

Forekomst og molekylærgenetiske analyser av bakterier med spesielle resistensmønstre i Norge 2024 – rapport fra nasjonalt referanselaboratorium

- Vankomycinresistente enterokokker
 - Linezolidresistente enterokokker
- Karbapenemaseproduserende gram-negative
- Overførbar kolistinresistens hos gram-negative

**Kristin Hegstad¹, Ørjan Samuelsen¹, Torunn Pedersen¹, Miriam Sare²,
Ragnhild Raastad² og Arnfinn Sundsfjord¹**

**¹Nasjonalt senter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res), Universitetssykehuset
Nord-Norge**

²Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Folkehelseinstituttet



Innhold

Sammendrag	3
Summary.....	4
Bakgrunn.....	5
Vankomycinresistente enterokokker	5
Linezolidresistente enterokokker.....	8
Karbapenemaseproduserende gram-negative bakterier	12
Karbapenemaseproduserende <i>Enterobacterales</i>	12
Karbapenemaseproduserende <i>Pseudomonas</i> spp.	19
Karbapenemaseproduserende <i>Acinetobacter</i> spp.....	23
Referanser	27

Sammendrag

Det ble rapportert 239 personer med **vankomycinresistente enterokokker (VRE)** i 2024, en 169 % økning fra 2023. Dette representerer en kontinuerlig økning i årlig insidens fra 0,6 i 2021 til 4,4 i 2024 per 100 000 personår. VRE tilfellene fra 2024 kom hovedsakelig (88 %) fra screeningsprøver. Her presenteres helgenomsekvenserings (HGS)-data for 225 av 243 VRE isolater fra 2024. Majoriteten av isolatene var globale sykehusadapterte høy-risiko kloner av *Enterococcus faecium* ($n=201/210$; 96 %) med *vanA* ($n=190$) eller *vanB* ($n=20$) med større potensiale for smittespredning. VRE var hovedsakelig knyttet til beslektede klynger i Helse Sør-Øst. Det ble registrert ti utbrudd hvorav seks med to til 121 *E. faecium vanA* (ST117, ST80 og ST17), to med *vanB E. faecium* (ST117), ett med *vanA+poxtA E. faecium* (ST80) og ett med tre *E. faecalis vanB* (ST6). Totalt 72 % av isolatene var relatert til mulige utbrudd. Det er også mistanke om ett tilfelle av smitte av *vanB Enterococcus faecalis* ST6 fra Helse Sør-Øst til Helse Vest. Ko-resistens mot linezolid ble påvist i 12 tilfeller.

I 2024 ble det rapportert 64 personer med **linezolidresistente enterokokker (LRE)** som er en årlig insidens på 1,1 per 100 000 personår. Dette er en 3 % nedgang fra 2023. I motsetning til VRE var de fleste ($n=34/64$; 53 %) LRE isolatene i 2024 fra infeksjoner. *E. faecalis* med *optrA* ($n=39$) og *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens ($n=13$) var de vanligste variantene av LRE. Slektskapsanalyser og epidemiologiske data bekrefter at det i 2024 ble registrert fire utbrudd i Helse Sør-Øst hvorav to klynger var *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens, en klynge *vanA E. faecium* med *poxtA* og en klynge *E. faecalis* med *optrA*. Dette er første gang det har vært registrert utbrudd i Norge med *poxtA+vanA*.

Forekomsten av **karbapenemaseproduserende gram-negative (CPO)** fortsetter å øke, spesielt **karbapenemaseproduserende Enterobacterales (CPE)**. Økningen av pasienter med CPE har vært mindre mellom 2023 og 2024 (12 %) enn mellom 2022 og 2023 (56 %). Dette utgjør en økning i insidens fra 2,8 i 2022 til 4,7 i 2024 per 100 000 personår. Basert på data fra meldesystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) og rekvisisjon så er fortsatt de fleste tilfeller av CPO assosiert med import (72 % i 2024). Denne andelen har gått ned fra 2023 hvor 80 % var assosiert med import. Andelen import isolater knyttet til Ukraina er fortsatt høyest, men synkende. 64 % av CPO isolatene ble påvist i screeningprøver. HGS viser en videre økende grad av genetisk diversitet i både kloner og karbapenemasegener, men med en dominans av kjente globale høy-risiko kloner. Slektskapsanalysering viser klynger av beslektede isolater og videre smittespredning innad i Norge. Videre observeres det at andelen av *Escherichia coli* assosiert med import og screening varierer mellom *E. coli* kloner. Noen kloner er mindre assosiert med import og oftere funnet i kliniske prøver. Disse er også geografisk spredt og ikke en del av kjente utbrudd. Dette kan indikere spredning utenfor sykehus som vist i andre Europeiske land. Den høye graden resistens mot nye midler inkludert β -laktam- β -laktamase inhibitor kombinasjoner og cefiderocol i tillegg til ko-resistens mot andre antibiotikaklasser illustrerer de urovekkende behandlingsutfordringene som er med infeksjoner forårsaket av karbapenemaseproduserende gram-negative.

Overførbar kolistinresistens er fortsatt sjelden i Norge og ble påvist i ett isolat i 2024 mot tre i 2023.

Summary

In 2024, 239 persons with **vancomycin resistant enterococci (VRE)** (including 12 linezolid resistant VRE) were reported, a 169% increase from 2023, representing an increase in annual incidence from 0.6 in 2021 to 4.4 in 2024 per 100,000 person-years. The majority (88%) of VRE cases in 2024 were from screening samples. In this report, we present genomic data for 225 of 243 VRE. Most of these isolates were global hospital associated high-risk clones of *Enterococcus faecium* ($n=201/210$; 96%) with *vanA* ($n=190$) or *vanB* ($n=20$) with greater potential for spreading. The VRE isolates mainly belong to clusters of variable sizes (2-121 isolates) in the South-Eastern health region. Six outbreaks with *vanA E. faecium* (ST117, ST80 and ST117), two with *vanB E. faecium* (ST117), one with *vanA+poxtA E. faecium* (ST80) and one with *vanB Enterococcus faecalis* (ST6) were registered. 72% of the isolates were related to possible outbreaks. Spread of *vanB E. faecalis* ST6 from the South-Eastern to the Western health region was suspected in one case. Co-resistance with linezolid was demonstrated in 12 cases.

The number of persons ($n=64$) reported with **linezolid resistant enterococci (LRE)** in Norway decreased by 3% from 2023 to 2024. The annual incidence of LRE was 1.1 per 100,000 person-years in 2024. The majority (53%) of the LRE are clinical isolates. *E. faecalis* with transferable resistance (*optrA* $n=39$) and *E. faecium* with 23S rRNA mutations ($n=13$) were the dominant LRE variants. Phylogenetic and epidemiological analyses confirmed four outbreaks of linezolid resistant enterococci in the South-Eastern health region. Two of these clusters were due to *E. faecium* with a mutation (G2576T) in the 23S rRNA gene, one cluster had *E. faecium* with *poxtA* and *vanA* and one *E. faecalis* with *optrA*. This is the first registered outbreak in Norway with isolates containing both *vanA* and *poxtA*.

The incidence of **carbapenemase-producing gram-negative organisms (CPO)** continues to increase, especially **carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE)**. The increase in patients with CPE has been smaller between 2023 and 2024 (12%) than between 2022 and 2023 (56%). This represents an increase in incidence from 2.8 in 2022 to 4.7 in 2024 per 100,000 person-years. Based on data from the infectious disease notification system (MSIS) and requisition, most cases of CPO are still associated with import (72% in 2024). This proportion has decreased from 2023, where 80% were associated with import. The proportion of import isolates linked to Ukraine is still the highest, but decreasing. 64% of the CPO isolates were detected in screening samples. HGS shows a further increasing degree of genetic diversity in both clones and carbapenemase genes, but with a dominance of known global high-risk clones. Phylogenetic analysis shows clusters of related isolates and further transmission within Norway. Furthermore, it is observed that the proportion of *Escherichia coli* associated with import and screening varies between *E. coli* clones. Some clones are less associated with import and more often found in clinical samples. These are also geographically spread and not part of known outbreaks. This may indicate spread outside hospitals as seen in other European countries. The high degree of resistance to new agents, including β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations and cefiderocol, in addition to co-resistance to other antibiotic classes, illustrates the alarming treatment challenges posed by infections caused by carbapenemase-producing gram-negative organisms.

Transferable colistin resistance is still rare in Norway and was detected in one isolate in 2024 compared to three in 2023.

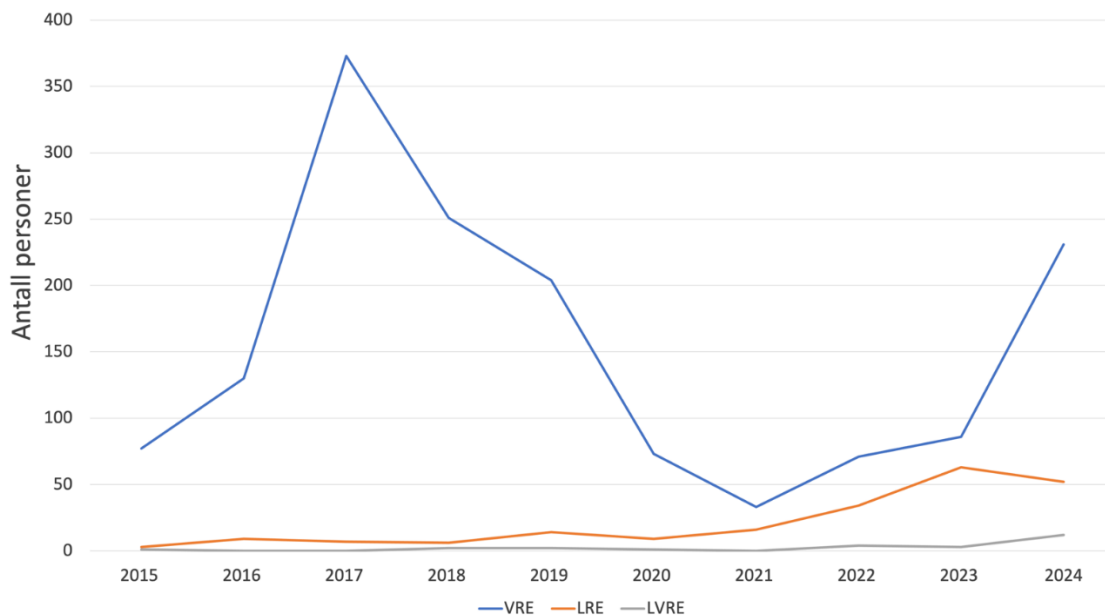
Bakgrunn

Bærertilstand eller infeksjoner med VRE, LRE, karbapenemaseproduserende gram-negative bakterier (*Enterobacterales*, *Pseudomonas* og *Acinetobacter*) og gram-negative bakterier med overførbar kolistinresistens er meldingspliktige i MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer). Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) ved Nasjonalt senter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) har den nasjonale referansefunksjonen på dette området. K-res mottar slike bakterieisolater for bekreftende undersøkelser inkludert genetiske slektskapsanalyser for å kunne avdekke smitteutbrudd. Vi rapporterer her forekomst og karakteristika av VRE, LRE, gram-negative bakterier med karbapenemaseproduksjon og overførbar kolistinresistens i Norge for 2024.

Vankomycinresistente enterokokker

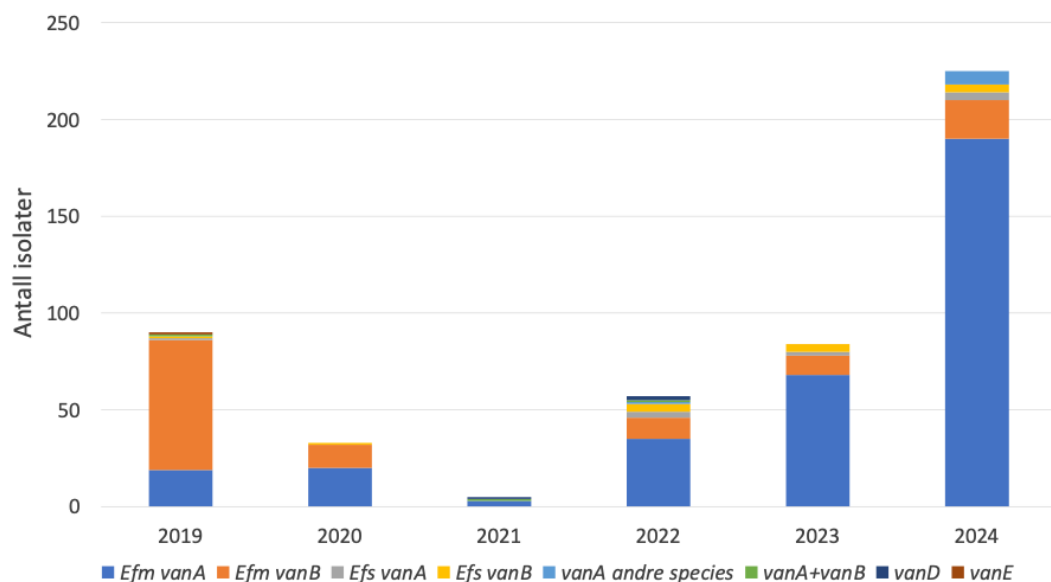
Vankomycinresistens hos enterokokker skyldes genklustre som bidrar til å endre peptidsidekjedeendene som er viktige for kryssbinding i celleveggen, slik at vankomycin ikke kan binde seg til disse (1). Per i dag kjenner vi til 10 ulike genklustre (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM*, *vanN* og *vanP*) som kan gi vankomycinresistens hos enterokokker, hvorav *vanC* er iboende hos *Enterococcus casseliflavus* og *Enterococcus gallinarum*. De andre genklustrene er ervervede, påvises oftest i *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*, og er i varierende grad assosierte med suksessfulle mobile genetiske elementer slik som plasmider og integrative konjugative elementer (2, 3).

I Europa har man sett en bekymringsverdig økning i vankomycinresistente *E. faecium* i invasive isolater fra 2016 til 2020 (4). Det har også vært en kontinuerlig økning i årlig insidens av VRE (inkludert LVRE) siste årene i Norge fra 0,6 i 2021 til 4,4 i 2024 per 100 000 personår. I 2024 ble det registrert 239 personer med VRE (inkludert linezolidresistente VRE (LVRE)) i MSIS som er en økning på 150 (169 %) fra 2023. Tolv av isolatene fra 2024 var LVRE (**Figur 1**). K-res har mottatt og helgenomsekvensert (HGS) 225 VRE (93 %) av totalt 243 VRE-isolater fra 2024. Dette er derfor ikke en fullstendig oversikt over VRE-situasjonen i Norge.



Figur 1. Antall personer med vankomycinresistente (VRE), linezolidresistente (LRE) og både vankomycin- og linezolidresistente (LVRE) enterokokker i Norge 2015-2024. VRE data fra MSIS og LRE+LVRE data fra K-res.

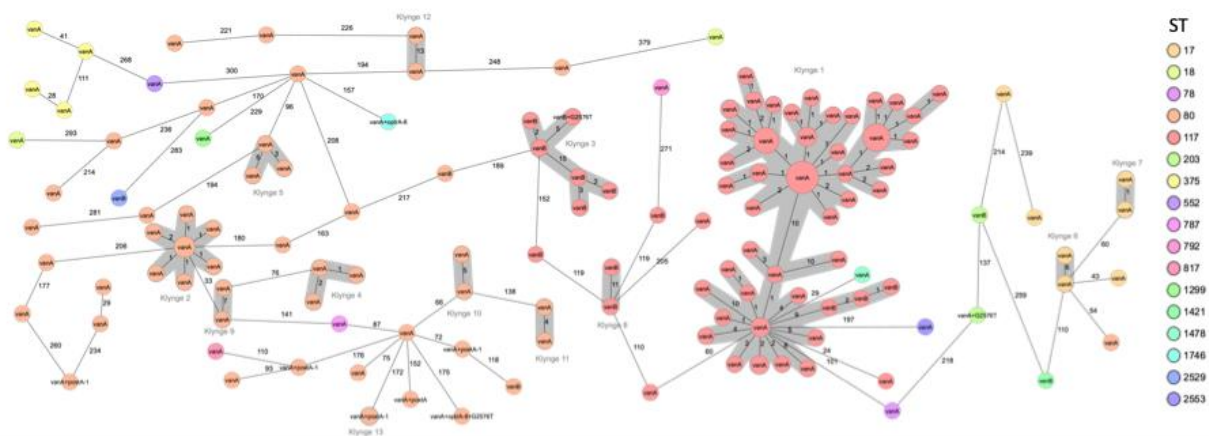
Blant de 225 HGS VRE isolatene identifiserte vi hovedsakelig *E. faecium* med *vanA* ($n=190$) og *vanB* ($n=20$), men også *vanA* ($n=4$) og *vanB* ($n=4$) *E. faecalis* samt *vanA* *E. avium* ($n=4$), *vanA* *E. raffinosus* ($n=2$) og *E. gallinarum* ($n=1$) med både *vanA* og iboende *vanC* (**Figur 2**). Globalt domineres også VRE av *E. faecium* fremfor *E. faecalis* (5, 6), og *vanA* heller enn *vanB* (2).



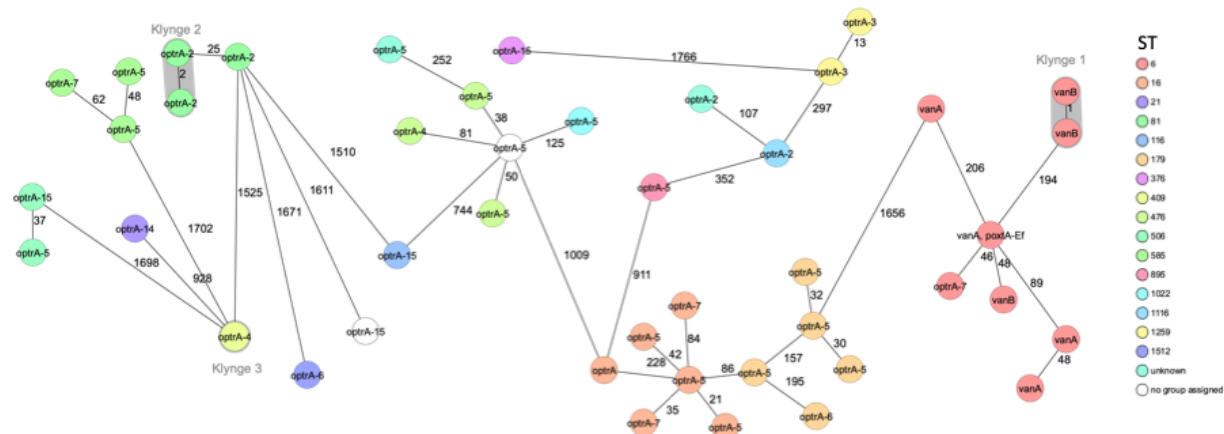
Figur 2. Fordeling av species og genotype i norske VRE isolater som K-res har helgenomsekvensdata på for 2019-2024. Inkluderer også linezolidresistente VRE. Efm = *E. faecium*, Efs = *E. faecalis*.

Vi registrerte 17 ulike sekvenstyper (ST) av *E. faecium* i 2024 (**Figur 3**). Majoriteten ($n=201/210$; 96 %) av *E. faecium* isolatene tilhører kjente sykehusadapterte kloner (ST17, ST18, ST78, ST80, ST117, ST203, ST787, ST792, ST1299, ST1421 og ST1478) som man finner i mange land. Alle *E. faecalis* VRE isolatene var ST6 ($n=8$) (**Figur 4**) som ofte er knyttet til kliniske isolater og sykehus (7).

Hele 198 (88 %) av VRE isolatene vi har fått inn på K-res i 2024 er VRE screeningsisolater noe som gjenspeiler at majoriteten av isolatene tilhører utbrudd. Det ble identifisert 13 klynger med to til 124 isolater av ST17, ST80 og ST117 *E. faecium* (**Figur 3**) og en med tre ST6 *E. faecalis* (**Figur 4**). Ni av klyngene inneholdt isolater med mulig epidemiologisk forbindelse (*E. faecium* *vanA* ST117 klynge 1 ($n=121$), *vanB* ST117 klynge 1 ($n=3$), *vanA* ST80 klynge 2 ($n=13$), *vanB* ST117 klynge 3 ($n=8$), *vanA* ST80 klynge 4 ($n=3$), *vanA* ST80 klynge 5 ($n=3$), *vanA* ST17 klynge 7 ($n=2$), *vanB* ST117 klynge 8 ($n=2$), *vanA* ST80 klynge 9 ($n=2$) og *vanA+poxtA* ST80 klynge 13 ($n=2$) i **Figur 3** samt *E. faecalis* *vanB* ST6 klynge 1 ($n=3$) i **Figur 4**) og ble derfor regnet som utbrudd. Åtte av disse utbruddene inneholder isolater fra Helse Sør-Øst, mens *vanB* *E. faecium* klynge 8 ($n=2$) var fra Helse Vest og *vanB* *E. faecalis* ST6 klyngen som også ble detektert i 2023 hadde isolater både fra Helse Sør-Øst og Helse Vest. Fem av *E. faecium* klyngene inneholdt to-tre isolater som ikke er nært forbundet i tid og/eller sted og/eller hvor isolatene er forbundet med import. Disse ble derfor ikke regnet som utbrudd. Kjente sykehuskloner av *E. faecium* kan typisk overleve i sykemiljøet over lengre tid (8) og pasientmobilitet mellom sykehus kan gjøre det vanskelig å avgjøre hvilke isolater som tilhører et utbrudd. Studier fra Folkehelselaboratoriet i Melbourne, Australia (9) støtter bruk av et tre måneders vindu ved genomikk utbruddsanalyser av *E. faecium*, noe vi bruker på K-res.



Figur 3. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allelprofilen på 210 norske VRE *E. faecium* isolater fra 2024 med bruk av SeqSphere programvare og Aus0004 referansestamme. Isolatene er fargekodet etter sekvenstype (ST) og genotype er angitt i sirkel. Isolatene med null allelforskjeller havner i samme sirkel. Antall allelforskjeller mellom isolatene er angitt på linjene mellom sirklene. Klynger (≤ 20 allelforskjeller) er uthevet med grå markering.



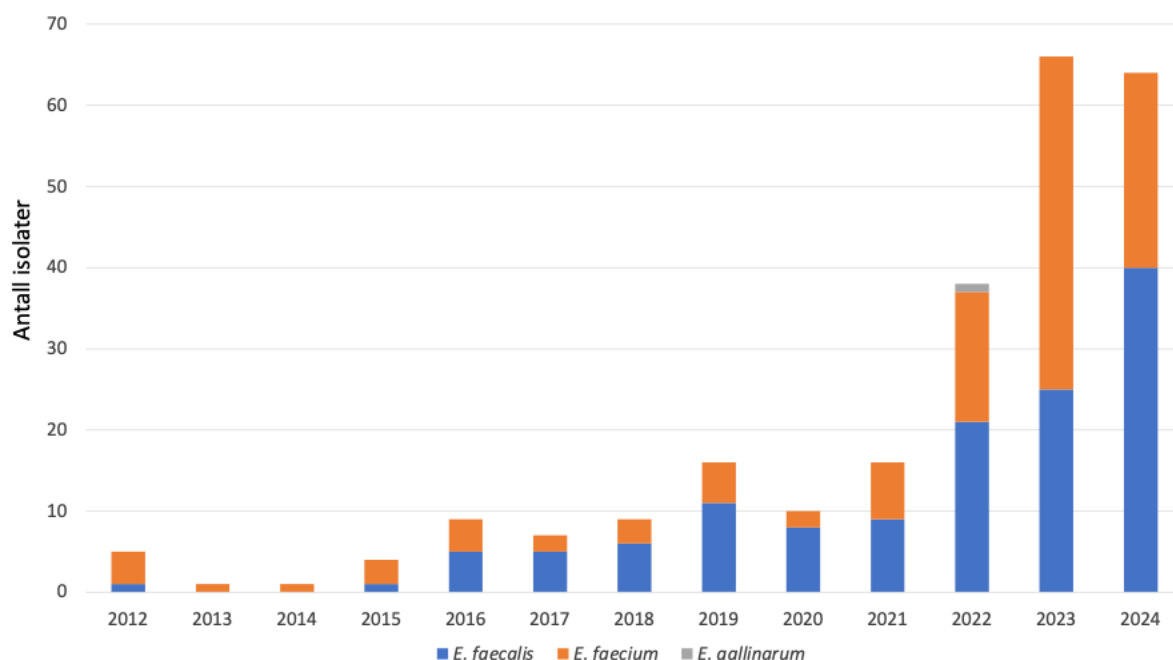
Figur 4. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allelprofilen på 47 norske *E. faecalis* isolater (VRE ($n=7$), LVRE ($n=1$) og LRE ($n=39$)) fra 2024 med bruk av SeqSphere programvare og OG1RF referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST, genotype er angitt i sirkel, og antall allelforskjeller mellom isolatene er angitt på linjene mellom sirklene. Isolater med null allelforskjeller havner i samme sirkel. Klynger (≤ 7 allelforskjeller) er uthevet med grå markering.

Konklusjon: Det ble rapportert 239 personer med vankomycinresistente enterokokker (VRE) (inkludert 12 linezolidresistente VRE) til MSIS i 2024 en 169 % økning fra 2023. Dette representerer en kontinuerlig økning i årlig insidens fra 0,6 i 2021 til 4,4 i 2024 per 100 000 personår. K-res presenterer her HGS-data for 225 av 243 VRE isolater fra 2024. Majoriteten var *E. faecium* med *vanA* deretter *E. faecium* med *vanB*. De fleste VRE *E. faecium* (96 %) tilhører globale sykehusadapterte kloner. VRE tilfellene fra 2024 kom hovedsakelig (88 %) fra screeningsprøver og var hovedsakelig knyttet til klynger i Helse Sør-Øst. Det ble registrert ti utbrudd hvorav seks med to til 121 *E. faecium* *vanA* (ST117, ST80 og ST17), to med *vanB* *E. faecium* (ST117), ett med *vanA+poxA* *E. faecium* (ST80) og ett med tre *E. faecalis* *vanB* (ST6), som utgjør 72 % av de 225 HGS-analyserte tilfellene. Hoveddelen av VRE var dermed relatert til smitte innenlands. Det er mulig mistanke om ett tilfelle av smitte av *vanB* *E. faecalis* ST6 fra Helse Sør-Øst til Helse Vest.

Linezolidresistente enterokokker

Linezolid binder seg til ribosomet og hemmer bakteriens proteinsyntese. Mutasjonsbaserte endringer i ribosomalt RNA og ribosomale proteiner kan hindre at linezolid binder seg. En annen type resistensmekanisme skyldes gener (*optrA* og *poxA/poxA-Ef*) som produserer proteiner som beskytter ribosomet mot binding av linezolid. Både *optrA* og *poxA* kan være lokalisert på mobile genetiske elementer (10-12). Mutasjonsbasert resistens opptrer oftest etter behandling med oxazolidinoner (13). Den mest vanlige kromosomale mutasjonen som forårsaker linezolidresistens er G2576U mutasjon i 23S rRNA V domenet. De fleste arter har mer enn en kopi av 23S rRNA genet i genomet og resistensnivået korrelerer med antall kopier som har mutasjonen (14, 15).

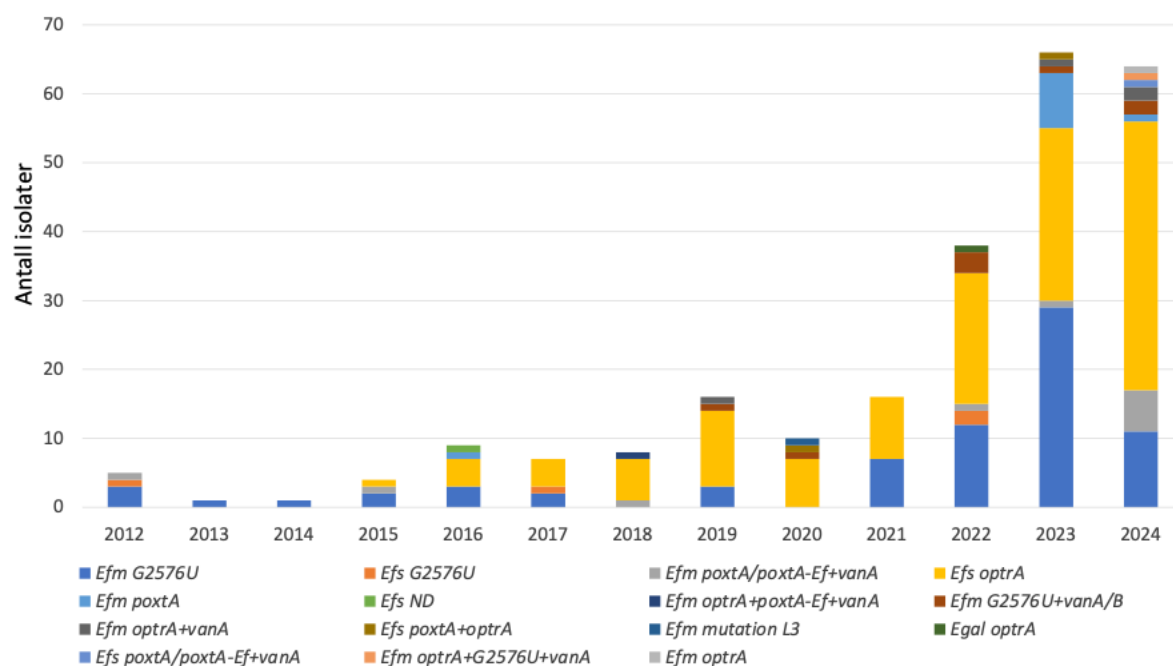
I NORM 2022/2023-rapportene var andelen invasive enterokokkisolater kategorisert som R for linezolid 0,5 % (16), mens den tidligere år har vært 0 %. Også globalt ser man en mindre økning av rapporterte LRE.



Figur 5. Antall linezolidresistente *E. faecium*, *E. faecalis* og *E. gallinarum* i Norge 2012-2024. Oversikten inkluderer også LRE som er vankomycinresistente.

I 2024 ble det påvist 64 personer med LRE (inkludert LVRE) i Norge som er en årlig insidens på 1,1 per 100 000 personer i 2024. Dette er 2 personer færre (3 % nedgang) sammenlignet med 2023 (**Figur 5**). De fleste ($n=34/64$ 53 %) LRE isolatene fra 2024 var fra infeksjoner. I 2024 var majoriteten av LRE isolatene ($n=40/64$ 63 %) *E. faecalis*.

Mutasjonsbasert kromosomal resistens, hovedsakelig G2576U mutasjonen i 23S rRNA, har tradisjonelt vært den dominerende resistensmekanismen mot linezolid. Den er kjent for å kunne oppstå ved langvarig eksponering for linezolid (17). I 2024 ble det påvist 24 linezolidresistente *E. faecium* hvorav 13 hadde mutasjonsbasert resistensmekanisme, sju *poxA/poxA-Ef*, tre *optrA* og en både *optrA* og mutasjonsbasert resistensmekanisme. I *E. faecalis* isolatene ($n=40$) hadde 39 *optrA* og ett isolat *poxA-Ef* (**Figur 6**). Av de kliniske LRE isolatene fra 2024 ($n=34$) var 21 *optrA* *E. faecalis*, ni *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens, ett *poxA-Ef* *E. faecalis*, ett *poxA* *E. faecium*, ett *optrA* *E. faecium* og ett *E. faecium* med både *optrA* og mutasjonsbasert resistensmekanisme. De 30 bærerisolater var dominert av *E. faecalis* med *optrA* ($n=17$) og *E. faecium* med *poxA* ($n=6$) eller mutasjonsbasert resistens ($n=4$). Tjue av isolatene var assosiert med kjent import, mens det foreligger manglende opplysninger om eventuell import for 34 isolater. Majoriteten av *E. faecium* isolatene ($n=22$) tilhørte kjente sykehusassosierte sekvenstyper (ST17, ST80, ST117, ST202 og ST203). *E. faecalis* isolatene ($n=40$) tilhørte 16 ulike ST og 4 med ukjent ST hvorav ST16, ST81, ST179, ST409, ST476 og ST585 ble funnet i tre eller flere isolater (**Tabell 1**).

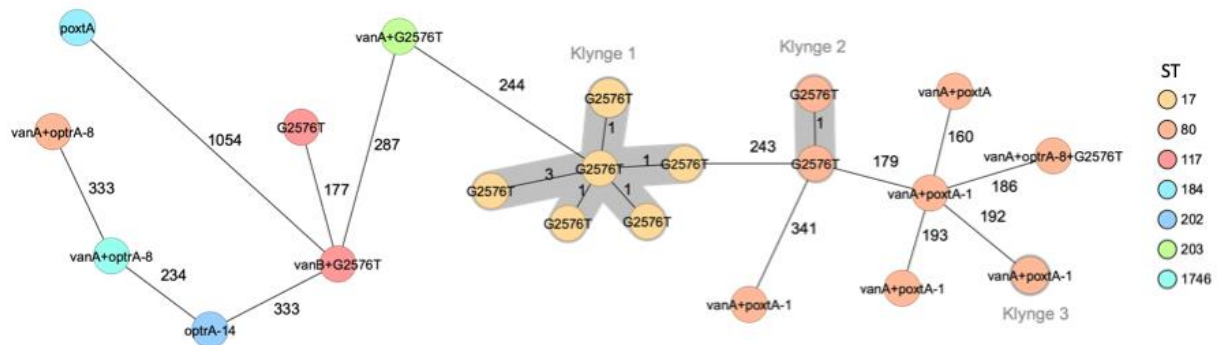


Figur 6. Antall LRE i forhold til resistensmekanismer per år. ND = ikke bestemt genotype fordi isolatet ikke ble sendt K-res eller arkivert ved primærlaboratoriet. Efm = *E. faecium*. Efs = *E. faecalis*. E. gal = *E. gallinarum*.

I 2024 har det vært flere tilfeller av klynger/utbrudd med LRE. Helgenomanalyser viste at henholdsvis tre ST409 og to ST81 *optrA E. faecalis* fra 2024 tilhørte samme klynger. For ST409 *optrA E. faecalis* ble det påvist epidemiologisk forbindelse, mens for ST81 *optrA E. faecalis* fant man ingen epidemiologisk forbindelse (**Figur 4**). Slektskapsanalysene viste også to klynger av *E. faecium* med G2576U mutasjon i 23S rRNA V domenet (ST17 *n*=10 cluster 1 og ST80 *n*=2 cluster 2) samt en klynge av *E. faecium* med *poxA+vanA* (ST80 *n*=2 cluster 3) (**Figur 7**). For disse tre *E. faecium* klyngene fra Helse Sør-Øst ble det påvist epidemiologisk forbindelse. De ble derfor regnet som utbrudd og dermed har vi registrert det første utbruddet i Norge med *poxA+vanA*.

Tabell 1. Species, resistensmekanisme og sekvenstype blant LRE isolater i Norge 2024

Species	Resistensmekanisme	ST
<i>E. faecalis</i> (n=40)	<i>optrA</i> (n=39)	ST16 (n=5); ST179 (n=5); ST81 (n=3); ST409 (n=3); ST476 (n=3); ST585 (n=3); ST6 (n=2); ST506 (n=2); ST1259 (n=2); ST21 (n=1); ST116 (n=1); ST376 (n=1); ST895 (n=1); ST1022 (n=1); ST1116 (n=1); ST1512 (n=1); ukjent ST (n=4)
<i>E. faecium</i> (n=24)	<i>poxA-Ef</i> (n=1)	ST16 (n=1)
	23S rRNA G2576U mutasjon (n=13)	ST17 (n=8); ST80 (n=2); ST117 (n=2);
	<i>poxA/poxA-Ef</i> (n=7)	ST203 (n=1)
	<i>optrA</i> (n=3)	ST80 (n=6); ST184 (n=1)
	G2576U+ <i>optrA</i> (n=1)	ST80 (n=1); ST202 (n=1); ST1746 (n=1)
		ST80 (n=1)



Figur 7. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allelprofilen på 24 norske LRE *E. faecium* isolater fra 2024 med bruk av SeqSphere programvare og Aus0004 referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST og genotype er angitt i sirkel. Isolater med null allelforskjeller havner i samme sirkel. Antall allelforskjeller mellom isolatene er angitt på linjene mellom sirklene. Klynger med ≤ 20 SNP forskjeller er uthevet med grå markering.

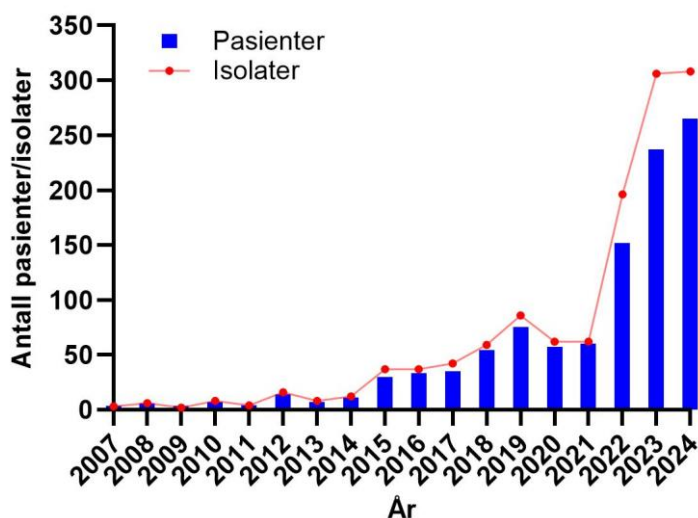
Konklusjon: I 2024 ble det registrert 64 personer med LRE (inkludert 12 vankomycinresistente LRE) i Norge som er en årlig insidens på 1,1 per 100 000 personår. Det er en 3 % nedgang i antall isolater fra 2023 til 2024. De fleste LRE isolatene fra 2024 var fra infeksjoner ($n=34/64$; 53 %). Majoriteten av LRE isolatene var *E. faecalis* med *optrA* ($n=39$) deretter *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens ($n=13$). Slektskapsanalyser og epidemiologiske data viser at det var fem klynger av LRE i 2024, og fire av disse var utbrudd i Helse Sør-Øst. Dette er første gang det har vært registrert utbrudd i Norge med *poxA*+*vanA*.

Karbapenemaseproduserende gram-negative bakterier

Rapporterte tilfeller av karbapenemresistens hos gram-negative bakterier (CPO) fortsetter å øke. CPO er en av de viktigste faktorene assosiert med mortalitet og morbiditet på grunn av antibiotikaresistens (18). Karbapenemaser - β -laktamaser med aktivitet mot karbapenemer er den epidemiologisk viktigste resistensmekanismen da genene som koder for disse er koblet til mobile genetiske elementer. Dette medfører økt potensiale for effektiv spredning. Karbapenemaseproduserende gram-negative er i høy grad multiresistente med svært begrensede behandlingsmuligheter. Tallene under er basert på analyserte tilfeller og isolater ved K-res.

Karbapenemaseproduserende *Enterobacterales*

I 2024 ble det identifisert 265 pasienter med karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE) (**Figur 8**). Dette er en økning fra 237 i 2023 og en økning i insidens fra 4,3 til 4,7 per 100 000 personår. Andelen tilfeller med mistanke om import gikk ned til 69 % i 2024 fra 77 % i 2023. For 12 % var det ikke mistanke om import i 2024 mot 11 % i 2023. Andelen med manglende informasjon om import mistanke økte til 18 % i 2024 fra 12 % i 2023. Totalt var mistanke om import assosiert med 47 forskjellige land pluss 'Utlandet' som var angitt for 2 % av pasientene. Ukraina utgjorde den største andelen av pasienter med mistanke om import (15 % av alle tilfeller og 21 % av import tilfellene). Dette er en nedgang fra 2023 (29 % av alle tilfeller og 38 % av import tilfellene). Etter Ukraina var andelen av mistanke om import av alle tilfeller 6 % for henholdsvis Tyrkia og Egypt og 5 % for Irak.

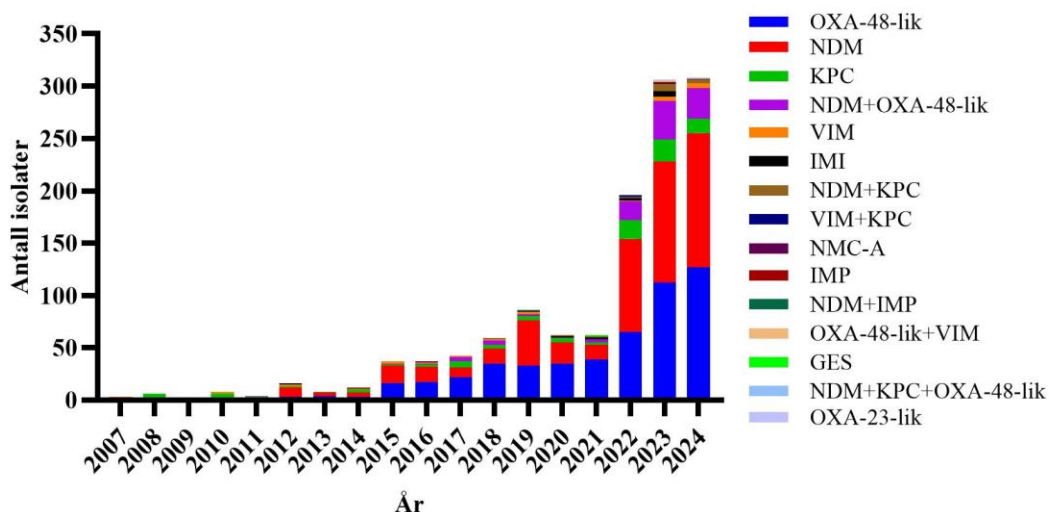


Figur 8. Antall personer med påvist CPE og antall CPE-isolater i Norge 2007-2024

Totalt ble det påvist 308 CPE-isolater fra 265 pasienter i 2024 sammenlignet med 306 isolater fra 237 pasienter i 2023 (**Figur 8**). Hos 35 pasienter ble det påvist 2-4 CPE-isolater av forskjellig species/karbapenemasegener eller samme species, men forskjellige sekvenstyper (ST). 67 % av isolatene var angitt som screeningisolater. 3,5 % av isolatene ble påvist i blodkultur og 14 % i urin. Dette er på samme nivå som i 2023 (3,0 % i blod og 14 % i urin).

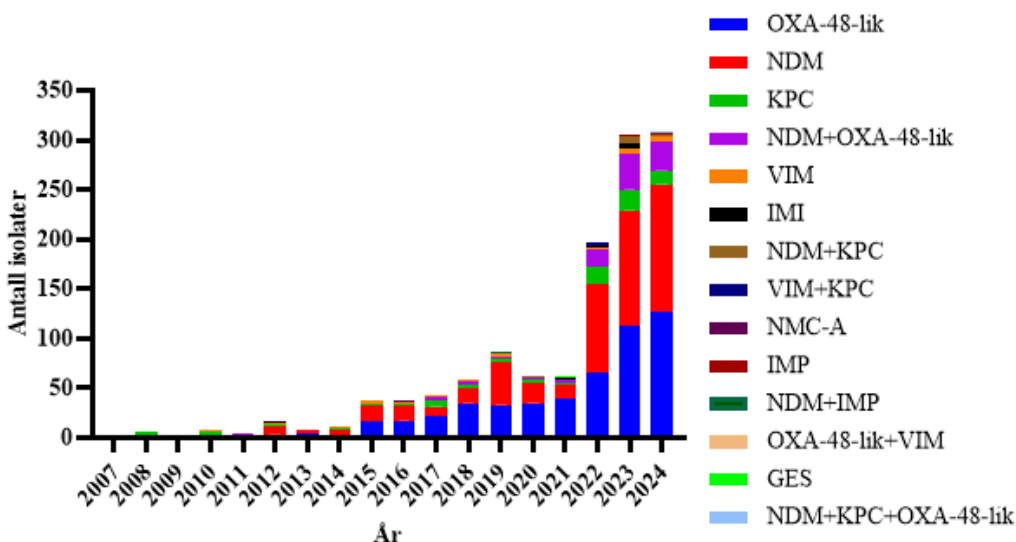
Som tidligere år er CPE populasjonen dominert av *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* species kompleks (**Figur 9**). Sammenlignet med 2023 økte andelen av *E. coli* fra 43 % i 2023 til 54 % i 2024,

mens andelen *K. pneumoniae* species kompleks gikk ned fra 40 % til 36 %. Tretti isolater av andre *Enterobacterales* species ble påvist i 2024 som utgjorde en andel på 9,7 % sammenlignet med 17 % i 2023.



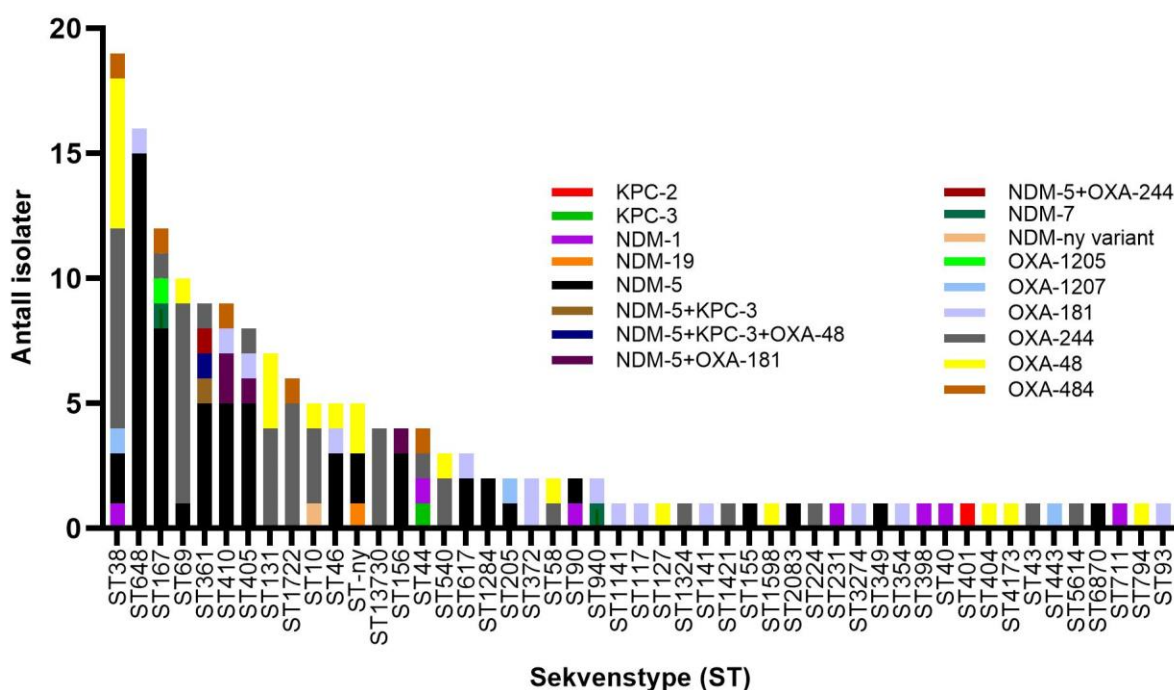
Figur 9. Antall CPE-isolater fordelt på bakteriespesies i Norge 2007-2024.

NDM og OXA-48-lik er de dominerende karbapenemasene som tidligere år (**Figur 10**). Andelen av disse økte fra 2023 til 2024 (NDM: 42 % i 2024 vs. 38 % i 2023, OXA-48-lik: 41 % i 2024 vs. 37 % i 2023). 9 % av isolatene i 2024 hadde både NDM og OXA-48-lik mot 12 % i 2023. 6 % av isolatene hadde KPC inkludert tre isolater med KPC og NDM. Ett *E. coli* isolat hadde tre karbapenemaser; NDM, KPC og OXA-48-lik. IMI/NMC har blitt påvist i ett til fem isolater de siste fem år, men ble ikke påvist i 2024.



Figur 10. Karbapenemasevarianter blant CPE-isolater i Norge 2007-2024.

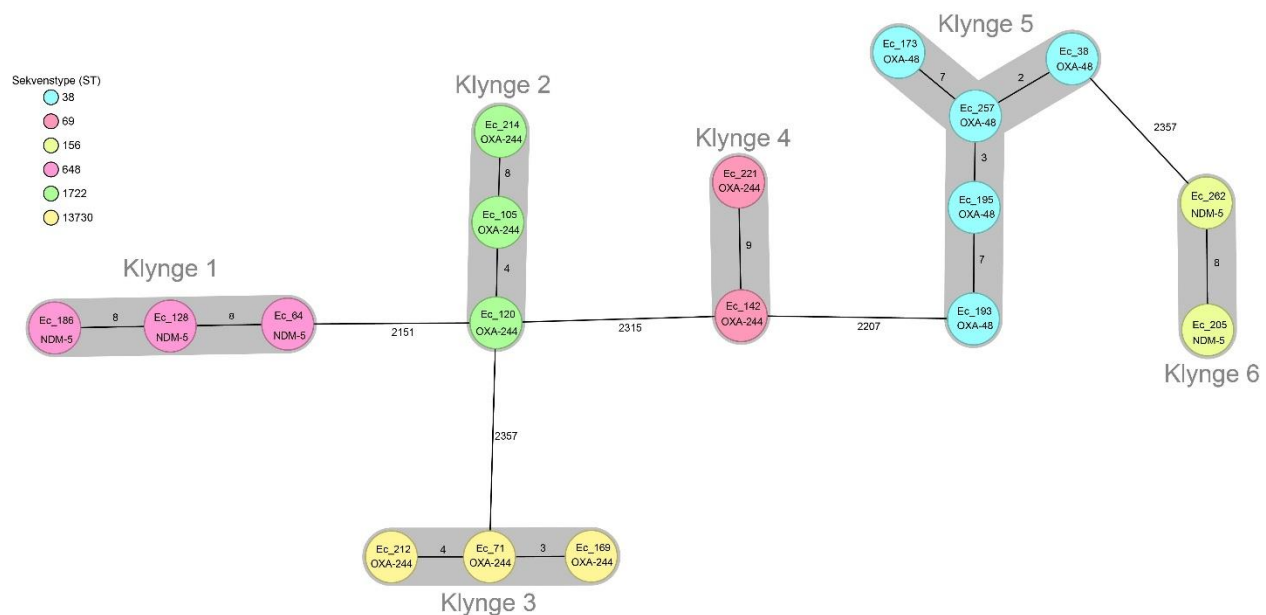
Den genotypiske diversiteten av sekvenstyper (ST) og karbapenemasegener er fortsatt økende. I 2024 ble det påvist minimum 49 forskjellige *E. coli* ST mot 40 i 2023 (**Figur 11**). Fem isolater tilhørte en til nå ny ST. De syv mest prevalente ST (ST38, ST648, ST167, ST69, ST361, ST410, ST405 og ST131) utgjorde 54 % av *E. coli* isolatene. Dette er kjente globale høy-risiko kloner (19-23) med en økende prevalens i Europa (24). De mest vanlige ST-karbapenemasegen kombinasjonene var ST648-NDM-5 (n=15), ST38-OXA-244 (n=8), ST167-NDM-5 (n=8), ST69-OXA-244 (n=8) og ST38-OXA-48 (n=6). Tjuseks ST (16 % av isolatene) var bare påvist en gang. NDM-5 (n=59), OXA-244 (n=44), OXA-48 (n=21) og OXA-181 (n=14) var de mest påviste karbapenemasegenene hos *E. coli*. NDM-5 ble også påvist i kombinasjon med andre karbapenemasegener hos syv isolater.



Figur 11. Fordeling av ST og karbapenemasegen blant karbapenemaseproduserende *E. coli* i 2024.

Slektskapsanalyse basert på kjernegenom-multilokussekvstypning (cgMLST) viste seks klynger bestående av 2-5 beslektede isolater (**Figur 12**). To klynger (klynge 1 og 6) bestod av isolater utelukkende assosiert med import. I begge klyngene var det assosiasjon med import fra både Pakistan og Irak. For disse klyngene antas det at smittespredning har skjedd før påvisning i Norge. De fire andre klyngene (klynge 2, 3, 4 og 5) bestod av isolater assosiert med import og isolater uten import eller hvor importdata manglet. I alle disse klyngene ble isolater påvist ved forskjellige laboratorier og over et relativt langt tidsrom (ca. 3-10 mnd.). Videre detaljert slektskapsanalyse og epidemiologisk undersøkelse av noen av klyngene kunne ikke påvise epidemiologisk kobling.

En nylig utgitt risikovurdering fra ECDC påpeker økt påvisning av *E. coli* høy-risiko kloner med karbapenemasegener i EU/EØS med risiko for spredning i samfunnet (24). I Norge er det signaler at det kanskje skjer en spredning i samfunnet. Av de fire mest vanlige ST i 2024 er det forskjeller i assosiasjon med import; for ST69 og ST38 er henholdsvis 30 % og 42 % av isolatene assosiert med import, mens for ST167 og ST648 er henholdsvis 83 % og 81 % assosiert med import. ST69 og ST38 er også oftere funnet i kliniske prøver, mens ST167 og ST648 er mer funnet i screeningprøver.

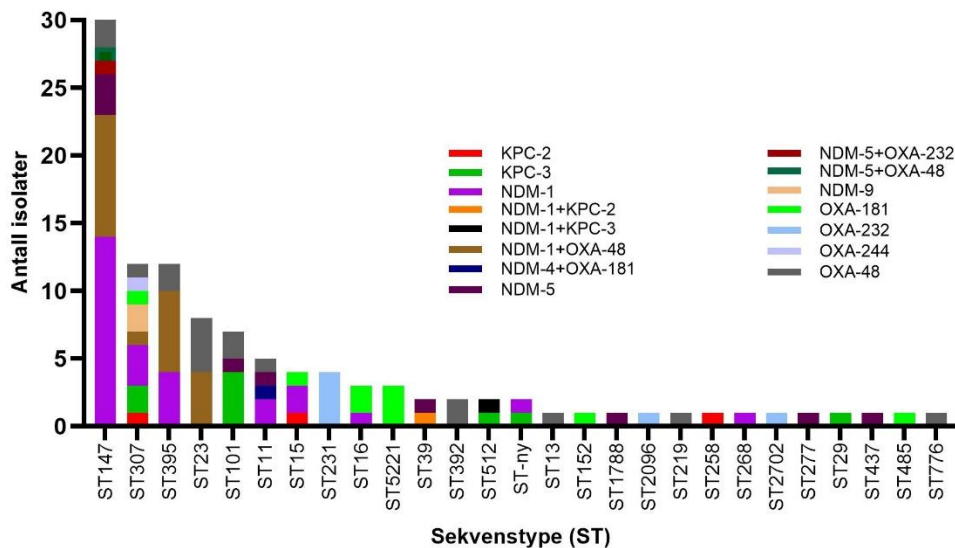


Figur 12. Minimum spanning nettverk av beslektede karbapenemaseproduserende *E. coli* i 2024 basert på 2513 kjernegenom alleler med bruk av SeqSphere software og *E. coli* K12 som referansestamme. Isolatene er farget etter ST. Karbapenemasevariant er angitt i sirkel. Antall allelforskjeller angitt mellom isolatene. Klynger av isolater med ≤ 10 allelforskjeller er uthevet med grå markering.

Blant de 111 *K. pneumoniae* species kompleks isolatene tilhørte 109 (98 %) *K. pneumoniae*. Ett *K. variicola* av en til nå ny ST med OXA-181 og ett *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* ST196 med NDM-1 ble påvist. *K. pneumoniae* isolatene tilhørte minimum 27 forskjellige ST (**Figur 13**). To isolater tilhørte til nå en ny ST. ST147 var den dominerende ST og utgjorde 28 % av *K. pneumoniae* isolatene etterfulgt av ST307 (11 %), ST395 (11 %) og ST23 (7 %). Totalt utgjorde disse fire ST 57 % av *K. pneumoniae* isolatene. Disse ST og andre påviste ST som ST101, ST11, ST15 er kjente globale høyrisiko kloner (24-26).

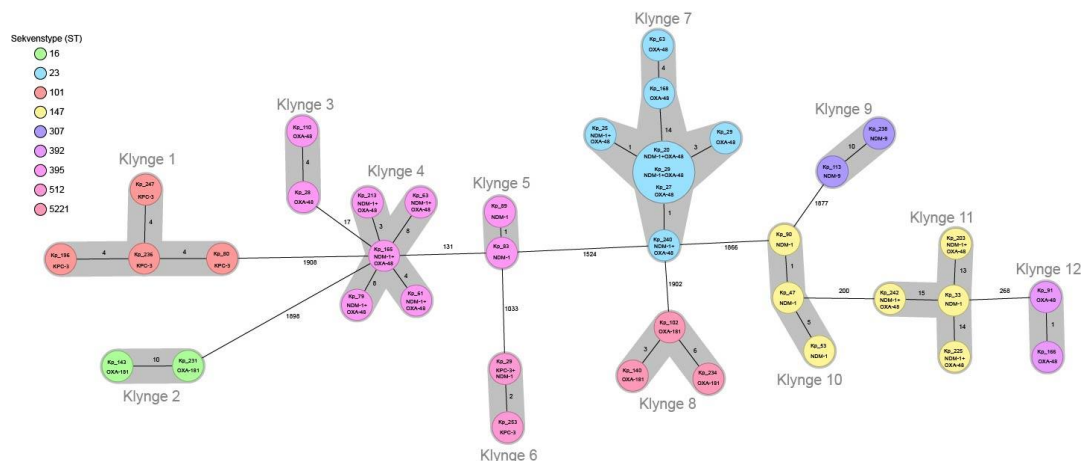
Ingen isolater ble genotypisk tolket som hypervirulente *K. pneumoniae*. ST23 med kapseltype 1 (KL1) er kjent som en hypervirulent klon (25). Åtte ST23 påvist i 2024, alle med kapseltype (KL57) og var assosiert med import fra Ukraina. ST23-KL57 representerer en annen genetisk linje enn ST23-KL1 og det er uklart om ST23-KL57 medfører ett 'hypervirulent' klinisk bilde (27, 28). Tretten ST var bare representert med ett isolat.

NDM-1 (n=28) og OXA-48 (n=17) var de mest vanlige karbapenemasegenene hos *K. pneumoniae*. I tillegg ble NDM-1 og OXA-48 påvist i 20 isolater. 48 % av isolatene med NDM-1 eller NDM-1+OXA-48 var ST147. OXA-48 alene var ikke assosiert til en spesifikk ST, men ble påvist hos 10 forskjellige ST. De mest vanlige ST-karbapenemasegen kombinasjonene var ST147-NDM-1 (n=14), ST147-NDM-1+OXA-48 (n=9) og ST395-NDM-1+OXA-48 (n=6).



Figur 13. Fordeling av ST og karbapenemasegen blant karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* i 2024.

Slektskapsanalyse av karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* isolater (**Figur 14**) viste 12 klynger bestående av 2-8 beslektede isolater. Fem klynger (klynge 1, 2, 5, 6 og 7) bestod utelukkende av isolater assosiert med import. I fire av disse var isolatene kun assosiert med import fra Ukraina. Seks klynger (klynge 3, 4, 8, 10, 11 og 12) bestod av isolater hvor det både var mistanke om import og isolater hvor det ikke var mistanke om import eller hvor data angående import ikke var oppgitt. Epidemiologiske undersøkelser viste sannsynlig smittespredning i Norge i to av klyngene. For en klynge ble det ikke påvist epidemiologisk kobling og for de andre manglet det epidemiologiske data. Klynge 9, bestående av to *K. pneumoniae* ST307-NDM-9 isolater tilhørte ett utbrudd som startet i 2023.



Figur 14. Minimum spanning nettverk av beslektede karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* i 2024 basert på 2358 kjernegenom alleler med bruk av SeqSphere software og *K. pneumoniae* NTUH-K2044 som referansestamme. Isolaterne er farget etter ST. Karbapenemasevariant er angitt i sirkel. Størrelse på sirkel angir antall isolater. Antall allelforskjeller angitt mellom isolatene. Klynger av isolater med ≤15 allelforskjeller er uthevet med grå markering.

Det ble påvist 30 andre karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* isolater i 2024 (**Tabell 2**) mot 52 i 2023. Isolatene ble påvist hos 28 pasienter, hvorav 23 (82 %) var assosiert med import fra 12 forskjellige land pluss 'Utlandet'. Det foreligger ingen mistanke om intern spredning i Norge. To karbapenemaseproduserende *Klebsiella ornithinolytica* (tidligere *Raoultella ornithinolytica*) ble påvist for første gang i Norge i 2024. Begge isolatene hadde NDM-1 og ble påvist ved to forskjellige laboratorier. Det ene isolatet var assosiert med import.

Tabell 2. ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist i 2024 blant andre *Enterobacterales* arter enn *E. coli* og *K. pneumoniae* species kompleks.

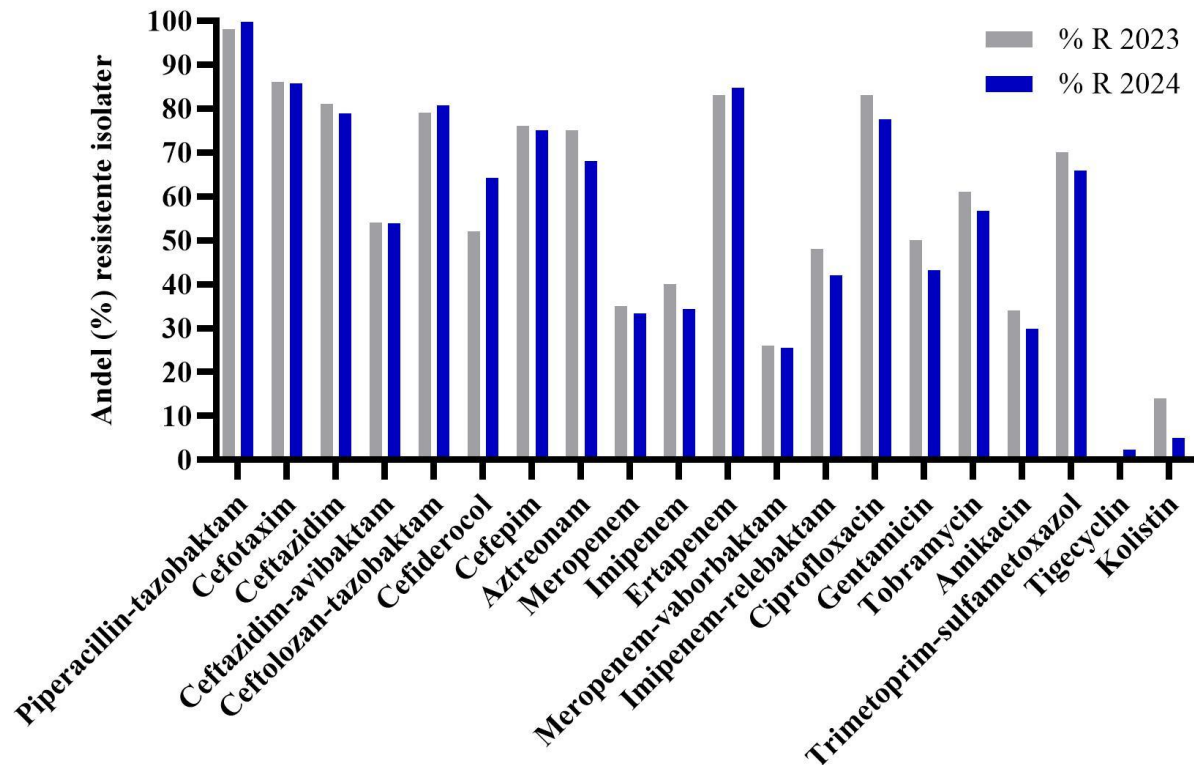
Species	ST-karbapenemasevariant kombinasjon
<i>C. freundii</i> (n=4)	ST22-NDM-1 (n=1), ST22-NDM-7 (n=1), ST98-NDM-1 (n=1), ST1180-VIM-1 (n=1)
<i>C. portucalensis</i> (n=2)	ST506-NDM-1 (n=1), ST-ukjent-VIM-1 (n=1)
<i>E. hormaechei</i> (n=10)	ST50-NDM-5 (n=1), ST78-NDM-1 (n=1), ST90-OXA-48 (n=1), ST93-IMP-1 (n=1), ST144-VIM-4 (n=1), ST148-NDM-1 (n=1), ST171-NDM-1 (n=1), ST231-NDM-1 (n=2), ST419-VIM-1 (n=1)
<i>K. aerogenes</i> (n=2)	ST4-OXA-48 (n=1), ST4-OXA-181 (n=1)
<i>K. michiganensis</i> (n=2)	ST-ukjent-OXA-181 (n=1), ST135-NDM-1+OXA-48 (n=1)
<i>K. oxytoca</i> (n=1)	ST-ukjent-NDM-1 (n=1)
<i>M. morganii</i> (n=1) ¹	NDM-5 (n=1)
<i>P. mirabilis</i> (n=3) ¹	NDM-1 (n=2), OXA-48 (n=1)
<i>P. stuartii</i> (n=2) ¹	NDM-1 (n=1), NDM-5 (n=1)
<i>K. ornithinolytica</i> (n=2) ¹	NDM-1 (n=2)
<i>K. planticola</i> (n=1) ¹	VIM-1 (n=1)

¹ MLST ikke etablert.

Følsomhetstesting av CPE-isolatene viser ingen markante endringer i resistensforhold sammenlignet med 2023 (**Figur 15**). Som forventet så er en høy andel av isolatene resistent mot ikke- β -laktam antibiotika som aminoglykosider (30-57 %), fluorokinoloner (78 %) og trimetoprim-sulfametoxazol (66 %). Andelen resistens mot kolistin var 5 % i 2024 ned fra 14 % i 2023.

Andelen resistens mot nyere β -laktam- β -laktamase inhibitor kombinasjoner er høy; ceftazidim-avibaktam (54 %), imipenem-relebaktam (42 %) og meropenem-vaborbaktam (26 %). Aktiviteten til disse avhenger inhibitorenes profil i forhold til hvilke karbapenemaser de har aktivitet mot (29, 30). Alle isolater med metallo- β -laktamaser (MBL) er resistente mot ceftazidim-avibaktam, mens alle isolater med KPC eller OXA-48-lik karbapenemaser er følsomme. K-res vil fra 2025 også teste aztreonam-avibaktam da denne kombinasjonen har bedre effekt mot MBL-produserende isolater siden MBL enzymer ikke bryter ned aztreonam (31). Andelen resistens mot meropenem (33 %) og imipenem (34%) alene er omtrent på samme nivå som mot meropenem-vaborbaktam (26 %) og imipenem-relebaktam (42 %). Dette skyldes den relativt lave andelen av CPE-isolater med klasse A karbapenemaser (f.eks. KPC) i Norge. Alle isolater med kun KPC er følsomme for meropenem-vaborbaktam og imipenem-relebaktam. Aktiviteten til cefiderocol er også avhengig av karbapenemasevariant (32); 90 % av isolatene med MBL (inkludert isolater med både MBL og andre karbapenemaser) er resistent mot cefiderocol, mens 34 % av isolatene med kun klasse A eller klasse D karbapenemase er resistent. For cefiderocol så hadde 37 % av isolatene en sonediameter i område

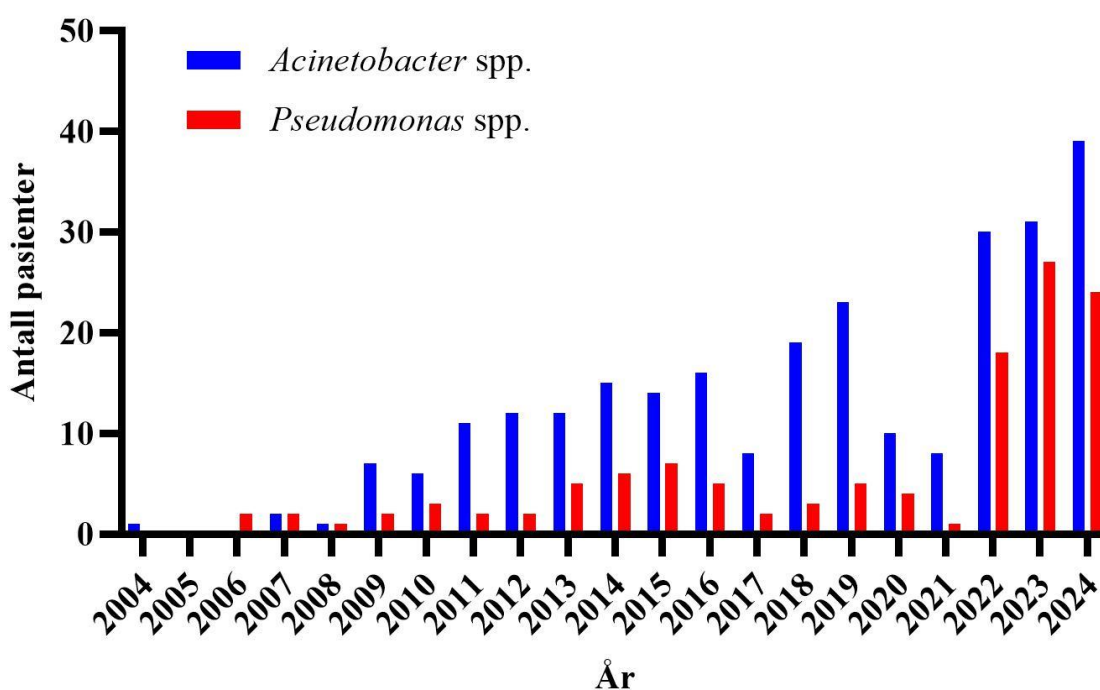
for teknisk usikkerhet (ATU) og er her tolket som resistent. Dette har begrenset innvirkning siden ATU (21-23 mm) i hovedsak ligger i resistent område (R < 23 mm).



Figur 15. Andel (%) av resistente isolater for CPE 2023 og 2024. Kategorisering etter NordicAST brytningspunkttabell v. 15. Følsomhetstesting utført med buljongfortynning med unntak av cefiderocol (disk diffusjon). Resultater i område for teknisk usikkerhet (ATU) for cefiderocol, piperacillin-tazobaktam og ciprofloxacin tolket konservativt som resistent. Imipenem og imipenem-relebaktam gjelder *Enterobacterales* unntatt *Morganellaceae*. Kolistin gjelder *Enterobacterales* unntatt *M. morganii*, *P. mirabilis* og *P. stuartii* (forventet R etter EUCAST Expected Resistant Phenotypes v. 1.2). Tigecyclin gjelder kun *E. coli*.

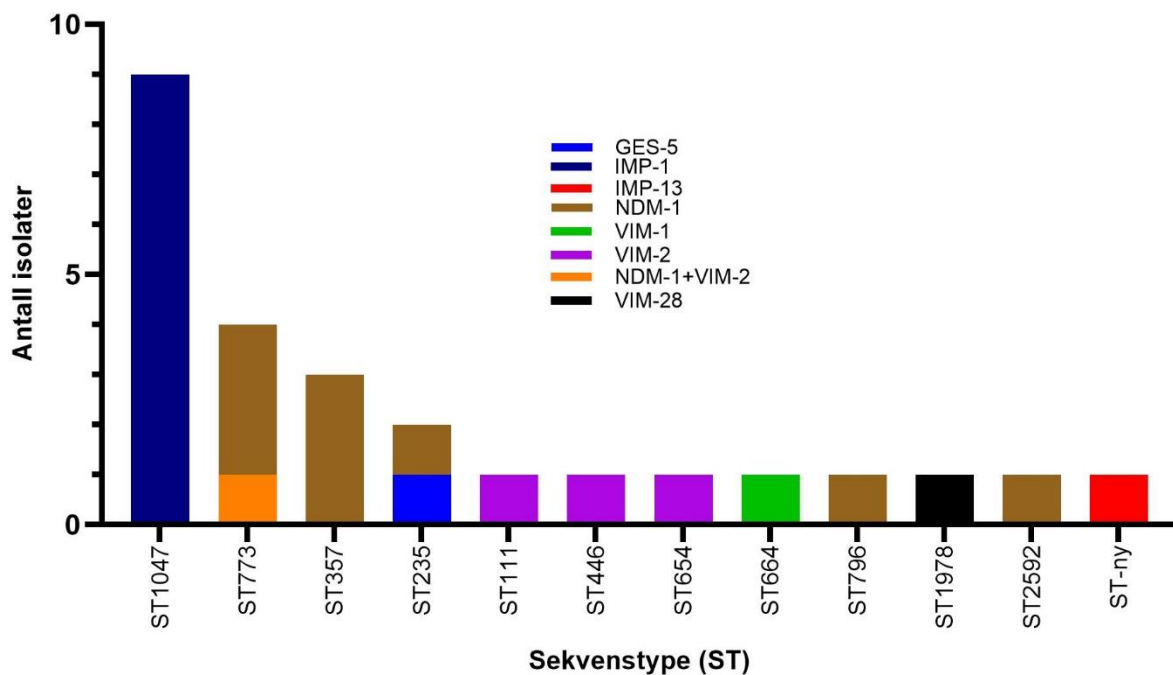
Karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp.

Det ble påvist 24 pasienter med karbapenemase-produserende *Pseudomonas* spp. i 2024 mot 27 pasienter i 2023 (**Figur 16**). Funnene kunne i stor grad knyttes til import (83 %) fra til sammen 6 ulike land, hvorav 70 % var assosiert med Ukraina tilsvarende som for 2023. For to av pasienter forelå det ikke mistanke om import og for to var import uavklart. Hos to pasienter ble det isolert to forskjellige karbapenemaseproduserende *P. aeruginosa*. Det ble dermed påvist til sammen 26 isolater. Ni av disse ble påvist ved screening, hvorav fem fra rektalprøver og fire fra andre/ukjente prøvematerialer. De resterende isolatene var fra kliniske prøver hvorav ett fra blodkultur, ett fra luftveier, to fra urin og de øvrige (n=13) fra andre prøvematerialer.



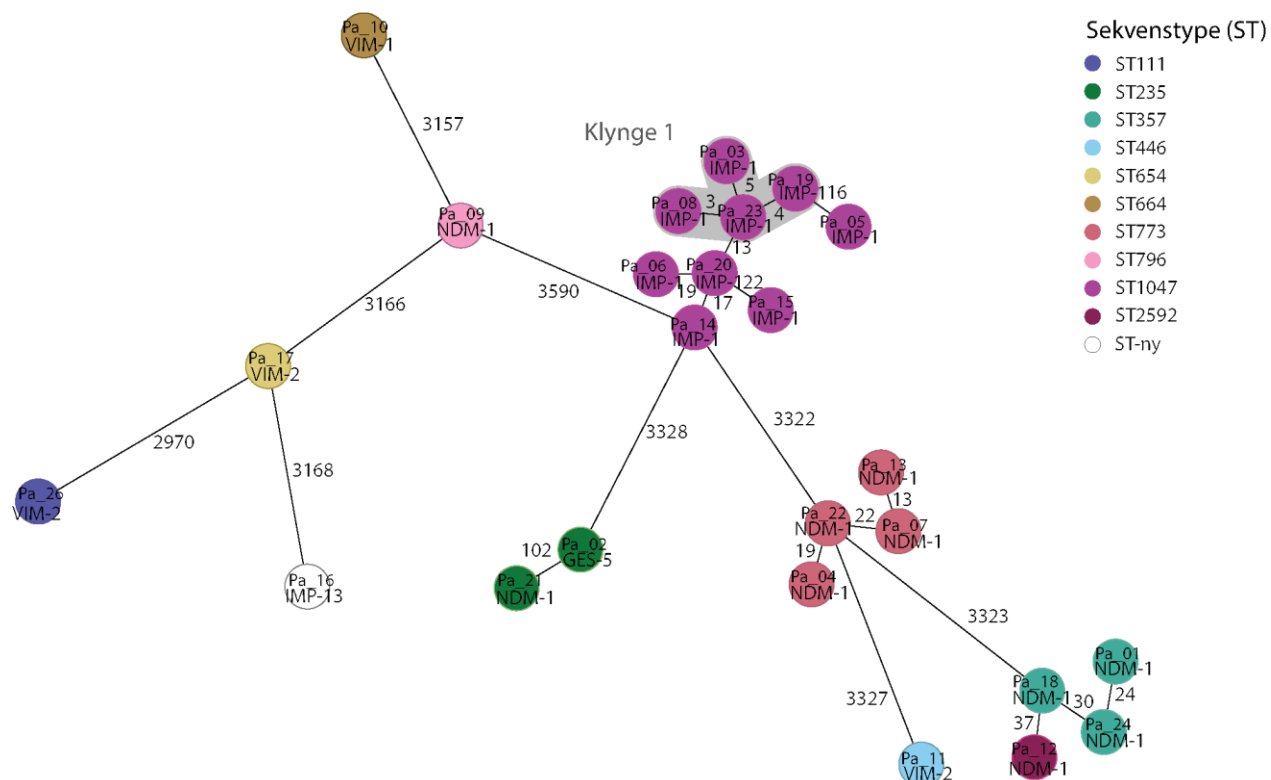
Figur 16. Antall personer med påvist karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. i Norge 2004-2024.

Helgenomsekvensering viste at 25 av isolatene var *Pseudomonas aeruginosa*, mens ett var *Pseudomonas paraeruginosa* (ST1978; VIM-28), videre kodet ett av isolatene for to karbapenemaser (ST773; NDM-1 og VIM-2). Det ble påvist 11 ulike ST av *P. aeruginosa* hvorav en ny. Den dominerende klonen var ST1047-IMP-1 (n=9) (**Figur 17**). Den mest prevalente karbapenemasevarianten var NDM-1 som ble påvist i ti ulike isolater med fem forskjellige sekvenstyper. Som tidligere kunne ST1047 og ST773 i hovedsak knyttes til import fra Ukraina. Andre kjente globale kloner inkluderte høy-risiko klonene ST111 (n=1), ST235 (n=2), ST357 (n=3) og ST654 (n=1) (33).



Figur 17: Fordeling av ST og karbapenemasevarianter blant karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp. (n=26) isolert i Norge i 2024.

Genetisk slektskapsanalyse av *P. aeruginosa* isolatene (**Figur 18**) viste en klynge med nært beslektede ST1047-isolater (4-5 allelforskjeller). For det første av isolatene i klyngen var importstatus ukjent. De neste ble isolert henholdsvis 1, 6 og 8 måneder senere og ved et annet sykehus. Disse tre var assosiert med import fra Ukraina. Ut fra epidemiologiske data må man anta at isolatene ikke er koblet til smittespredning i Norge.



Figur 18. Minimum spanning tre av karbapenemase-produkerende *P. aeruginosa* isolert i Norge i 2024 ($n=25$). Treet er basert på 3867 kjernegenom alleler (cgMLST) og lagd ved bruk av SeqSphere+ programvare og med *P. aeruginosa* PAO1 som referansestamme. Hver sirkel tilsvarer ett isolat, med karbapenemasevariant indikert og med fargekode etter sekvenstype (MLST) som vist. Antall allel forskjeller mellom isolatene er markert. Klynge 1 med nært beslektede isolater (≤ 12 allel forskjeller) er uthevet i grått.

En stor andel av isolatene var resistent mot meropenem (100%) og imipinem (96%) og de fleste andre pseudomonasmidler (**Tabell 3**). Andelen resistens mot aztreonam, cefiderocol og amikacin var noe høyere enn rapportert samlet for perioden (2006-2022; (34)). Blant isolatene kategorisert som cefiderocol resistent, hadde 4 av 6 en sonediameter i ATU området (20-21 mm), og her tolket som resistent ($R < 22$ mm). Det ble ikke observert resistens mot kolistin.

Tabell 3. Andel (%) resistens blant karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp. (n=26) i 2024¹

Antibiotikum	Resistente isolater (%)
Meropenem	100 %
Meropenem/vaborbaktam	92 %
Imipenem	96 %
Imipenem/relebaktam	100 %
Aztreonam	46 %
Ceftazidim	96 %
Ceftazidim/avibaktam	96 %
Cefepim	96 %
Ceftolozan/tazobaktam	100 %
Piperacillin/tazobaktam	96 %
Cefiderocol	23 %
Amikacin	81 %
Tobramycin	96 %
Ciprofloxacin	96 %
Kolistin	0 %

¹Kategorisering etter NordicAST brytningspunkttabell v. 15. Følsomhetstesting utført med buljongfortynning med unntak av cefiderocol (disk diffusjon). Resultater i område for teknisk usikkerhet (ATU) for cefiderocol tolket konservativt som resistent.

Karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* spp.

I 2024 ble det påvist 39 pasienter med karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* spp. mot 31 pasienter i 2023 (**Figur 16**). Trettitre (85 %) av tilfellene var assosiert med import fra 13 forskjellige land. Andelen import i 2023 var 94 %. Blant import tilfellene falt andelen koblet til import fra Ukraina fra 55 % i 2023 til 36 % i 2024. 30 % av import tilfellene var koblet til import fra Thailand. For tre pasienter forelå det ikke mistanke om import og for tre pasienter var mistanke om import uavklart.

Hos fire pasienter ble det påvist to forskjellige karbapenemaseproduserende isolater slik at det i 2024 ble påvist 43 isolater. Ett isolat ble påvist i blodkultur. Tjueseks (60 %) av isolatene var oppgitt til å være screeningisolater inkludert 11 fra rektalscreening og 15 fra andre prøvematerialer.

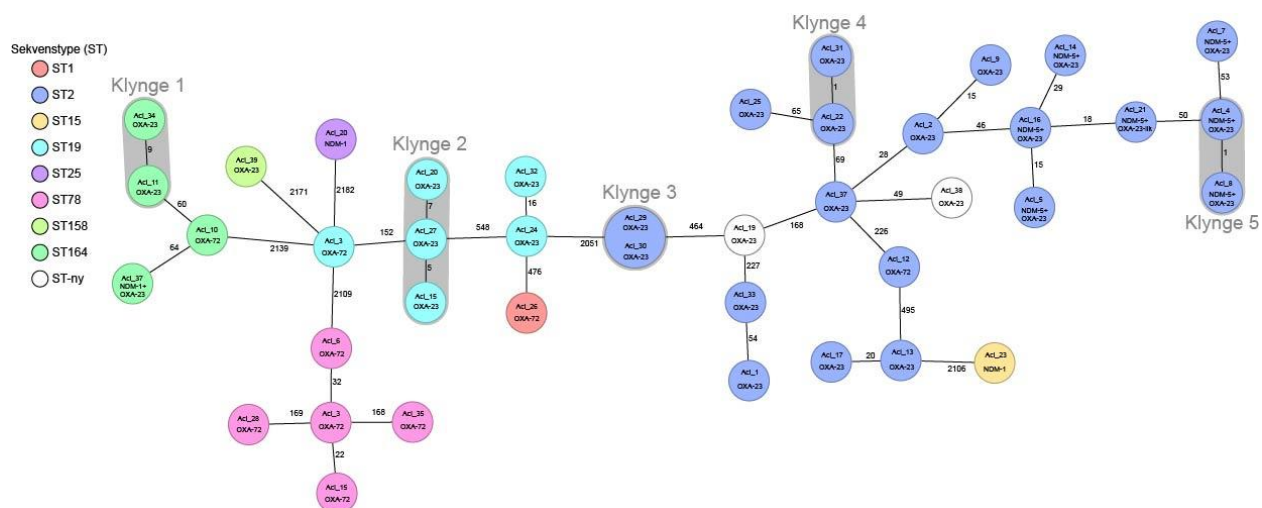
Helgenomsekvensering viste at 41 isolater var *Acinetobacter baumannii*, mens ett isolat var *Acinetobacter seifertii* og ett isolat *Acinetobacter johnsonii*. Som tidligere år var *A. baumannii* ST2 (n=20) den dominerende klonen etterfulgt av ST19 (n=6), ST78 (n=5) og ST164 (n=4) (**Tabell 4**). Alle disse er kjente globale høy-risiko kloner (35-37). OXA-23 var den dominerende karbapenemasevarianten påvist hos totalt 30 isolater hvorav i kombinasjon med NDM-1/-5 hos åtte isolater (**Tabell 4**). OXA-72 ble påvist hos ti isolater og NDM-1 hos tre isolater.

Tabell 4. Species/ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist blant *Acinetobacter* spp. (n=43) i 2024

<i>A. baumannii</i> ST	Karbapenemasevariant
ST2 (n=20)	OXA-23 (n=12), NDM-5+OXA-23 (n=6), NDM-5+OXA-23-lik (n=1), OXA-72 (n=1)
ST19 (n=6)	OXA-23 (n=5), OXA-72 (n=1)
ST78 (n=5)	OXA-72 (n=5)
ST164 (n=4)	OXA-23 (n=2), NDM-1+OXA-23 (n=1), OXA-72 (n=1)
ST1 (n=1)	OXA-72 (n=1)
ST15 (n=1)	NDM-1 (n=1)
ST158 (n=1)	OXA-23 (n=1)
ST29 (n=1)	NDM-1 (n=1)
ST-ny (n=2)	OXA-23 (n=2)
<i>A. seifertii</i> (n=1) ¹	OXA-72 (n=1)
<i>A. johnsonii</i> (n=1) ¹	NDM-1 (n=1)

¹ MLST ikke etablert.

Genetisk slektskapsanalyse av *A. baumannii* isolatene viste fem klynger av nært beslektede isolater (≤ 9 allel forskjeller) (**Figur 19**). Tre av klyngene (klynge 1, 2 og 5) bestod utelukkende av isolater med assosiasjon til import; klynge 1: to ST164-OXA-23 isolater påvist ved to forskjellige laboratorier og assosiert med import fra Thailand, klynge 2: tre ST19-OXA-23 isolater påvist ved to laboratorier assosiert med import fra Ukraina, klynge 5: to ST2-NDM-5+OXA-23 isolater påvist ved to laboratorier assosiert med import fra Thailand. For disse klyngene anses det at isolatene er ervervet utenfor Norge og ikke koblet til smittespredning i Norge. Klynge 3 bestod av to ST2-OXA-23 isolater med samme prøvedato og fra samme laboratorium. For begge isolatene mangler det informasjon om import og mulig epidemiologisk kobling. Klynge 4 bestod av to ST2-OXA-23 isolater fra samme laboratorium påvist med 117 dagers mellomrom. Første isolat var assosiert med import fra Hellas og epidemiologisk undersøkelse bekreftet smittespredning i Norge.



Figur 19. Minimum spanning nettverk av karbapenemaseproduserende *A. baumannii* isolert i Norge i 2024 basert på 2390 kjernegenom alleler med bruk av SeqSphere software og *A. baumannii* ACICU som referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST. Karbapenemasevariant er angitt i sirkel. Størrelse på sirkel angir antall isolater. Antall allelforskjeller angitt mellom isolatene. Klynger av isolater med ≤ 9 allelforskjeller er uthevet med grå markering og klynge nummer angitt.

Alle isolatene var resistent mot meropenem og imipenem og resistens mot andre antibiotika var utbredt (**Tabell 5**). Den høye andelen resistens mot aminoglykosider kan forklares av at 51 % av isolatene var positiv for 16S rRNA methylasegenet *armA* spesielt assosiert med ST2 og ST78. De to ST2-OXA-23 isolatene i klynge 4 var pan-resistente inkludert resistens mot karbapenemer, ciprofloxacin, aminoglykosider og kolistin. Isolatene var også resistent mot blant annet ampicillin-sulbaktam og minocyclin. Isolatene testet I basert på CLSI brytningspunkter og R basert på tentative EUCAST brytningspunkter mot sulbaktam-dulobaktam som er en ny β -laktam- β -laktamase inhibitor kombinasjon godkjent i USA. Sulbaktam-durlobaktam er utviklet spesielt for OXA-karbapenemaseproduserende *A. baumannii* (38).

Tabell 5. Andel (%) resistens blant karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* spp. (n=43) i 2024

Antibiotikum	Resistente isolater (%)
Meropenem	100 %
Imipenem	100 %
Ciprofloxacin	98 %
Amikacin	84 %
Gentamicin	74 %
Tobramycin	65 %
Trimetoprim-sulfametoksazol	77 %
Kolistin	5 %

Konklusjon: Forekomsten av karbapenemaseproduserende gram-negative fortsetter å øke i Norge selv om økningen har vært mindre mellom 2023 og 2024 (11 %) enn mellom 2022 og 2023 (48 %). Dette utgjør en økning i insidens fra 3,7 i 2022 til 5,9 i 2024 per 100 000 personer/år. Selv om de fleste tilfeller er assosiert med import (72 %) i 2024 gikk denne andelen ned fra 2023 (80 %).

Helgenomsekvensering viser en videre økende grad av diversitet i genetisk bakgrunn av isolatene og karbapenemasegener, men en dominans av kjente globale høy-risiko kloner assosiert med stort potensiale for videre spredning. Slektskapsanalysering viser klynger av beslektede isolater og tilfeller av videre smittespredning innad i Norge. Videre er det bekymringsfullt at man observerer forskjeller i andelen assosiert med import og screening mellom *E. coli* kloner som kan indikere spredning utenfor sykehus.

Den høye graden resistens mot nye midler inkludert β -laktam- β -laktamase inhibitor kombinasjoner og cefiderocol i tillegg til ko-resistens mot andre antibiotika klasser illustrerer store behandlingsutfordringene ved infeksjoner med med karbapenemaseproduserende gram-negative.

Overførbar kolistinresistens hos gram-negative bakterier

Kolistin kan være ett alternativ i behandling av infeksjoner med karbapenemresistente/ karbapenemaseproduserende gram-negative og angitt som ett reservemiddel i AFAs anbefalte resistenspaneler. Følsomhetstesting for kolistin utføres derfor ikke rutinemessig. Buljongfortynning er eneste anbefalte metode (39) og er ikke etablert i mange laboratorier. Overvåkning av kolistinresistens og overførbare mekanismer er derfor ufullstendig i Norge. K-res utfører rutinemessig buljongfortynning med kolistin på innsendte isolater med mistanke om karbapenemaseproduksjon, innsendte kolistinresistente isolater og etter spesifikt ønske om følsomhetstesting for kolistin.

Alle kolistinresistente isolater blir helgenomsekvensert og undersøkt for overførbare kolistinresistensgener (*mcr*-gener). Andre isolater som blir helgenomsekvensert uavhengig av kolistinresistens blir også undersøkt for overførbare kolistinresistensgener.

I 2024 ble det påvist ett *E. hormaechei* ST419 isolat med *mcr*-9.1 (**Tabell 6**). Isolattet var assosiert med import og ble påvist via sekvensering av karbapenemaseproduserende isolater (VIM-1 positivt). Isolattet var fenotypisk følsom for kolistin (MIC 0,5 mg/L). Det er kjent at *mcr*-9-varianter ikke medfører fenotypisk kolistinresistens (40).

Tabell 6. Isolater med påvist overførbart kolistinresistensgen (*mcr*) i 2016-2024

År	Species	ST	<i>mcr</i> -gen	Colistin MIC (mg/L)	Karbapenemasevariant
2024	<i>E. hormaechei</i>	ST419	<i>mcr</i> -9.1	0,5	VIM-1
2023	<i>E. hormaechei</i>	ST-ukjent	<i>mcr</i> -9.1	0,5	OXA-48
	<i>K. quasipneumoniae</i>	ST622	<i>mcr</i> -1.2	8	OXA-48
	<i>E. coli</i>	ST10	<i>mcr</i> -1*	0,5	OXA-181
2022	<i>S. typhimurium</i>	ST34	<i>mcr</i> -3.1	4	Negativ
	<i>E. hormaechei</i>	ST306	<i>mcr</i> -9.1	0,5	Negativ
	<i>C. freundii</i>	ST18	<i>mcr</i> -9.1	0,5	OXA-232
	<i>E. asburiae</i>	ST484	<i>mcr</i> -9.1	0,5	NDM-1
	<i>C. freundii</i>	ST18	<i>mcr</i> -9.1	0,5	KPC-2
2020	<i>K. pneumoniae</i>	ST252	<i>mcr</i> -9.1	1	NDM-5
	<i>E. hormaechei</i>	ST93	<i>mcr</i> -9.1	1	NDM-5
2019	<i>E. hormaechei</i>	ST264	<i>mcr</i> -9.1	1	VIM-1
	<i>E. cloacae</i>	ST462	<i>mcr</i> -9.1	0,5	NDM-1
	<i>E. hormaechei</i>	ST121	<i>mcr</i> -9.2	1	VIM-1
2018	<i>E. hormaechei</i>	ST98	<i>mcr</i> -9.1	0,5	VIM-1
2017	<i>C. sedlakii</i>	ST685	<i>mcr</i> -9.1	0,5	NDM-1
2016	<i>E. hormaechei</i>	ST200	<i>mcr</i> -4.3	0,5	VIM-1

* ikke fullstendig dekning og identitet med referansegen.

Konklusjon: Forekomsten av overførbar kolistinresistens er sjelden i Norge, men undersøkelse av kolistinfølsomhet og overvåkingen av overførbar kolistinresistens er i hovedsak koblet til analysering av selekterte multiresistente isolater. De fleste påviste tilfeller av *mcr* gener er via

undersøkelse av karbapenemaseproduserende *Enterobacterales*. De fleste påviste *mcr*-varianter (f.eks. *mcr*-9) er ikke assosiert med fenotypisk kolistinresistens.

Referanser

1. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis. 2006;42 Suppl 1:S25-34.
2. Hegstad K, Samuelsen Ø, Hegstad J, Sundsfjord A, Molecular methods for detection of antibacterial resistance genes: rationale and applications. In: Amsterdam D, editor. Antibiotics in laboratory medicine. 6th ed: Wolters Kluwer; 2015. p. 408-49.
3. Xavier BB, Coppens J, De Koster S, Rajakani SG, Van Goethem S, Mzougui S, et al. Novel vancomycin resistance gene cluster in *Enterococcus faecium* ST1486, Belgium, June 2021. Euro Surveill. 2021;26(36).
4. European Centre for Disease Control and Prevention and World Health Organization Regional Office for Europe. Antimicrobial resistance surveillance in Europe - 2020 data. Stockholm: ECDC. 2022.
5. CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2019.
6. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Surveillance atlas of infectious diseases. 2023. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
7. Pöntinen AK, Top J, Arredondo-Alonso S, Tonkin-Hill G, Freitas AR, Novais C, et al. Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era. Nat Commun. 2021;12(1):1523.
8. Wagenvoort JH, De Brauwier EI, Penders RJ, Willems RJ, Top J, Bonten MJ. Environmental survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. J Hosp Infect. 2011;77(3):282-3.
9. Gorrie CL, Da Silva AG, Ingle DJ, Higgs C, Seemann T, Stinear TP, et al. Key parameters for genomics-based real-time detection and tracking of multidrug-resistant bacteria: a systematic analysis. Lancet Microbe. 2021;2(11):e575-e83.
10. Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. Drug Resist Updates. 2018;40:25-39.
11. Sadowy E. Linezolid resistance genes and genetic elements enhancing their dissemination in enterococci and streptococci. Plasmid. 2018;99:89-98.
12. Brenciani A, Fioriti S, Morroni G, Cucco L, Morelli A, Pezzotti G, et al. Detection in Italy of a porcine *Enterococcus faecium* isolate carrying the novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene *poxA*. J Antimicrob Chemother. 2019;74(3):817-8.
13. McGregor JC, Hartung DM, Allen GP, Taplitz RA, Traver R, Tong T, Bearden DT. Risk factors associated with linezolid-nonsusceptible enterococcal infections. Am J Infect Control. 2012;40(9):886-7.
14. Beukers AG, Hasman H, Hegstad K, van Hal SJ. Recommendations to address the difficulties encountered when determining linezolid resistance from whole-genome sequencing data. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(8).
15. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(10):3334-6.
16. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2023. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2024. 2024.
17. Pai MP, Rodvold KA, Schreckenberger PC, Gonzales RD, Petrolatti JM, Quinn JP. Risk factors associated with the development of infection with linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis. 2002;35(10):1269-72.
18. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024;404(10459):1199-226.
19. Linkevicius M, Bonnin RA, Alm E, Svartström O, Apfalter P, Hartl R, et al. Rapid cross-border emergence of NDM-5-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area, 2012 to June 2022. Euro Surveill. 2023;28(19).
20. Kohlenberg A, Svartström O, Apfalter P, Hartl R, Bogaerts P, Huang TD, et al. Emergence of *Escherichia coli* ST131 carrying carbapenemase genes, European Union/European Economic Area, August 2012 to May 2024. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2024;29(47).
21. European Centre for Disease Control and Prevention. OXA-244-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area and the UK since 2013, first update. ECDC, Stockholm. 2021.
22. Manges AR, Geum HM, Guo A, Edens TJ, Fibke CD, Pitout JDD. Global Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) Lineages. Clin Microbiol Rev. 2019;32(3).
23. Jousset AB, Bouabdallah L, Birer A, Rosinski-Chupin I, Mariet JF, Oueslati S, et al. Population analysis of *Escherichia coli* sequence type 361 and reduced cefiderocol susceptibility, France. Emerg Infect Diseases. 2023;29(9):1877-81.

24. European Centre for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, third update. ECDC: Stockholm; 2025. 2025.
25. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(6):344-59.
26. Rodrigues C, Desai S, Passet V, Gajjar D, Brisse S. Genomic evolution of the globally disseminated multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal group 147. *Microb Genom*. 2022;8(1).
27. Lam MMC, Holt KE, Wyres KL. Comment on: MDR carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* of the hypervirulence-associated ST23 clone in Poland, 2009-19. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(4):1132-4.
28. Nasjonalt senter for påvisning av antibiotikaresistens og Folkehelseinstituttet. Risikovurdering av hypervirulente *Klebsiella pneumoniae* i Norge. 2024. <https://www.unn.no/fag-og-forskning/k-res/nyheter/risikovurdering-av-hypervirulente-klebsiella-pneumoniae-i-norge/>
29. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(5):295-306.
30. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34(1).
31. Bush K. Past, present, and future perspectives on aztreonam and avibactam. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2025:1-14.
32. Karakonstantis S, Rousaki M, Vassilopoulou L, Kritsotakis EI. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(2):178-88.
33. Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Bešli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(4):469-80.
34. Haldorsen BC, Samuelsen Ø, Janice J, Sare M, Molvik M, Sundsfjord A, et al. Import of global high-risk clones is the primary driver of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Norway. *J Med Microbiol*. 2025;74(1).
35. Castanheira M, Mendes RE, Gales AC. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Clin Infect Dis*. 2023;76(Suppl 2):S166-S78.
36. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom*. 2019;5(10).
37. Liu H, Moran RA, Doughty EL, Hua X, Snaith AE, Zhang L, et al. Longitudinal genomics reveals carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* population changes with emergence of highly resistant ST164 clone. *Nat Commun*. 2024;15(1):9483.
38. Papp-Wallace KM, McLeod SM, Miller AA. Durlabactam, a broad-spectrum serine β -lactamase inhibitor, restores sulbactam activity against *Acinetobacter* species. *Clin Infect Diseases*. 2023;76(Suppl 2):S194-s201.
39. Matuschek E, Ahman J, Webster C, Kahlmeter G. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(8):865-70.
40. Tyson GH, Li C, Hsu CH, Ayers S, Borenstein S, Mukherjee S, et al. The *mcr-9* gene of *Salmonella* and *Escherichia coli* is not associated with colistin resistance in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(8).