

Forekomst og molekylære genetiske analyser av bakterier med spesielle resistensmønstre i Norge 2019 – rapport fra nasjonalt referanselaboratorium

- Vankomycinresistente enterokokker
 - Linezolidresistente enterokokker
- Karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier
- Overførbar kolistinresistens hos Gram-negative bakterier

Kristin Hegstad¹, Ørjan Samuelsen¹, Jessin Janice¹, Petter Elstrøm², Oliver Kacelnik² og Arnfinn Sundsfjord¹

¹Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res), Universitetssykehuset Nord-Norge

²Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Folkehelseinstituttet

 **NASJONAL KOMPETANSETJENESTE**
for påvisning av antibiotikaresistens



Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
Summary.....	3
Bakgrunn	4
Vankomycinresistente enterokokker	4
Linezolidresistente enterokokker	7
Karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier	10
Enterobacterales.....	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
<i>Acinetobacter</i>	15
Overførbar kolistinresistens hos Gram-negative bakterier.....	16
Referanser.....	16

Sammendrag

Forekomsten av **vankomycinresistente enterokokker** (VRE) i Norge var på vel 200 isolater i 2019, og K-res presenterer i denne rapporten data for 90 av disse. Majoriteten av VRE var *Enterococcus faecium* med *vanB* genotype. Disse var i stor grad knyttet til utbrudd. Det ble også registrert et mindre utbrudd og klustre med *vanA E. faecium*. Alle VRE *E. faecium* tilhørte utbredte sykehusadapterte kloner som har vært rapportert i mange land.

Forekomsten av **linezolidresistente enterokokker** (LRE) i Norge var lav. *Enterococcus faecalis* med overførbart resistens (*optrA*) var den dominerende LRE-typen. Det foreligger ikke mistanke om innenlands spredning av LRE.

Forekomsten av karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier er økende i Norge. Antall tilfeller av **karbapenemaseproduserende Enterobacterales** økte fra 54 tilfeller i 2018 til 75 tilfeller i 2019. En gradvis økning observeres også for **karbapenemaseproduserende Acinetobacter og Pseudomonas**. Genetiske slektskapsanalyser gir mistanke om mindre ansamlinger av nært beslektede stammer, men ingen holdepunkter for utbredt interregional spredning. Generelt så er forekomsten assosiert med en relativt stor diversitet av kloner og karbapenemasegener, men karbapenemaseproduserende *Escherichia coli* økte markant fra 2018 til 2019 i forhold til andre *Enterobacterales*. Blant karbapenemasegener var økningen størst av NDM-varianter. For *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* og *Acinetobacter baumannii* observeres det noen mer utbredte kloner assosiert med spesifikke karbapenemasegener. Dette er kjente globalt utbredte kloner.

Overførbart kolistinresistens ble påvist hos en karbapenemaseproduserende *Enterobacter* spp. stamme i 2019. Dette er sannsynligvis den første påviste kliniske stammen med overførbart kolistinresistens i Norge.

På grunn av korona situasjonen har det ikke vært mulig å innhente og kvalitetssikre epidemiologiske data med MSIS.

Summary

In 2019, the number of identified **vancomycin resistant enterococci** (VRE) in Norway was around 200 isolates. In this report, we present data for 90 isolates. The majority of VRE were *Enterococcus faecium* with *vanB*. These were mainly associated to outbreaks. Smaller outbreaks and clusters with *vanA* *E. faecium* were also registered. All VRE *E. faecium* belongs to dispersed hospital adapted clones identified in several other countries.

The prevalence of **linezolid resistant enterococci** (LRE) in Norway is low. *Enterococcus faecalis* with transferable resistance (*optrA*) was the dominant LRE-variant. There is no evidence of internal spread of LRE in Norway

The number of **carbapenemase-producing Gram-negative** bacteria is increasing in Norway. The number of patients identified with carbapenemase-producing *Enterobacterales* increased from 54 in 2018 to 75 in 2019. A gradual, but smaller increase was observed for *Acinetobacter* and *Pseudomonas*. Phylogenetic analysis shows small clusters of closely related strains, but there is no clear evidence for interregional spread. In general, the spread is associated with a relatively high diversity of clones and carbapenemase genes. A marked increase in carbapenemase-producing *Escherichia coli* between 2018-2019 was observed compared to other *Enterobacterales*. Among the different carbapenemase genes the increase was highest for NDM-variants. For *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, globally disseminated clones associated with specific carbapenemase genes were observed.

Plasmid-mediated colistin-resistance was identified in one carbapenemase-producing *Enterobacter* spp. in 2019. This is to our knowledge the first clinical strain with plasmid-mediated colistin-resistance in Norway.

Due to the Covid-19 situation, verification of epidemiological data with the Norwegian surveillance system for communicable diseases has not been possible.

Bakgrunn

Smittebærertilstand eller infeksjoner med VRE, LRE, karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier (*Enterobacterales*, *Pseudomonas* og *Acinetobacter*) og Gram-negative bakterier med overførbart kolistinresistens er meldingspliktige sykdommer i MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer). Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) ved Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) har den nasjonale referansefunksjonen på dette området ¹. 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, karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier og Gram-negative bakterier med overførbart kolistinresistens i Norge for 2019.

Vankomycinresistente enterokokker

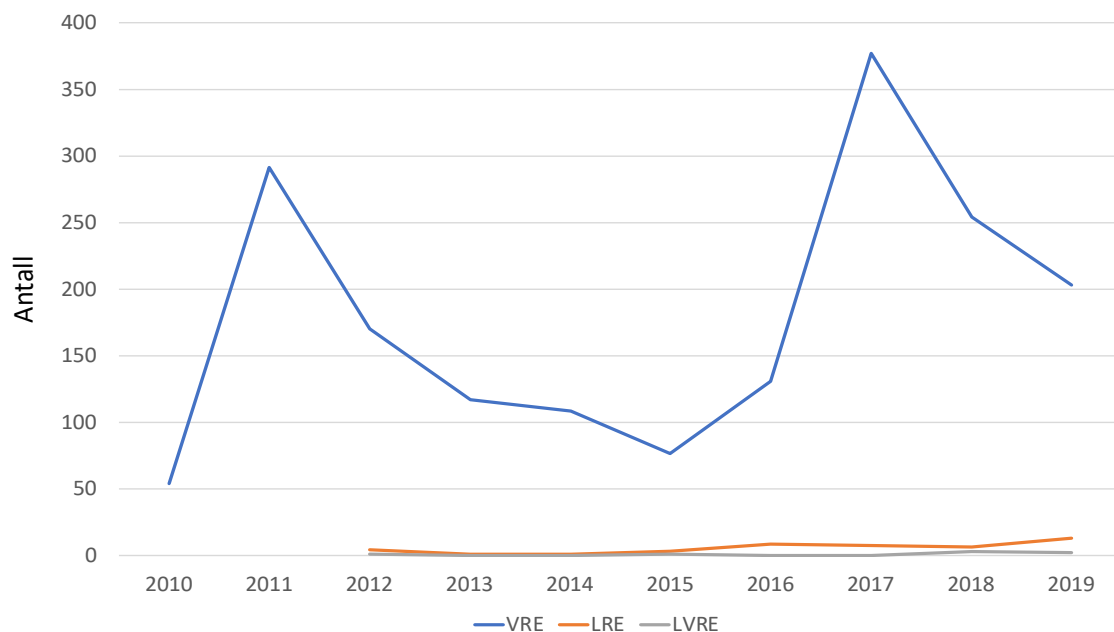
Enterokokker er den tredje vanligste forekommende bakterielle årsaken til sykehusinfeksjoner i Europa (1) og det femte mest vanlige bakteriegenus av blodkulturisolater i Norge (2). De har iboende resistens mot mange antimikrobielle midler og er raske til å erverve resistens mot nye klinisk viktige midler inkludert vankomycin (3).

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 (4). Per i dag kjenner vi til 9 ulike genklustre (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* og *vanN*) som kan gi vankomycinresistens hos enterokokker, hvorav *vanC* genklustre er iboende hos *Enterococcus casseliflavus* og *Enterococcus gallinarum*. De andre genklustrene er ervervede genklustre som man kan finne i *Enterococcus faecalis* og/eller *Enterococcus faecium* og noen ganger også i andre species. De ervervede genklustrene er i varierende grad assosiert med suksessfulle mobile genetiske elementer slik som plasmider og integrative konjugative elementer. Det mest vanlige ervervede genklusteret på verdensbasis er *vanA* og deretter *vanB* (5).

VRE er meldepliktige til MSIS. Ved K-res bekrefter vi resistensfenotypen ved funn av diskrepans mellom feno- og genotype med referansemetoden (mikrobuljongfortynning) og utfører genetisk karakterisering med PCR og helgenomsekvensering (HGS) på selekterte isolater for å avklare resistensmekanismer og overvåke slektskap mellom isolatene med tanke på regional/nasjonal smittespredning.

I Europa har man sett en bekymringsverdig økning i vankomycinresistente *E. faecium* de siste tre årene (6). I Norge har insidensen av VRE variert noe de siste 10 årene (Figur 1). I 2019 ble det registrert 202 VRE pluss 2 VRE som også var linezolidresistente (LVRE) i Norge (Figur 1). K-res har mottatt isolater og/eller HGS data på 90/204 (44%). Dette er derfor ikke en fullstendig oversikt over VRE-situasjonen i Norge, men vi kan se noen trender. For oversikt over fordeling av VRE inkludert LVRE på helseregioner og antall K-res har HGS data på se Tabell 1.

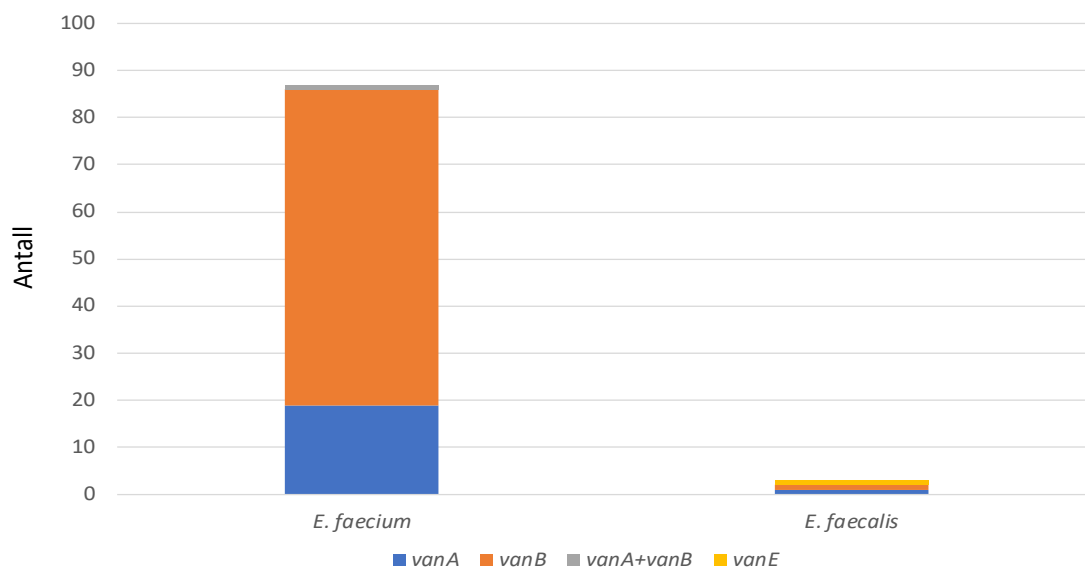
¹ UNN ved K-res er formelt oppnevnt som referanselaboratorium for følgende mikrober med spesielle resistensmønstre: vankomycinresistente enterokokker, linezolidresistente enterokokker, karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier og overførbart kolistinresistens hos Gram-negative bakterier



Figur 1. Antall vankomycinresistente (VRE), linezolidresistente (LRE) og både vankomycin- og linezolidresistente (LVRE) enterokokker i Norge 2010-2019. Kombinerte data fra MSIS.no og K-res.

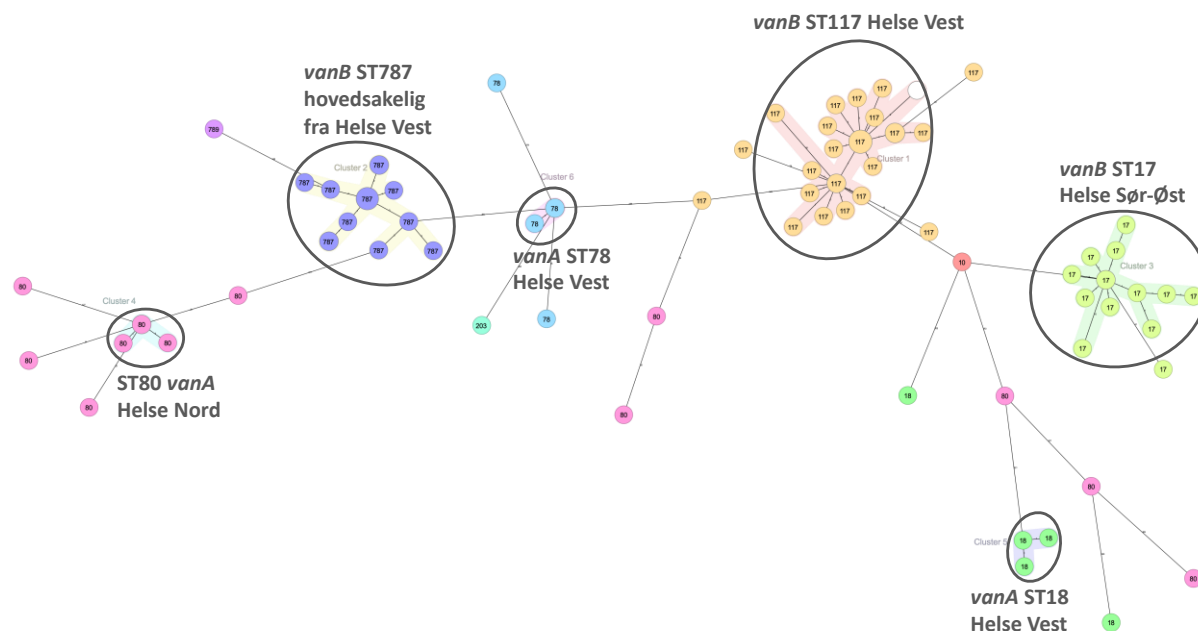
Tabell 1. Antall VRE+LVRE isolater i Norge for 2019 samt HGS data analysert på K-res fordelt på helseregioner

Helse region	Antall VRE + LVRE	Antall VRE +LVRE med HGS data analysert på K-res
Helse Sør-Øst	99	23
Helse Vest	95	61
Helse Midt	1	0
Helse Nord	8	6
Ukjent	1	0

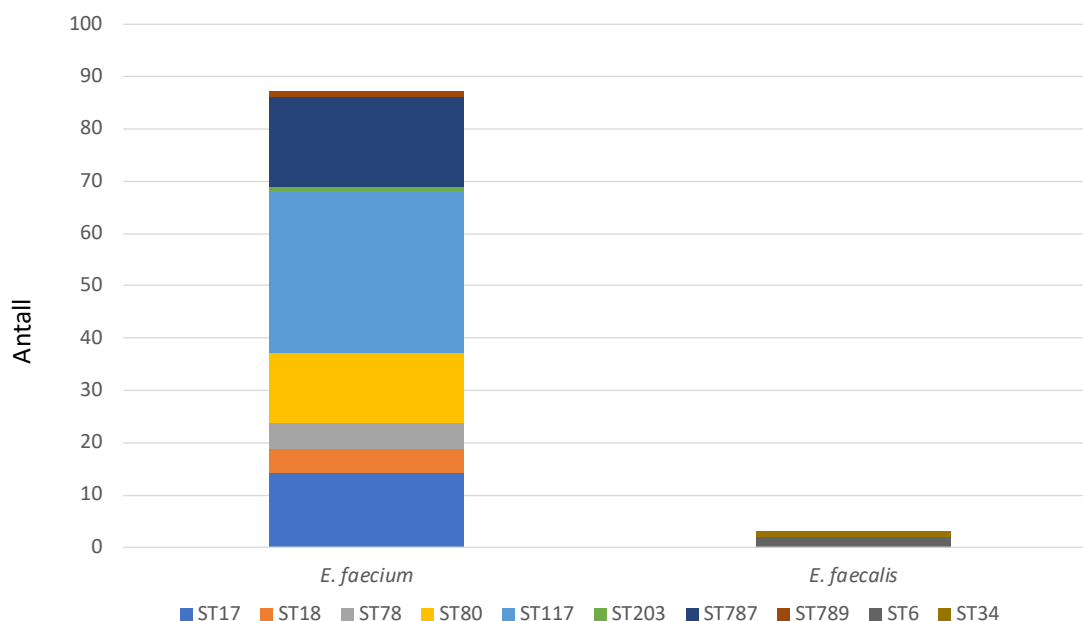


Figur 2. Fordeling av VRE på species og genotype av de 90 norske VRE isolatene som K-res har helgenomsekvensdata på.

Majoriteten av VRE fra 2019 i Norge er *E. faecium* som har *vanB* genotype ($n=67$), men vi finner også endel *E. faecium* med *vanA* ($n=19$). Av spesiell interesse kan det nevnes at man har funnet et enkelt *E. faecium* isolat med både *vanA* og *vanB* samt en *E. faecalis* med *vanE* (Figur 2). Også på verdensbasis er det i mye større grad funnet vankomycinresistente *E. faecium* enn *E. faecalis* (7,8), og man har i enkelte Europeiske land og Australia hatt større forekomst av *vanB* i perioder (5). For Norges vedkommende er *vanB E. faecium* i stor grad knyttet til utbrudd i Helse Vest og også i Helse Sør-Øst (Figur 3).



Figur 3. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allel profilen på de 87 norske VRE *faecium* 2019 isolatene med bruk av SeqSphere software og Aus0004 ST17 referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST type, og 6 ulike klustre som tyder på slektskap er sirklet inn.



Figur 4. Fordeling av VRE på species og ST type av de 90 norske VRE isolatene som K-res har helgenomsekvensdata på.

Vi har registrert 8 ulike sekvenstyper (ST) av *E. faecium* i 2019 som alle tilhører kjente sykehusadapterte kloner som man finner i mange land, og 2 ulike ST typer i *E. faecalis* hvorav ST6 ofte er knyttet til kliniske isolater og sykehus (Figur 4). De meste dominante ST typene i *E. faecium* er knyttet til utbrudd slik som ST117 og deretter ST787 med *vanB* som har dominert i Helse Vest, ST17 *vanB* som har dominert i Helse Sør-Øst og ST80 *vanA* som har dominert i Helse Nord. Man finner også to mindre klustre av ST18 og ST78 *vanA* i Helse Vest (Figur 3).

Konklusjon: Insidensen av VRE i Norge i 2019 var på 204 isolater, og K-res presenterer her data for 90 av disse. Majoriteten av VRE er *E. faecium* som har *vanB* genotype. Disse er i stor grad knyttet til utbrudd i Helse Vest og Helse Sør-Øst. Det ble også registrert et mindre utbrudd med *vanA* *E. faecium* i Helse Nord samt mindre klustre av *vanA* *E. faecium* i Helse Vest. Alle VRE *E. faecium* tilhører utbredte sykehusadapterte kloner som har vært rapportert i mange land.

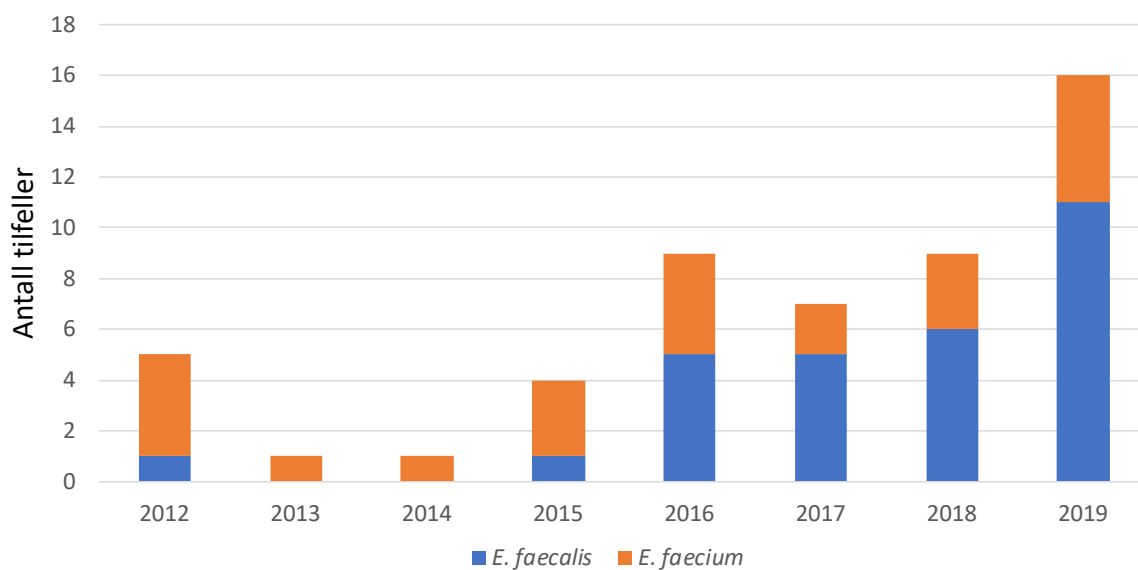
Linezolidresistente enterokokker

Linezolid anses for å være siste skanse i behandlingen av infeksjoner med multiresistente enterokokker, inkludert vankomycinresistente enterokokker. Forekomsten av linezolidresistente enterokokker (LRE) er fortsatt lav (<1%) på verdensbasis (9), men er økende i mange land (10,11).

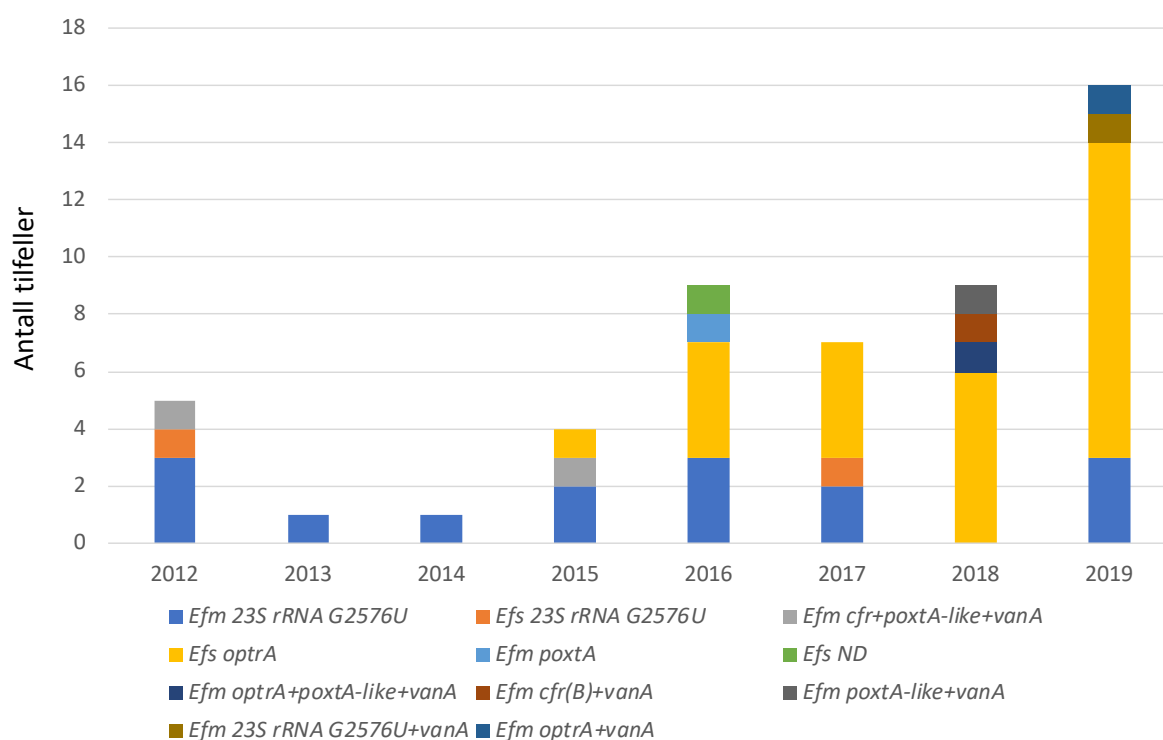
Linezolid binder seg til ribosomet og hemmer bakteriens proteinsyntese. Både mutasjonsbaserte endringer i ribosomalt RNA og ribosomale proteiner samt genprodukter som kjemisk modifierer (metylerer) ribosomet (*cfr*), kan endre ribosomet og hindre at linezolid binder seg. En annen type resistensmekanisme skyldes gener (*optrA* og *poxA*) som produserer proteiner som beskytter ribosomet mot binding av linezolid. Både *cfr*, *optrA* og *poxA* kan være lokalisert på mobile genetiske elementer (10,12,13).

LRE er meldepliktige til MSIS. Det nasjonale referanselaboratoriet for LRE (K-res) bekrefter resistensfenotypen med referansemetoden (mikrobuljongfortynning) og utfører genetisk karakterisering med PCR og helgenomsekvensering for å finne resistensmekanismer og overvåke slektskap mellom isolatene. Følsomhetstesting for linezolid utføres ikke rutinemessig ved laboratoriene. Oversikt over linezolidresistens vil derfor være ufullstendig på nåværende tidspunkt.

I 2019 ble det påvist 16 tilfeller av LRE i Norge. Dette er en økning på 7 tilfeller fra 2018 (Figur 5). Slektskapsanalyser av isolater med samme ST utført med to ulike metoder har vist at disse ikke er nært beslektede med hverandre. Trenden viser en økning i antall LRE-isolater per år samtidig med at speciesdistribusjonen har dreid fra *E. faecium* mot flere *E. faecalis*. Økning i *E. faecalis* LRE i Norge f.o.m. 2016 ($n=27$) skyldes i hovedsak *E. faecalis* med *optrA* (Figur 6; $n=25$).



Figur 5. Antall linezolidresistente *E. faecium* og *E. faecalis* i Norge 2012-2019. Oversikten inkluderer også LRE som er vankomycinresistente.



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

Mutasjonsbasert 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 (14). I 2019 ble det kun funnet fire isolater med mutasjonsbasert resistens. Resten av 2019-isolatene ($n=12$) skyldtes *optrA* (Figur 6). Ti av 2019-isolatene var fra infeksjoner,

hvorav ni hadde *optrA*. De resterende var bærerisolater. Fire isolater var assosierte med import, mens det foreligger manglende opplysninger om import for 10 isolater. Tre av *E. faecium*-isolatene ($n=5$) tilhørte samme sykehusassosierte sekvenstype (ST203). Alle *E. faecalis* isolatene funnet i 2019 ($n=11$) hadde *optrA*, men tilhørte 9 ulike ST hvorav ST16 ($n=3$) var vanligst (Tabell 2). Internasjonalt er *E. faecalis* ST16 også rapportert å være den mest prevalente ST assosiert med *optrA* (15).

Tabell 2. Species, resistensmekanisme og sekvenstype blant LRE isolater i Norge 2019

Species	Resistensmekanisme	ST
<i>E. faecalis</i> ($n=11$)	<i>optrA</i> ($n=6$)	ST16 ($n=3$); ST69 ($n=1$); ST192 ($n=1$); ST394 ($n=1$); ST476 ($n=1$); ST480 ($n=1$); ST585 ($n=1$); novel STs ($n=2$)
<i>E. faecium</i> ($n=5$)	23S rRNA G2576U mutasjon ($n=4$); <i>optrtA</i> ($n=1$)	ST80 ($n=2$); ST203 ($n=3$)

Konklusjon: Antall nye LRE tilfeller per år er stigende, men fortsatt lavt. Det har siden 2016 vært en dreining fra funn av *E. faecium* med mutasjonsbasert linezolidresistens til funn av LRE med overførbare resistensmekanismer dominert av *E. faecalis* med *optrA*. Slektskapsanalyser viser at dreiningen mot funn av LRE med overførbare resistensmekanismer ikke skyldes innenlands smittespredning. Majoriteten av LRE isolatene fra 2019 var fra infeksjoner.

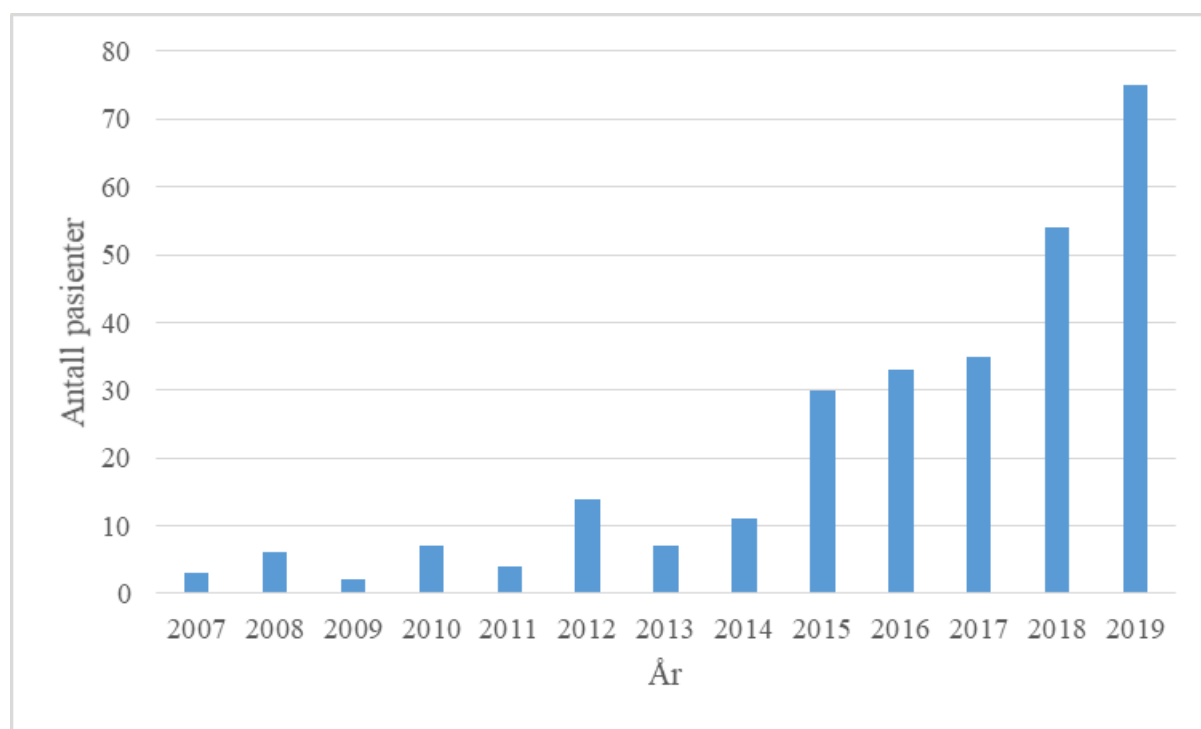
Karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier

Karbapenemresistens hos Gram-negative er en av de største bidragsyterne til sykdomsbyrden forårsaket av antibiotikaresistens og forekomsten er økende (16). En viktig årsak til dette er spredning av karbapenemasegener assosiert med mobile genetiske elementer som plasmider. Isolater med plasmid-medierte karbapenemasegener er ofte multiresistente og forårsaker infeksjoner med svært begrensede behandlingsmuligheter.

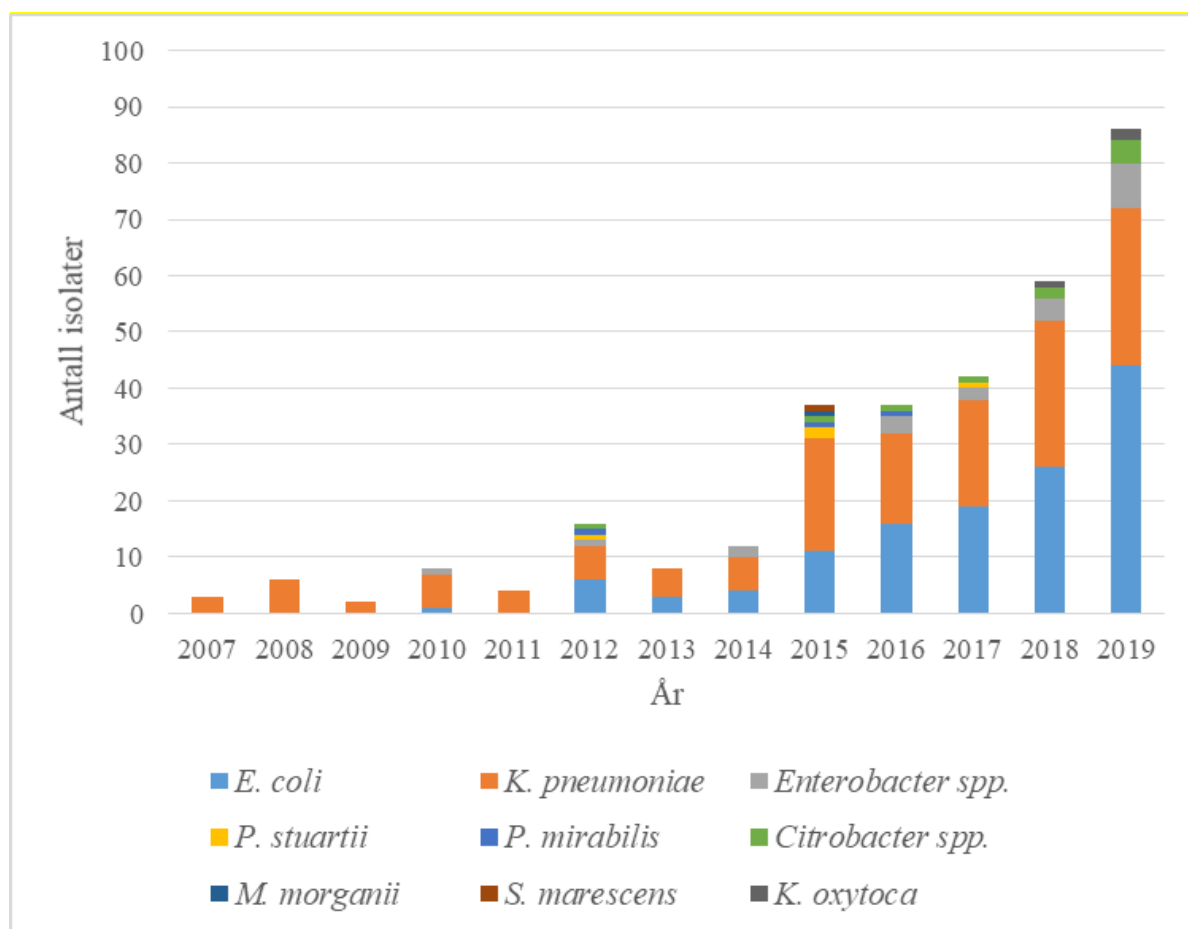
Enterobacterales

I 2019 ble det identifisert 75 pasienter med påvist karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE) (Figur 7). Dette er en økning fra 54 tilfeller i 2018.

Totalt ble det påvist 86 CPE-isolater. Hos seks pasienter ble det påvist mer enn ett CPE-isolat av forskjellige species/forskjellige karbapenemasegener eller samme species, men forskjellige sekvenstyper (ST). *Escherichia coli* (n=44) var den dominerende species etterfulgt av *Klebsiella pneumoniae* (n=28) (Figur 8). Økningen av antall *E. coli* er markant fra 2018 (n=26).



Figur 7. Antall tilfeller av CPE i Norge 2007-2019.



Figur 8. Antall CPE isolater fordelt på bakteriespecies i Norge 2007-2019.

I forhold til karbapenemasegener har det skjedd en markant økning av *bla*_{NDM}-positive isolater fra 14 i 2018 til 43 i 2019 (Figur 9). Antallet isolater med påvist *bla*_{OXA-48}-variant var stabilt sammenlignet med 2018. I 2019 ble det påvist 33 isolater med en *bla*_{OXA-48}-variant mot 35 i 2018. I tillegg ble det påvist to isolater med både *bla*_{NDM} og *bla*_{OXA-48}-variant samt ett isolat med både *bla*_{NDM} og *bla*_{IMP}. Fire og to isolater ble påvist med henholdsvis *bla*_{KPC} og *bla*_{VIM}. Ett isolat med *bla*_{IMI} ble påvist.

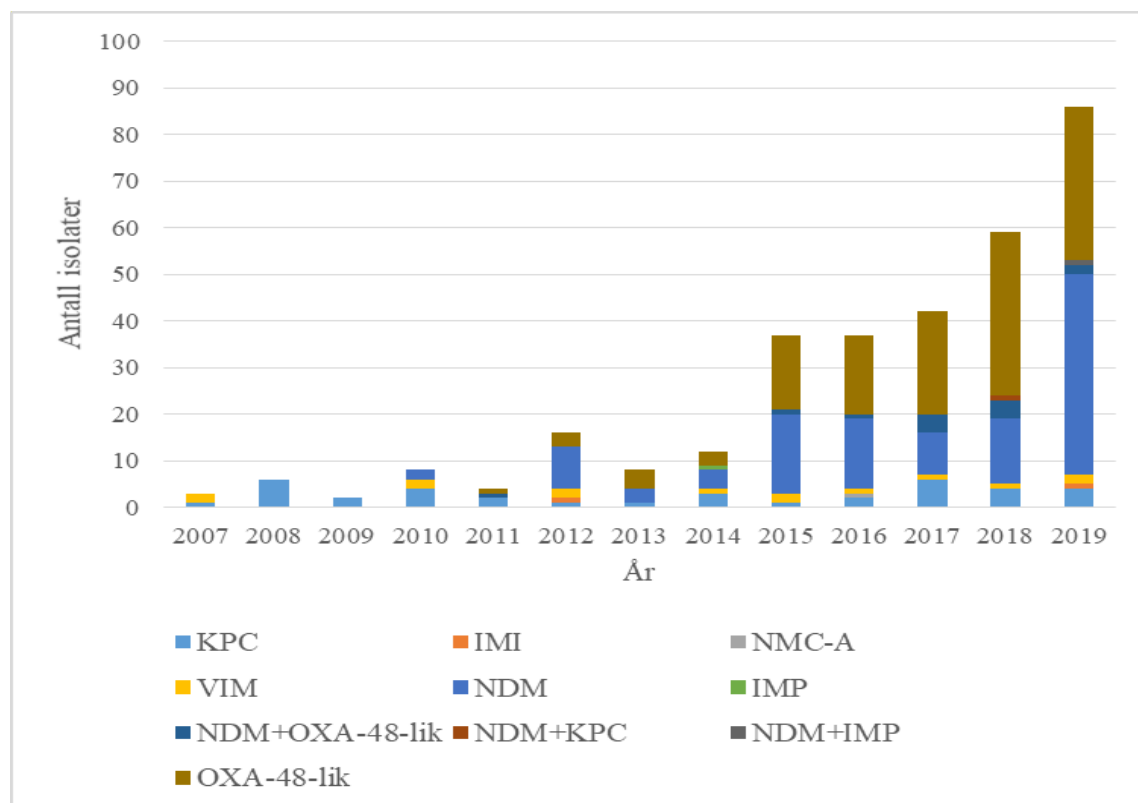
Generelt viste helgenomsekvensering en relativt stor genetisk diversitet i forhold til ST og karbapenemasegener, men tilfeller av genetisk nært beslektede isolater ble påvist (Figur 10-13 og Tabell 3).

E. coli isolatene fordelte seg på 17 forskjellige ST (Figur 10 og 11). Den dominerende kombinasjonen ST167 med NDM-5, ble påvist hos åtte pasienter. Disse isolatene ble påvist ved syv forskjellige laboratorier og i et tidsrom på ni måneder. Minst fire av isolatene var assosierte med import. Tre isolater hvor import status var ukjent viste nært genetisk slektskap (6-7 SNP forskjeller)(Figur 11). Isolatene ble påvist ved tre forskjellige laboratorier og i et tidsrom på ni måneder så den epidemiologiske koblingen er uklar.

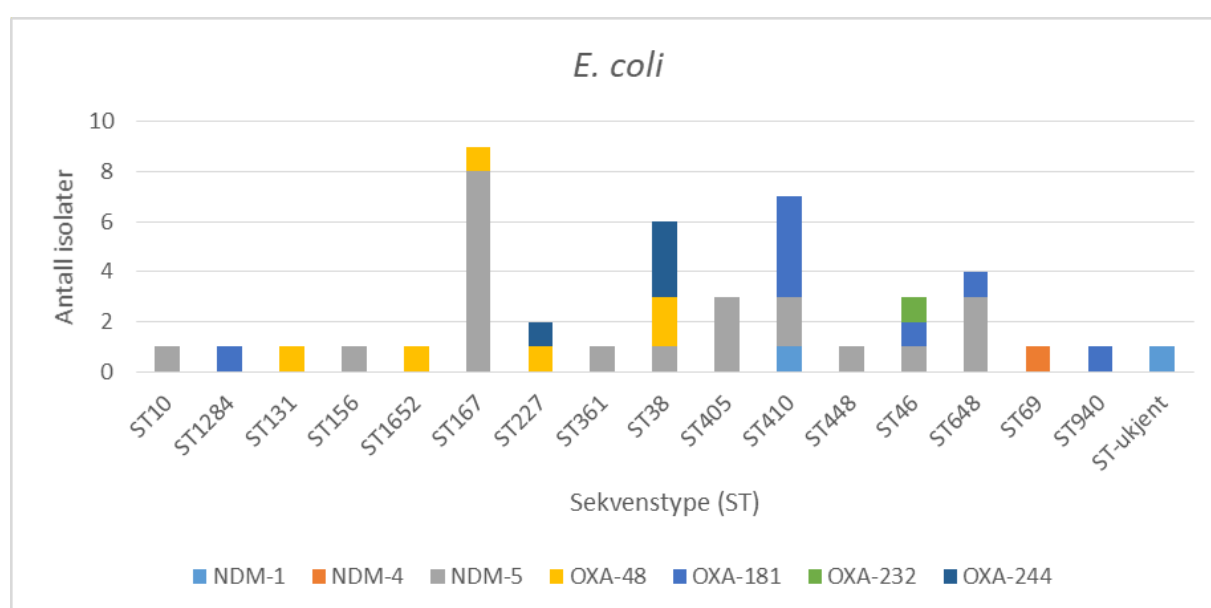
To andre klustre med genetisk nært beslektede isolater ble også identifisert. To ST648-NDM-5 isolater med fem SNP forskjeller ble påvist ved samme laboratorium med ni måneders mellomrom. To ST38-OXA-244 isolater med 10 SNP forskjeller ble påvist ved to forskjellige laboratorier med fire måneders mellomrom. For både ST648-NDM-5 og ST38-OXA-244 isolatene var import status rapportert som ukjent. Den epidemiologiske koblingen mellom isolatene er uklar med bakgrunn i den geografiske

spredningen og tidsperiode. ECDC publiserte en rapport i 2020 over økning av *E. coli* ST38-OXA-244 isolater i Europa (17).

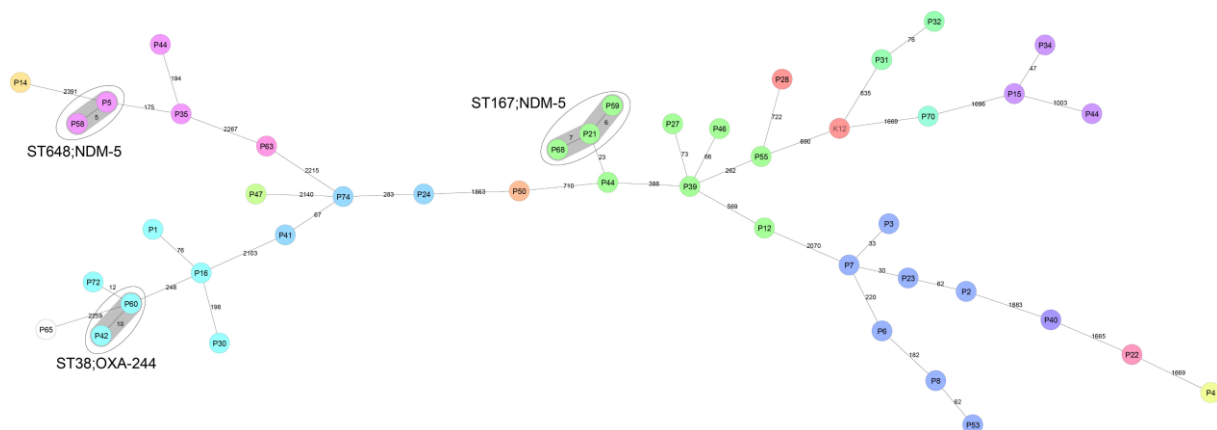
For de andre like ST-karbapenemasegen kombinasjonene påvist hos mer enn en pasient tyder epidemiologi og slektskapsanalyser på at det ikke er en klonal spredning. Flere av de påviste ST, inkludert ST38/131/167/405/410 og 648, er kjente globalt utbredte kloner av ekstraintestinale patogene *E. coli* (18).



Figur 9. Type karbapenemaser blant CPE isolater i Norge 2007-2019

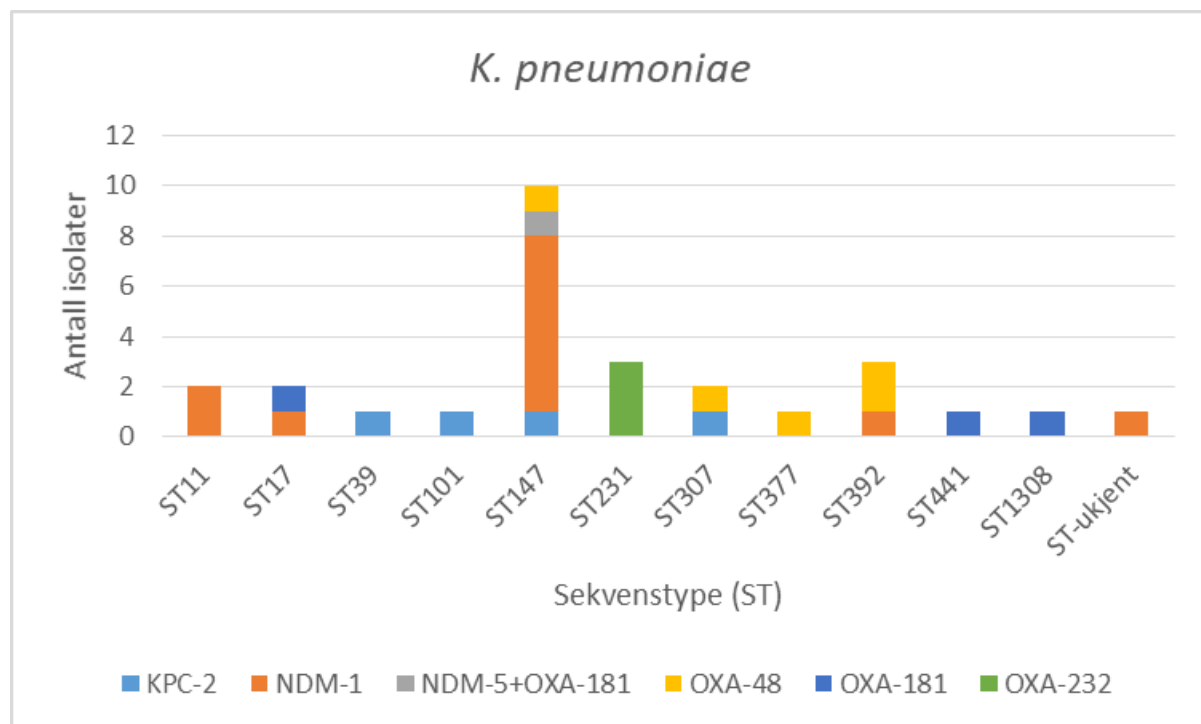


Figur 10. Fordeling av ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist hos *E. coli*

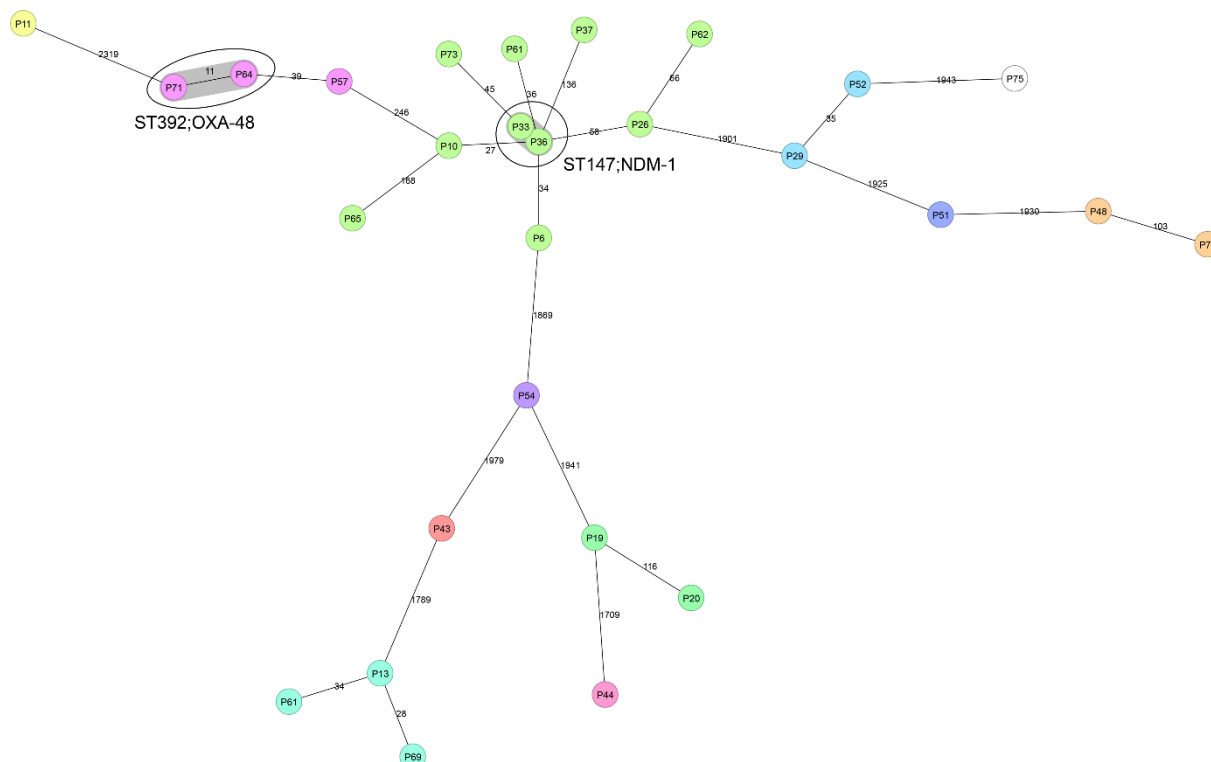


Figur 11. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allel profilen på de norske karbapenemaseproduserende *E. coli* fra 2019 med bruk av SeqSphere software og *E. coli* K12 som referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST type. Genetisk nært beslektede isolater (≤ 10 SNP forskjeller) er markert.

K. pneumoniae isolatene ($n=28$) fordelte seg på 12 ST (Figur 12). Den mest dominerende kombinasjonen var ST147-NDM-1 påvist hos syv pasienter ved seks forskjellige laboratorier. Klonal spredning ble påvist for de to isolatene (en SNP forskjell) fra samme laboratorium. To ST392-OXA-48 med 11 SNP forskjeller ble påvist ved to forskjellige laboratorier med 3 måneders mellomrom. Det første isolatet var assosiert med import fra Gran Canaria. Den epidemiologiske koblingen mellom isolatene er uklar. ST392-OXA-244 assosiert med import fra Gran-Canaria har tidligere vært påvist i Norge og Sverige (19) For de andre ST-karbapenemasegen-kombinasjonene som ble påvist hos mer enn en pasient foreligger det ikke mistanke om klonal spredning. Flere av ST variantene (f.eks. ST11, ST17, ST37, ST147 og ST307) er kjente globalt utbredte kloner assosiert med spredning av karbapenemasegener (20,21).



Figur 12. Fordeling av ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist hos *K. pneumoniae*



Figur 13. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allel profilen på de norske karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* fra 2019 med bruk av SeqSphere software og *K. pneumoniae* NTUH-K2044 som referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST type. Genetisk nært beslektede isolater (≤ 15 SNP forskjeller) er markert.

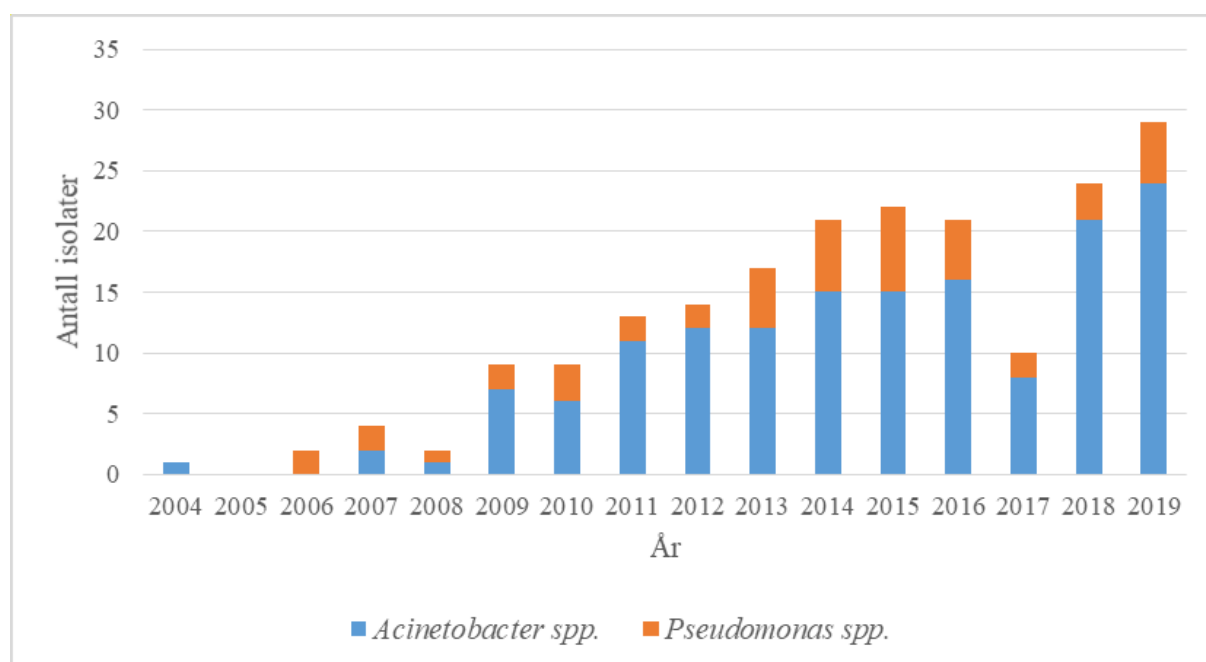
Det ble påvist totalt 14 andre karbapenemaseproduserende *Enterobacteriales* i 2019 (Tabell 3). Helgenomsekvensering viste er stor diversitet med tanke på ST og karbapenemasevarianter som indikerer begrenset klonal spredning. To *Klebsiella oxytoca* ST46 med OXA-48 ble påvist ved samme laboratorium med ca. 3 måneders mellomrom noe som indikerer sannsynlig klonal spredning.

Tabell 3. ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist blant *Enterobacter* sp, *Citrobacter* sp. og *K. oxytoca*

Species	ST-karbapenemasevariant kombinasjon
<i>Enterobacter</i> sp. (n=8)	ST78-NDM-1+IMP-4 (n=1); ST114-NDM-1 (n=1); ST121-VIM-1 (n=1); ST171-NDM-1 (n=1); ST171-NDM-4 (n=1); ST264-VIM-1 (n=1); ST412-IMI-1 (n=1); ST462-NDM-1 (n=1)
<i>Citrobacter</i> sp. (n=4)	ST96-OXA-48 (n=1); ST107-NDM-1 (n=1); ST112-NDM-1+OXA-181 (n=1); ST-ukjent-NDM-1 (n=1)
<i>K. oxytoca</i> (n=2)	ST46-OXA-48 (n=2)

Pseudomonas aeruginosa

Fem tilfeller av karbapenemaseproduserende *P. aeruginosa* ble påvist i 2019 sammenlignet med 3 i 2018 (Figur 14). I alle tilfellene ble det observert forskjellig ST-karbapenemasevariant kombinasjoner (Tabell 4).

Tabell 4. ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist hos *P. aeruginosa*ST235-NDM-1 (*n*=1); ST308-NDM-1 (*n*=1); ST357-IMP-13 (*n*=1); ST654-VIM-2 (*n*=1); ST1047-VIM-2 (*n*=1)**Figur 14. Antall karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. påvist i Norge 2004-2019.**

Acinetobacter

Det ble i 2019 påvist 23 tilfeller med karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* sp. i Norge mot 19 i 2018. Det ble påvist 24 isolater da det ble påvist to genetiske ulike *Acinetobacter baumannii* isolater med samme karbapenemasegen (*bla*_{OXA-72}) hos en pasient (Figur 14). Som tidligere år, var *A. baumannii* dominerende, men det ble også påvist karbapenemasegener hos andre *Acinetobacter* species (Tabell 5).

A. baumannii ST2 er en dominerende global klon assosiert med karbapenemasegener og spesielt *bla*_{OXA-23} (22). I 2019 ble det påvist seks *A. baumannii* ST2 isolater med *bla*_{OXA-23}. Disse ble påvist ved seks forskjellige laboratorier og i et tidsrom på 11 måneder. To *A. baumannii* ST2 isolater med både *bla*_{OXA-23} og *bla*_{NDM-1} ble påvist ved to forskjellige laboratorier samme måned. Videre ble det påvist to *A. baumannii* ST636 med *bla*_{OXA-72} ved to forskjellige laboratorier og 11 måneders mellomrom. Det foreligger ingen mistanke om innenlandssmitte av karbapenemaseproduserende *A. baumannii* basert på genetiske slektskapsanalyser og epidemiologiske data.

Tabell 5. ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist blant *Acinetobacter* sp.

Species	ST-karbapenemasevariant kombinasjon
<i>A. baumannii</i> (n=18)	ST2-OXA-23 (n=6); ST2-NDM-1+OXA-23 (n=2); ST636-OXA-72 (n=2); ST1-OXA-23 (n=1); ST15-OXA-23 (n=1); ST78-OXA-72 (n=1); ST158-OXA-23 (n=1); ST160-OXA-23 (n=1); ST717-OXA-23 (n=1); ST-ukjent-NDM-1+OXA-23 (n=1); ST-ukjent-OXA-72 (n=1)
<i>A. pittii</i> (n=3)	NDM-1 (n=2); OXA-72 (n=1)
<i>A. lwoffii</i> (n=1)	NDM-1 (n=1)
<i>A. nosocomialis</i> (n=1)	NDM-1+OXA-58 (n=1)
<i>A. soli</i> (n=1)	NDM-1 (n=1)

Det ble også påvist karbapenemasegener, i hovedsak *bla*_{NDM-1}, hos andre *Acinetobacter* species (Tabell 5). Fire av disse ble påvist ved to laboratorier i samme helseforetak hvor det i 2018 ble påvist åtte tilfeller av NDM-produserende *Acinetobacter* species (23).

Konklusjon: Forekomsten av karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier øker gradvis i Norge. Dette gjelder først og fremst karbapenemaseproduserende *Enterobacterales*. Helgenomsekvensering viser en stor diversitet av kloner og karbapenemasegener. For *E. coli*, *K. pneumoniae* og *A. baumannii* observerer vi representanter av globalt utbredte kloner assosiert til spesifikke karbapenemasegener. Slektskapsanalyser viser enkelttilfeller av sannsynlig klonal spredning. Det foreligger ingen holdepunkter for utbredt intern spredning i Norge.

Overførbar kolistinresistens hos Gram-negative bakterier

Overførbar kolistinresistens hos Gram-negative bakterier ble meldingspliktig i 2019. Følsomhetstesting for kolistin utføres ikke rutinemessig ved laboratoriene. Oversikt over overførbar kolistinresistens vil derfor være ufullstendig på nåværende tidspunkt. K-res utfører rutinemessig følsomhetstesting for kolistin på innsendte isolater med mistanke om karbapenemaseproduksjon og etter spesifikt ønske fra rekvirent. Kolistinresistente isolater gjennomgår PCR-/helgenomanalyse i forhold til overførbare kolistinresistensgener (*mcr*-gener) (24). Andre isolater som gjennomgår helgenomsekvensering uavhengig av kolistinresistens vil også undersøkes for overførbare kolistinresistensgener.

I 2019, ble det påvist overførbart kolistinresistensgen (*mcr-9.1*) hos ett *Enterobacter* sp. isolat ST264 som også var positiv for karbapenemasegenet *bla*_{VIM-1}. Isolattet var assosiert med import. Isolattet var følsomt for kolistin (MIC = 1 mg/L). Det er kjent at isolater med overførbar kolistinresistens kan være følsomme for kolistin (24).

Referanser

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals 2011-2012. 2013. ISBN 978-92-9193-485-0. doi 10.2900/86011.
2. NORM/NORM-VET 2018. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2019. ISSN: 1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic).
3. García-Solache M, Rice LB. The *Enterococcus*: a model of adaptability to its environment. Clin Microbiol Rev. 2019;32(2). doi: 10.1128/CMR.00058-18.
4. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S25-34.
5. Hegstad K, Samuelsen Ø, Hegstad J, Sundsfjord A. 2015. Molecular methods for detection of antibacterial resistance genes: rationale and applications, p. 408-49. In D. Amsterdam (ed.) Antibiotics in Laboratory Medicine, 6th Edition. Wolters Kluwer. ISBN-13: 978-1-4511-7675-9.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. DOI 10.2900/22212.
7. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
8. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2018. Surveillance Atlas of Infectious diseases. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
9. Mendes RE, Hogan PA, Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Surveillance for linezolid resistance via the ZYvox(R) Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) programme (2014): evolving resistance mechanisms with stable susceptibility rates. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1860-5. doi: 10.1093/jac/dkw052.
10. Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, Hammerum AM, Schaffer K, Burns K, Murchan S, Novais C, Freitas AR, Peixe L, Del Grosso M, Pantosti A, Werner G. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: towards a common nomenclature. Drug Resist Updat. 2018;40:25-39. doi: 10.1016/j.drug.2018.10.002.

11. Klare I, Fleige C, Geringer U, Thürmer A, Bender J, Muters NT, Mischnik A, Werner G. Increased frequency of linezolid resistance among clinical *Enterococcus faecium* isolates from German hospital patients. J Glob Antimicrob Resist. 2015;3:128-31. doi: 10.1016/j.jgar.2015.02.007.
12. Sadowy E. Linezolid resistance genes and genetic elements enhancing their dissemination in enterococci and streptococci. Plasmid. 2018;99:89-98. doi: 10.1016/j.plasmid.2018.09.011.
13. Brenciani A, Fioriti S, Morroni G, Cucco L, Morelli A, Pezzotti G, Panicià M, Antonelli A, Magistrali CF, Rossolini GM, Giovanetti E. Detection in Italy of a porcine *Enterococcus faecium* isolate carrying the novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene *poxTA*. J Antimicrob Chemother. 2019;74:817-8. doi: 10.1093/jac/dky505.
14. 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;35:1269-72.
15. Chen M, Pan H, Lou Y, Wu Z, Zhang J, Huang Y, Yu W, Qiu Y. Epidemiological characteristics and genetic structure of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. Infect Drug Resist. 2018;11:2397-2409. doi: 10.2147/IDR.S181339.
16. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveria TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL, Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19:56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. OXA-244-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area and the UK since 2013 – 18 February 2020. ECDC: Stockholm; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-E-coli-OXA-244-producing-E-coli-EU-EEA-UK-since-2013.pdf>
18. 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):e00135-18. doi: 10.1128/CMR.00135-18.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing (OXA-48) *Klebsiella pneumoniae* ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain – 10 July 2018, Stockholm, 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/28-06-2018-RRA-Klebsiella-pneumoniae-Spain-Sweden-Finland-Norway.pdf>
20. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. Nat Rev Microbiol. Feb 13. doi: 10.1038/s41579-019-0315-1.
21. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, Abudahab K, Goater R, Giani T, Errico G, Aspbury M, Sjunnebo S; EuSCAPE Working Group; ESGEM Study Group, Feil EJ, Rossolini GM, Aanensen DM, Grundmann H. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. Nat Microbiol. 2019 Nov;4(11):1919-1929. doi: 10.1038/s41564-019-0492-8.
22. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Microb Genom. 2019 Oct;5(10):e000306. doi: 10.1099/mgen.0.000306.
23. Hegstad K, Samuelsen Ø, Elstrøm P, Kacelnik O, Sundsfjord A. Rapport linezolidresistente enterokokker og karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier i Norge 2018.
24. Bardet L, Rolain JM. Development of new tools to detect colistin-resistance among Enterobacteriaceae strains. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2018 Dec 5;2018:3095249. doi: 10.1155/2018/3095249.