

# Linezolidresistente enterokokker og karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier i Norge 2018

Rapport fra Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av  
antibiotikaresistens ved Universitetssykehuset Nord-Norge<sup>1</sup> i  
samarbeid med Meldingssystem for smittsomme sykdommer ved  
Folkehelseinstituttet<sup>2</sup>

Kristin Hegstad<sup>1</sup>, Ørjan Samuelsen<sup>1</sup>, Petter Elstrøm<sup>2</sup>, Oliver Kacelnik<sup>2</sup> og  
Arnfinn Sundsfjord<sup>1</sup>



**NASJONAL KOMPETANSETJENESTE**

for påvisning av antibiotikaresistens



## Linezolidresistente enterokokker og karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier i Norge 2018

Forekomsten av linezolidresistente enterokokker (LRE) i Norge er lav. *Enterococcus faecalis* med overførbart resistens (*optrA*) er den dominerende typen LRE. Forekomsten av karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier økte i 2018. For *Enterobacterales*-gruppen foreligger det ingen mistanke om innenlands smittespredning. Det ble kun rapportert tre tilfeller av karbapenemaseproduserende *Pseudomonas aeruginosa*. Karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* har vært dominert av *A. baumannii* med OXA-varianter og assosiert med import. Det ble påvist en uventet økt forekomst av NDM positive *Acinetobacter* species (ikke *A. baumannii*) som blir undersøkt nærmere.

### Bakgrunn

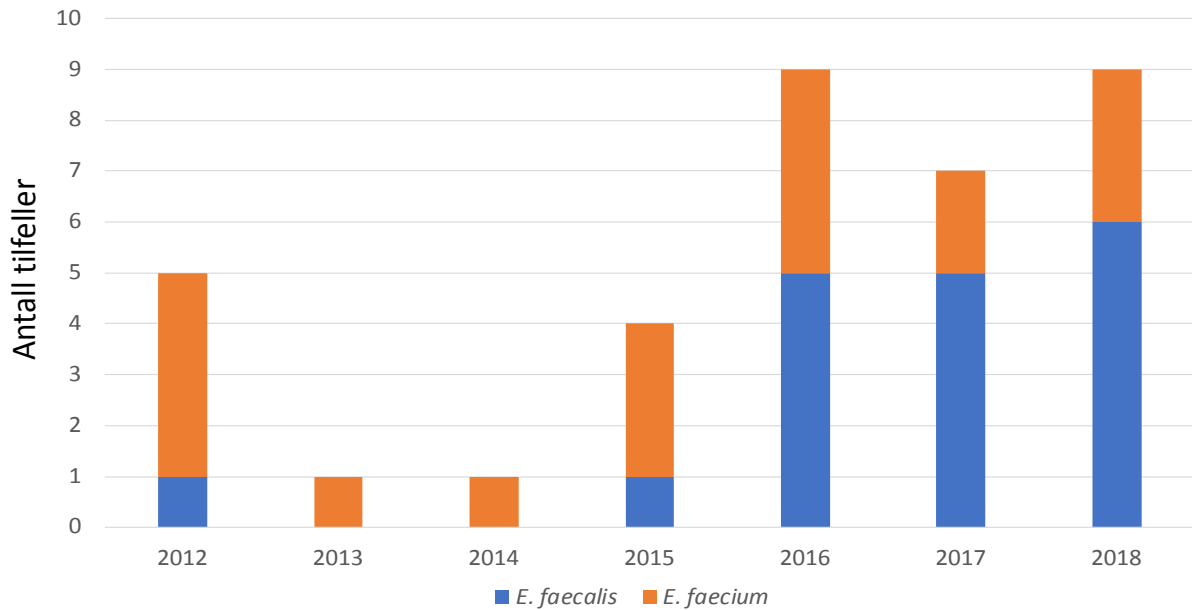
Smittebærertilstand eller infeksjoner med LRE og karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier (*Enterobacterales*, *Pseudomonas* og *Acinetobacter*) er meldingspliktige sykdommer i MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer). Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) ved Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) har nasjonal referansefunksjon på dette området. K-res mottar slike bakterieisolater for bekreftende undersøkelser inkludert genetisk slektskapsanalyser for å kunne avdekke smitteutbrudd. Vi rapporterer her forekomst og karakterisering av LRE og karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier i Norge for 2018.

### Linezolidresistente enterokokker i Norge

Enterokokker er den tredje vanligste forekommende bakterielle årsaken til sykehusinfeksjoner i Europa (1). De har iboende resistens mot mange antimikrobielle midler og er raske til å erverve resistens mot nye klinisk viktige midler (2). Linezolid anses for å være siste skanse i behandlingen av infeksjoner med multiresistente enterokokker, inkludert vankomycin-resistente enterokokker. Forekomsten av linezolidresistente enterokokker (LRE) er fortsatt lav (<1%) på verdensbasis (3), men er økende i mange land (4,5).

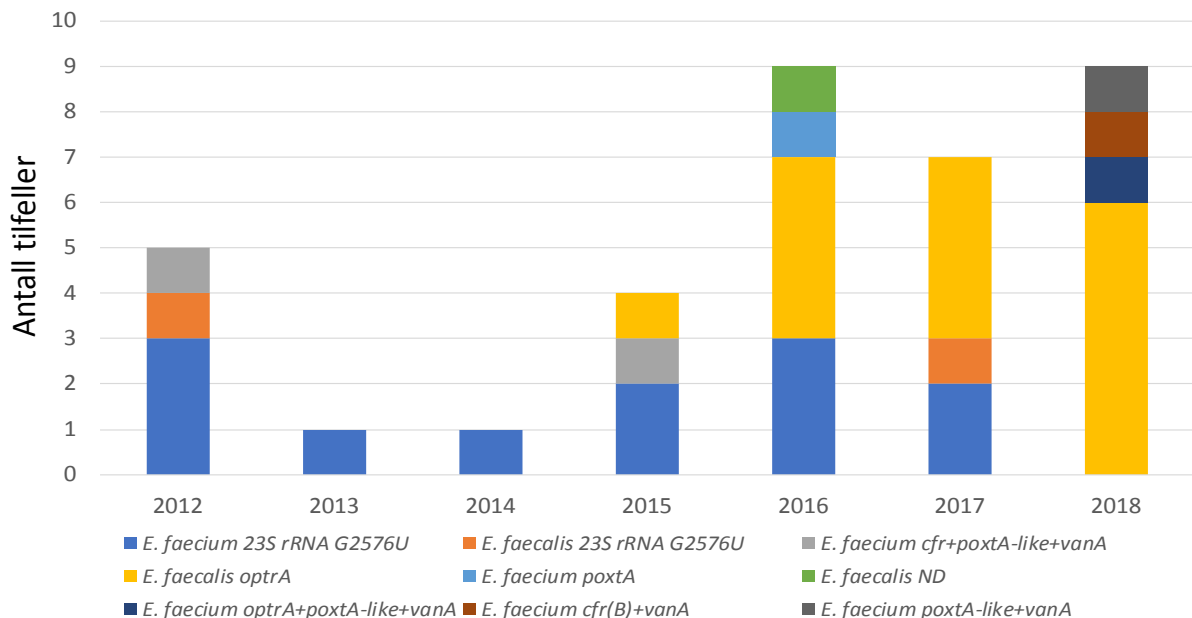
Linezolid binder seg til ribosomet og hemmer bakteriens proteinsyntese. Både mutasjonsbaserte endringer i ribosomalt RNA og ribosomale proteiner samt genprodukter som kjemisk modifiserer (metylerer) ribosomet (*cfr*), kan endre ribosomet og hindre at linezolid binder seg. En annen type resistensmekanisme 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 (4,6,7).

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 (HGS) for å finne resistensmekanismer og overvåke slektskap mellom isolatene.



**Figur 1. Antall linezolidresistente *Enterococcus faecium* og *Enterococcus faecalis* i Norge 2012-2018. Oversikten inkluderer også LRE som er vankomycinresistente.**

I 2018 ble det påvist 9 tilfeller av LRE i Norge (Figur 1). Slektskapsanalyser (fylogeni) av isolater med samme sekvenstype (ST) har vist at disse ikke er nært beslektede med hverandre. Det har vært en økning i antall LRE-isolater per år f.o.m. 2016 samtidig med at speciesdistribusjonen dreide fra *E. faecium* mot flere *E. faecalis*. Økning i *E. faecalis* LRE i Norge f.o.m. 2016 ( $n=15$ ) skyldes ikke klonal spredning av *optrA* ( $n=14$ ) (Figur 2).



**Figur 2. Antall LRE i forhold til resistensmekanismer per år.**

ND = ikke bestemt genotype. Isolater som ikke ble sendt K-res eller arkivert ved primærlaboratoriet.

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 (8). I 2018 ble det ikke funnet isolater med mutasjonsbasert resistens. 2018-isolatene ( $n=9$ ) skyldtes *optrA*, *cfr(B)* og en ukjent sannsynligvis overførbare mekanisme (*poxxA*-like) som vi kartlegger videre (Figur 2). Tre av disse isolatene (alle *optrA*) var fra infeksjoner. De resterende var bærerisolater. Fem isolater var assosierte med import. *E. faecium*-isolatene ( $n=3$ ) tilhørte samme sykehusassosierte sekvenstype (ST80). Alle *E. faecalis* isolatene funnet i 2018 ( $n=6$ ) hadde *optrA*, men tilhørte 4 ulike ST typer hvorav ST16 ( $n=3$ ) var vanligst (Tabell 1). Internasjonalt er *E. faecalis* ST16 rapportert å være den mest prevalente ST typen assosiert med *optrA* (9).

**Tabell 1. Species, resistensmekanisme og sekvenstype blant LRE isolater i Norge 2018**

Species	Resistensmekanisme	ST
<i>E. faecalis</i> ( $n=6$ )	<i>optrA</i> ( $n=6$ )	ST16 ( $n=3$ ); ST314 ( $n=1$ ); ST480 ( $n=1$ ); ST631( $n=1$ )
<i>E. faecium</i> ( $n=3$ )	<i>optrA+poxxA</i> -like ( $n=1$ ); <i>cfr(B)</i> ( $n=1$ ); <i>poxxA</i> -like ( $n=1$ )	ST80 ( $n=3$ )

**Konklusjon:** Antall LRE tilfeller påvist i Norge per år er 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*. Dreiningen mot funn av LRE med overførbare resistensmekanismer skyldes ikke innenlands smittespredning.

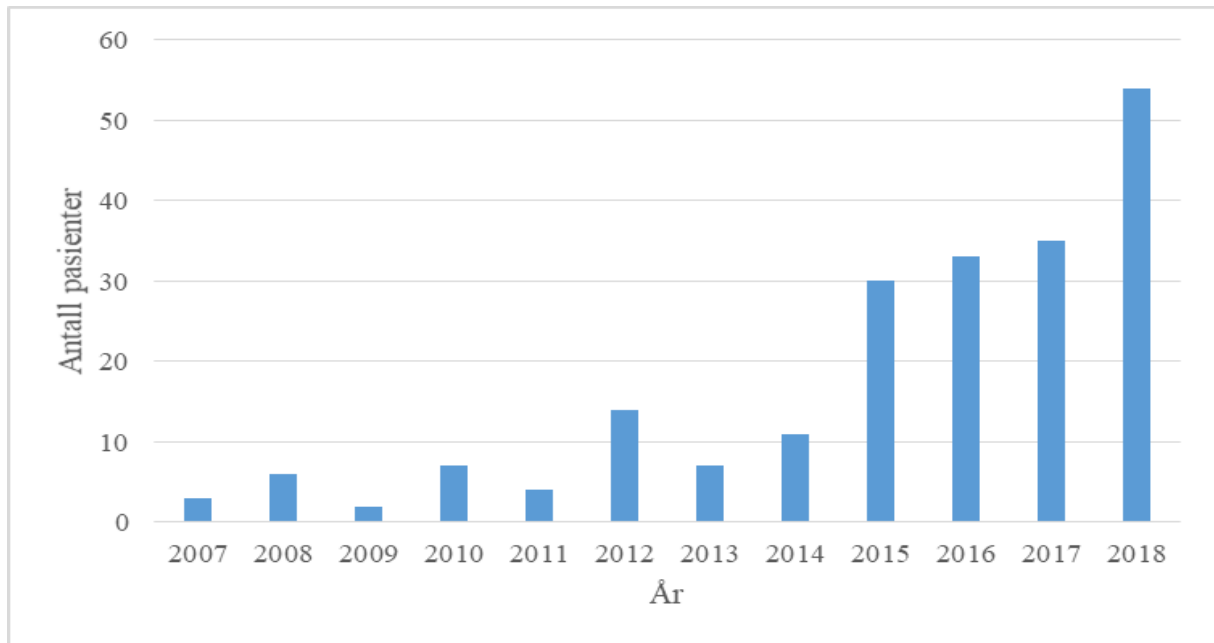
## Karbapenemaseproduserende Gram-negative

Karbapenemresistente *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii* er definert av WHO som kritisk viktige sykdomsfremkallende bakterier i arbeidet mot antibiotikaresistens (10). Karbapenemresistens kan skyldes flere mekanismer inkludert nedsatt permeabilitet og effluksmekanismer i kombinasjon med uttrykk av iboende og ervervede  $\beta$ -laktamaser (ESBL, AmpC og karbapenemaser). Spesielt er man bekymret for spredningen av ervervede karbapenemaser fordi de er assosierte med mobile genetiske elementer (f.eks. plasmider) som øker potensialet for spredning. Videre er karbapenemaseproduserende isolater i stor grad multiresistente med svært begrensede behandlingsmuligheter. I Norge er karbapenemaseproduserende isolater meldepliktige til MSIS.

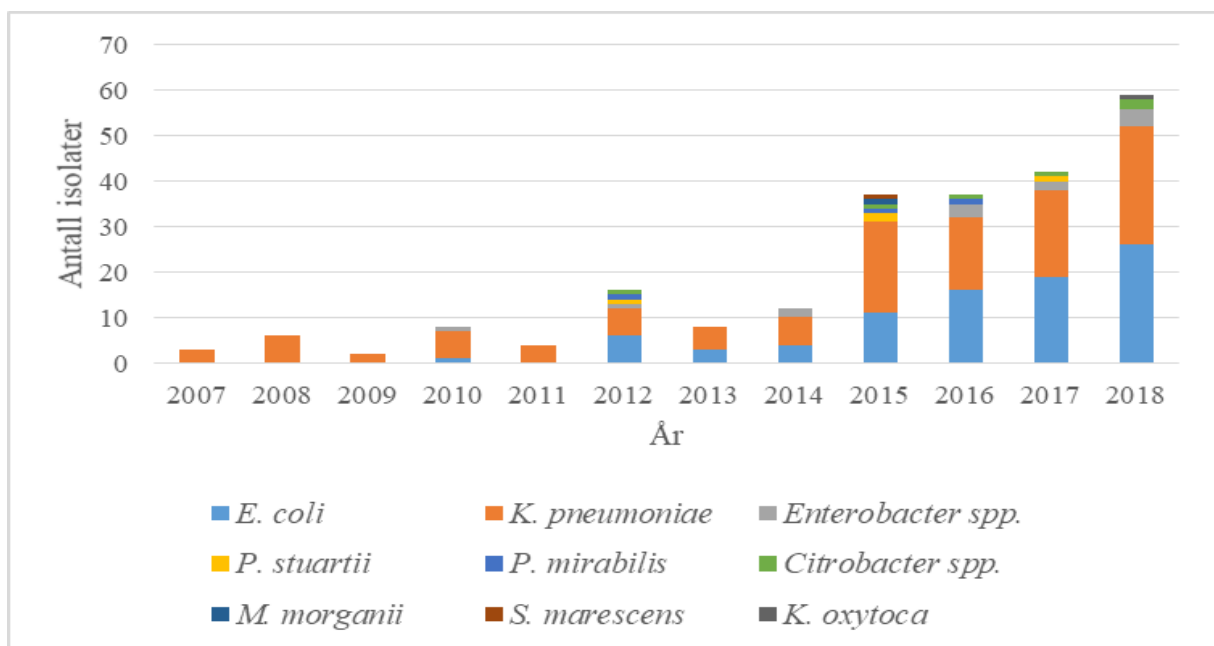
### *Enterobacterales*

Det ble påvist karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE) hos 54 pasienter i 2018 (Figur 3). Dette er en økning fra 35 tilfeller i 2017. I alt 44 tilfeller var assosierte med import, mens fem pasienter var rapportert smittet i Norge. For fem pasienter var mulig smittested ikke oppgitt i MSIS-meldingen. Ut fra opplysninger meldt til MSIS, var 12 personer diagnostisert med CPE-infeksjon, mens de øvrige ble identifisert som bærere i forbindelse med

at det ble tatt screeningsprøver. Dominerende species var *Escherichia coli* ( $n=26$ ) og *Klebsiella pneumoniae* ( $n=26$ ) (Figur 4).



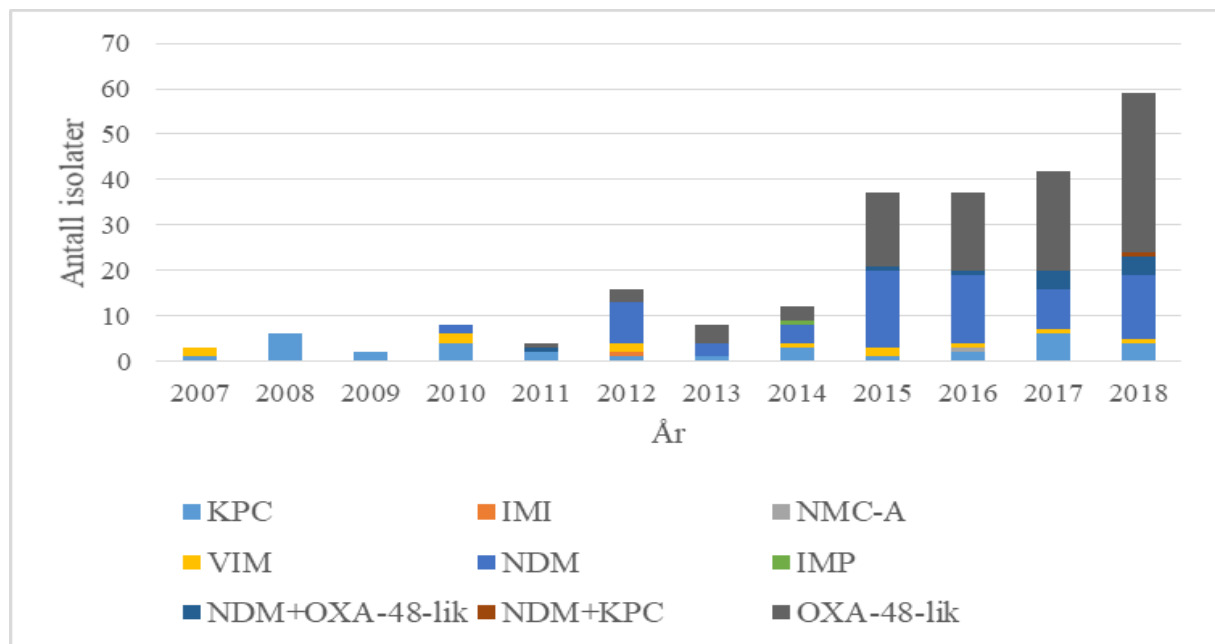
Figur 3. Antall tilfeller av CPE i Norge 2007-2018.



Figur 4. Antall CPE isolater fordelt på bakteriespecies i Norge 2007-2018.

OXA-48-lik var den vanligste karbapenemase og ble påvist i 39 isolater i 2018 (Figur 5). Dette inkluderer fire isolater hvor både OXA-48-lik og NDM ble påvist. Fem ulike varianter av OXA-48 ble påvist inkludert OXA-48 ( $n=21$ ), OXA-181 ( $n=7$ ), OXA-232 ( $n=6$ ), OXA-244 ( $n=4$ ) og OXA-

484 ( $n=1$ ). Dette illustrerer den store diversiteten blant OXA-48 varianter som gir diagnostiske utfordringer (11).



**Figur 5. Type karbapenemaser blant CPE isolater i Norge 2007-2018**

NDM ble påvist i 19 isolater inkludert de fire isolatene som var positive for både NDM og OXA-48-lik. Ett isolat var også positivt for både NDM og KPC. NDM-5 var den mest vanlige varianten påvist i 10 isolater hvorav 4 isolater også var positive for OXA-48-lik. NDM-1 ble identifisert i 9 isolater. KPC ble totalt påvist i 5 isolater inkludert isolatet som var positivt for både KPC og NDM. VIM ble påvist i ett enkelt isolat.

For ett *E. coli* isolat ble det observert diskrepans mellom fenotypi og genotypi. Isolatet hadde en fenotypisk profil best forenelig med en OXA-48 karbapenemase (følsomhet for 3.-4. generasjons cefalosporiner), men både OXA-232 og NDM-5 ble påvist genotypisk. Immunokromatografi viste at NDM-5 genot ikke blir uttrykt.

Helgenomsekvensering viste en stor genetisk diversitet blant CPE (Tabell 2). Sammenholdt med den sterke assosiasjonen til import indikerer dette begrenset innenlands smittespredning. Hos *E. coli* var ST38 den mest vanlige og i alle tilfellene assosiert med OXA-48 lik: OXA-48 ( $n=1$ ), OXA-181 ( $n=1$ ) eller OXA-244 ( $n=3$ ). To av tilfellene med ST38 og OXA-244 var ikke assosierte med import, men tilfellene ble påvist ved to forskjellige laboratorier og med ca. 3 måneders mellomrom. Assosiasjon mellom ST38 og OXA-48-lik er også observert internasjonalt (12). Hos *K. pneumoniae* var OXA-48 produserende ST392 den mest vanlige ( $n=10$ ). Alle tilfellene var assosierte med import hvorav syv med sykehusopphold på Gran Canaria (13).

**Tabell 2. Species, karbapenemasegen og sekvenstype blant CPE isolater i Norge 2018**

Species	Karbapenemasegen	ST
<i>E. coli</i> (n=26)	NDM-1 (n=2); NDM-5 (n=6); NDM-5+OXA-181 (n=1); NDM-5+OXA-232 (n=1); NDM-5+OXA-484 (n=1); OXA-48 (n=5); OXA-181 (n=6); OXA-244 (n=4)	ST38 (n=5); ST131 (n=2); ST156 (n=2); ST167 (n=3); ST205 (n=1); ST361 (n=1); ST405 (n=2); ST410 (n=2); ST443 (n=1); ST517 (n=1); ST540 (n=1); ST648 (n=2); ST940 (n=1); ST1737 (n=1); ST2852 (n=1)
<i>K. pneumoniae</i> (n=26)	KPC-2 (n=2); KPC-3 (n=1); NDM-1 (n=3); NDM-5+OXA-232 (n=1); OXA-48 (n=15); OXA-232 (n=4)	ST13 (n=1); ST14 (n=1); ST15 (n=1); ST37 (n=1); ST101 (n=1); ST147 (n=1); ST231 (n=2); ST251 (n=1); ST323 (n=1); ST340 (n=1); ST377 (n=1); ST392 (n=10); ST395 (n=1); ST437 (n=1); ST1106 (n=1); ST2096 (n=1)
<i>Enterobacter</i> sp. (n=4)	NDM-1 (n=3); VIM-1 (n=1)	ST78 (n=1); ST98 (n=1); ST418 (n=1); ST-ukjent (n=1)
<i>Citrobacter</i> sp. (n=2)	KPC-2 (n=1); NDM-1+KPC-2 (n=1)	ST-ukjent (n=2)
<i>K. oxytoca</i> (n=1)	OXA-48 (n=1)	ST-ukjent (n=1)

### *Pseudomonas aeruginosa*

Tre tilfeller av karbapenemaseproduserende *P. aeruginosa* ble påvist i 2018 sammenlignet med 2 i 2017. Alle tre var NDM-1 positive og assosierte med infeksjon. To var assosierte med import. Isolatet uten assosiasjon til import ble påvist ved samme laboratorium og hadde samme ST (ST235) som ett av isolatene assosiert med import. Isolatene ble påvist med ca. to og en halv måneds mellomrom og detaljert slektskapsanalyse pågår. ST235 er en kjent globalt utbredt multiresistent *P. aeruginosa* klon assosiert med overførbart resistens (14).

### *Acinetobacter*

I alt 19 pasienter med karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* sp. ble identifisert i 2018 sammenlignet med 8 i 2017. Tolv av pasientene var diagnostiserte med infeksjon basert på data meldt til MSIS. Totalt ble det påvist 21 ulike isolater. Hos to pasienter ble det påvist karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* sp. av forskjellige species eller samme species med forskjellige karbapenemasegener. I alt 13 isolater var karbapenemaseproduserende *A. baumannii* hvorav 11 isolater var OXA-23 positive. Med unntak av ett isolat var alle OXA-23 positive isolater assosierte med import. De to andre *A. baumannii* isolatene var positive for henholdsvis OXA-72 (OXA-24 variant) og OXA-58 + NDM-1. Isolatet med OXA-72 var assosiert med import. Videre ble det påvist 9 isolater (fra 7 pasienter) av NDM positive *Acinetobacter* sp. inkludert *A. baumannii* isolatet med både OXA-58 og NDM-1. Ingen av disse tilfellene var assosierte med import eller hadde uklar importstatus. Alle NDM positive isolater ble identifiserte ved to laboratorier i samme helseforetak. I alt 8 av de NDM-1 positive isolatene var av andre *Acinetobacter* species (*A. lwoffii*, *A. pittii* og *A. johnsonii*). Dette er en indikasjon

på at det kan ha foregått en begrenset innenlands spredning av NDM positive *Acinetobacter*. Det pågår nå detaljert epidemiologisk og genetisk kartlegging av disse tilfellene.

**Konklusjon:** Forekomsten av karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier i Norge økte i 2018 sammenlignet med tidligere år. For CPE foreligger det ingen mistanke om innenlands smittespredning. Det ble kun rapportert tre tilfeller av karbapenemaseproduserende *P. aeruginosa* i 2018. Karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* har vært dominert av *A. baumannii* med OXA-varianter og assosiert med import. Den nylige observerte økningen i antall NDM positive ulike *Acinetobacter* species (ikke *A. baumannii*) er uventet og blir undersøkt nærmere.

## 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. 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.
3. 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.
4. 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.drup.2018.10.002.
5. Klare I, Fleige C, Geringer U, Thürmer A, Bender J, Mutters 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.
6. 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.
7. Brenciani A, Fioriti S, Morroni G, Cucco L, Morelli A, Pezzotti G, Paniccià 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.
8. 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.
9. 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.
10. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. 2017 [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf)
11. Evans BA, Amyes SG. OXA  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev. 2014;27:241-63. doi: 10.1128/CMR.00117-13.
12. Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. Euro Surveill. 2013;18(31). pii: 20549.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Rapid risk assessment: Carbapenemase-producing (OXA-48) *Klebsiella pneumoniae* ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain. – 10 July, Stockholm. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/28-06-2018-RRR-Klebsiella-pneumoniae-Spain-Sweden-Finland-Norway.pdf>
14. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. Drug Resist Updat. 2015;21-22:41-59. doi: 10.1016/j.drup.2015.08.002.