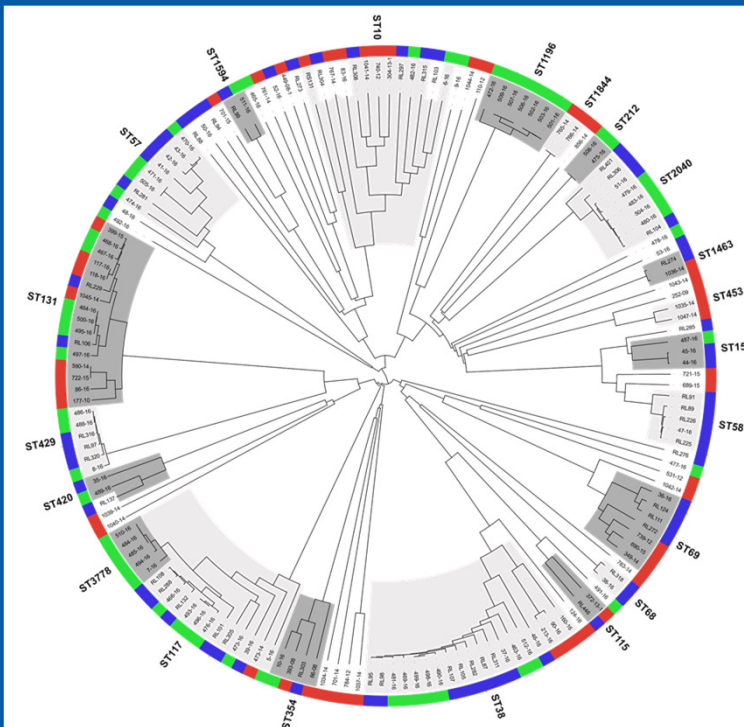




Resistenzen gegen Beta-Lactame und Colistin im One Health Kontext: Von Mutationen, Genen und Plasmiden

Prof. Dr. Guido Werner
Robert Koch Institute,

Melle, 18.09.2018



Gliederung

- **Beta-Laktam-Resistenzen: ESBL, AmpC und Carbapenemasen**
- **ESBL und One Health**
- **AmpC und One Health**
- **Carbapenemasen und One Health**
- **Colistinresistenz und One Health**

β-Laktamasen

aktives Zentrum

Serin

Metallo (Zn²⁺)

Klassifizierung nach Ambler

Hemmung durch Clavulansäure

Hemmung durch Cloxacillin

Hydrolyse von Cefoxitin

Hemmung durch EDTA

Beispiele:

A

C

D

B

+

-

+

-

-

+

-

-

-

+

-/+

-/+

-

-

-

+

TEM, SHV

CMY-2

OXA

IMP

CTX-M

DHA

VIM

KPC

NDM

ESBL

AmpC

ESBL

3.-Gen.-cephalosporin-R

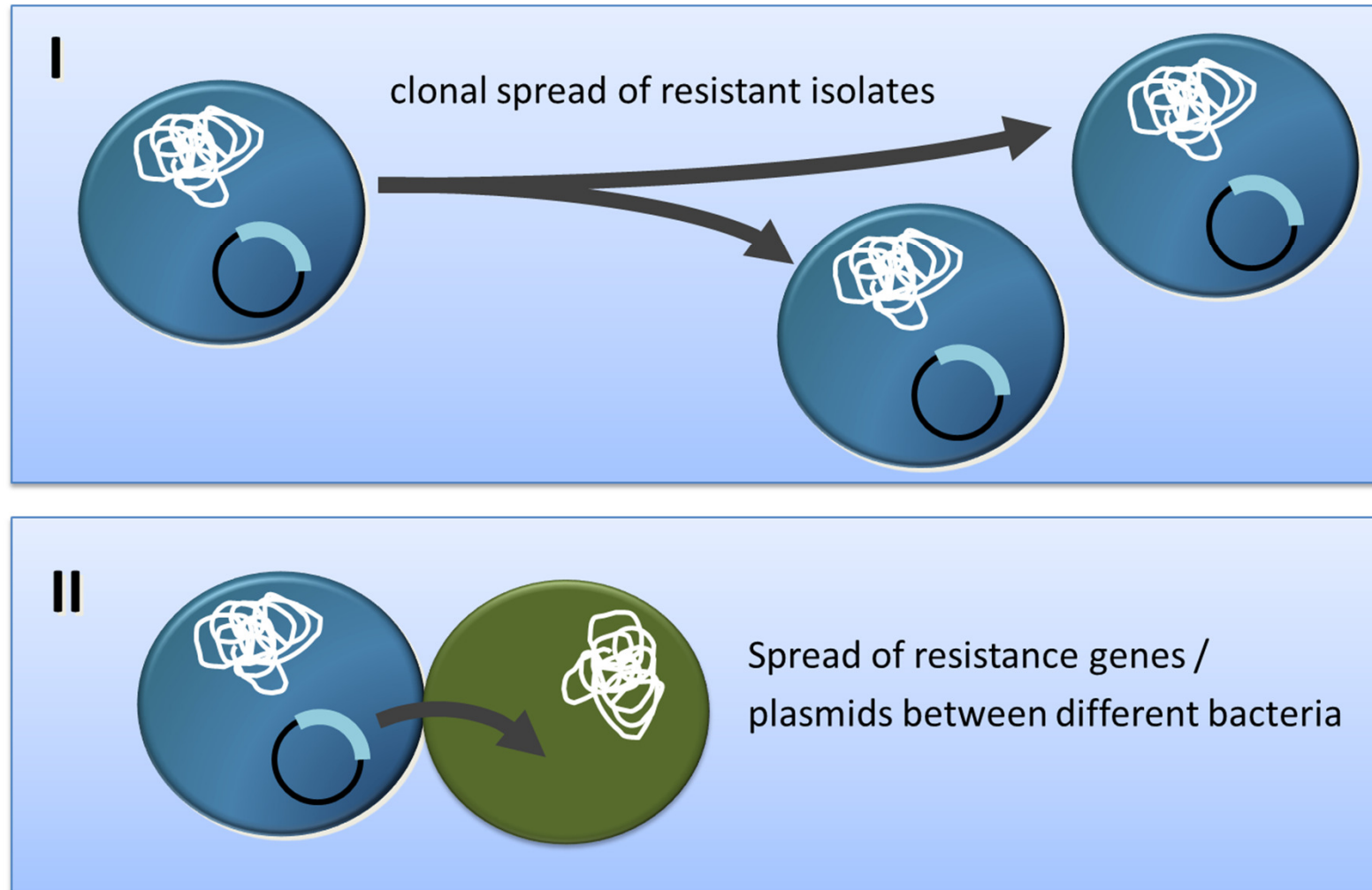
Carbapenem-R

Carbapenemasen

Carbapenemasen



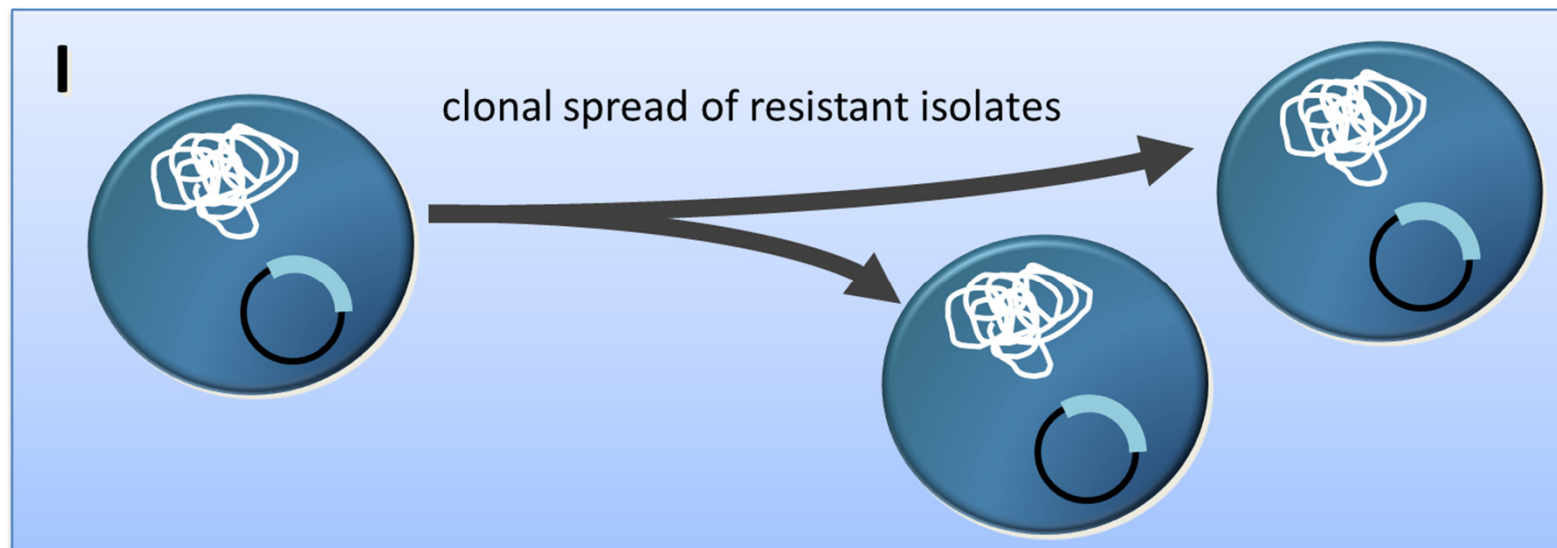
Verbreitungswege von Antibiotikaresistenzen





Beispiel 1

Escherichia coli mit ESBL-vermittelter 3-Gen Cephalosporinresistenz – *E.coli* ST410 mit *bla*_{CTX-M-15}





ESBL-bildende *Escherichia coli* in Deutschland

- ▶ ESBL-prod. *E. coli* in der Allgemeinbevölkerung in DE (Valenza *et al.* 2014)

6,3% der gesunden Population ist mit ESBL-*E. coli* kolonisiert



- ▶ ESBL-prod. *E. coli* im amb. und stationären Bereich

ESBL-*E. coli*: 12,6% in 2014 in Krankenhäusern

7,5% in 2014 im ambulant. Bereich (meist HWI)



<https://ars.rki.de>



- ▶ ESBL-prod. *E. coli* in Reisenden (Lübbert *et al.* 2015)

30 - 60% der Reiserückkehrer aus Asien tragen ESBL-*E. coli*



- ▶ ESBL-prod. *E. coli* in Puten, Hähnchen und Schweinemast sowie deren Produkten

z.T. >50% ESBL-*E. coli* Kolonisierungsrate

(Kola *et al.* 2012)

(Laube *et al.* 2013/2014)

(Frieze *et al.* 2014)

(von Salviati *et al.* 2014)

(Hering *et al.* 2016)

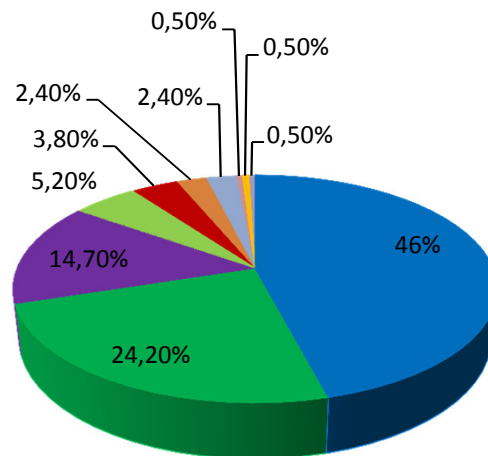




Vorkommen von ESBL Typen in *E. coli* vom Menschen

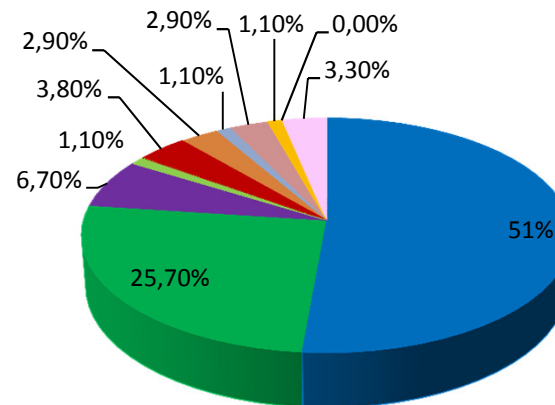
Rektale Besiedlung

(*E. coli* v. gesunden Probanden)



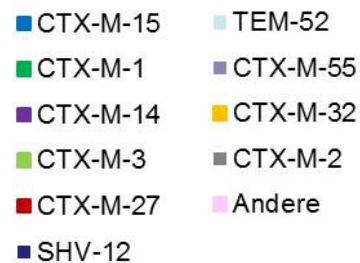
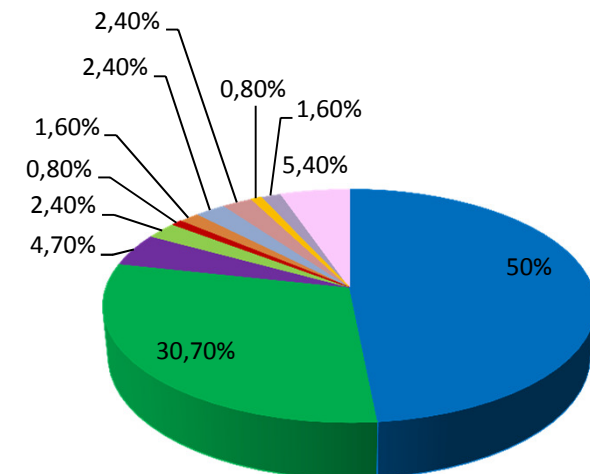
Ambulanter Bereich

(*E. coli* Harnwegsinfektionen)



Stationärer Bereich

(nosokomiale *E. coli*)

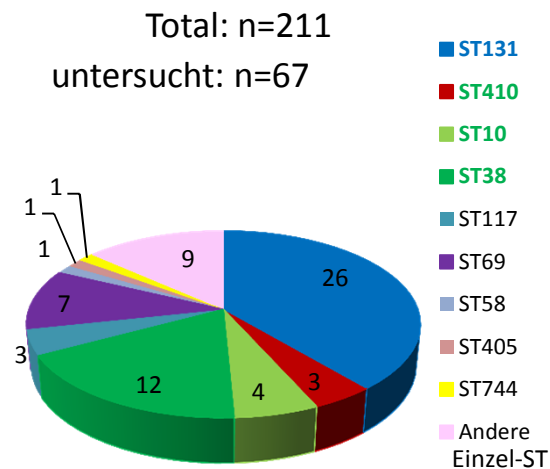


CTX-M-15, CTX-M-1 und CTX-M-14
sind die häufigsten ESBL-Typen

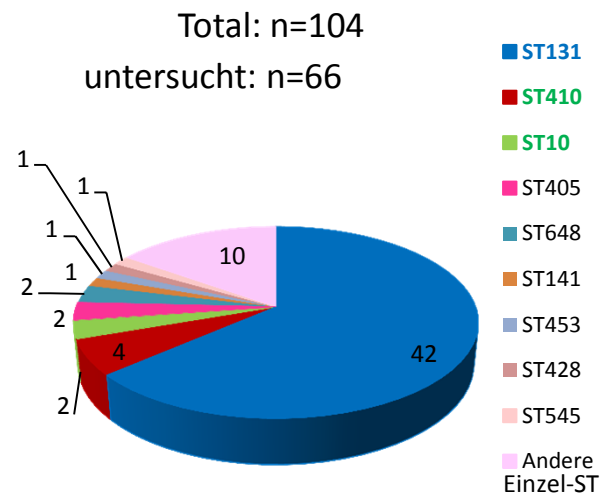


ESBL *E. coli* Stammtypen vom Menschen

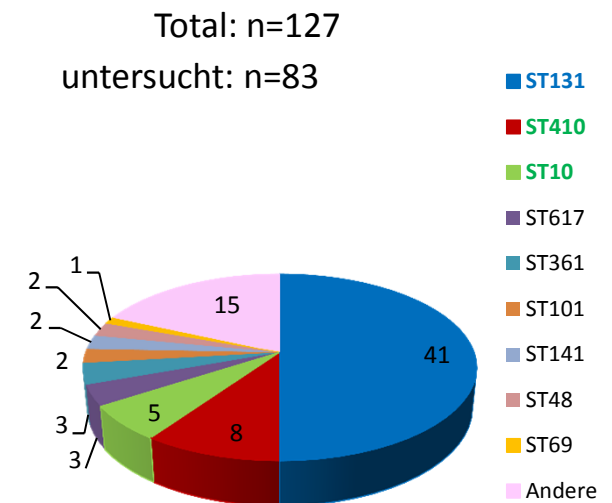
Rektale Besiedlung
(*E. coli* v. gesunden Probanden)



Ambulanter Bereich
(*E. coli* Harnwegsinfektionen)



Stationärer Bereich
(nosokomiale *E. coli*)



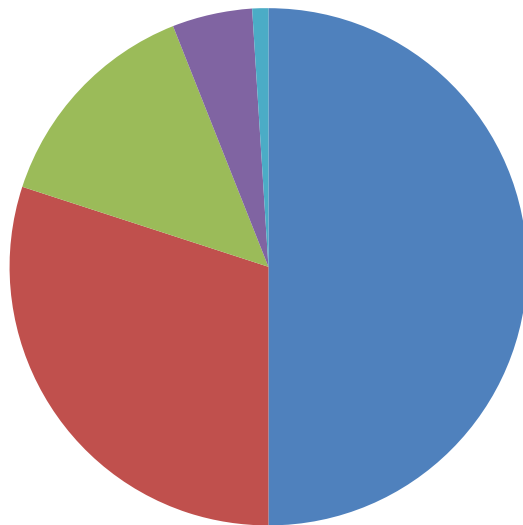
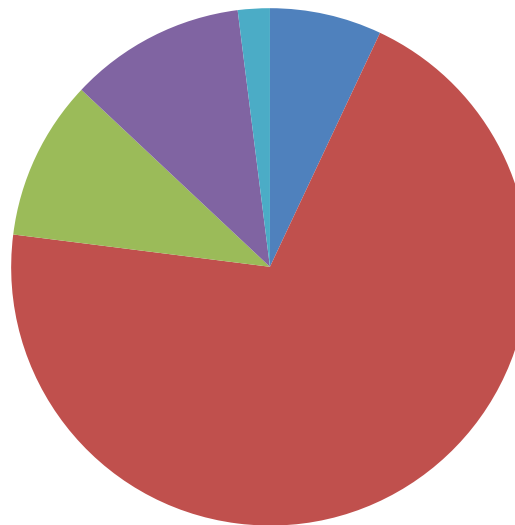
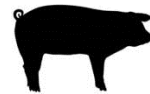
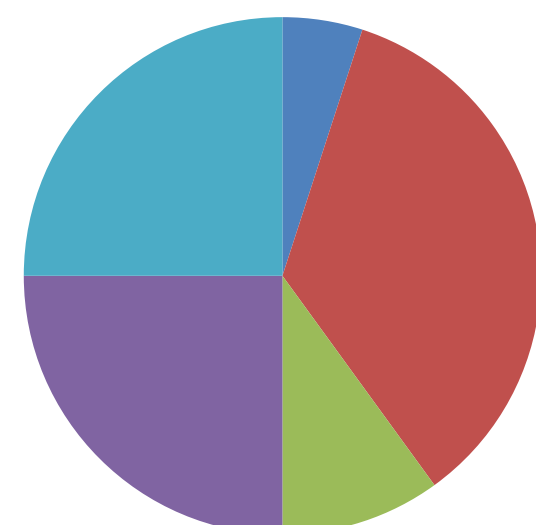
ST131: häufigste klonale Linie: *E. coli*-ST131 mit CTX-M-15-ESBL

ST131: häufig bei *E. coli* aus Harnwegsinfektionen

ST131: sehr selten bei Nutztieren nachweisbar



Vorkommen von Laktamasen in *E. coli* von Mensch und Tier

Mensch**Schwein****Geflügel**

ESBL-Typ

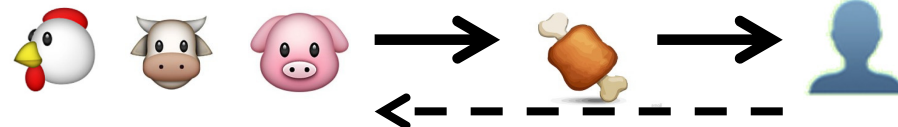
■ CTX-M-15

■ CTX-M-1

■ CTX-M-14

■ Andere

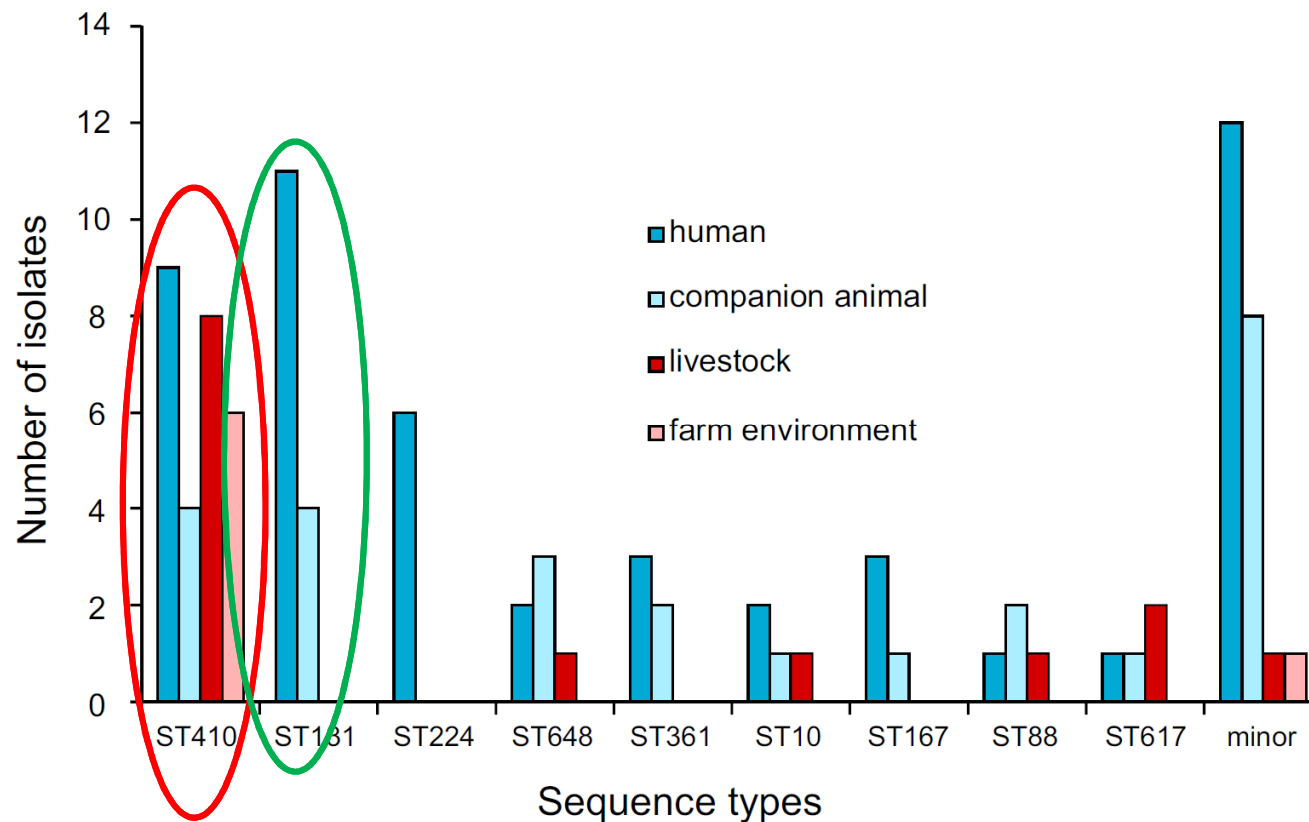
■ CMY (AmpC)





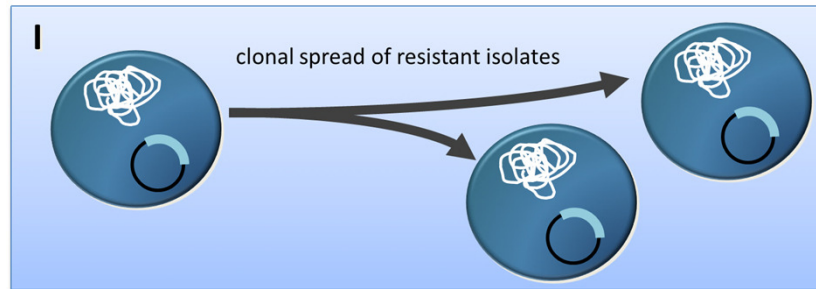
Analyse von CTX-M-15-prod. *E. coli* verschiedenen Ursprungs

- 97 *E. coli* Isolate von Tieren, Lebensmitteln, Mensch (Kolonisierung/Infektion)
- WGS Analyse - **ST131 ist human-assoziiert**
- WGS Analyse - **ST410 Stammtyp verbreitet in Nutztieren und Menschen**





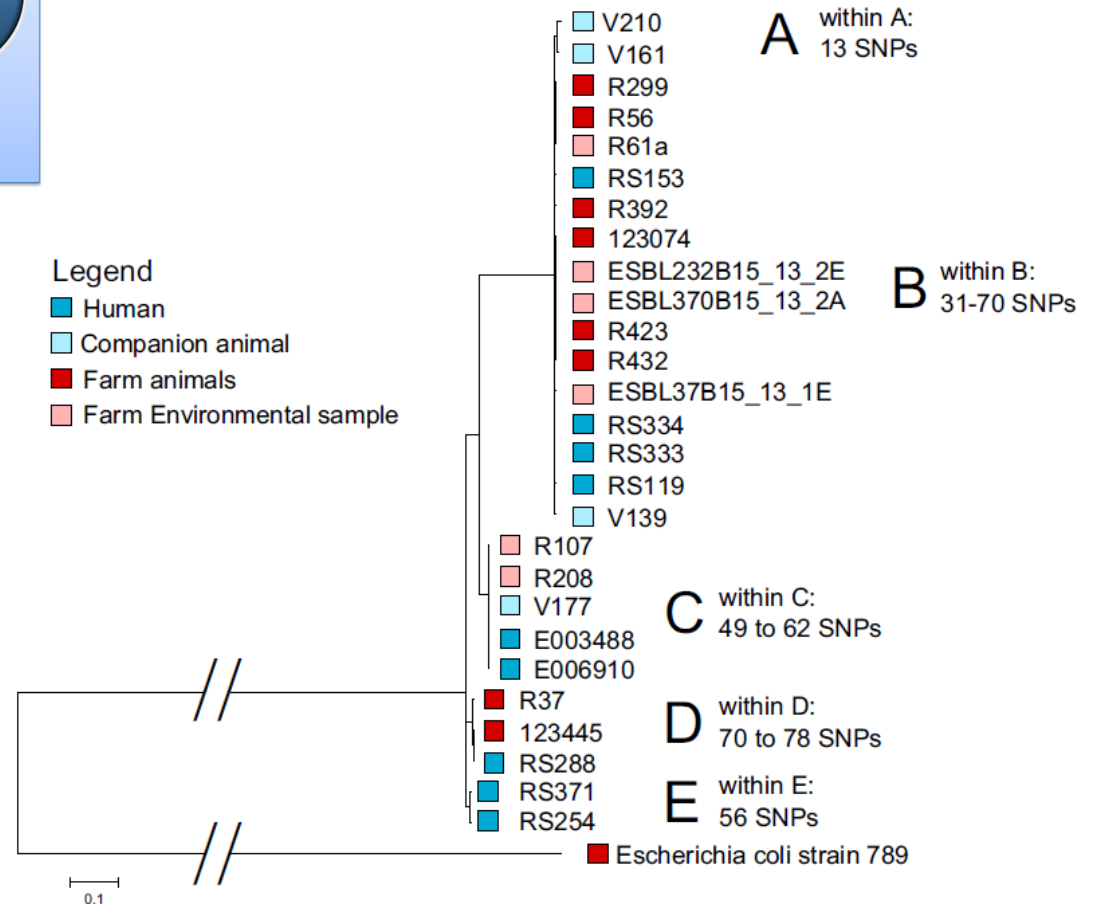
Analyse von ST410 CTX-M-15-prod. *E. coli*



- **27 *E. coli* Isolate** aus Tieren, Lebensmitteln, menschlichen Kolonisierungen und Infektionen
- Cluster aus Isolatens des Menschen und von Tieren lässt einen **klonale Verbreitung vermuten**

Legend

- Human
- Companion animal
- Farm animals
- Farm Environmental sample





ST410 – ein neuer *E. coli* „high risk clone“?

- **ST410** ist in Dänemark ein neu und verstärkt auftretender Klon (n= 127)
- 1. Schritt: **Erwerb von *bla*_{CTX-M-15}** (IncF Plasmid)
- 2. Schritt: **Erwerb von *bla*_{OXA-181}** (IncX3) und/oder ***bla*_{NDM-5}** (IncFII)



RESEARCH ARTICLE
Clinical Science and Epidemiology



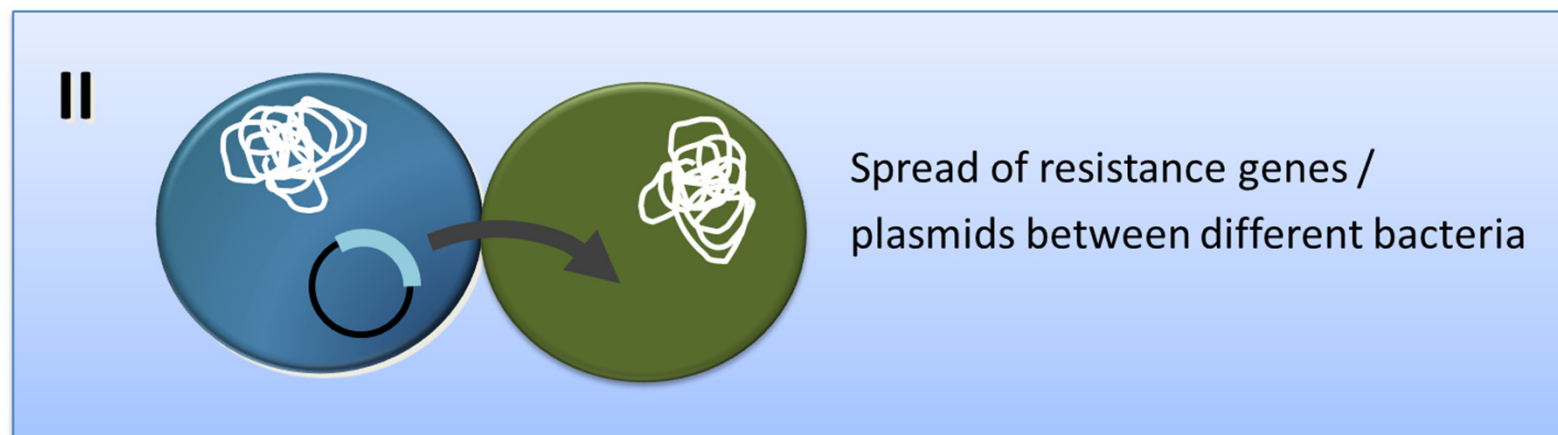
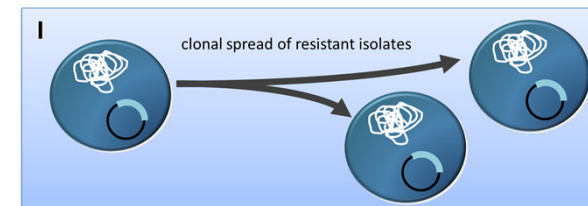
Escherichia coli Sequence Type 410 Is Causing New International High-Risk Clones

Louise Roer,^a Søren Overballe-Petersen,^a Frank Hansen,^a Kristian Schønning,^{b,c} Mikala Wang,^d Bent L. Røder,^e Dennis S. Hansen,^f Ulrik S. Justesen,^{g,h} Leif P. Andersen,^h David Fulgsang-Damgaard,ⁱ Katie L. Hopkins,^j Neil Woodford,^j Linda Falgenhauer,^k Trinad Chakraborty,^k Ørjan Samuelsen,^{l,m} Karin Sjöström,ⁿ Thor B. Johannesen,^a Kim Ng,^a Jens Nielsen,^o Steen Ethelberg,^o Marc Stegger,^a Anette M. Hammerum,^a Henrik Hasman^a



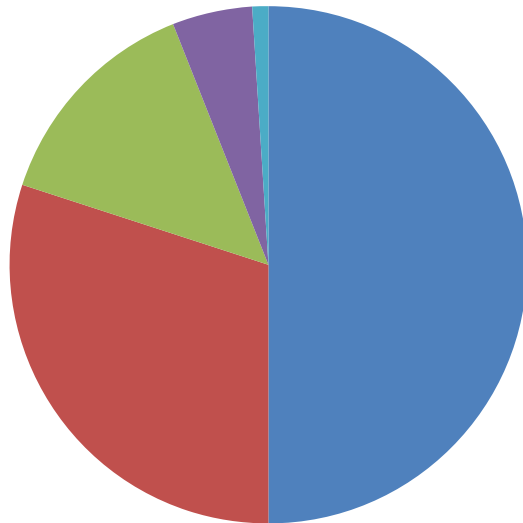
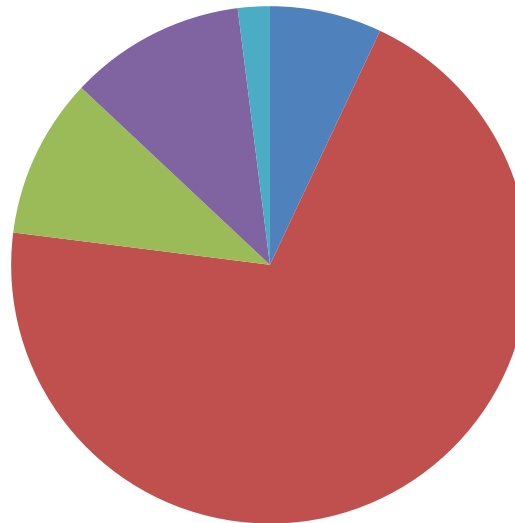
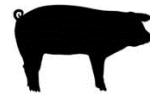
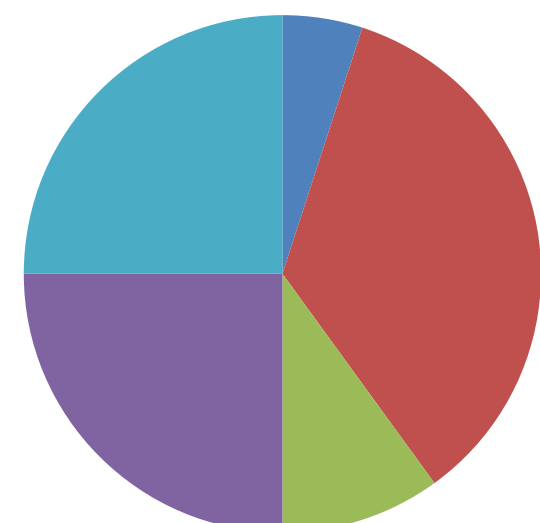
Beispiel 2

Escherichia coli mit AmpC-vermittelter 3-Gen Cephalosporinresistenz – IncI- und IncK-Plasmide verbreiten bla_{CMY-2} über Sektoren





Vorkommen von Laktamasen in *E. coli* von Mensch und Tier

Mensch**Schweine****Geflügel**

ESBL-Typ

■ CTX-M-15

■ CTX-M-1

■ CTX-M-14

■ Andere

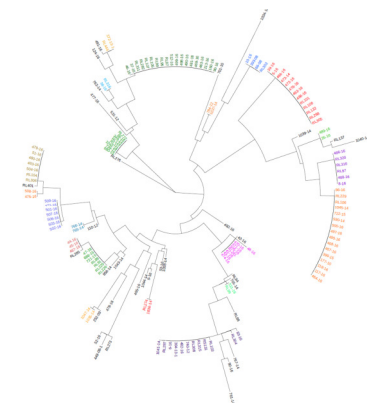
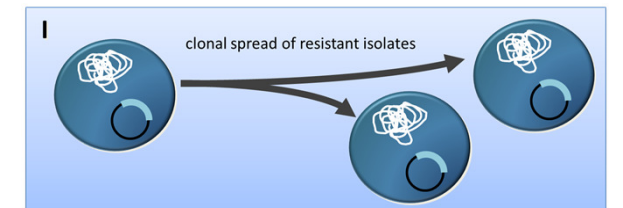
■ CMY (AmpC)





Analyse von AmpC-prod. *E. coli* verschiedener Herkunft

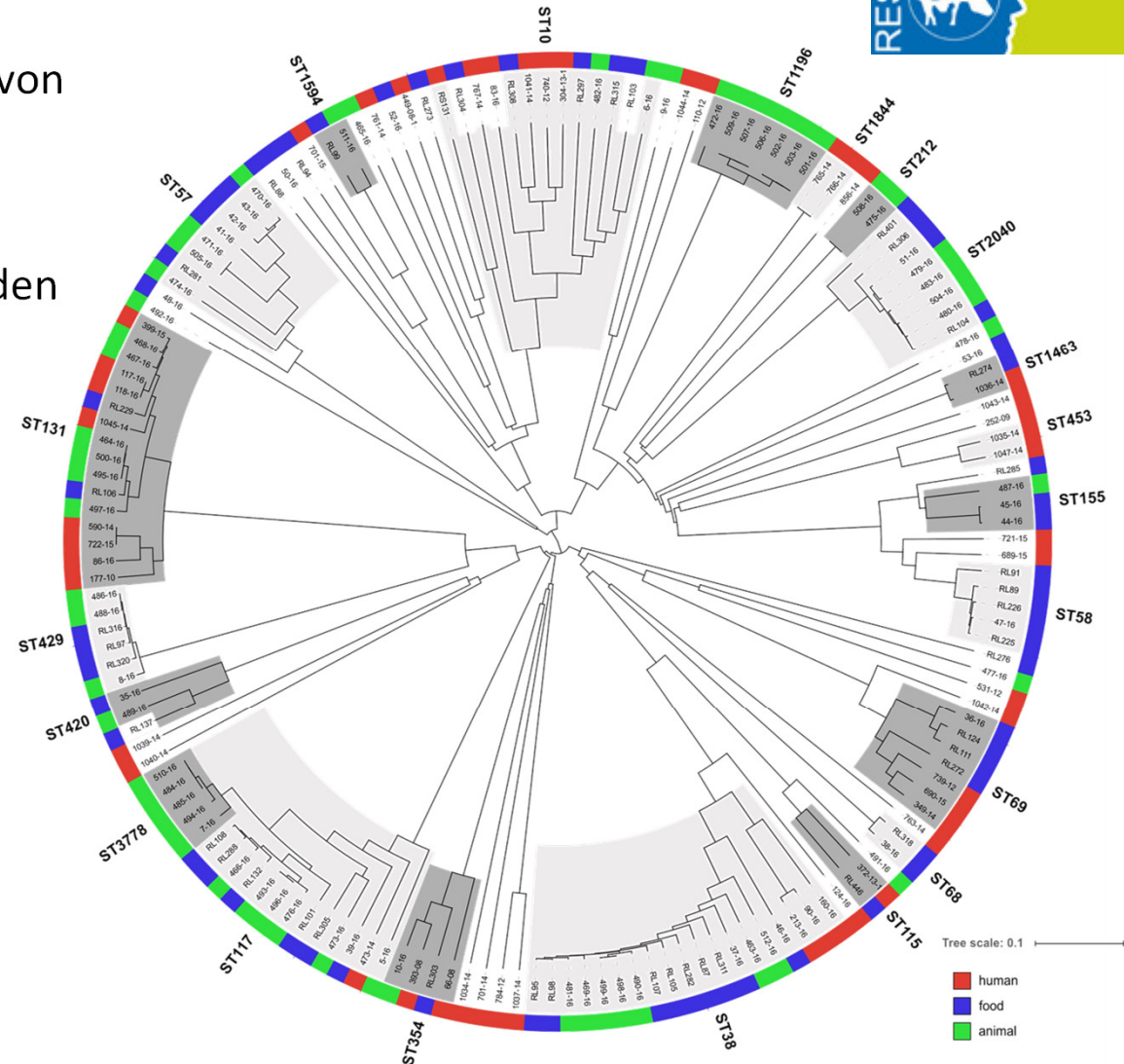
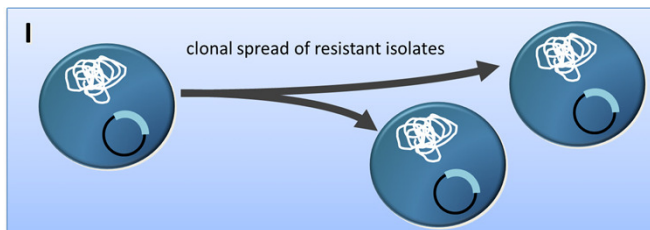
- WGS Analyse von 170 CMY-2 prod. *E. coli* Isolate von Nutztieren, aus Lebensmitteln und vom Menschen (Besiedlung und Infektion [amb./stationär])
- Phylogenetische Analyse mittels Multilocus Sequence Typing (MLST) and core-genome MLST (cgMLST)
- Analyse der Plasmide (Replikon und Struktur)
- Analyse der genetischen Umgebung von *bla*_{CMY-2}





Typisierung durch WGS

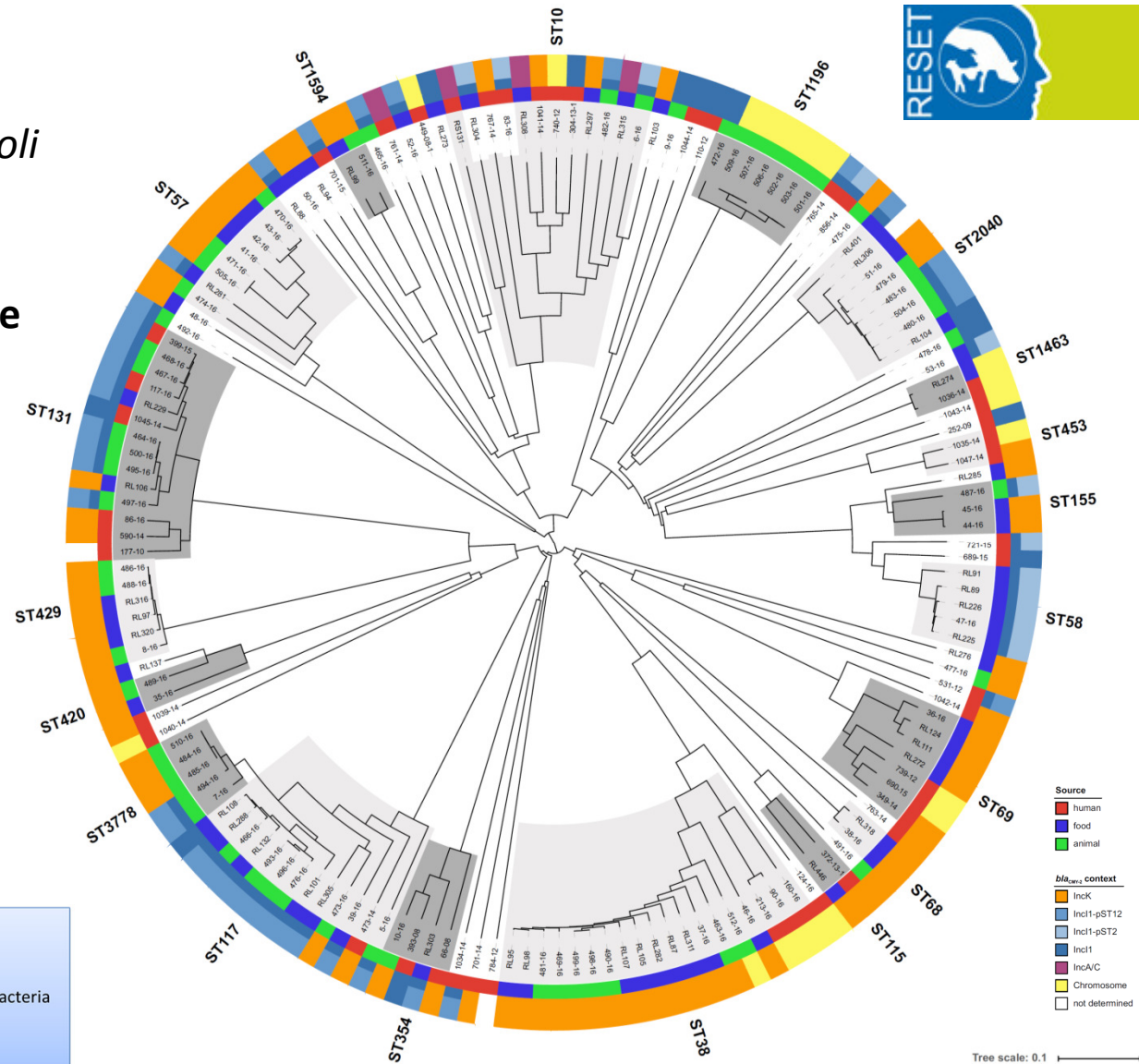
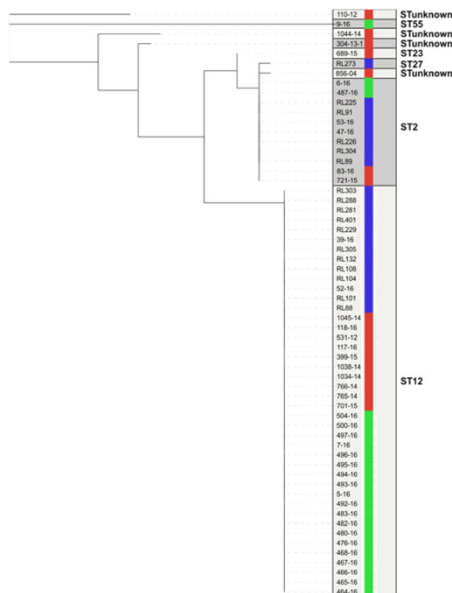
- *Ad hoc* cgMLST Schema anhand von 2547 Genen
- Humane *E.coli* clustern verschieden von *E.coli* aus Tieren und Lebensmitteln (ST1196, ST38)
- Eng verwandte Isolate vom Mensch und Tier: ST131, ST1463





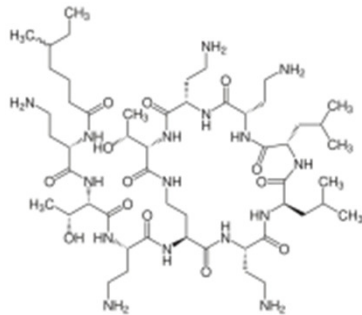
Plasmidbesitz

- Gleiche Plasmidtypen in *E.coli* verschiedener Herkunft (äußerer Ring: IncK, IncI)
- Eng verwandte IncI Plasmide





Colistin

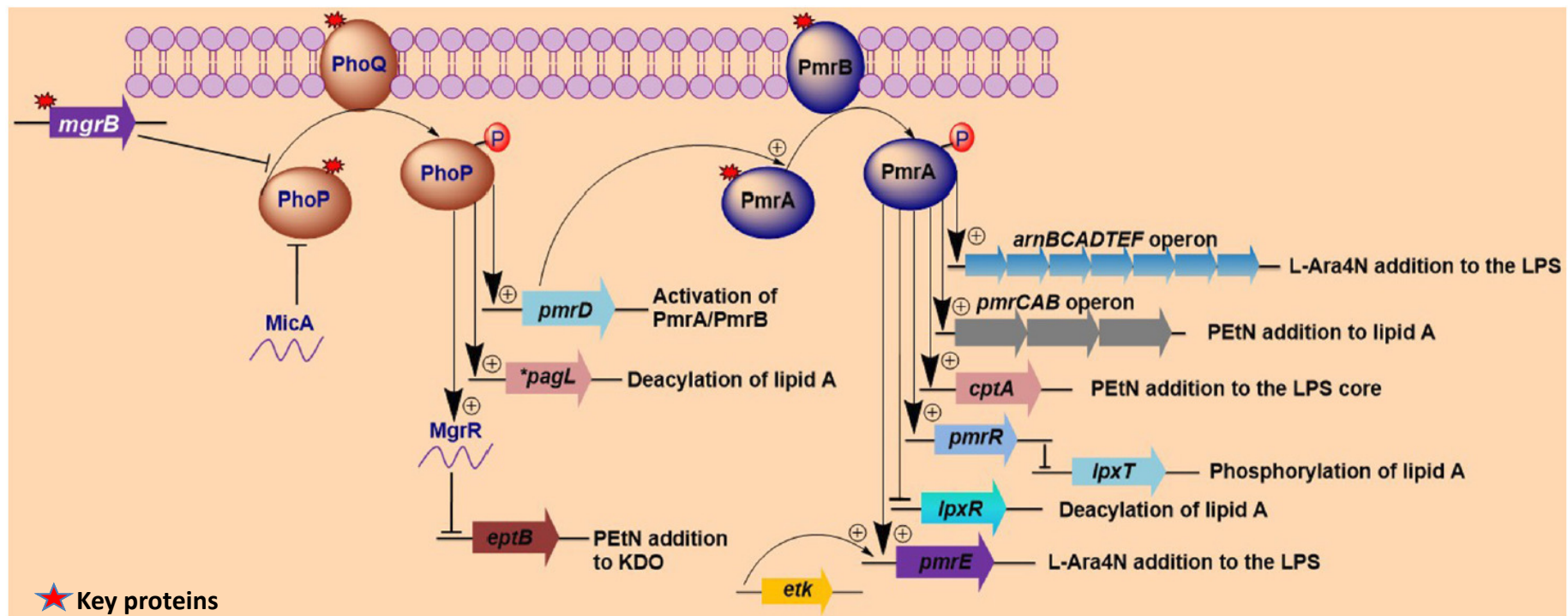


- **Colistin = Polymyxin E:** kationisches Polypeptid, wirkt auf Lipopolysaccharid (LPS) der Zellwand Gram-negativer Bakterien
- **Humanmedizin:** seit 1959 selten eingesetzt (Mukoviszidosebehandlung von *Pseudomonas* spp. Infektionen)
- WHO 2016: „**critically important antibiotic**“ durch weltweite Zunahme der Infektionen mit multiresistenten, insbes. CPE
- **Veterinärmedizin:** breiter Einsatz in der Nutztierproduktion
Deutschland: 2011 → 127 Tonnen; 2014 → 107 Tonnen; 2016 → 69 Tonnen
China: ab April 2017 Verbot von Colistin als Wachstumsförderer
→ 8000 Tonnen/Jahr



Colistinresistenz

- Resistenzmechanismen: Kapselbildung
- Effluxpumpen
- Membranproteins (OprH)
- LPS Modifikationen**



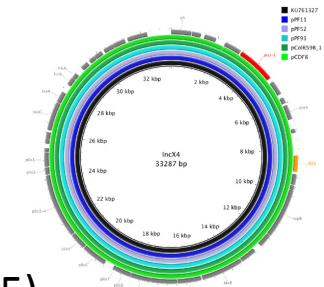


Plasmid-vermittelte Colistinresistenz (Mcr)

- ***mcr* Gene:** kodieren für **Phosphoethanolamintransferasen**

→ **Lipid A (LPS) Modifikation** → Colistinresistenz

- *mcr-1* in Nutztieren und Menschen in China (Liu et al., 2015)



<i>mcr</i> Gen	Vermuteter Gen-Ursprung	Plasmide	Referenz
<i>mcr-1</i>	<i>Moraxella</i> spp.	IncI2, IncHI2, IncX4, IncP	Liu et al. 2015; Baron et al. 2016; Snesrud et al. 2018;
<i>mcr-2</i>	<i>Paenibacillus/Moraxella</i> spp.	IncX4	Xavier et al. 2016; Sun et al. 2017
<i>mcr-3</i>	<i>Aeromonas</i> spp.	IncHI2	Yin et al. 2017; Eichhorn et al. 2018
<i>mcr-4</i>	<i>Shewanella</i> spp.	ColE	Carattoli et al. 2017
<i>mcr-5</i>	<i>Cupriavidus gilardii</i>	ColE	Borowiak et al. 2017; Hammerl et al. 2018
<i>mcr-6</i>	<i>Moraxella</i> spp.	-	AbuOun et al. 2018
<i>mcr-7</i>	<i>Aeromonas</i> spp.	IncI2	Yang et al. 2018
<i>mcr-8</i>	? <i>Neisseria meningitidis</i> ?	IncFII	Wang et al. 2018



Colistinresistenz: Surveillance in Deutschland

- **Veterinärmedizin: Routinetestung & Surveillance:**
5-10% Colistinresistenz in *E. coli* von Nutztieren/Lebensmitteln
- **Humanmedizin: keine Routinetestung für Colistin, da:**
 - Anwendung selten (wenig CPE/MRGN-Infektionen)
 - Colistinresistenz ist nicht meldepflichtig
 - Antibiotikaresistenztestung erfolgt automatisiert;
nur die „MRGN panels“ enthalten Colistin
 - **unzureichende Zuverlässigkeit** der automatisierten Testung;
nur aufwendige Mikrobouillonverdünnungstest sind geeignet (EUCAST)
- **Folge: keine repräsentativen Daten zur Colistinresistenz in der Humanmedizin in Deutschland verfügbar**





Daten: Colistinresistenz – Humanmedizin

- Colistinresistenz in Europa: EARS-Net Report 2014 (invasive Isolate)



Spezies	Resistenzrate	getestete Isolate
<i>A. baumannii</i>	4%	2238
<i>P. aeruginosa</i>	2%	4807
<i>K. pneumoniae</i>	8.2%	4985
<i>E. coli</i>	0.6%	12000

- Resistenzstudie 2013 (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)



Spezies	Resistenzrate	getestete Isolate
<i>K. pneumoniae</i>	3.9%	304
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	9.4%	53
<i>E. cloacae</i>	4.6%	187
<i>E. coli</i>	0.2%	596

- Deutschland (NRZ RUB, Studien, Fallberichte):**
Sporadisches Auftreten von *mcr-1* in *E. coli* beim Mensch



Zusammenfassung

- *E.coli* **ST131-CTX-M-15** sind beim **Menschen** der häufigste ESBL Klon
- bei Nutztieren ist ST131-CTX-M-15 viel seltener (Haus- und Wildtiere!)
- *E.coli* **ST410 und ST648** zirkulieren bei Mensch und Tier (Trend?)
- **CMY-2-prod. *E.coli*** sind häufig beim **Geflügel**, machen aber bisher selten Infektionen beim Menschen > Trend?!
- Die **Verbreitung von ESBL und AmpC** über Sektoren erfolgt häufiger und wahrscheinlicher über **horizontalen Gentransfer (Plasmide!)**
- **Colistinresistenz** ist in **Nutztieren** verbreitet; häufig über ***mcr*-Gene** vermittelt
- In **humanen Isolaten** von *E. coli* und *K. pneumoniae* ist ***mcr*** (noch) **selten**; hier sind Mutationen häufige Ursache von Colistinresistenzen
- übertragbare Colistinresistenzen (*mcr1-mcr8*) >Trend?!

