

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 15 april 2020
KENMERK CGM/200415-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Staphylococcus pseudintermedius*

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier getiteld '*Staphylococcus pseudintermedius*' (IG 20-073_2.13-000), ingediend door de Universiteit Utrecht (UU), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacteriesoort *Staphylococcus pseudintermedius*. *S. pseudintermedius* is een grampositieve bacterie die op basis van morfologische kenmerken moeilijk te onderscheiden is van *S. intermedius* en *S. aureus*.

S. pseudintermedius komt voor bij verschillende wilde en gedomesticeerde dieren waaronder honden, katten, paarden, duiven, en nertsen, Bij honden en katten maakt de bacterie onderdeel uit van de reguliere huidflora. Bij honden is *S. pseudintermedius* tevens de hoofdoorzaak voor huid-, oor- en urineweginfecties. *S. pseudintermedius* kan bij de mens leiden tot infecties van de (beschadigde) huid en zachte weefsels. Humane infecties kunnen in veel, maar niet alle, gevallen worden gerelateerd aan interacties met (huis)dieren.

S. pseudintermedius wordt in de literatuur vaak beschreven als een opportunistisch pathogeen voor zowel dieren als mensen. Zowel bij mensen als dieren komen echter incidenteel ernstige infecties voor. Het genoom van de bacterie bevat verschillende virulentiefactoren, zoals coagulase, catalase, hemolysine en toxinegenen. Sinds 2006 wordt een toename gerapporteerd van de aanwezigheid/kolonisatie van resistente *S. pseudintermedius* (MRSP) stammen bij dieren en mensen.

Op basis van incidentie, de ernst van de infecties, en gezien het virulentiepotentieel, het zoönotisch potentieel en de opkomst van resistente stammen in zowel dieren als mensen, adviseert de COGEM om *S. pseudintermedius* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal

Pathogeniteitsclassificatie van *Staphylococcus pseudintermedius*

COGEM advies CGM/200415-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van de Universiteit Utrecht (UU), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacteriesoort *Staphylococcus pseudintermedius* (IG 20-073) en de plaatsing van deze soort op Bijlage 4 (de indeling in klassen van pathogene micro-organismen) van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Wetenschappelijk gezien is de pathogeniteit van een micro-organisme goed aan te tonen. De afwezigheid van pathogeniteit is echter moeilijk te bewijzen. Daarbij worden gevallen van pathogeniteit gepubliceerd, terwijl er nauwelijks wordt gerapporteerd over de apathogeniteit van micro-organismen. Hierdoor is van veel micro-organismen weinig literatuur over apathogeniteit voorhanden.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem of een onderliggend ziektebeeld, worden in de regel als niet-pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo1 geplaatst worden.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

3. *Staphylococcus pseudintermedius*

Staphylococcus pseudintermedius is een grampositieve bacterie die in 2005 werd beschreven na een herindeling van de species *S. intermedius*.² *S. intermedius* werd voor het eerst geïsoleerd uit honden en oorspronkelijk geïdentificeerd als *Staphylococcus aureus*, maar in 1976 onderscheiden als aparte soort.³ In 2005 werd *S. pseudintermedius* onderscheiden van *S. intermedius*.⁴ Samen met *S. delphini* worden deze drie soorten de *S. intermedius* group (SIG) genoemd.⁵ De meeste stammen geïsoleerd uit honden bleken *S. pseudintermedius* te zijn, terwijl *S. intermedius* vooral in duiven gevonden werd. *S. delphini* werd oorspronkelijk geïsoleerd uit dolfijnen.⁶

Op basis van morfologische kenmerken is *S. pseudintermedius* moeilijk te onderscheiden van *S. intermedius* en *S. aureus*. *S. pseudintermedius* heeft een aantal genotypische eigenschappen die gelijksoortig zijn aan die van *S. aureus* en relateren aan de potentiële pathogeniteit van de bacterie. Het genoom van *S. pseudintermedius* codeert voor een aantal virulentiefactoren zoals coagulase, protease, DNase, β -haemolysine, en de productie van een toxine.⁷ Een studie uit 2009 beschrijft een exfoliatieve toxine EXI uit *S. pseudintermedius*, nauw gerelateerd aan het *S. aureus* exfoliatieve toxin B (ETB). Onderzoek toont aan dat er variatie bestaat in de aanwezige virulentiefactoren in verschillende *S. pseudintermedius* isolaten, waarbij deze in sommige gevallen gecodeerd zijn op profagen waarmee overdracht naar andere isolaten of stammen gefaciliteerd kan worden.⁸

S. pseudintermedius bij dieren

Bij verschillende dieren is *S. pseudintermedius* onderdeel van de reguliere huidflora.⁹ Ongeveer 90% van de honden is gekoloniseerd met *S. pseudintermedius*.¹⁰ De bacterie kan, met name bij reeds aanwezige huidaandoeningen of beschadigingen, infecties en abscessen veroorzaken op de huid, in het middenoor, in de urinewegen en in zachte weefsels.^{11,12} Bij honden is *S. pseudintermedius* de hoofdoorzaak voor huid-, oor- en urineweginfecties.¹³ In het verleden zijn ook infecties beschreven met *S. intermedius* in dieren.¹⁴ Gezien de latere onderverdeling in de SIG group, kan niet worden uitgesloten dat gerapporteerde infecties van voor 2005 met *S. intermedius* eigenlijk *S. pseudintermedius* betroffen. *S. pseudintermedius* wordt in verschillende gevallen geassocieerd met

(ernstige) huidinfecties (pyoderma) bij honden en katten.^{15,16} Het toxine EXI werd in 23,3% van de *S. pseudintermedius* isolaten van honden met pyoderma aangetroffen.^{17,18}

S. pseudintermedius bij mensen

Een humane infectie met *S. intermedius* werden in 1989 voor het eerst gerapporteerd en gerelateerd aan hondenbeten.¹⁹ Nadat *S. intermedius* en *S. pseudintermedius* van elkaar werden onderscheiden, werd de eerste humane infectie van *S. pseudintermedius* bij mensen beschreven in 2006.²⁰ Echter, gezien de gelijkenissen met *S. aureus*, merken verschillende auteurs op dat niet uit te sluiten valt dat infecties met *S. pseudintermedius* regelmatig worden aangezien voor *S. aureus* infecties op basis van een standaard positieve coagulase test.⁹ Voor het onderscheid tussen beide soorten zijn moleculaire test nodig.⁹ Ook voor het onderscheid tussen *S. intermedius* en *S. pseudintermedius* zijn aanvullende specifieke testen nodig.²¹

Infecties met *S. pseudintermedius* bij mensen treden vooral op na beschadiging van de huid (door bijten of krabben van (huis)dieren, chirurgische wonden die in contact komen met (huis)dieren), of een andere doorbreking van de natuurlijke barrière, of bij een verminderde (immuun)weerstand. De meeste infecties zijn polymicrobieel, waarbij ook andere pathogenen werden aangetroffen. In een studie uit 2015 wordt diabetes als mogelijke risicofactor voor SIG infecties aangewezen.²¹ Humane infecties met *S. pseudintermedius* worden in ongeveer 50% van de gevallen gekenmerkt door infecties van de huid en zachte weefsels.^{9,22} In enkele gevallen ontstond een invasieve infectie of significante huidlaesies door toxineproductie.^{23,24}

Het zoönotisch potentieel van *S. pseudintermedius* is in diverse studies beschreven waarbij melding gemaakt wordt van humane infecties door overdracht via honden of andere huisdieren door bijten of krabben, of door aaien of likken en contact met beschadigde huid.^{2,24} Er zijn echter ook gevallen van humane infecties met *S. pseudintermedius* bekend waarbij interacties met dieren niet konden worden aangetoond.^{21,24} Een belangrijk verschil met *S. aureus* is dat kolonisatie met *S. pseudintermedius* ongebruikelijk is in mensen, zelfs in situaties waarbij frequent contact is met dieren die wel gekoloniseerd zijn, zoals bij mensen die werkzaam zijn in de veterinaire sector.^{25,26} De relevantie van *S. pseudintermedius* als zoönotisch pathogeen is daarmee minder dan bijvoorbeeld methiciline-resistente *S. aureus* (MRSA).

Sinds 2006 worden steeds meer resistente *S. pseudintermedius* (MRSP) stammen aangetroffen in dieren hetgeen de behandeling van infecties in de toekomst kan bemoeilijken.^{18,27}

Er zijn geen humane infecties bekend waarbij antibiotica niet meer werkzaam waren. De kolonisatie van dieren met MRSP stammen, evenals enkele meldingen van infecties met MRSP stammen in zowel mensen als dieren, is zowel gerapporteerd in Europa als Noord-Amerika.²⁸ Bij honden en katten bestaat intussen 20-47% van de isolaten uit MRSPs.¹⁸ Sommige stammen zijn naast methiciline ook resistent tegen andere in de dierenartspraktijk veelgebruikte antibiotica. In wetenschappelijk onderzoek wordt daarom gewezen op de klinische relevantie van *S. pseudintermedius* voor de mens.²⁹

4. Eerdere COGEM adviezen en internationale classificaties

De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over *S. pseudintermedius*. In het verleden heeft de COGEM wel geadviseerd over *S. aureus* en *S. intermedius*, en beide soorten ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.³⁰ Enkele verzwakte laboratoriumstammen van *S. aureus* heeft zij in 2019 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.

Instanties in Duitsland en de VS hebben *S. pseudintermedius* aangemerkt als een pathogeniteitsklasse 2 organisme.^{31,32} In België en Zwitserland is de nauwverwante bacterie *S. intermedius* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.^{33,34} De inschaling door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

5. Overweging

Staphylococcus pseudintermedius is een grampositieve bacterie die wordt gevonden in verschillende wilde en gedomesticeerde dieren waaronder honden, katten, paarden, duiven, en nertsen.^{9,25} Bij honden en katten maakt de bacterie onderdeel uit van de reguliere huidflora. De bacterie kan zowel bij dieren als mensen huid, en wondinfecties veroorzaken. Methicilineresistente *S. pseudintermedius* (MRSP) stammen zijn sinds 2006 in opkomst en zijn zowel bij mensen als bij dieren gerapporteerd.

S. pseudintermedius wordt in de literatuur vaak beschreven als een opportunistisch pathogeen voor zowel dieren als mensen. Zowel bij mensen als dieren komen incidenteel ernstige infecties voor. Het genoom van de bacterie bevat verschillende virulentiefactoren, zoals coagulase, catalase, hemolysine en toxinegenen. Sinds 2006 wordt een toename gerapporteerd van de aanwezigheid/kolonisatie van resistente *S. pseudintermedius* (MRSP) stammen bij dieren en mensen.

Tevens wordt de soort genoemd als potentieel zoönotisch, hoewel interacties met dieren bij humane infecties niet altijd kunnen worden aangetoond. Bij humane infecties is meestal sprake van onderliggend lijden of een verzwakt immuunsysteem. Diabetes is hierbij een mogelijke risicofactor.

De grens tussen pathogenen en opportunistische pathogenen is niet altijd eenduidig te trekken. Hoewel *S. pseudintermedius* voornamelijk wordt beschreven als een opportunist, zijn de aantallen humane infecties relatief hoog en lijkt er niet in alle gevallen sprake te zijn van een verminderde weerstand of onderliggend lijden. Gezien de mogelijkheid dat *S. pseudintermedius* infecties uit het verleden mogelijk niet als dusdanig zijn gerapporteerd omdat zij zijn aangezien voor *S. aureus* of *S. intermedius* infecties, zijn precieze aantallen infecties niet te achterhalen. Bij honden is de bacterie de hoofdveroorzaker van huid-, oor- en urineweginfecties. Op basis van incidentie, de ernst van de infecties bij mens en dier, en gezien het virulentiepotentieel, het zoönotisch potentieel en de opkomst van resistente stammen in zowel dieren als mensen, adviseert de COGEM, conform het verzoek van de aanvrager, *S. pseudintermedius* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2019-07-01> (bezocht: 6 april 2020)

2. Somayaji R *et al.* (2016). Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 85(: 471-476
3. Hajek V (1976). *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. *Int J Syst Bacteriol* 26: 401-408
4. Devriese LA *et al.* (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *Int J Syst Evol Microbiol* 55: 1569-1573
5. Sasaki T *et al.* (2007). Reclassification of phenotypically identified *Staphylococcus intermedius* strains. *J Clin Microbiol* 45: 2770-2778
6. Varaldo PE *et al.* (1988). *Staphylococcus delphini* sp. nov. a Coagulase-positive species isolated from dolphins. *Int J Syst Bacteriol* 38: 436-439
7. Fitzgerald JR (2009). The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. *Vet Dermatol* 20: 490-495
8. Brooks MR *et al.* (2020). Prophage-mediated disruption of genetic competence in *Staphylococcus pseudintermedius*. *mSystems* 5:e00684-19
9. Wang N *et al.* (2013). *Staphylococcus intermedius* infections: case report and literature review. *Infect Dis Rep* 5: e3
10. Van Duijkeren E *et al.* (2011). Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother* 66: 2705-2714
11. Kim TJ *et al.* (2005). Investigation into the basis of chloramphenicol and tetracycline resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from cases of pyoderma in dogs. *J Vet Med B* 52: 119-124
12. Beiberstein EL *et al.* (1984). Species distribution of coagulase-positive staphylococci in animals. *J Clin Microbiol* 19: 610-615
13. Rubin J & Chirino-Trejo M (2011). Prevalence, sites of colonization, and antimicrobial resistance among *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from healthy dogs in Saskatoon, Canada *J Vet Diagn Invest* 23: 351-354
14. Cox HU *et al.* (1984). Species of *Staphylococcus* isolated from animal infections. *Cornell Vet* 74: 124-135
15. Abraham J *et al.* (2007). Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi ssp. schleiferi*. *Vet Dermatol* 18: 252-259
16. Griffeth GC *et al.* (2008). Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet Dermatol* 19: 142-149
17. Futagawa-saito K *et al.* (2009). Identification of first exfoliative toxin in *Staphylococcus pseudintermedius*. *FEMS Microbiol Lett* 301: 176-180
18. Couto N *et al.* (2016). Comparative RNA-seq-Based transcriptome analysis of the virulence characteristics of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from small animals. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 962-967
19. Talan DA *et al.* (1989). *Staphylococcus intermedius* in canine gingiva and canine-inflicted human wound infections: laboratory characterization of a newly recognized zoonotic pathogen. *J. Clin. Microbiol.* 27: 78-81
20. Van Hoovels L *et al.* (2006). First case of *Staphylococcus pseudintermedius* infection in a human. *J Clin Microbiol* 44: 4609-4612
21. Viau R *et al.* (2015). Are *Staphylococcus intermedius* Infections in humans cases of mistaken identity? A Case series and literature review. *Open Forum Infect Dis* 2: ofv110
22. Riegel P *et al.* (2011). Coagulase-positive *Staphylococcus pseudintermedius* from animals causing human endocarditis. *Inter J Med Microbiol* 301: 237-239
23. Stegmann R *et al.* (2010). Human infection associated with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71. *J Antimicrob Chemother* 65: 2047-2048
24. Starlander G *et al.* (2014). Cluster of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in humans in a tertiary hospital. *J Clin Microbiol* 52: 3118-3120
25. Weese JS & van Duijkeren E (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *VetMicrobiol* 140: 418-429
26. Talan DA *et al.* (1989). Frequency of *Staphylococcus intermedius* as human nasopharyngeal flora. *J Clin Microbiol* 27: 2393-2394
27. Van Duijkeren E *et al.* (2011). Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother* 66: 2705-2714

28. Peretten V *et al.* (2010). Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 65: 1145-1154
29. Wipf JRK *et al.* (2019). Genome sequences of six prophages isolated from *Staphylococcus pseudintermedius* strains recovered from human and animal clinical specimens. *Microbiol Resour Announc* 8: e00387-19
30. COGEM (2018). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene bacteriën. COGEM advies CGM/181112-03
31. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellculturen (DSMZ). URL: <https://www.dsmz.de/collection/catalogue> (bezocht: 10 april 2020)
32. American Type Culture Collection (ATCC). URL: <https://www.atcc.org/products> (bezocht: 10 april 2020)
33. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV-ISP). URL: <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezocht: 10 april 2020)
34. Federal Office for the Environment (FOEN). Classification of Organisms. URL: <https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezocht: 10 april 2020)