

ESBL

Extended Spectrum β -lactamase NY DEFINISJON

Rationale, deteksjon og rapportering RAF-M workshop 4. mai 2009

© Original Artist

Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



SMITTSKYDDSinSTITUTET
Swedish Institute for Infectious Disease Control

”Gammel” definisjon av ESBL

- **Historikk 1980s - nye varianter av TEM og SHV**
- **Biokjemisk**
 - Klasse A (2be)
 - Hydrolyse av oxyimino-cefalosporiner > 10% av penicillinG
 - Inhibert av klavulansyre
- **Klinisk operasjonell definisjon**
 - MIC > 1mg/L for 3. og/eller 4. generasjons cefalosporiner (oxyimino-cef) med klavulanat synergi



Varför behöver vi en ny definition (1) ?

- Nya grupper av överförbara betalaktamaser har tillkommit
- De befintliga klassifikationerna är för krångliga
 - Hensiktsmessig?
 - Gjør den kommunikasjonen lettere med klinikere, smittevern og helsepolitikere?



NPS	From a national pseudomonas survey	75
OCH	From <i>Ochrobactrum anthropi</i>	93
OHIO	Discovered in the state of <u>Ohio</u>	133
OKP	<u>O</u> ther <i>K. pneumoniae</i> β -lactamase	48
ORN	From <i>Raoultella ornithinolytica</i>	152
OXA	Active on <u>oxacillin</u>	51, 85
OXY	Found in <i>Klebsiella oxytoca</i>	42
P99	From <i>Enterobacter cloacae</i> strain <u>P99</u>	40, 60
PC1	From <i>Staphylococcus aureus</i> strain <u>PC1</u>	126
PCM	<i>Pseudomonas cepacia</i> metalloenzyme <u>I</u>	9
PER	<i>Pseudomonas</i> <u>e</u> xtended resistant and also the initials of its discoverers: <u>P</u> atrice, <u>E</u> sther, and <u>R</u> oger	95
PIT	From the author's name (<u>Pitton</u>)	4, 110
PLA	From <i>Raoultella planticola</i>	152
POX	<i>Pseudomonas</i> <u>o</u> xacillinase	63
PSE	<i>Pseudomonas</i> -specific enzyme	52
RAHN	From <i>Rahnella aquatilis</i>	16
RHH	Discovered at <u>R</u> oyal <u>H</u> allamshire <u>H</u> ospital	142
ROB	Named after patient	130
RTG	Enzyme with <u>RTG</u> (arginine, threonine, glycine) triad in conserved box VII	29
SAR	Discovered in <u>S</u> outhern <u>A</u> frica	122
Sed	From <i>Citrobacter sedlakii</i>	107
SFB	<i>Shewanella frigidimarina</i> β -lactamase	113
SFC	<i>Serratia fonticola</i> resistant to carbapenem	54
<i>Sfh</i>	<i>Serratia fonticola</i> carbapenem hydrolase	131
SFO	Also from <i>Serratia fonticola</i>	81
SHV	<u>S</u> ulfhydryl reagent <u>v</u> ariable	86
SIM	<u>S</u> eoul <u>i</u> mipenemase	71
SLB	<i>Shewanella livingstonensis</i> β -lactamase	113
Sme or SME	<i>Serratia marcescens</i> enzyme	92
SPM	Sao <u>P</u> aulo metallo- β -lactamase	147
SRT	From <i>Serratia</i> resistant to β -lactam <u>T</u> -5575	83
SST	From <i>Serratia</i> susceptible to β -lactam <u>T</u> -5575	82
TEM	Named after the patient (<u>Temoneira</u>) providing the first sample; in the early literature also termed RTEM or R-TEM to emphasize its R plasmid origin	31
TEM-AQ	TEM enzyme from L'Aquila	105
TEM-E	<u>TEM</u> enzyme from <u>E</u> dinburgh	103
THIN-B	From <i>Janthinobacterium lividum</i> class <u>B</u>	128
TLA	Named after the <u>T</u> lahuicas Indians	134
TLB	<u>T</u> oho-1-like β -lactamase	158
TLE	<u>TEM</u> -like enzyme	87
Toho	From <u>T</u> oho University School of Medicine	58
TRC	<u>TEM</u> enzyme resistant to clavulanic acid	145
TRI	<u>TEM</u> resistant to β -lactamase inhibitors	149
TUS	From <i>Myroides odoratus</i>	77
VEB	<u>V</u> ietnam extended-spectrum β -lactamase	117
VHH	From <i>Vibrio harveyi</i> strain <u>H</u> B3	143
VHW	From <i>Vibrio harveyi</i> strain <u>W</u> 3B	143
VIM	<u>V</u> erona integron-encoded metallo- β -lactamase	70
XCC	From <i>Xanthomonas campestris</i> pv. campestris	156

Varför behöver vi en ny definition (2) ?

- ESBL är ett väl etablerat begrepp
- Om ett problem inte har ett namn existerar det inte...



Vilka är de nya betalaktamaserna?

- Kromosomalt kodade AmpC mobiliserad på plasmider
 - Exempel CMY fra *C. freundii*
- *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)
- Metallobetalaktamaser (MBL)
- OXA-karbapenemaser
- (OXA cefalosporinaser)



Har pAmpC klinisk betydelse?

- Prospektiv kohortstudie (Sidjabat et al, CID 2009; 48: 739) i Pittsburgh, Pennsylvania
- Patienter koloniserat med/infektion med pAmpC-producerande *E. coli* hade oftare symptomatisk infektion än patienter med fynd av ESBL-producerande *E. coli*
- *E. coli* med pAmpC
 - fylogenetiska grupper associerats med virulens
 - associerat med multiresistens
- Förekomsten av pAmpC bland *E. coli* var 0,9%, medan förekomsten av ESBL var 1,0% (2006)



Har karbapenemaser klinisk betydelse?

- Schwaber et al. AAC 2008; 52:1028 (Daikos AAC 2009)
- Case-control, Tel-Aviv. Mortalitet bland patienter med KPC-producerande *K. pneumoniae* (n=48): 44%, mortalitet bland patienter med karbapenemkänsliga *K. pneumoniae* (n=56, 54% ESBL-producerande): 12,5%
- OR för död KPC-producerande vs karbapenemkänsliga *K. pneumoniae*: 5,4 (1,7-17,1; p=0,005)
- OR för död KPC-producerande vs karbapenemkänsliga *K. pneumoniae*, justerad för allvarlighet av sjukdom: 3,9 (1.1- 13,6; p = 0.03)



De vanligsta betalaktamaser hos *Enterobacteriaceae*

Betalaktamaser	Beteckning	Hämmare	Bryter ned
Penicillinaser	TEM-1, SHV-1	Klavulansyra	Penicilliner
Cefalosporinaser	CTX-M, TEM/SHV-ESBL	Klavulansyra	Penicilliner och cefalosporiner
	Kromosomal AmpC Plasmid AmpC	Kloxacillin	
Karbapenemaser	Metallo-betalaktamas	EDTA	Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer
	KPC	Borsyra	



Nye definisjoner

- **ESBL_A (klassiske ESBL)**
- **ESBL_M (miscellaneous)**
- **ESBL_{CARBA} (karbapenemaser)**



Klassiska ESBL (ESBL_A)

- Hämmas av klavulansyra
- Hittas idag av alla svenska laboratorier
- Vanligaste varianter: CTX-M, SHV- och TEM-varianter
 - Orsakar definitionsmässigt resistens eller intermediär känslighet mot cefotaxim och/eller ceftazidim
 - Känsliga för cefoxitin



Övriga ESBL med aktivitet mot 3:e generationens cefalosporiner (ESBL_M)

- ESBL_M = ESBL miscellaneous
- Viktigaste undergrupp: plasmid-medierad AmpC
- AmpC = kromosomal betalaktamas hos flera arter av Enterobacteriaceae
- Har mobiliserats på plasmider
 - Resistens mot 3:e generationens cefalosporiner och cefoxitin
- Hämmas av borsyra och kloxacillin
- Inte möjligt att skilja pAmpC från kromosomal hyperproduktion med fenotypiska metoder



Karbapenemaser (ESBL_{CARBA})

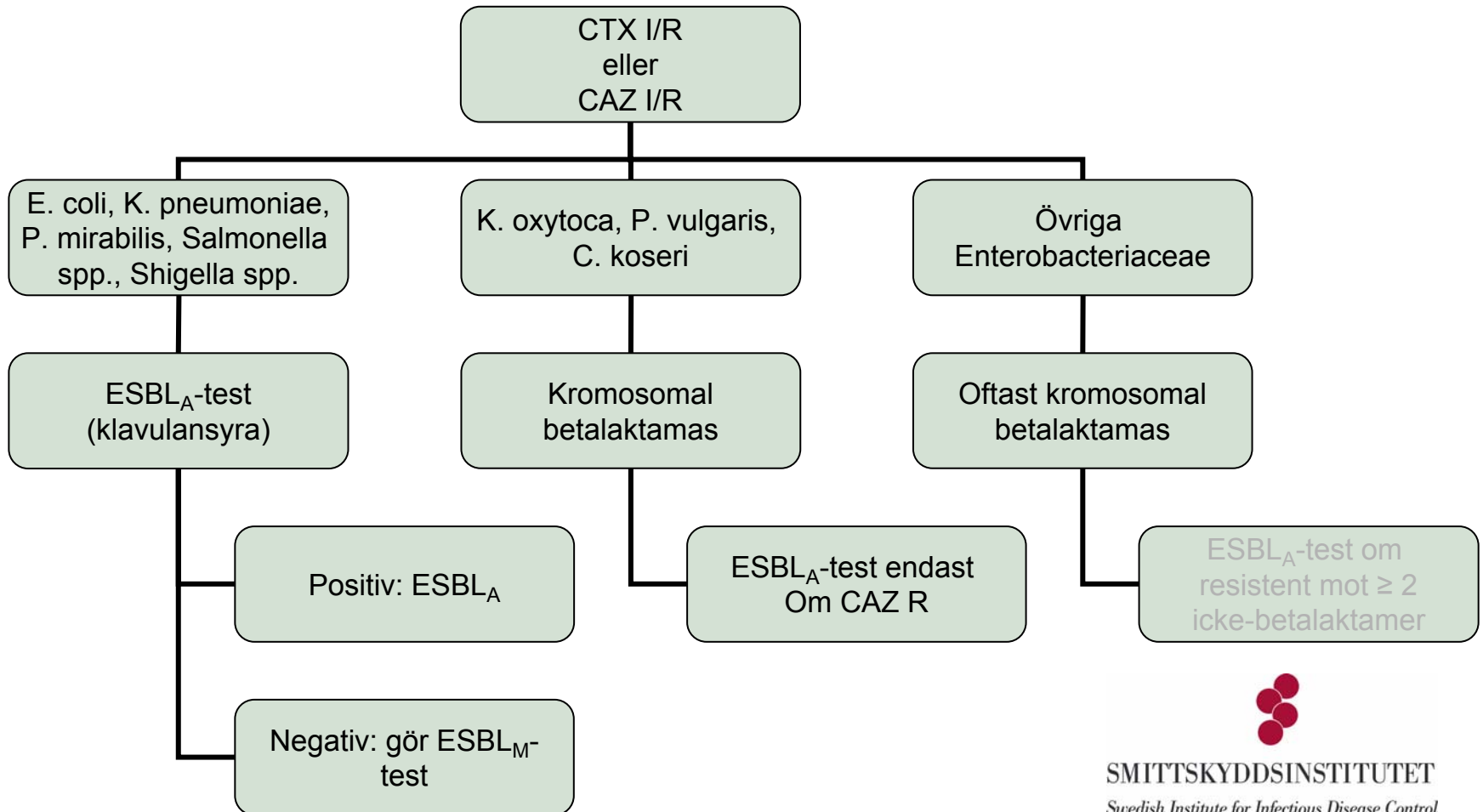
- Omfattar metallo-betalaktamaser (MBL) och *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)
- Oroande spridning i många länder
 - Fall av *K. pneumoniae* beskrivna både i Norge och Sverige (Samuelsen et al. JAC 2009; 63:654)
 - Går inte att behandla med betalaktamantibiotika
- Kan hittas med fenotypiska tester
 - MBL: hämmas av EDTA
 - KPC: hämmas av borsyra, men inte av kloxacillin



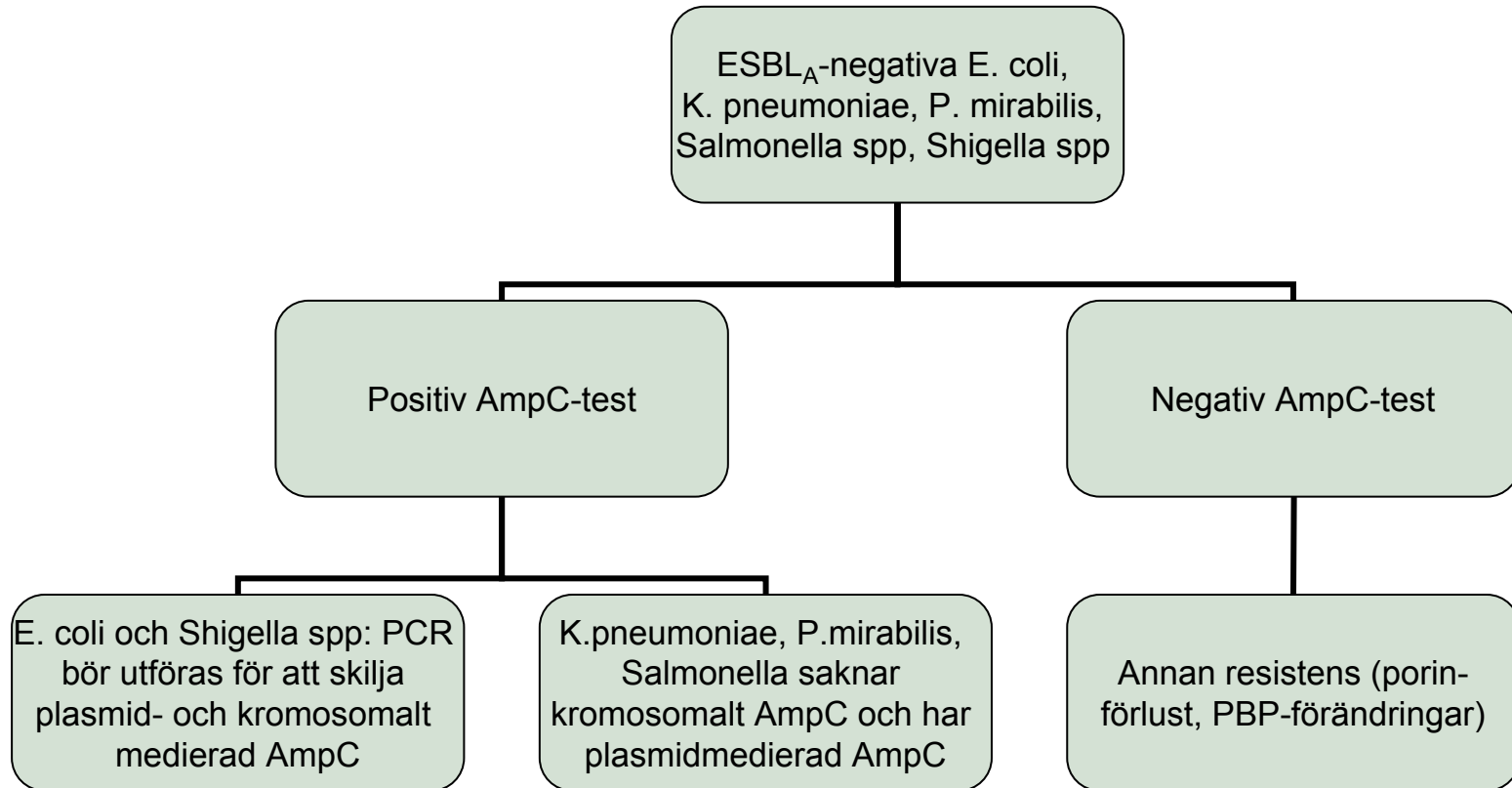
Acquired β -lactamases with hydrolytic activity against extended-spectrum cephalosporins and/or carbapenems

	ESBL _A	ESBL _M	ESBL _{CARBA}
β -Lactamase classes	High prevalent ESBL _A CTX-M TEM-ESBLs SHV-ESBLs VEB PER	ESBL _{M-C} (Plasmid-mediated AmpC) CMY FOX MIR MOX DHA LAT BIL ACT ACC	ESBL _{CARBA-A} KPC GES-2, -4, -5, -6, -8 NMC SME IMI-1, -2
	Low prevalent ESBL _A GES-1, -3, -7, -9 SFO-1 BES-1 BEL-1 TLA IBC CMT ^a	ESBL _{M-D} (OXA-ESBL) OXA-10-group OXA-13-group OXA-2-group OXA-18 OXA-45	ESBL _{CARBA-B} (MBL) IMP VIM SPM-1 GIM-1 SIM-1 AIM-1
			ESBL _{CARBA-D} (OXA-carbapenemases) OXA-23-group OXA-24-group OXA-48 ^b OXA-58-group
Giske et al. JAC 2009:63:1-4			
Operational definition	Non-susceptibility to extended-spectrum cephalosporins AND clavulanate synergy	Non-susceptibility to extended-spectrum cephalosporins AND phenotypic detection (ESBL _{M-C}) OR genotypic detection (ESBL _{M-D})	Non-susceptibility to extended-spectrum cephalosporins and at least one carbapenem AND ESBL _{CARBA} detected with phenotypic and/or genotypic methods

Algorithm for detection of classical ESBL (ESBL_A)



Algorithm for detection of AmpC (ESBL_M)



Algorithm for detection of carbapenemases (ESBL_{CARBA})

