

Risikovurdering av hypervirulente *Klebsiella pneumoniae* i Norge

En norsk risikovurdering av ECDC sin Rapid Risk Assessment "Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update"

13. mars 2024

FHI

*Nasjonalt kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens
Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger Universitetssjukehus*

NORM

Sammendrag

I februar 2024 publiserte det Europeiske smitteverninstituttet (ECDC) en risikovurdering (12) av spredningen av hypervirulente *K. pneumoniae* (HvKp) ST23 med karbapenemasegener, i Europa. Disse bakteriene har spredd seg mellom helseinstitusjoner i Irland, og klynger er oppdaget i flere europeiske land. ECDC vurderer sannsynligheten for ytterligere spredning og etablering av HvKp med karbapenemasegener i helsevesenet i EU/EØS-land som høy.

Vi vurderer sannsynligheten for ytterligere spredning og etablering av HvKp med karbapenemasegener i helsevesenet i Norge, som moderat.

Spredning av HvKp uten karbapenemasegener er også bekymringsfull fordi hypervirulens hos *K. pneumoniae* er assosiert med atypiske alvorlige infeksjoner hos ellers friske personer i alle aldre.

Siden diagnostikk av hypervirulens hos *K. pneumoniae* isolater som ikke er karbapenemaseproduserende, ikke gjøres rutinemessig, vil klinisk mistanke om HvKp være viktig for å vurdere om det er aktuelt med spesialisert diagnostikk og isolering av pasient.

Bakgrunn

K. pneumoniae kan deles inn i to patotyper, klassiske *K. pneumoniae* (CKp) og hypervirulente *K. pneumoniae* (HvKp) (1).

CKp er i hovedsak assosiert med infeksjoner hos eldre personer med nedsatt immunforsvar og underliggende sykdom. CKp populasjonen er genetisk svært divers hvor noen kloner er assosiert med antibiotikaresistens og smittespredning i helseinstitusjoner (2,3).

HvKp er derimot assosiert med atypiske alvorlige infeksjoner hos ellers friske personer i alle aldre. I deler av Asia er HvKp en viktig årsak til pyogen leverabscess og kan forårsake infeksjoner i multiple organer med metastatisk spredning til f.eks. lunger, øye og sentralnervesystemet (1,4). HvKp populasjonen er genetisk mindre divers og domineres av et fåtall kloner hvor ST23 er den mest vanlige (2,5). HvKp er primært antibiotikafølsom, men det er et økende antall rapporter med antibiotikaresistente HvKp også i Europa (6-8). Gode globale prevalensdata for HvKp mangler, men i studier fra Asia kan man påvise tarmkolonisering med HvKp hos opptil 15 % av voksne personer (1). Det er også rapporter fra Asia som viser spredning av HvKp på sykehus og helsenettverk (8,9).

Virulensegenskapene til HvKp inkluderer siderofor-systemer for ervervelse av jern (yersiniabactin, aerobactin og salmochelin), toksiner (colibactin), og hypermukoiditet (regulert av *rmpA/rmpA2*). HvKp uttrykker oftest kapseltype K1, etterfulgt av K2, K5 og K57 (1,4,5). Virulensfaktorene er ofte koblet til spesifikke virulensplasmider (10). Koblingen til plasmider har ført til spredning av hypervirulens til CKp samt konvergens av resistens og virulens på samme plasmid som også observert i Norge (11).

ECDC – rapid risk assessment (RRA)

Den 14. februar 2024 publiserte ECDC en RRA (12) av hypervirulente *K. pneumoniae* ST23 med karbapenemasegener, i Europa. Siden deres forrige RRA om denne mikroben i 2021, hadde antallet EU/EØS-land som rapporterte tilfeller av HvKp ST23 økt fra fire til 10 land, og antallet isolater sendt

inn til analyse fra disse landene hadde økt fra 12 til 143 isolater. I analysen påviser de to ST23 genetiske linjer, ST23-K1 og ST23-K57. Selv om disse to tilhører samme sekvenstype (ST) så er de genetisk ulike og det er uklart om ST23-K57 medfører et 'hypervirulent' klinisk bilde (13).

Videre skriver ECDC at det nå er bevis for vedvarende spredning av den karbapenemase-produserende HvKp ST23-K1-linjen mellom helseinstitusjoner i Irland over en periode på fem år, til tross for økte smitteverntiltak. Klynger av karbapenemase-produserende HvKp ST23-K1 isolater ble også oppdaget i Frankrike, Latvia og Litauen; imidlertid har disse så langt ikke blitt bekreftet som innenlands smitte. ECDC antar at lignende spredning i og mellom helseinstitusjoner allerede kan ha forekommet i andre EU/EØS-land med mindre etablert overvåkning. De vurderer sannsynligheten for ytterligere spredning og etablering av HvKp med karbapenemasegener i helsevesenet i EU/EØS-land, med påfølgende betydelig innvirkning på sykelighet og dødelighet, som høy. Risikoen for spredning av HvKp i samfunnet vurderer de som moderat.

Hypervirulente *K. pneumoniae* i Norge

For å se på utbredelse av HvKp ST23 i Norge har vi analysert stammematerialer ved K-res og studier i det norske *Klebsiella* nettverket NOR-KLEB-NET (<http://www.nor-kleb.net/>).

Det er identifisert fem karbapenemase-produserende (OXA-48, n=2; NDM-1, n=1; NDM-1+OXA-48, n=2) HvKp ST23 fra fem pasienter i Norge hvor alle er assosiert med import fra Ukraina. Isolatene er påvist i 2022 (n=2) og 2023 (n=3). To isolater er isolert fra blodkultur. Alle isolatene tilhører ST23-K57-linjen og har en Kleborate (se nedenfor) virulensscore på 4. Analyser av helgenomsekvenseringsdata fra den norske *Klebsiella* studien basert på kliniske isolater i NORM (Kp-NORM) og den norske *Klebsiella* bakteriemi studien (NORKAB) viser at HvKp har vært sjelden i Norge til og med 2018. Syv av totalt 868 isolater (0,8 %) i Kp-NORM tilhørte HvKp ST23-K1-linjen (14). Isolatene var geografisk spredt over en lang tidsperiode (2001-2015). Isolatene var i hovedsak antibiotikafølsomme med unntak av to isolater som var resistent mot trimetoprim-sulfametoksazol.

I NORKAB studien (2017 – 2018) som inkluderer 1082 isolater, ble det påvist 11 HvKp ST23-K1 isolater (15). Isolatene var geografisk spredt og hovedsakelig antibiotikafølsomme. Ingen var ESBL positive, men ett isolat var multiresistent og ett isolat resistent for ciprofloksacin.

To HvKp ST23-K1 ble påvist ved helgenomsekvensering av 48 ESBL-produserende *K. pneumoniae* i NORM 2019 (16).

Videre er det i forbindelse med en studie av *K. pneumoniae* bærerskap i en generell befolkning (Tromsøundersøkelsen) identifisert ett HvKp ST23-K1 isolat blant 484 bærerskapsisolater (17). Forekomsten av *K. pneumoniae* ST23 anses derfor å være begrenset i Norge og det foreligger ingen data som tyder på noen økning.

Nasjonale vurderinger

Basert på det vi har av kunnskap om HvKp i Norge, og de strukturene vi har på plass for påvisning, overvåkning og smitteverntiltak ved mistanke om karbapenemase-produserende HvKp, vurderer vi sannsynligheten for ytterligere spredning og etablering av HvKp med karbapenemasegener i helsevesenet i Norge, som moderat.

ECDC peker på tre fokusområder når det gjelder HvKp: (i) økt bevisstgjøring og laboratoriekapasitet for påvisning av HvKp, (ii) prospektiv datainnsamling og overvåkning, samt (iii) smitteverntiltak (12). Vi ønsker her å formidle våre betraktninger rundt dette.

Mikrobiologisk påvisning av HvKp er utfordrende, blant annet siden det ikke er konsensus om definisjonen av HvKp hverken fenotypisk eller genotypisk (18, 19). Den mest vanlige fenotypiske testen er «string-test», men den er vist å ha relativt dårlig nøyaktighet (20). Bruk av PCR for påvisning av spesifikke virulensfaktorer og bruk av MALDI-TOF er beskrevet (21, 22), men må videreutvikles. Foreløpig vil helgenomsekvensering være nødvendig for å kunne analysere bredden av virulensfaktorer. Bioinformatiske verktøy som Kleborate (23) kan utfra helgenomsekvensering bestemme sekvens- og kapseltype samt utfra påviste virulensfaktorer angi en virulensscore (0-5), hvor 4 eller 5 kan antyde HvKp. Siden andre virulensgener som har vært koblet til hypervirulens (f.eks. *peg-344*, *magA* og *rmpADC*) (19, 20) ikke inngår i Kleborate virulensscore bør det gjøres en helhetlig vurdering. Analysering av genomsekvens kan også gjøres i tilgjengelige online verktøy som Pathogenwatch (<https://pathogen.watch/>) og *K. pneumoniae* typingsdatabase (<https://bigsd.b.pasteur.fr/klebsiella/>).

Siden den mikrobiologiske påvisningen av hypervirulens er utfordrende og ikke gjøres rutinemessig for alle *K. pneumoniae* isolater, vil klinisk mistanke om HvKp være inngangsporten for eventuell videre diagnostikk med helgenomsekvensering. Vi ønsker derfor å gjøre kriterier for når HvKp infeksjon bør mistenkes, kjent blant mikrobiologer, smittevernleger og klinikere i Norge, ved å dele denne meldingen i fagmiljøene.

Overvåkning av karbapenemase-produserende HvKp ivaretas av K-res gjennom de formelle undersøkelsene av isolater med mistanke om karbapenemase-produksjon. Alle isolater med påvist karbapenemase-produksjon blir helgenomsekvensert og undersøkt for virulensfaktorer med Kleborate (23). For antibiotikafølsomme HvKp har vi per i dag ingen overvåkning.

Basert på data fra de norske studiene ser vi ikke behovet for å etablere omfattende nye strukturer for spesifikk overvåkning av HvKp i Norge nå, men skulle forekomsten av HvKp og invasive *Klebsiella*-infeksjoner øke, bør det vurderes om det er behov for etablering av en referansefunksjon. Vi anbefaler en forskriftsendring som vil gjøre det mulig å overvåke *K. pneumoniae*-infeksjoner gjennom MSIS labdatabasen. Der vil det være mulig å oppdage økt insidens av enkelte alvorlige *K. pneumoniae*-infeksjoner ved å følge med på spesifikke prøvematerialer som for eksempel spinalvæske og abscessmateriale.

NORM strukturen koblet med helgenomsekvensering av utvalgte NORM isolater kan være et supplement for å se om det skjer endringer i prevalensen av HvKp på nasjonalt nivå.

Det er mangel på spesifikke data i forhold til effekt av smitteverntiltak mot spredning av HvKp. Vi har lenge hatt nasjonale råd om forsterkede smitteverntiltak ved mistanke eller funn av karbapenemase-produserende bakterier, som inkluderer karbapenemase-produserende HvKp. For antibiotikafølsomme HvKp har vi per i dag ingen nasjonale smittevernråd. Dersom kliniker eller mikrobiolog mistenker antibiotikafølsom HvKp hos en pasient, etter gitte kriterier, anbefaler vi at de tar kontakt med smittevernlege for å vurdere om det er aktuelt å isolere pasienten.

Kriterier for når HvKp infeksjon bør mistenkes:

Ved funn av *K. pneumoniae*

- I blodkultur hos tidligere frisk pasient, med mistenkt fokus utenfor urinveiene (ekskl. prostata) og tarm.
- I monomikrobielle abscesser i indre organer som lever, nyre, milt, prostata eller lunge.
- Ved sjeldne, alvorlige kliniske presentasjoner som meningitt, endoftalmitt, nekrotiserende fasciitt eller osteomyelitt.
- Hos flere pasienter med økt alvorlighetsgrad og dødelighet, som kan gi mistanke om utbrudd.

Ved mistanke om antibiotikafølsomme HvKp basert på klinisk presentasjon kan Avdeling for medisinsk mikrobiologi ved Stavanger Universitetssjukehus kontaktes med tanke på hjelp til helgenomsekvensering og bioinformatisk analyse (Kleborate). Finansiering av kostnader knyttet til helgenomsekvensering må vurderes dersom forekomsten og henvendelsene om mistenkt HvKp øker.

Helgenomsekvensdata fra lokalt sekvenserte isolater med mistanke om HvKp kan også sendes til K-res eller Stavanger for bioinformatisk analyse hvis Kleborate analyse ikke er etablert lokalt.

Skrevet av:

FHI (Miriam Sare).

Nasjonalt kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (Ørjan Samuelsen, Niclas Raffelsberger og Arnfinn Sundsfjord).

Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger Universitetssjukehus (Iren H. Löhr og Aasmund Fostervold)

NORM (Gunnar Skov Simonsen)

Referanser:

1. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin. Microbiol Reviews. 2019;32(3).
2. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. Nat. Rev. Microbiol. 2020;18(6):344-59.
3. David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. Nat. Microbiol. 2019;4(11):1919-29.
4. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* - clinical and molecular perspectives. J. Internal Med. 2020;287(3):283-300.

5. Lam MMC, Wyres KL, Duchene S, Wick RR, Judd LM, Gan YH, et al. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination. *Nat. Commun.* 2018;9(1):2703.
6. Hallal Ferreira Raro O, Nordmann P, Dominguez Pino M, Findlay J, Poirel L. Emergence of Carbapenemase-Producing Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023;67(3):e0142422.
7. Wahl A, Fischer MA, Klaper K, Muller A, Borgmann S, Friesen J, et al. Presence of hypervirulence-associated determinants in *Klebsiella pneumoniae* from hospitalised patients in Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 2024;314:151601.
8. Brennan C, DeLappe N, Cormican M, Tuohy A, Tobin A, Moran L, et al. A geographic cluster of healthcare-associated carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 23. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.* 2022.
9. Liu C, Du P, Xiao N, Ji F, Russo TA, Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* is emerging as an increasingly prevalent *K. pneumoniae* pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China. *Virulence.* 2020;11(1):1215-24.
10. Lam MMC, Wyres KL, Judd LM, Wick RR, Jenney A, Brisse S, Holt KE. Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in *Klebsiella pneumoniae*. *Genome Med.* 2018;10(1):77.
11. Lam MMC, Wyres KL, Wick RR, Judd LM, Fostervold A, Holt KE, Lohr IH. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR *Klebsiella pneumoniae* ST15. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019;74(5):1218-1222
12. European Centre for Disease Control and Prevention. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update. 14 February 2024. ECDC: Stockholm; 2024. 2024.
13. 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.
14. Fostervold A, Hetland MAK, Bakksjo R, Bernhoff E, Holt KE, Samuelsen O, et al. A nationwide genomic study of clinical *Klebsiella pneumoniae* in Norway 2001-15: introduction and spread of ESBLs facilitated by clonal groups CG15 and CG307. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022;77(3):665-74.
15. Fostervold AR, N.; Hetland, M.A.K.; Bakksjø, R.; Bernhoff, E.; Samuelsen, Ø.; Sundsfjord, A.; Afset, J.E.; Berntsen, C.; Ebbesen, M.H.; Gammelsrud, K.W.; Handal, N.; Jakovljevic, A.; Jensen, R.B.; Johal, S.K.; Natvik, A.; Sandnes, R-A.; Tofteland, S.; Bjørnholt, J.V.; Löhr, I.H.; The Norwegian Study Group on *Klebsiella pneumoniae*. Clinical outcome and microbial genomics of *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections - a nationwide prospective study in a low antimicrobial resistance setting. Available at SSRN: <https://ssrncom/abstract=4485645> or <http://dxdoiorg/102139/ssrn4485645>. 2023.
16. NORM/NORM-VET 2019. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2020. 2019;ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).
17. Raffelsberger N, Hetland MAK, Svendsen K, Smabrekke L, Lohr IH, Andreassen LLE, et al. Gastrointestinal carriage of *Klebsiella pneumoniae* in a general adult population: a cross-sectional study of risk factors and bacterial genomic diversity. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1939599.

18. Harada S, Doi Y. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a Call for Consensus Definition and International Collaboration. J. Clin. Microbiol. 2018;56(9).
19. Russo TA, Alvarado CL, Davies CJ, Drayer ZJ, Carlino-MacDonald U, Hutson A, et al. Differentiation of hypervirulent and classical *Klebsiella pneumoniae* with acquired drug resistance. mBio. 2024;15(2):e0286723.
20. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. J. Clin. Microbiol. 2018;56(9).
21. Yu F, Lv J, Niu S, Du H, Tang YW, Pitout JDD, et al. Multiplex PCR Analysis for Rapid Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenem-Resistant (Sequence Type 258 [ST258] and ST11) and Hypervirulent (ST23, ST65, ST86, and ST375) Strains. J. Clin. Microbiol. 2018;56(9).
22. Huang Y, Li J, Gu D, Fang Y, Chan EW, Chen S, Zhang R. Rapid Detection of K1 Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* by MALDI-TOF MS. Frontiers in microbiology. 2015;6:1435.
23. Lam MMC, Wick RR, Watts SC, Cerdeira LT, Wyres KL, Holt KE. A genomic surveillance framework and genotyping tool for *Klebsiella pneumoniae* and its related species complex. Nature communications. 2021;12(1):4188.