Evolutie van ESBLs in dieren

Dik Mevius

CENTRAL VETERINARY INSTITUTE
WAGENINGEN UR

SDa Autoriteit

Universiteit Utrecht

Inhoud

- Beta-lactam antibiotica
- Wat zijn ESBLs
- Waar komen ze vandaan
- Hoe verloopt de verspreiding
- Wat zijn de prikkels

Beta-lactam antibiotica

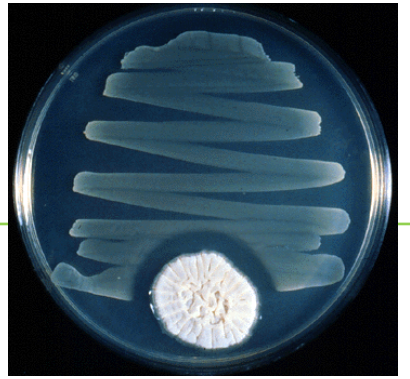
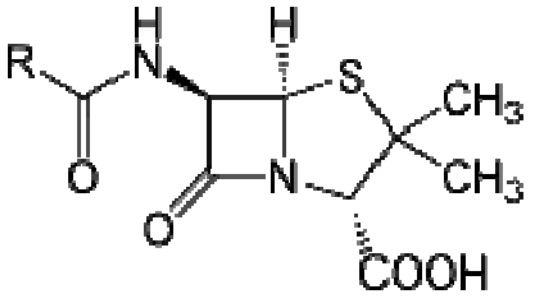
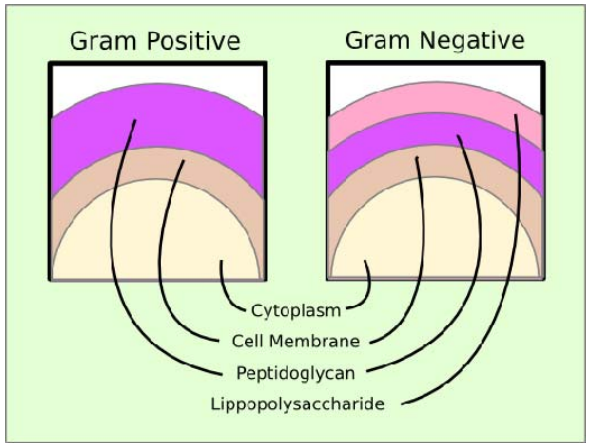


Photo from slide by Christine L. Case, Ed.D, Professor of Microbiology, Skyline College, California

- Eerste (1928 ontdekt): penicilline
- Werkte met name tegen Gram positieve bacteriën (o.a. staphylococcen, streptococcen)
- Nieuwere beta-lactam antibiotica ook goed werkzaam tegen Gram negatieve bacteriën (*E. coli, Salmonella*)
  - Beta-lactam antibiotica voorkomen de vorming van een peptidoglycaanlaag van de celwand, waardoor de cel dood gaat
- Belangrijke antibiotica bij behandeling van mens en dier





Source: http://notw-74.blogspot.com/2010_10_01_archive.html

Groepen beta-lactam antibiotica

- Penicillines (bv. benzylpenicilline, ampi/amoxicilline)
- Cephems, cephalosporine derivaten
  - 1e en 2e generatie cephalosporinen (bv. cefalexine,cefapirine)
  - 3e en 4e generatie cephalosporinen (Extended Spectrum Cephalosporinen (ESC), bv. ceftiofur, cefquinome, cefovecin)
- Cephamycines (bv. cefoxitin)
- Monobactams (bv. aztreonam)
- Carbapenems (bv. imi/mero/ertapenem)

Resistentie tegen beta-lactam antibiotica

Twee belangrijkste mechanismen:

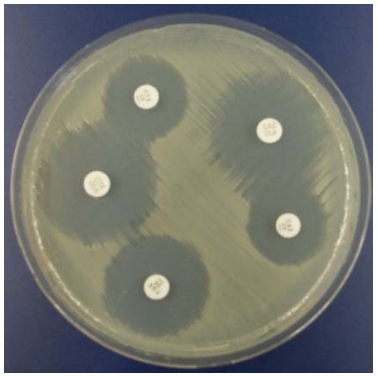
- Verandering van aangrijpingspunt (penicilline bindend eiwit (PBP)) in de celwand
- Afbreken van antibiotica door productie van enzymen (beta-lactamasen)
  - Smal spectrum beta-lactamasen
  - Extended spectrum beta-lactamasen (ESBL)
  - AmpC beta-lactamasen
  - Metallo beta-lactamasen (MBL)/Carbapenemasen

Wat zijn ESBLs?

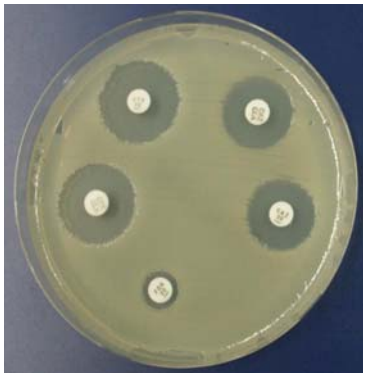
- ESBL = Extended Spectrum Beta-lactamases
- Afkorting voor enzymen geproduceerd door gram negatieve bacteriën
- Deze enzymen breken beta-lactam antibiotica af
  - O.a. penicillines, plus de 1e, 2e, 3e en 4e generatie cefalosporinen (ceftiofur, cefovecin, cefquinome)
  - Worden geïnactiveerd door clavulaanzuur
- De belangrijkste zijn:
  - CTX-M-groep (cefotaxime R, voor het eerst geïsoleerd in München)
  - SHV-groep (sulfhydryl reagent variable)
  - TEM-groep (Griekse patiënt Temoneira)

AmpC

- Is eigenlijk een ESBL: AmpC enzymen breken penicillines en 1e, 2e en 3e generatie cefalosporinen af
- Echter:
  - AmpC-enzymen niet geremd door clavulaanzuur
  - AmpC niet werkzaam tegen 4e generatie cefalosporinen (bv cefquinome)
  - Meest voorkomende: CMY (N = 97)
    - overdraagbaar
  - Chromosomale *ampC*-varianten in bv E. coli
    - Worden normaal onderdrukt
    - Niet overdraagbaar



ESBL



AmpC

Carbapenemasen/MBLs

- Wisselende werkzaamheid tegen cefalosporinen
- Breken ook imi/erta/meropenem af
- Meest belangrijke varianten:
  - VIM, IMP, NDM
  - OXA, KPC
- Komen meestal voor in combinatie met een ESBL
  - Bv Klebsiella met OXA-48 + CTX-M-15
    - Maasstad ZKH

Table 3: Major families of ß-lactamases of clinical importance, adapted from (Bush and Jacoby, 2010)

Enzyme family[a]	Functional group or subgroup	No. of enzymes[b,c]	Representative enzymes
CMY	1, 1e	68	CMY-2, CMY-4
ACT	1, 1e	9	ACT-1
ACC	1, 1e	4	ACC-1
DHA	1, 1e	8	DHA-2
MOX	1, 1e	8	MOX-1
FOX	1, 1e	9	FOX-2
TEM	2b, 2be, 2br, 2ber	172	
	2b	12	TEM-1, TEM-2, TEM-13
	2be	79	TEM-3, TEM-10, TEM-26
	2br	36	TEM-30 (IRT-2), TEM-31 (IRT-1), TEM-163
	2ber	9	TEM-50 (CMT-1), TEM-158 (CMT-9)
SHV	2b, 2be, 2br	127	
	2b	30	SHV-1, SHV-11, SHV-89
	2be	37	SHV-2, SHV-3, SHV-115
	2br	5	SHV-10, SHV-72
CTX-M	2be	90	CTX-M-1, CTX-M-44 (Toho-1) to CTX-M-92
PER	2be	5	PER-1 to PER-5
VEB	2be	7	VEB-1 to VEB-7
GES	2f	15d	GES-2 to GES-7 (IBC-1) to GES-15
KPC	2f	9	KPC-2 to KPC-10
OXA	2d, 2de, 2df	158	
	2d	5	OXA-1, OXA-2, OXA-10
	2de	9	OXA-11, OXA-14, OXA-15
	2df	48e	OXA-23 (ARI-1), OXA-51, OXA-58
IMP	3a	26	IMP-1 to IMP-26
VIM	3a	23	VIM-1 to VIM-23
NDM	3a	3	NDM-1

a Enzyme families include those for which numbers have been assigned based on primary amino acid structures (G. Jacoby and K. Bush, http://www.lahey.org/Studies/).
b Compiled through December 2009.
c The sum of the subgroups in each family does not always equal the total number of enzymes in each family, because some enzyme numbers have been withdrawn, and some enzymes have not been assigned a functional designation by the investigators who provided the amino acid sequence.
d GES-1, unlike other members of the GES family, has little detectable interaction with imipenem.
e Nine clusters of OXA carbapenemases with their individual members have been designated.

AmpC

ESBL

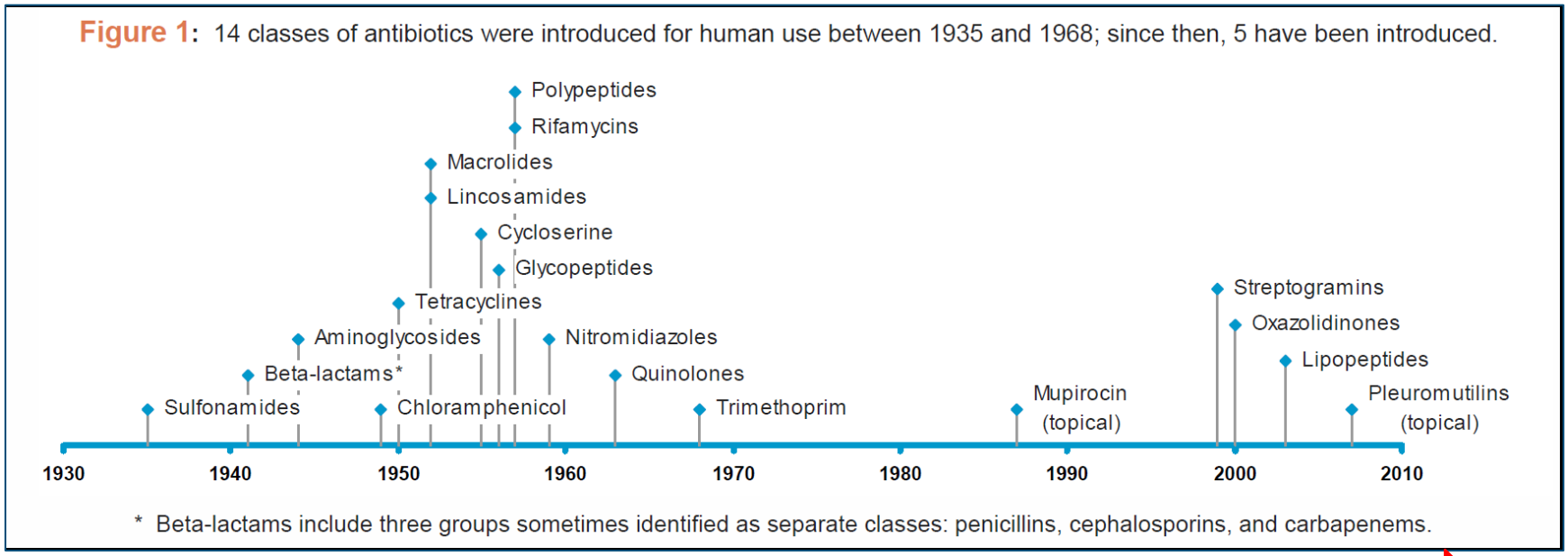
Carbapenemases

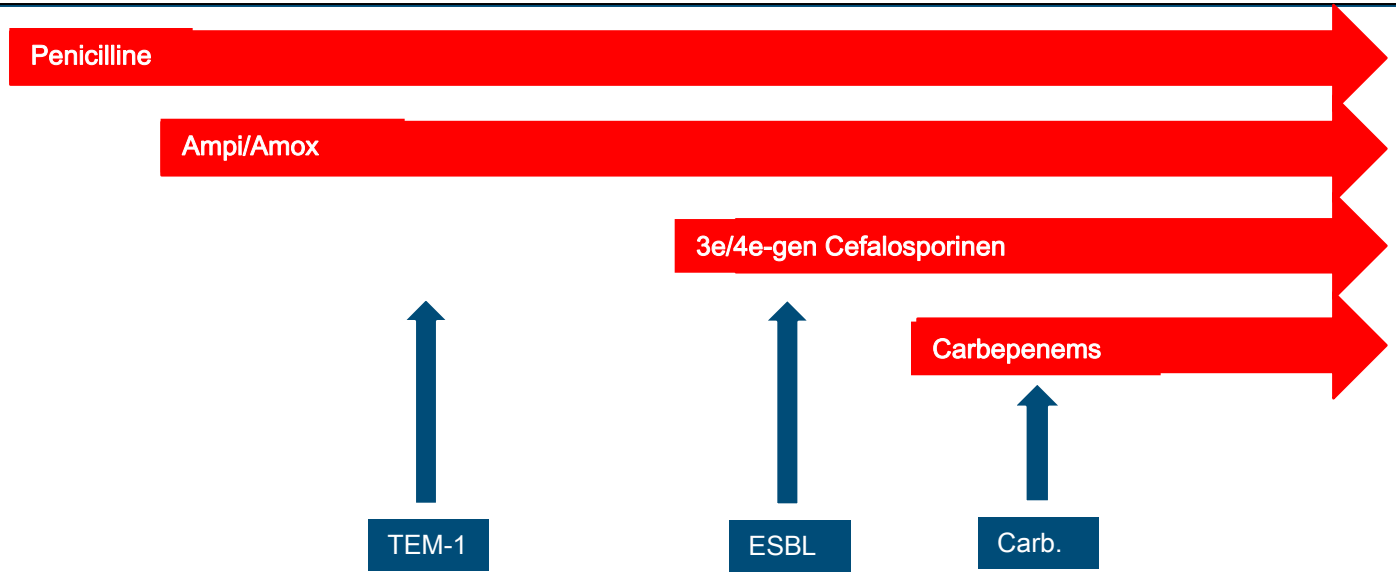
Nu > 1000 varianten bekend

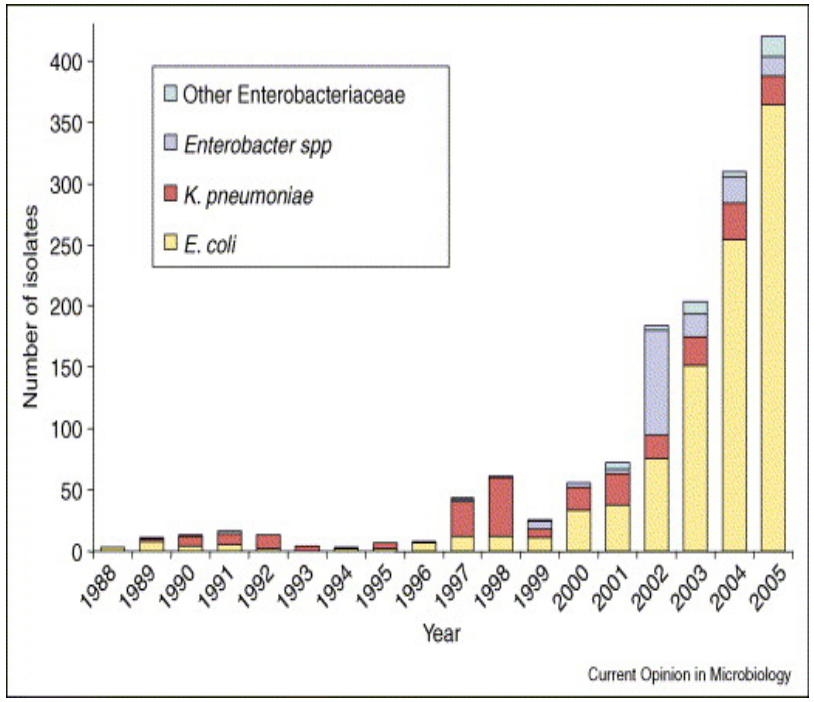
Waar komen ESBLs vandaan

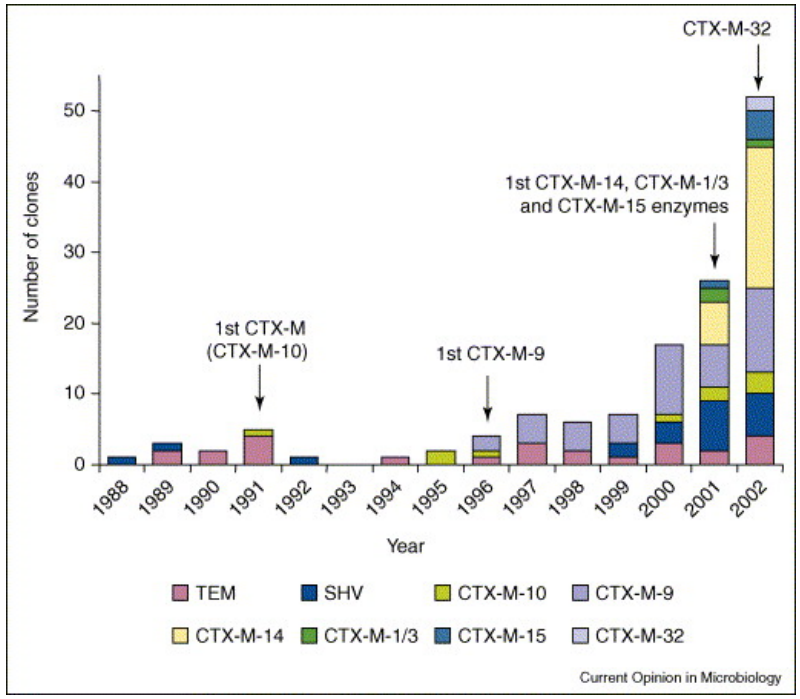
- Beta-lactamasen bestaan al heel erg lang in het milieu om
  - antibioticumproducerende organismen te beschermen
  - Inclusief bacterën die in de omgeving daarvan leven
    - bodem, water

Evolutie van ESBLs bepaald door selectie!!







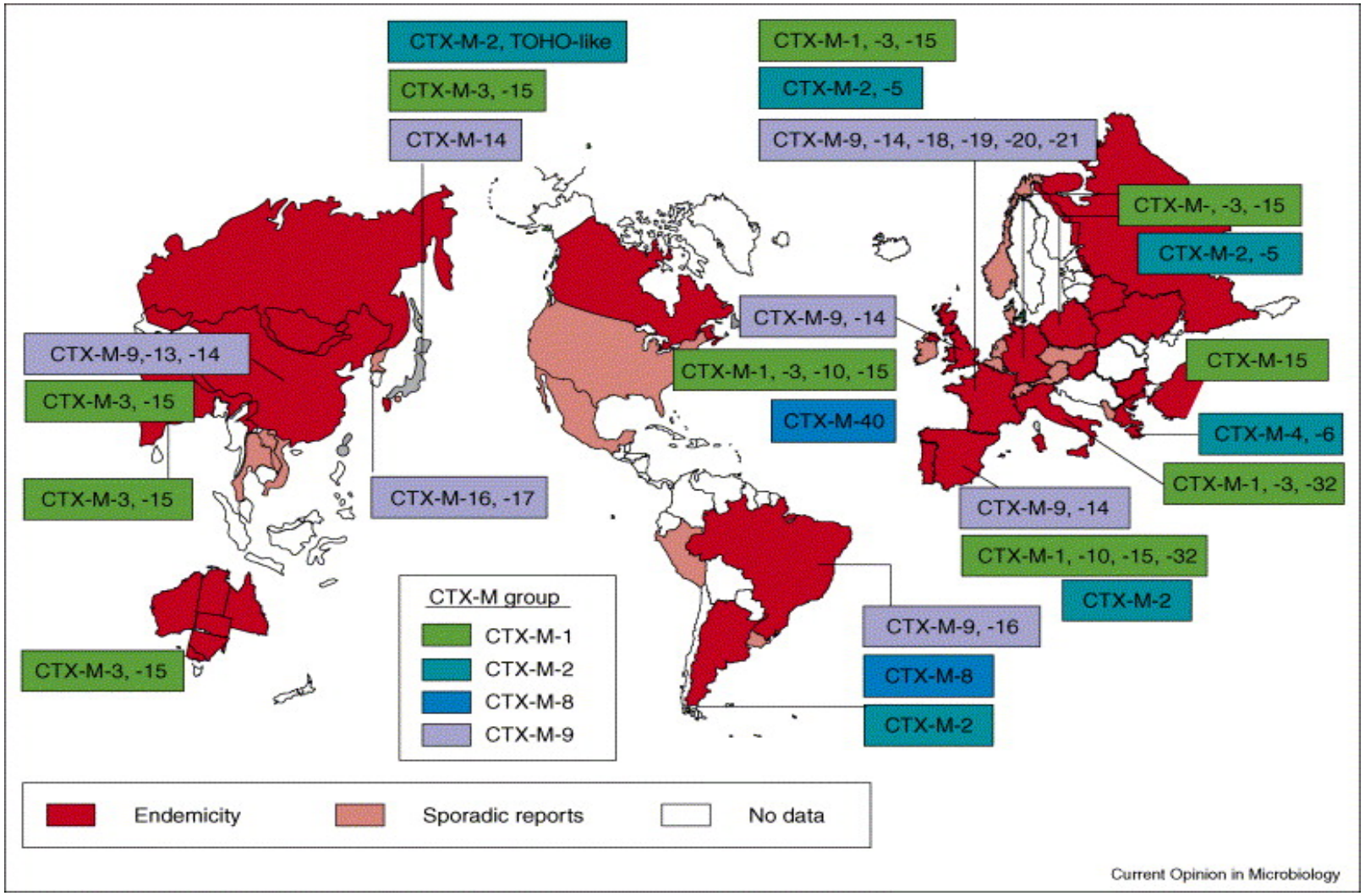


Canton & Coque

The CTX-M ß-lactamase pandemic

Current Opinion in Microbiology Volume 9, Issue 5 2006 466 - 475

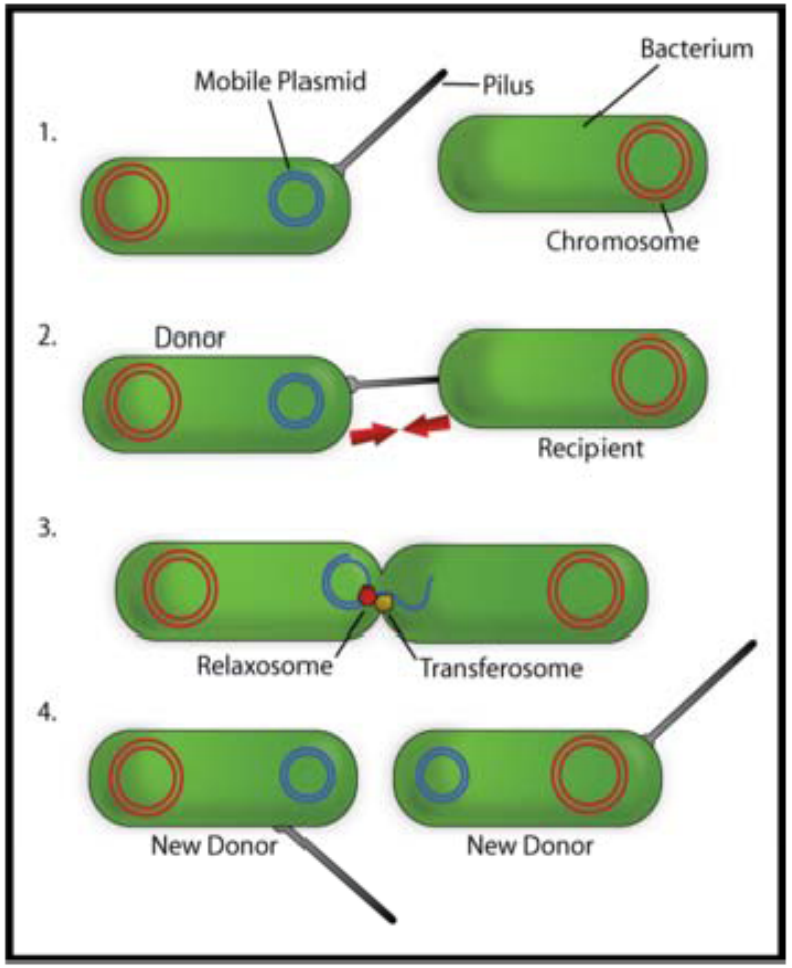
Sinds 2000: CTX-M pandemie



Canton & Coque`, 2006

Hoe is de verspreiding

- Genen die coderen voor de aanmaak van deze enzymen liggen vaak op plasmiden
- Horizontale overdracht van resistentie mogelijk binnen bacteriesoorten (*E. coli* -> *E. coli*) maar ook tussen bacteriesoorten (*E. coli* -> *Salmonella*)
- Vaak bevat het plasmide nog meer resistentiegenen -> multiresistentie



Plasmiden

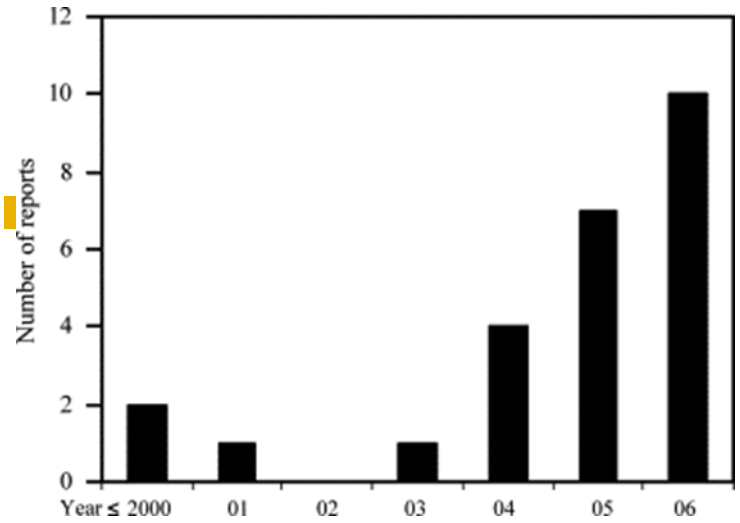
- Plasmiden:
  - Zelf-replicerend
  - Mobiele stukjes DNA
- In E. coli meer dan 20 families van plasmiden:
  - De belangrijkste: IncI1, maar ook: IncHI2, IncK, IncB/O, IncN
  - Vaak meerdere per cel
    - Bevatten accessoire genen, zoals R-genen

ESBL-epidemiologie bepaald door overdracht van:

- Genen (via transposons, jumping genes)
  - Chrom > plasmide, plasmide > plasmide (vb TEM-1)
- Plasmiden **Evolutionair gereedschap**
  - Conjugatie, addictie factoren (vb IncF/CTX-M-15, IncI1/CTX-M-1)
- Stammen
  - Klonale verspreiding
  - Vb Uropathogene E. coli O25b:H4-B2-ST131 met CTX-M-15

Epidemische verspreiding/pandemie ook buiten ZKH

ESBLs in dieren



Meest voorkomend in EU

- The predominant ESBL families encountered are CTX-M, TEM, and SHV; the predominant AmpC family is CMY.
- The most common genes associated with this resistance in animals are CTX-M-1 (the most commonly identified ESBL), and CTX-M-14, followed by TEM-52 and SHV-12.
- Among the genes encoding AmpC-type β-lactamases, CMY-2 is the most common

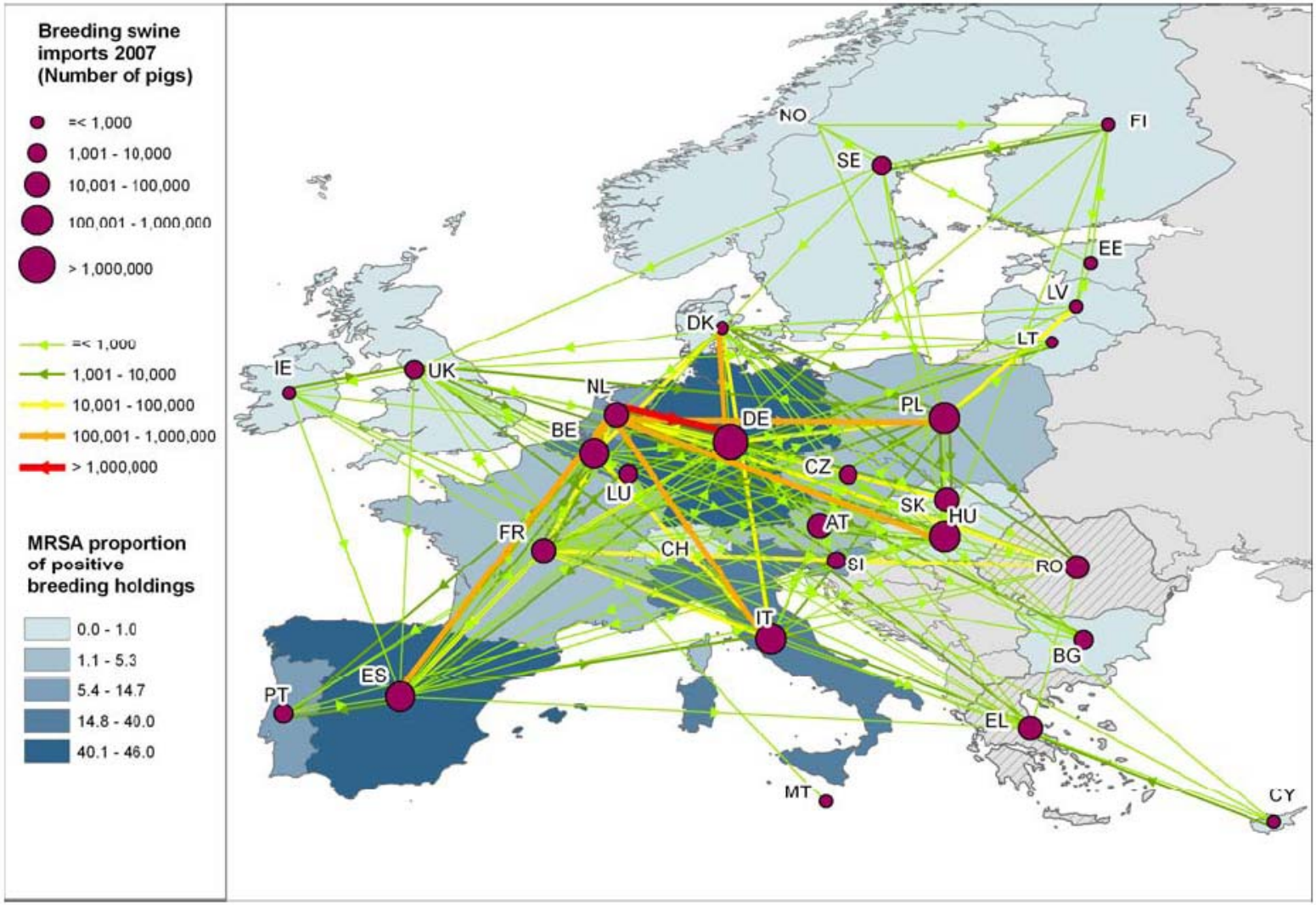
EFSA Journal 2011;9(8):2322

Carbapenemases in dieren

- Acinetobacter baumannii
  - OXA-23 (Poirel et al 2011) in runderen in Frankrijk
  - OXA-66/69 in infecties in honden/paarden in Zwitserland (Endimiani 2012)
- E. coli
  - VIM-1 + ACC1 in varkens in Duitsland (Fischer 2011)
- Salmonella
  - NDM in China, VS, Reunion
  - VIM-1 + ACC1 in pluimvee Salmonella (Fischer 2012)
  - NL?

Selecterende prikkels in dieren

- Geinitieerd door gebruik beta-lactams
  - Ampi/amoxicilline
  - 3e/4e gen cefalosporinen (3e keuze middelen)
    - Ceftiofur
      - Preventief op broederijen, jonge biggen,
      - Melkvee ivm 0 dagen Wachttermijn
    - Cefquinome:
      - Droogzetter
    - Cefovecin
      - Langwerkend middel in gezelschapdieren
  - Overig antibioticumgebruik
    - Co-selectie



EFSA Baseline report: trade and MRSA positivity