als Reserve-Antibiotikum. *Dtsch Ärztebl* 121(23):A1563.

13. **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**. https://www.eucast.org/; geprüft am 4.11.2026.

Anhang

Bestimmungshilfe für das Vorliegen eines Carbapenemase-Gens

Um festzustellen, ob es sich bei einer beta-Lactamase um eine Carbapenemase handelt, können neben der Literaturrecherche Proteindatenbanken, wie **Uniprot**[1] oder **BRENDA**[2] genutzt werden, in denen die Substrate einzelner beta-Lactamasen hinterlegt sind.

Weiterhin gibt es mit der Datenbank **CARD**[3] bereits *Machine learning* (ML)-basierte Vorhersagemodelle, die nicht nur offene Leserahmen einem Antibiotikaresistenzgen zuordnen, sondern auch die Substratklassen vorhersagen können. Zusätzlich zur ML-basierten Vorhersage der Substratklasse wird die CARD-Datenbank auch manuell kuratiert, sodass in regelmäßigen Abständen Einträge zu Substratklassen auf Grundlage neuester Veröffentlichungen aktualisiert werden.

[1] https://www.uniprot.org/
[2] https://www.brenda-enzymes.org/index.php
[3] https://card.mcmaster.ca/home; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36263822/