

**Bjørg Haldorsen**

MSc og spesialbioingeniør ved Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res), Avd. for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge.

**Arnfinn Sundsfjord**

Overlege ved K-res og professor ved UIT Norges Arktiske Universitet.

**Ørjan Samuelsen**

Forsker ved K-res og professor ved UIT.

# Markant økning av karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE) i Norge

**Økningen av antibiotikaresistens i Norge og globalt utfordrer behandlingen av infeksjoner. Denne studien beskriver utviklingen av karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* i Norge fra 2015 til 2021.**

Karbapenemer er «siste skanse»-antibiotika i behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av multiresistente Gram-negative bakterier. På grunn av mangel på effektive antibiotika er infeksjoner forårsaket av karbapenemresistente Gram-negative bakterier assosiert med høyere dødelighet og sykdomshet. Karbapenemaser er  $\beta$ -laktamaser som inaktiverer karbapenemer og andre  $\beta$ -laktamantibiotika. Overførbare karbapenemaser, ofte koblet til multiresistente kloner (bestemte sekvens typer, ST), er den viktigste mekanismen bak den globale fremveksten av karbapenemresistens hos Gram-negative bakterier. I Norge og Norden har forekomsten av karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE) vært lav.

Studien er utført av Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res), i samarbeid med Folkehelseinstituttet og de norske mikrobiologiske laboratoriene. Studien er publisert i *Eurosurveillance* (1).

## Alle har bidradd til studien

Studien inkluderer alle bekreftede funn av CPE i Norge i perioden 2015-21. Alle norske mikrobiologiske laboratorier har bidradd med isolater og data til studien. Laboratoriene, både offentlige og private, sender påviste og mistenkte CPE-tilfeller til K-res, som er referanselaboratoriet for CPE. Bekreftede funn skal registreres i meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS).

## Fordobling av CPE-insidens i Norge

I perioden 2015-21 ble 341 tilfeller av CPE påvist fra til sammen 332 pasienter (figur 1). Dette utgjør en økning i insidens fra 0,6 per 100 000 personer i 2015 til 1,1 i 2021, med et gjennomsnitt på 0,91 for perioden. Til sammenligning viste forrige studieperiode i 2007-14 en gjennomsnittlig insidens på 0,13 (2).

Pasientene var i alderen 0-98 år, med median alder 63 år. 54 % var menn. Det var flest tilfeller i aldersgruppene 61-70 år (21 %) og 71-80 år (21 %). Kliniske prøver utgjorde 38 % (24 % isolert fra urin, 2 % fra blod og 12 % fra øvrige prøvematerialer som sår, ekspektorat etc.), mens 58 % var screeningprøver. For de øvrige prøvene (4%) manglet informasjon. Majoriteten av pasientene var innlagt på sykehus da prøven ble tatt (73 %), mens 23 % av pasientene var polikliniske.

## Forekomst av CPE er assosiert med import

Reise eller innleggelse på sykehus i utlandet var registrerte risikofaktorer i 63 % av CPE-tilfellene. Opphold i Spania, India, Pakistan, Thailand og Tyrkia repre-

senterte 56 % av import-tilfellene. Andel tilfeller av CPE med kjent utenlandsreise økte fra 2015 (63 %) til 2019 (80 %), men gikk ned under covid-19-pandemien til 49 % i 2020 og 37 % i 2021.

## *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* dominerer

*E. coli* (50 %) og *K. pneumoniae* (39 %) var de dominerende species og inkluderte multiresistente globale kloner med et økt potensiale for smittespredning (*E. coli* ST38, ST167, ST410, ST405 og ST648 samt *K. pneumoniae* ST147 og ST392). Øvrige *Enterobacterales* inkluderte *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca* og *Proteus mirabilis*.

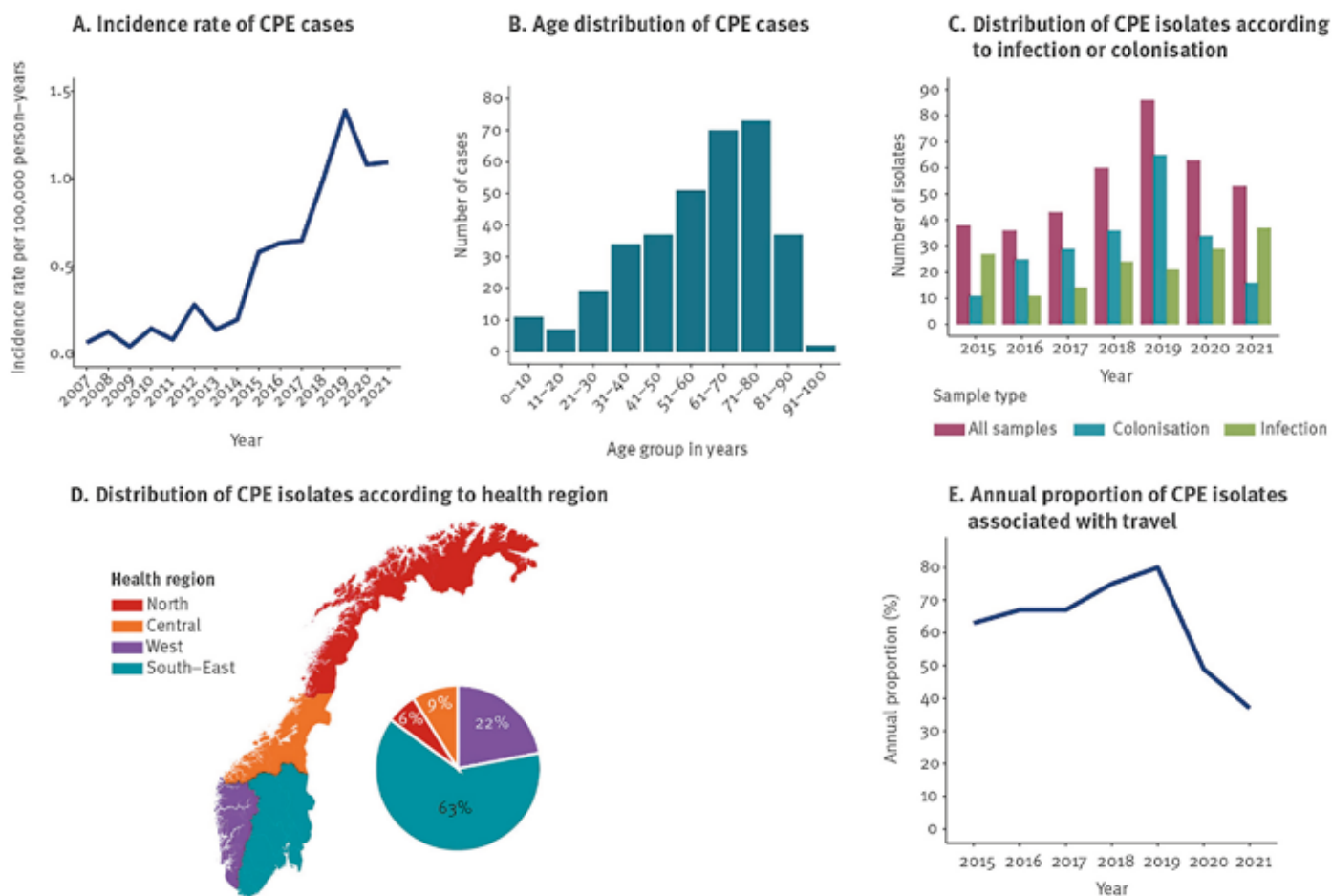
En høy andel av isolatene var multiresistente, og illustrerer behandlingsutfordringer forbundet med CPE. En høy resistensandel mot nye  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamase inhibitor-kombinasjoner som ceftazidim-avibaktam, ble også observert. Kolistin var det eneste antibiotikum som viste en forekomst av resistens på under 10 % i materialet.

## Variasjon i karbapenemasegener

Diversiteten av karbapenemasegener er en diagnostisk utfordring når det gjelder overvåking og spredning av CPE. I studieperioden var OXA-48-lik-varianter (51 %) og NDM-varianter (34 %) de mest utbredte resistensgenene. Andre typer inkluderte KPC (6%), VIM (2 %) og IMI (1 %). Tjue isolater inneholdt dessuten ulike kombinasjoner av karbapenemaser.

## Smittespredning i Norge

Det viktigste formålet med overvåk-



**FIGUR 1.** Insidens av karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE)-tilfeller (A) og alderskategorier (B), distribusjon av antall CPE-isolater i forhold til infeksjon/kolonisering (C), helseregion (D) og assosiasjon med reise (E). Figuren er hentet fra (1) (CC-BY 4.0).

ningen av CPE er å bidra til å begrense smittespredningen i Norge. Slektskapsanalyser av helgenom-sekvenseringsdata viste to utbrudd og noen mindre tilfeller av videre smittespredning. Ett intraregionalutbrudd av OXA-244-produserende *E. coli* (ST38) i 2020 inkluderte 12 pasienter og tre sykehus i Helse Vest. Dette utbruddet er beskrevet nærmere i en egen studie (3). Det andre utbruddet (2021) var forårsaket av OXA-181-produserende *K. pneumoniae* (ST22) og ble påvist hos syv pasienter ved et sykehus i Helse Sør-Øst. Ingen av utbruddene viste noen klar sammenheng med import. Mindre klynger av sannsynlig innenlands CPE-spredning i Norge var koblet til videre smittespredning etter import eller der importsmitte var uavklart.

### Konklusjoner

Reise til utlandet, innleggelse på sykehus i utlandet samt import av suksessrike epi-

demologiske kloner er viktige faktorer som bidrar til en nesten fordobling i insidens av CPE i perioden 2015-21 i Norge. Vi er helt avhengige av et sterkt smittevern, inkludert screening av risikopasienter, kombinert med god mikrobiologisk diagnostikk og molekylær overvåkning av CPE-epidemiologi for å kunne forebygge videre smittespredning og hindre etablering av CPE på norske sykehus. For en mer detaljert molekylær epidemiologisk oversikt henviser vi til rapport over forekomst av bakterier med spesielle resistensmønstre i Norge 2022 (4). ■

### Referanser

1. Ljungquist O, Haldorsen B, Pöntinen AK, Janice J, Josefsen EH, Elstrøm P, et al. Nationwide, population-based observational study of the molecular epidemiology and temporal trend of carbapenemase-producing *Enterobacterales* in Norway, 2015 to 2021. *Euro Surveill.* 2023;28(27).
2. Samuelsen Ø, Overballe-Petersen S, Bjørnholt JV, Brisse S, Doumith M, Woodford N, et

al. Molecular and epidemiological characterization of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Norway, 2007 to 2014. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187832.

3. Lindemann PC, Pedersen T, Oma DH, Janice J, Grøvan F, Chedid GM, et al. Intraregional hospital outbreak of OXA-244-producing *Escherichia coli* ST38 in Norway, 2020. *Euro Surveill.* 2023;28(27).
4. Hegstad K, Samuelsen Ø, Pöntinen A, Pedersen T, Sare M, Molvik M, Sundsfjord A. Forekomst og molekylære genetiske analyser av bakterier med spesielle resistensmønstre i Norge 2022 - rapport fra nasjonalt referanselaboratorium: <https://unn.no/fag-og-forskning/k-res/rapport-bakterier-med-spesielle-resistensmønstre-i-norge-2022> (19.06.2023).