

Forekomst og molekylære genetiske analyser av bakterier med spesielle resistensmønstre i Norge 2023 – rapport fra nasjonalt referanselaboratorium

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

Kristin Hegstad¹, Ørjan Samuelsen¹, Torunn Pedersen¹, Miriam Sare²,
Mari Molvik² og Arnfinn Sundsfjord¹

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

²Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Folkehelseinstituttet



INNHALDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG.....	2
SUMMARY.....	3
BAKGRUNN.....	4
VANKOMYCINRESISTENTE ENTEROKOKKER.....	4
LINEZOLIDRESISTENTE ENTEROKOKKER.....	8
KARBAPENEMASEPRODUSERENDE GRAM-NEGATIVE BAKTERIER	11
Karbapenemaseproduserende <i>Enterobacterales</i>	11
<i>Pseudomonas spp.</i>	17
<i>Acinetobacter spp.</i>	19
OVERFØRBAR KOLISTINRESISTENS HOS GRAM-NEGATIVE BAKTERIER.....	201
REFERANSER.....	22

Sammendrag

Det ble rapportert 89 personer med **vankomycinresistente enterokokker (VRE)** (inkludert linezolidresistente VRE) i 2023, en 19 % økning fra 2022. Dette representerer en kontinuerlig økning i årlig incidens fra 0,6 i 2021, 1,4 i 2022 til 1,6 per 100 000 personer i 2023. VRE tilfellene fra 2023 kom hovedsakelig ($n=71/89$; 80 %) fra screeningsprøver. K-res presenterer her HGS-data for 84 av 91 VRE isolater fra 2023. Majoriteten av isolatene var *Enterococcus faecium* ($n=78$) med *vanA* ($n=68$) eller *vanB* ($n=10$). VRE var hovedsakelig knyttet til sporadiske isolater samt til klynger i Helse Sør-Øst. Det ble registrert seks utbrudd hvorav fem med *E. faecium vanA* (ST117 og ST80) og ett med *Enterococcus faecalis vanB* (ST6). Majoriteten (92 %) av VRE *E. faecium* tilhører globale sykehusadapterte kloner. 45 % av isolatene var relatert til mulige utbrudd. Det er ingen mistanke om interregional smitte av VRE.

I 2023 ble det rapportert 66 personer med **linezolidresistente enterokokker (LRE)** (inkludert vankomycinresistente LRE), en 74 % økning fra 2022. Dette representerer en kontinuerlig økning i årlig incidens fra 0,3 i 2021, 0,7 i 2022 til 1,2 per 100 000 personer i 2023. I motsetning til VRE var de fleste ($n=47/66$; 71 %) LRE isolatene fra 2023 fra infeksjoner. *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens ($n=30$) og *E. faecalis* med *optrA* ($n=25$) var de vanligste variantene av LRE. Slektskapsanalyser og epidemiologiske data bekrefter at det i 2023 ble registrert fire utbrudd i Helse Sør-Øst hvorav tre klynger var *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens samt en *E. faecium* med *poxTA*. Det ble også registrert en mulig interregional smittespredning av *optrA E. faecalis*. Økningen av LRE kan i stor grad (58 %) knyttes til innenlands smittespredning.

Forekomsten av **karbapenemaseproduserende Gram-negative** fortsetter å øke sammenlignet med tidligere år. Antallet personer med **karbapenemaseproduserende Enterobacterales** økte fra 152 i 2022 til 237 i 2023 (56 % økning). Dette representerer en kontinuerlig økning i årlig incidens fra 1,1 i 2021, 2,8 i 2022 til 4,3 per 100 000 personer/år. Antallet personer med **karbapenemaseproduserende Pseudomonas spp.** økte fra 18 i 2022 til 27 i 2023 (50 % økning), mens personer med **karbapenemaseproduserende Acinetobacter spp.** var stabilt (30 i 2022 og 31 i 2023). Basert på data fra rekvisisjon og meldesystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) er en stor andel av tilfellene assosiert med import (*Enterobacterales* 77 %, *Pseudomonas* spp. 85 % og *Acinetobacter* spp. 94 %). Isolater knyttet til krigsskadde fra Ukraina utgjør en stor andel av importtilfellene. Genetiske slektskapsanalyser viste økende grad av genetisk diversitet både i forhold til sekvenstyper (ST) og karbapenemasevarianter, men det er fortsatt dominans av kjente globalt utbredte kloner. Klynger av genetisk nært beslektede isolater ble påvist både blant *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*. I hovedsak bestod disse klyngene av isolater assosiert med mistanke om import spesielt fra Ukraina eller andre land. I flere av disse klyngene ble isolatene påvist ved forskjellige laboratorier og over et langt tidsrom som indikerer at smittespredning har skjedd før ankomst til Norge. Ett tilfelle av sekundærsmitte i Norge av *Klebsiella pneumoniae* ST147 med NDM-9 assosiert med import fra Ukraina ble bekreftet. I tillegg ble det påvist andre klynger med isolater av hvor epidemiologisk kobling var uklar. Det er ingen mistanke om interregional smitte med karbapenemaseproduserende Gram-negative.

Isolater **overførbar kolistinresistens (mcr-gener)** ble påvist hos tre personer i 2023 mot fire i 2022. Alle isolatene var karbapenemaseproduserende og kun ett isolat kolistinresistent.

Manglende mulighet for kontinuerlig tilgang til kobling mellom MSIS-data og resultater fra nasjonalt referanselaboratorium gir en ufullstendig oversikt over hvilke andeler av meldepliktige multiresistente bakterier som er assosiert til import eller kan være assosiert til innenlands smittespredning.

Summary

In 2023, 89 persons with **vancomycin resistant enterococci (VRE)** (including linezolid resistant VRE) were reported, a 19% increase from 2022, representing an increase in annual incidence from 0.6 in 2021, 1.4 in 2022 to 1.6 per 100,000 persons in 2023. The majority (80%) of VRE cases in 2023 were from screening samples. In this report, we present genomic data for 84 of 91 VRE. Most of these isolates were *Enterococcus faecium* ($n=78$) with *vanA* ($n=68$) or *vanB* ($n=10$). The VRE isolates are mainly sporadic isolates, but clusters of variable sizes were identified mainly in the South-Eastern health region. Five outbreaks with *vanA E. faecium* (ST117 and ST80) and one with *vanB Enterococcus faecalis* (ST6) were registered. Most (92%) of the VRE *E. faecium* belonged to widespread hospital adapted clones that has been reported worldwide. 45% of the isolates were related to possible outbreaks. Interregional spread of VRE was not suspected.

The number of persons ($n=66$) reported with **linezolid resistant enterococci (LRE)** (including vancomycin resistant LRE) in Norway increased by 74% from 2022 to 2023, representing an increase in annual incidence from 0.3 in 2021, 0.7 in 2022 to 1.2 per 100,000 persons in 2023. The majority (71%) of the LRE are clinical isolates. *E. faecium* with 23S rRNA mutations ($n=30$) and *E. faecalis* with transferable resistance (*optrA* $n=25$) were the dominant LRE variants. Phylogenetic and epidemiological analyses confirmed four outbreaks of *E. faecium* resistant to linezolid in the South-Eastern health region. Three of these clusters were due to *E. faecium* with a mutation (G2576T) in the 23S rRNA gene and one due to *E. faecium* with *poxTA*. One possible interregional spread of *optrA E. faecalis* was also noted. The increase in LRE can largely (58%) be linked to domestic spread.

The increase in number of persons with **carbapenemase-producing Gram-negative bacteria** is continuing. The number of **carbapenemase-producing *Enterobacterales*** cases increased from 152 cases in 2022 to 237 in 2023 (56% increase). This represents an increase in incidence from 1.1 in 2021, 2.8 in 2022 to 4.3 in 2023 per 100,000 persons/per year. Similarly, the number of persons with **carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp.** increased by 50% (18 in 2021 vs. 27 in 2022), while the number of persons with **carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp.** was stable (30 in 2022 vs. 31 in 2023). Based on data from the submitted requisition and the Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS) a large proportion of cases is associated with import (*Enterobacterales* 77%, *Pseudomonas* spp. 85% and *Acinetobacter* spp. 94%). As in 2022, a large proportion of import cases is linked to Ukraine. Whole genome sequencing and phylogenetic analysis showed an increase in genetic diversity both in terms of clones and carbapenemase-variants, but there is still dominance of known globally disseminated high-risk clones. Clusters of genetically related isolates were observed among *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates. These clusters were mainly composed of isolates associated with import and in particular from Ukraine. In several of the clusters the isolates were identified at different laboratories indicating that the transmission has occurred outside Norway. However, one case of secondary transmission of *Klebsiella pneumoniae* ST307 with NDM-9 were confirmed after identification of cases associated with import from Ukraine. In addition, other clusters of isolates were identified where the epidemiological link between cases were unclear. No interregional transmission was identified.

Isolates with **plasmid-mediated colistin resistance** were identified in three persons in 2023 compared to four in 2022. All isolates were carbapenemase-producers and only one was colistin resistant.

The lack of established routines and protocol for continuous analysis of combined data from the communicable disease registry and reference laboratory results in an incomplete overview of the proportion of multi-drug resistant bacteria associated with import or possible internal spread within Norway.

Bakgrunn

Bærer tilstand eller infeksjoner med VRE, LRE, karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier (*Enterobacterales*, *Pseudomonas* og *Acinetobacter*) og Gram-negative bakterier med overførbart kolistinresistens er meldingspliktige i MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer). Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) ved Nasjonalt kompetansesenter 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, Gram-negative bakterier med karbapenemaseproduksjon og overførbart kolistinresistens i Norge for 2023.

Vankomycinresistente enterokokker

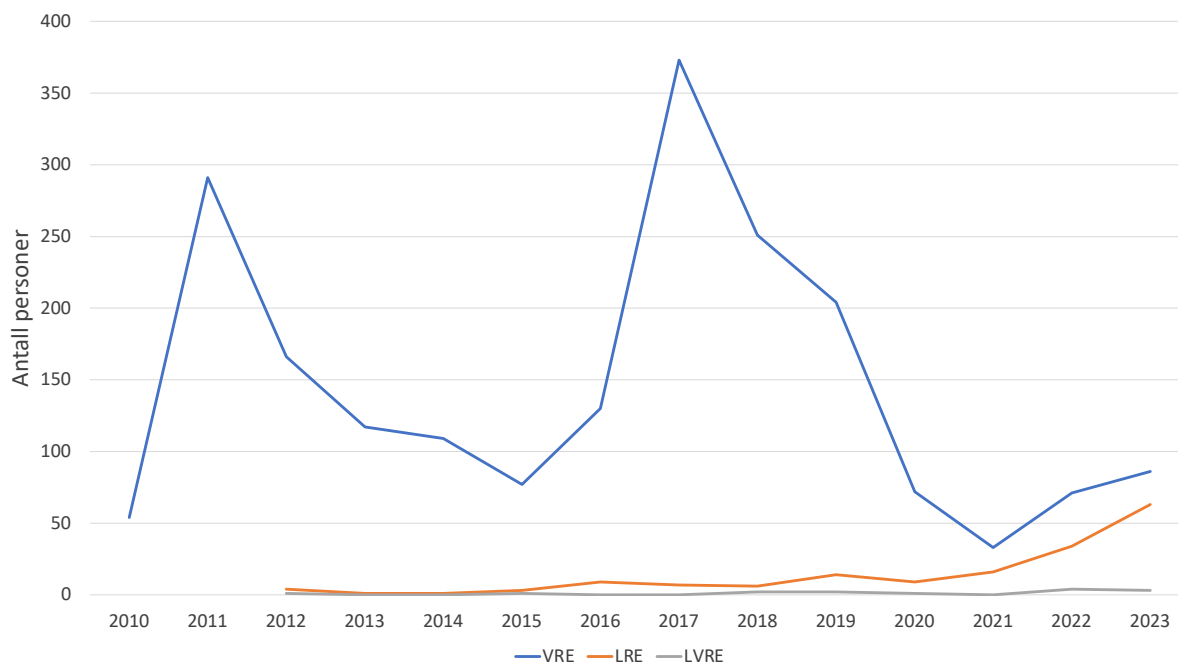
Enterokokker er den sjettede vanligste forekommende bakterielle årsaken til sykehusinfeksjoner i Europa (1) og det femte mest vanlige bakteriegenus av blodkulturisolater i Norge (2). De har iboende resistens mot mange antimikrobielle midler og har en særlig evne til også å erverve resistens mot antibiotika 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 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 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* (5,6).

VRE er meldepliktige til MSIS. Ved K-res bekrefter vi resistensfenotypen og avdekker eventuell diskrepans mellom fenotyper og genotyper med referansemetoden (mikrobuljongfortynning) og genetisk karakterisering med PCR og helgenomsekvensering (HGS). HGS gjøres for å avklare resistensmekanismer og overvåke slektskap mellom isolatene med tanke på regional/nasjonal smittespredning.

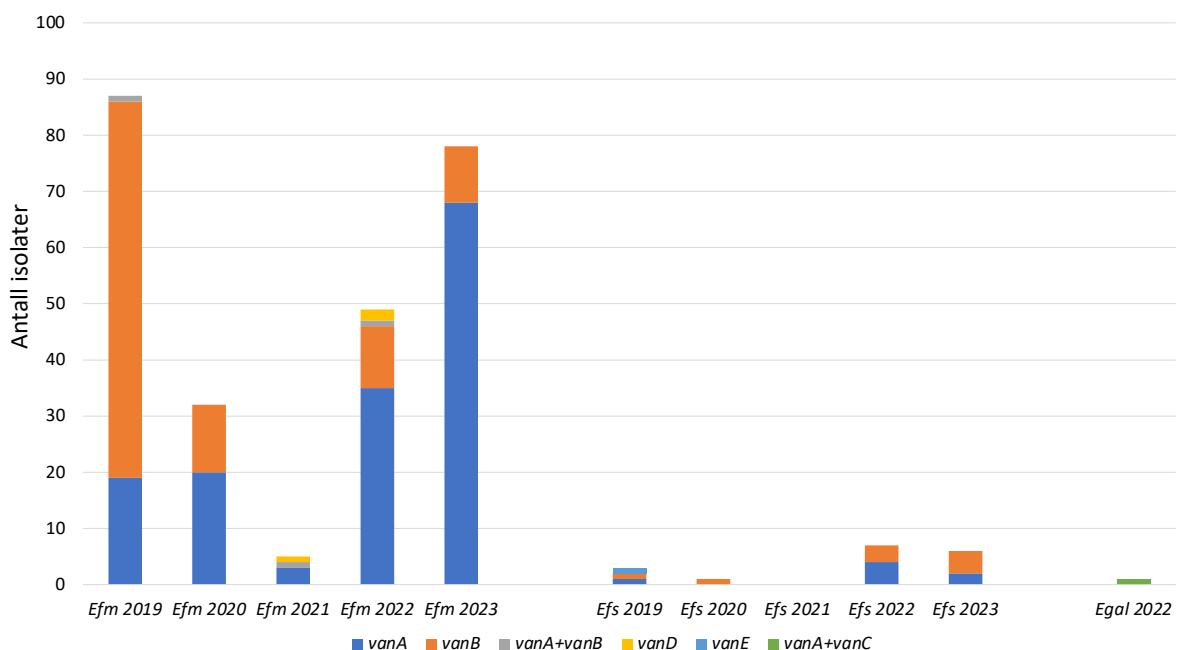
I Europa har man sett en bekymringsverdig økning i vankomycinresistente *E. faecium* i invasive isolater fra 2016 til 2020 (7). I Norge har insidensen av VRE variert de siste 10-årene (fra 0,12 per 100 000 innbyggere i 2009 til 7,07 i 2017). I 2023 ble det registrert 89 personer med VRE (inkludert linezolidresistente VRE (LVRE)) til MSIS som er en økning på 14 (19 %) fra 2022. Det har vært en kontinuerlig økning i årlig insidens av VRE (inkludert LVRE) fra 0,6 i 2021, 1,4 i 2022 til 1,6 per 100 000 personer i 2023. Tre av isolatene fra 2023 var LVRE (**Figur 1**). K-res har mottatt og helgenomsekvansert (HGS) 84 VRE (95 %) av totalt 91 VRE-isolater fra 2023. Dette er derfor ikke en fullstendig oversikt over VRE-situasjonen i Norge, men vi kan se trendene.

¹ UNN ved K-res er 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 personer med vankomycinresistente (VRE), linezolidresistente (LRE) og både vankomycin- og linezolidresistente (LVRE) enterokokker i Norge 2010-2023. VRE data fra MSIS og LRE+LVRE data fra K-res.

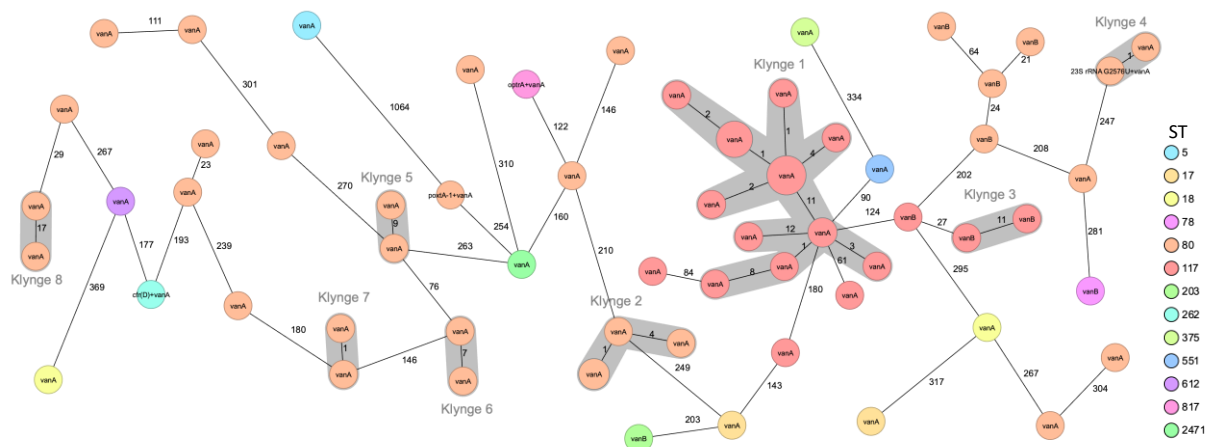
Blant de 84 HGS VRE isolatene identifiserte vi hovedsakelig *E. faecium* med *vanA* ($n=68$) og *vanB* ($n=10$), men også *vanA* ($n=2$) og *vanB* ($n=4$) *E. faecalis* (**Figur 2**). Globalt domineres også VRE av *E. faecium* fremfor *E. faecalis* (8,9), og *vanA* heller enn *vanB* (5).



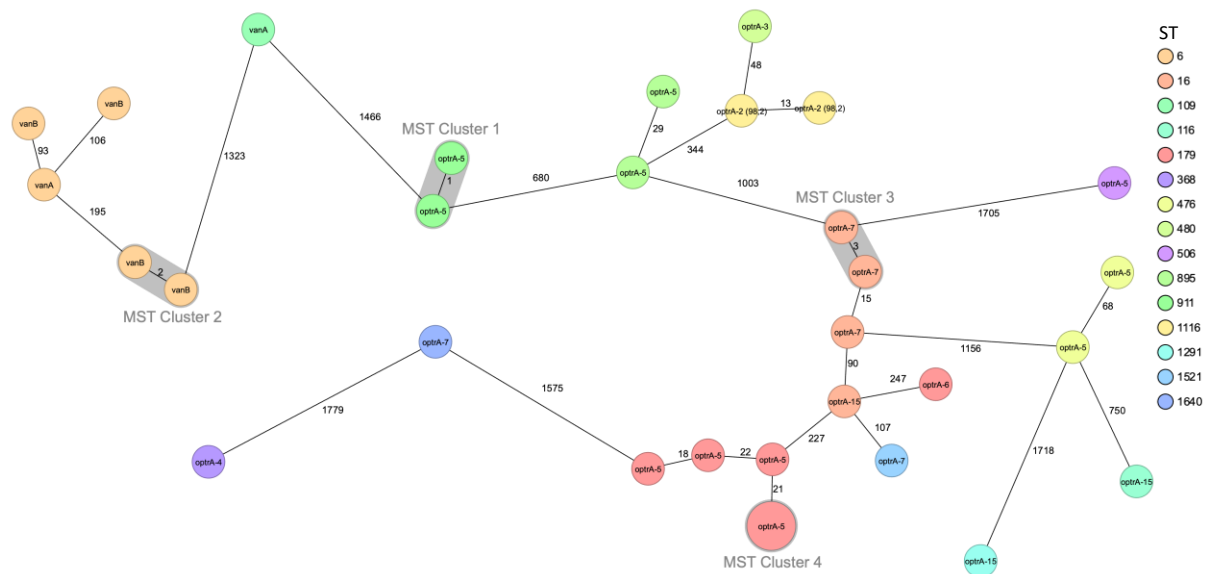
Figur 2. Fordeling av species og genotype i norske VRE isolater som K-res har helgenomsekvensdata på for 2019-2023. Inkluderer også linezolidresistente VRE. Efm = *E. faecium*, Efs = *E. faecalis*, Egal = *E. gallinarum*.

Vi registrerte 13 ulike sekvenstyper (ST) av *E. faecium* i 2023 (**Figur 3**). Majoriteten ($n=72/78$; 92 %) av *E. faecium* isolatene tilhører kjente sykehusadapterte kloner (ST17, ST18, ST78, ST80, ST117 og ST203) som man finner i mange land. Blant *E. faecalis* VRE isolatene var det 2 ulike ST (**Figur 4**) hvorav ST6 ($n=5$) ofte er knyttet til kliniske isolater og sykehus (10).

Det ble identifisert sju klynger med to til 26 isolater av ST80 og ST117 *E. faecium* (**Figur 3**) og en med to ST6 isolater av *E. faecalis* (**Figur 4**). Seks av klyngene inneholdt isolater med mulig epidemiologisk forbindelse (*E. faecium* *vanA* ST117 klynge 1 ($n=23$), *vanA* ST80 klynge 2 ($n=5$) tigesyklinresistent *vanA* ST80 klynge 5 ($n=2$), *vanA* ST80 klynge 6 ($n=2$) og *vanA* ST80 klynge 7 ($n=2$) i **Figur 3** samt *E. faecalis* *vanB* ST6 klynge 2 ($n=2$) i **Figur 4**) og ble derfor regnet som utbrudd. Fem av disse klyngene inneholder isolater fra Helse Sør-Øst, mens *E. faecium* klynge 7 ($n=2$) var fra Helse Midt. Klynge 1 tilhørere samme klynge som ble rapportert assosiert med import hovedsakelig fra Ukraina i 2022. Tre av *E. faecium* klyngene inneholdt to isolater som ikke er nært forbundet i tid og/eller sted og hvor begge isolatene er forbundet med import, og en klynge inneholdt to isolater med ulik genotype fra samme person. Disse ble derfor ikke regnet som utbrudd. Kjente sykehuskloner av *E. faecium* kan typisk overleve i sykehusmiljøet over lengre tid (11) og pasientmobilitet mellom sykehus kan gjøre det vanskelig å avgjøre hvilke isolater som tilhører et utbrudd. Studier fra Folkehelselaboratoriet i Melbourne, Australia (12) 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 78 norske VRE *E. faecium* isolater fra 2023 med bruk av SeqSphere programvare og Aus0004 referansestamme. Isolatene er fargekodet etter sekvenstype (ST). VRE, LRE og tigesyklinresistens er angitt i sirkel. Isolater 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 31 norske *E. faecalis* isolater (VRE ($n=6$) og LRE ($n=25$)) fra 2023 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 sirkelene. Isolater med null allelforskjeller havner i samme sirkel. Klynger (≤ 7 allelforskjeller) er uthevet med grå markering.

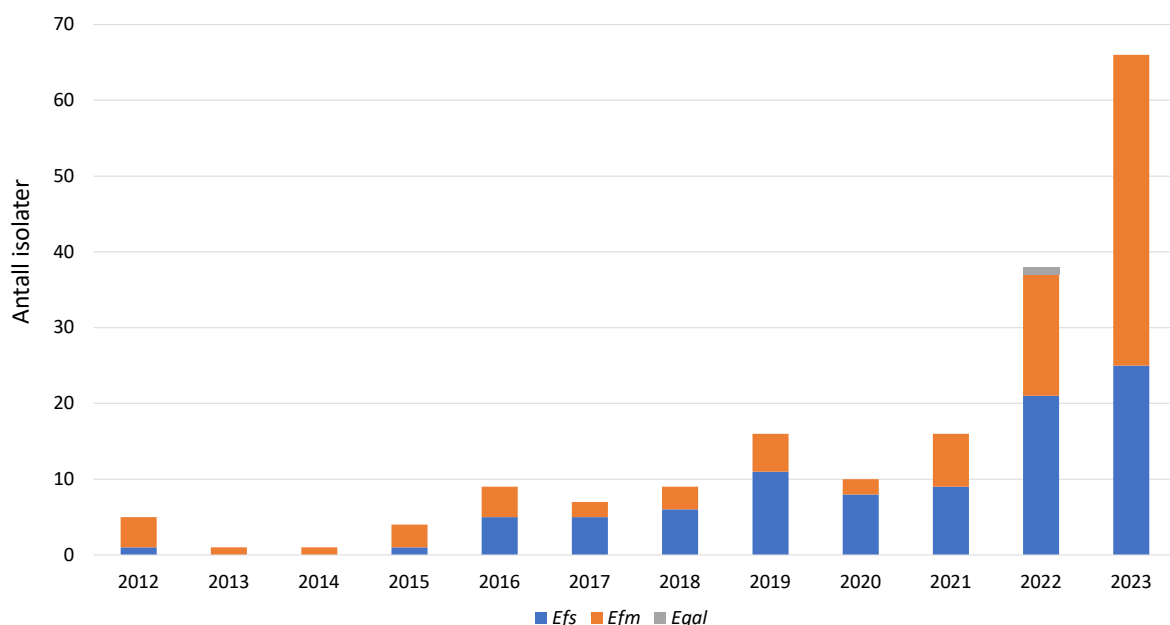
Konklusjon: Det ble rapportert 89 personer med vankomycinresistente enterokokker (VRE) (inkludert linezolidresistente VRE) til MSIS i 2023 en 19 % økning fra 2022. Dette representerer en kontinuerlig økning i årlig insidens fra 0,6 i 2021, 1,4 i 2022 til 1,6 per 100 000 personer i 2023. VRE tilfellene fra 2023 kom hovedsakelig (80 %) fra screeningsprøver. K-res presenterer her HGS-data for 84 av 91 VRE isolater fra 2023. Majoriteten var *E. faecium* med *vanA* deretter *E. faecium* med *vanB*. De fleste VRE *E. faecium* (92 %) tilhører globale sykehusadapterte kloner. VRE var hovedsakelig knyttet til sporadiske isolater samt til klynger i Helse Sør-Øst. Det ble registrert seks utbrudd hvorav fem med to til 23 *E. faecium vanA* (ST117 og ST80) og ett med to *E. faecalis vanB* (ST6), som utgjør 45 % av de 84 HGS-analyserte tilfellene. Hoveddelen av VRE var dermed relatert til smitte innenlands. Det er ingen mistanke om interregional smitte av VRE.

Linezolidresistente enterokokker

Linezolid anses for å være siste skanse i behandlingen av infeksjoner med multiresistente enterokokker, inkludert VRE. Forekomsten av linezolidresistens blant kliniske enterokokker (LRE) er fortsatt lav (<1 %) på verdensbasis (13), men økende i mange land (14,15).

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 *poxTA*) som produserer proteiner som beskytter ribosomet mot binding av linezolid. Både *cfr*, *optrA* og *poxTA* kan være lokalisert på mobile genetiske elementer (14,16,17). *Cfr* genet som gir resistens mot linezolid, fenikoler, linkosamider, pleuromutiliner og streptogramin A i f.eks. *E. coli* og stafylokokker synes ikke å mediere linezolidresistens i enterokokker selv om det er uttrykt. Dette skyldes trolig spesifikke ribosomstrukturer hos enterokokker (14,18). Mutasjonsbasert resistens opptrer oftest etter behandling med oxazolidinoner (19). 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 (20,21).

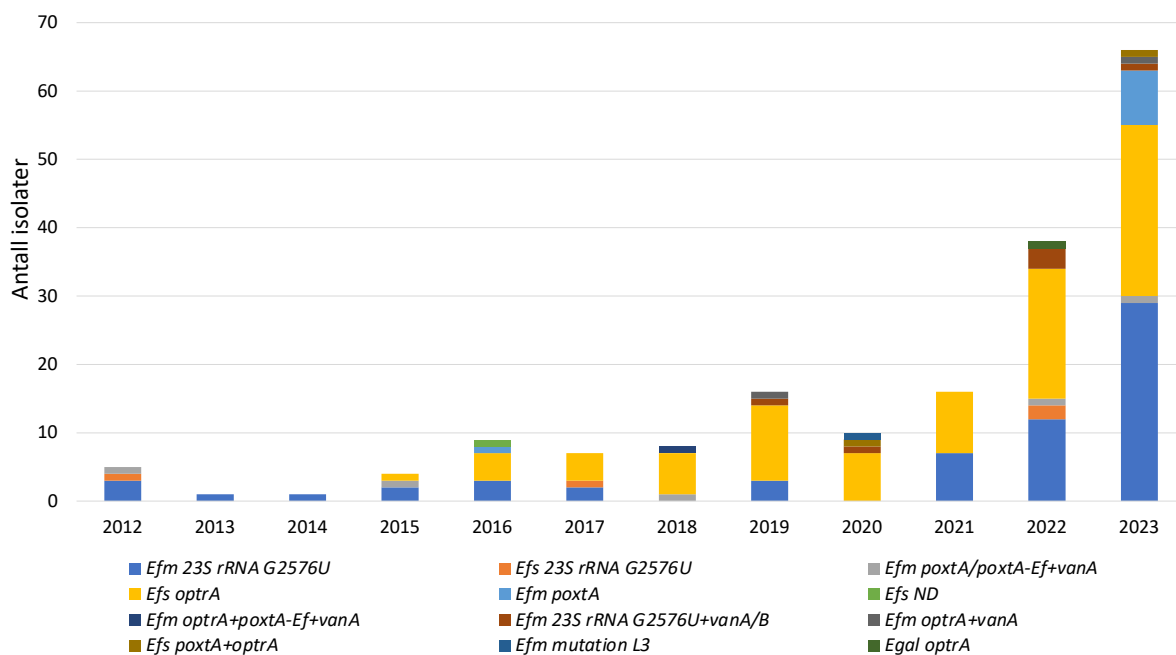
LRE er meldepliktige til MSIS. Det nasjonale referanselaboratoriet for LRE (K-res) bekrefter resistensfenotypen med referansemetoden (mikrobuljongfortynning) og utfører genetisk karakterisering med PCR og helgenomsekvensering for å finne resistensmekanismer og overvåke slektskap mellom isolatene. AFA tilrår rutinemessig følsomhetstesting for linezolid av kliniske enterokokkisolater i Norge i sine anbefalte resistenspaneler. En kartlegging gjennomført av K-res i 2020 viser at de fleste laboratoriene følger disse anbefalingene. I NORM 2022-rapporten var andelen invasive enterokokkisolater ($n=1534$) kategorisert som R for linezolid 0,5 % (2), mens den tidligere år har vært 0 %. Også globalt ser man en mindre økning av rapporterte LRE som tilsier at anbefalingene fra AFA bør følges.



Figur 5. Antall linezolidresistente *E. faecium* (*Efm*), *E. faecalis* (*Efs*) og *E. gallinarum* (*Egal*) i Norge 2012-2023. Oversikten inkluderer også LRE som er vankomycinresistente.

I 2023 ble det påvist 66 personer med LRE (inkludert LVRE) i Norge. Dette er 28 flere personer (74 % økning) sammenlignet med 2022 (**Figur 5**). Vi har sett en kontinuerlig økning i årlig insidens fra 0,3 i 2021, 0,7 i 2022 til 1,2 per 100 000 personer i 2023. De fleste ($n=47/66$; 71 %) LRE isolatene fra 2023 var fra infeksjoner. Speciesdistribusjonen har de siste årene dreid fra *E. faecium* mot flere *E. faecalis*, men i 2023 var majoriteten igjen *E. faecium* noe som i hovedsak skyldes flere utbrudd (se nedenfor).

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 (22). I 2023 ble det påvist 41 linezolidresistente *E. faecium* hvorav 30 hadde mutasjonsbasert resistensmekanisme, ni *poxA*, en både *poxA* og *optrA* og en *optrA*. I *E. faecalis* isolatene ($n=25$) hadde alle *optrA* (**Figur 6**). LRE isolatene fra 2023 var dominert av kliniske isolater ($n=47$), hvorav 22 hadde *optrA E. faecalis* og 22 *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens. Nitten av isolatene var bærerisolater dominert av *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens ($n=8$) og med *poxA* ($n=6$). Bare seks av isolatene var assosiert med kjent import, mens det foreligger manglende opplysninger om eventuell import for 44 isolater. Majoriteten av *E. faecium* isolatene ($n=38$) tilhørte kjente sykehusassosierte sekvenstyper (ST17, ST18, ST117 og ST80). *E. faecalis* isolatene ($n=25$) tilhørte 13 ulike ST hvorav ST16, ST179, ST476, ST895, ST911 og ST1116 ble funnet i to eller flere isolater (**Tabell 1**).



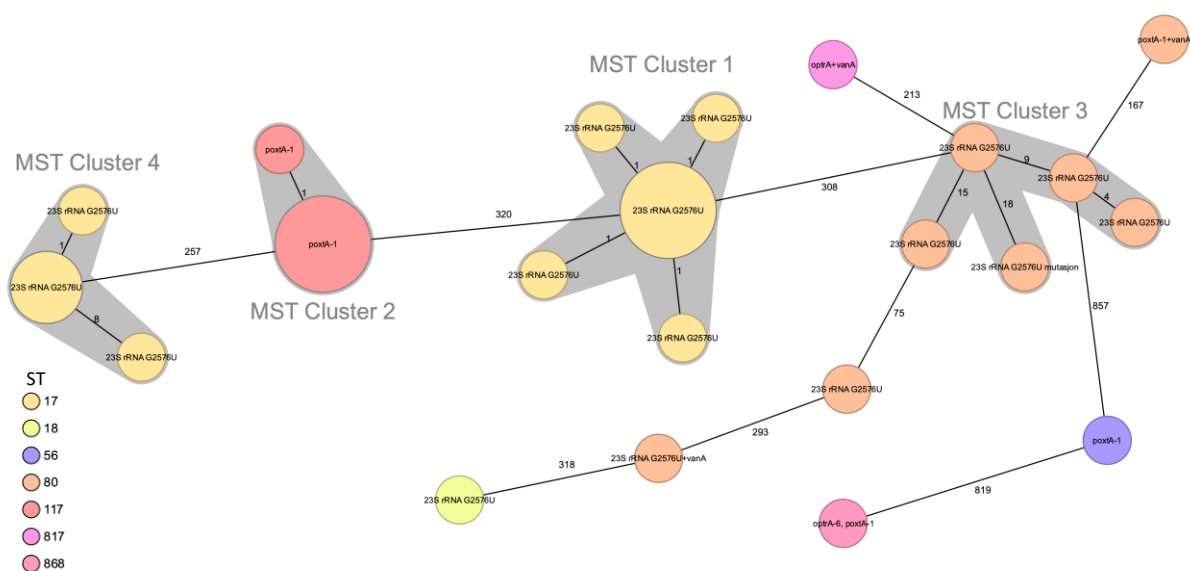
Figur 6. Antall LRE i forhold til resistensmekanismer per år. ND = ikke bestemt genotype fordi isolatet ikke ble sendt K-res eller arkivert ved primærlaboratoriet. *Efm* = *E. faecium*. *Efs* = *E. faecalis*.

I 2023 har det vært flere tilfeller av klynger/utbrudd med LRE. Helgenomanalyser viste at henholdsvis to ST16, to ST179 og to ST911 *optrA E. faecalis* fra 2023 tilhørte samme klynger (**Figur 4**). ST179 *optrA E. faecalis* ble regnet som mulig utbrudd da isolatene hadde identisk allelprofil og var isolert innenfor samme tidsperiode i to ulike helse regioner (**Figur 4** klynge 4). Slektskapsanalysene viste også tre klynger av *E. faecium* med G2576U mutasjon i 23S rRNA V domenet (ST17 $n=19$ cluster 1, ST80 $n=6$ cluster 3 og ST17 $n=4$ cluster 4) samt en klynge av *E. faecium* med *poxA* (ST117 $n=7$ cluster 2) (**Figur 7**). For disse fire *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*.

Tabell 1. Species, resistensmekanisme og sekvenstype blant LRE isolater i Norge 2023

Species	Resistensmekanisme	ST
<i>E. faecalis</i> (n=25)	<i>optrA</i> (n=25)	ST179 (n=6); ST16 (n=4); ST476 (n=2); ST895 (n=2); ST911 (n=2); ST1116 (n=2); ST116 (n=1); ST368 (n=1); ST480 (n=1); ST506 (n=1); ST1291 (n=1); ST1521 (n=1); ST1640 (n=1)
<i>E. faecium</i> (n=41)	<i>23S rRNA G2576U mutasjon</i> (n=30) <i>poxA</i> (n=9) <i>optrA</i> (n=1) <i>poxA+optrA</i> (n=1)	ST17 (n=23); ST80 (n=6); ST18 (n=1) ST117 (n=7); ST80 (n=1); ST56 (n=1) ST817 (n=1) ST868 (n=1)



Figur 7. Minimum spanning nettverk bygd fra kjernegenom allelprofilen på 41 norske LRE *E. faecium* isolater fra 2023 med bruk av SeqSphere programvare og Aus0004 referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST. VRE, LRE og tigesyklinresistens 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.

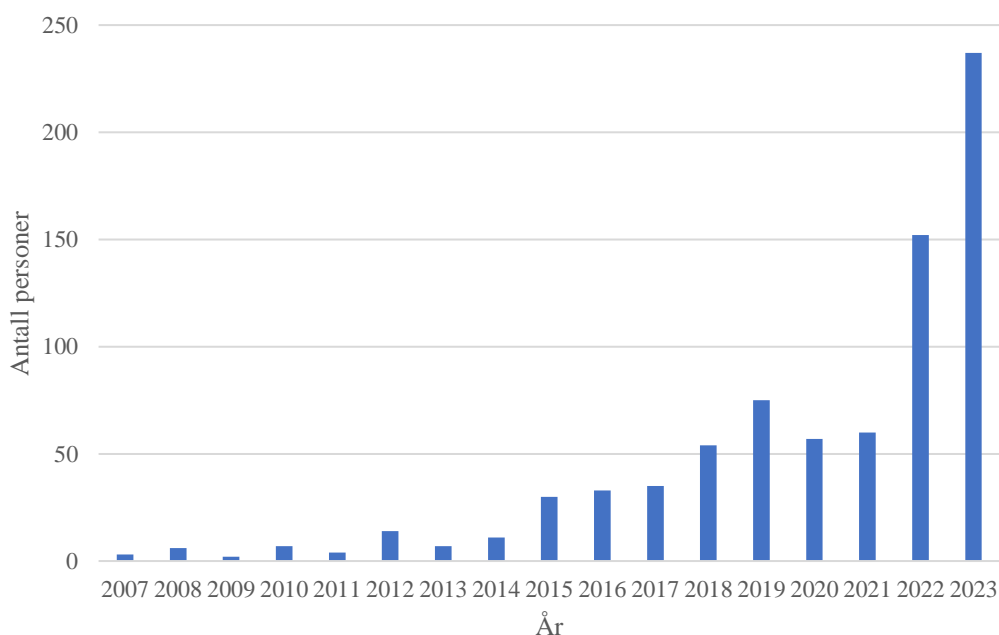
Konklusjon: I 2023 ble det registrert 66 personer med LRE (inkludert vankomycinresistente LRE) i Norge. Dette er en 74 % økning fra 2022 til 2023 og representerer en kontinuerlig økning i årlig insidens fra 0,3 i 2021, 0,7 i 2022 til 1,2 per 100 000 personer i 2023. De fleste LRE isolatene fra 2023 var fra infeksjoner (n=47/66; 71 %). Majoriteten av LRE isolatene var *E. faecium* med mutasjonsbasert resistens (n=30) deretter *E. faecalis* med *optrA* (n=25). Slektskapsanalyser og epidemiologiske data viser at det var sju klynger av LRE i 2023, og fire av disse var utbrudd med *E. faecium* med henholdsvis mutasjonsbasert resistens (3 klynger) og *poxA* (en klynge) i Helse Sør-Øst. Dette er første gang det har vært registrert utbrudd i Norge med *poxA*. Det ble også registrert en mulig interregional smittespredning av *optrA E. faecalis*. Økningen av LRE kan i stor grad (n=38; 58 %) knyttes til innenlands smittespredning.

Karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier

Karbapenemresistens hos Gram-negative er en av de største bidragsyterne til den globale sykdomsbyrden forårsaket av antibiotikaresistens og forekomsten er økende (23,24). Den epidemiologisk viktigste resistensmekanismen for karbapenemresistens er karbapenemaser – β -laktamaser med aktivitet mot karbapenemer. Genene som koder for karbapenemasene er koblet til mobile genetiske elementer inkludert plasmider som fører til effektiv spredning. Isolater med plasmid-medierte karbapenemasegener er ofte multiresistente og forårsaker infeksjoner med svært begrensede behandlingsmuligheter.

Karbapenemaseproduserende *Enterobacterales*

I 2023 ble det identifisert 237 pasienter med påvist karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* (CPE) (**Figur 8**). Dette er en økning av fra 152 i 2022 og en økning i insidens fra 2,8 til 4,3 per 100 000 personer/år. Mistanke om import var angitt for 77 % i 2023 mot 61 % i 2022. For 11 % var det ikke mistanke om import i 2023 mot 8 % i 2022. For 12 % var eventuell importsmitte uavklart. Mistanke om import fra Ukraina utgjorde 29 % av alle tilfellene og 38 % av importtilfellene. Totalt var mistanke om import assosiert med 35 forskjellige land.

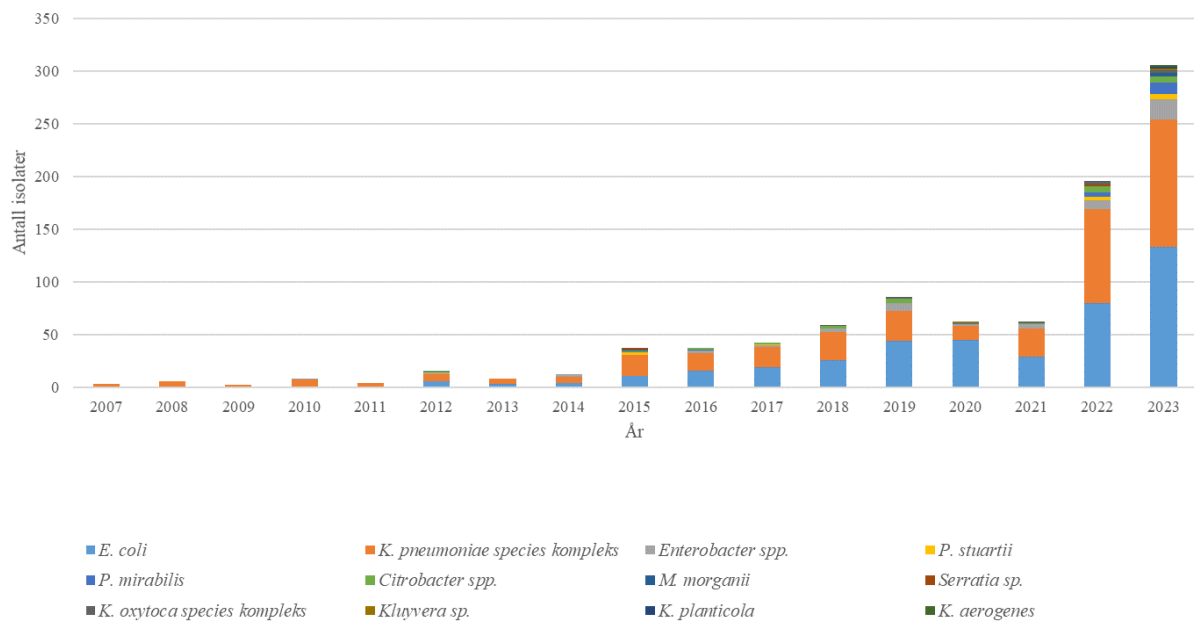


Figur 8. Antall personer med påvist CPE i Norge 2007-2023.

Totalt ble det påvist 306 CPE-isolater fra 237 pasienter i 2023 mot 196 isolater i 2022. Hos 43 pasienter ble det påvist 2-5 CPE-isolater av forskjellige species/karbapenemasegener eller samme species, men forskjellige sekvenstyper (ST). For 65 % av isolatene var det angitt at isolatet var påvist via screening. 3,0 % av isolatene ble påvist i blodkultur og 14,1 % i urin.

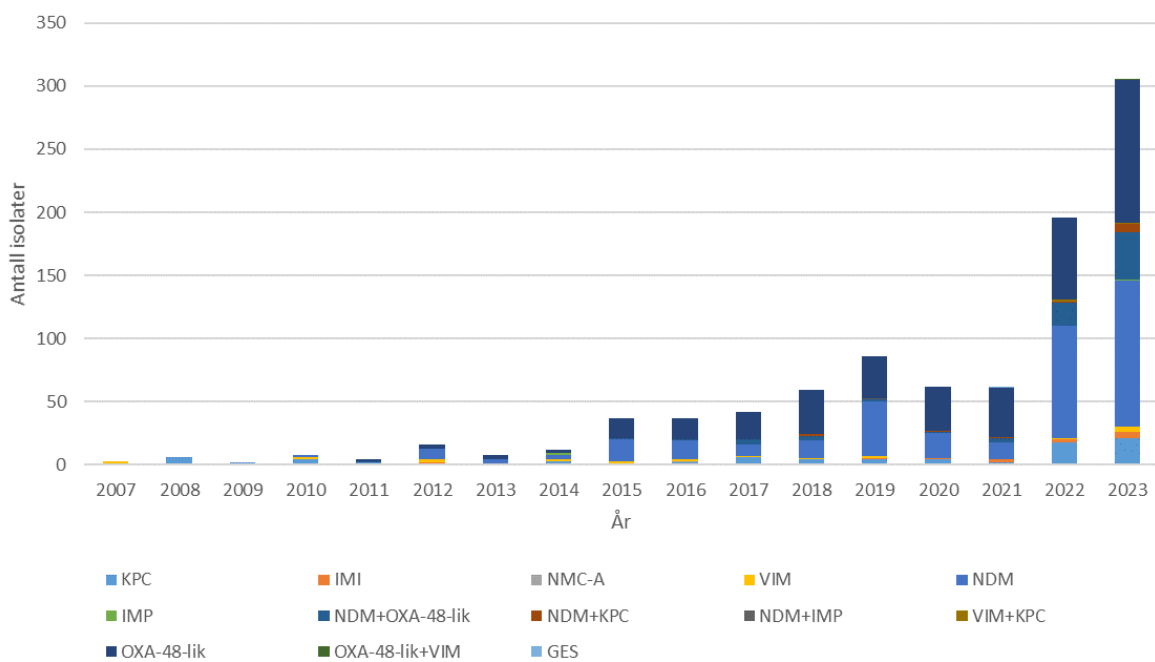
Escherichia coli og *Klebsiella pneumoniae* er de vanligste species som tidligere år (**Figur 9**). Antall *E. coli* (n=133) i 2023 er en økning fra 80 isolater i 2022. Antall *K. pneumoniae* isolater økte fra 89 i 2022 til 121 i 2023 hvorav ett isolat var *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae*. Antallet karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* som ikke var *E. coli* eller *K. pneumoniae* økte fra 27 i 2022 til 52 i 2023. To isolater med karbapenemaseproduserende *Klebsiella planticola*

(tidligere *Raoultella planticola*) ble for første gang påvist i 2023. Isolatene var screening isolater fra forskjellige pasienter og assosiert med import fra Tyrkia.



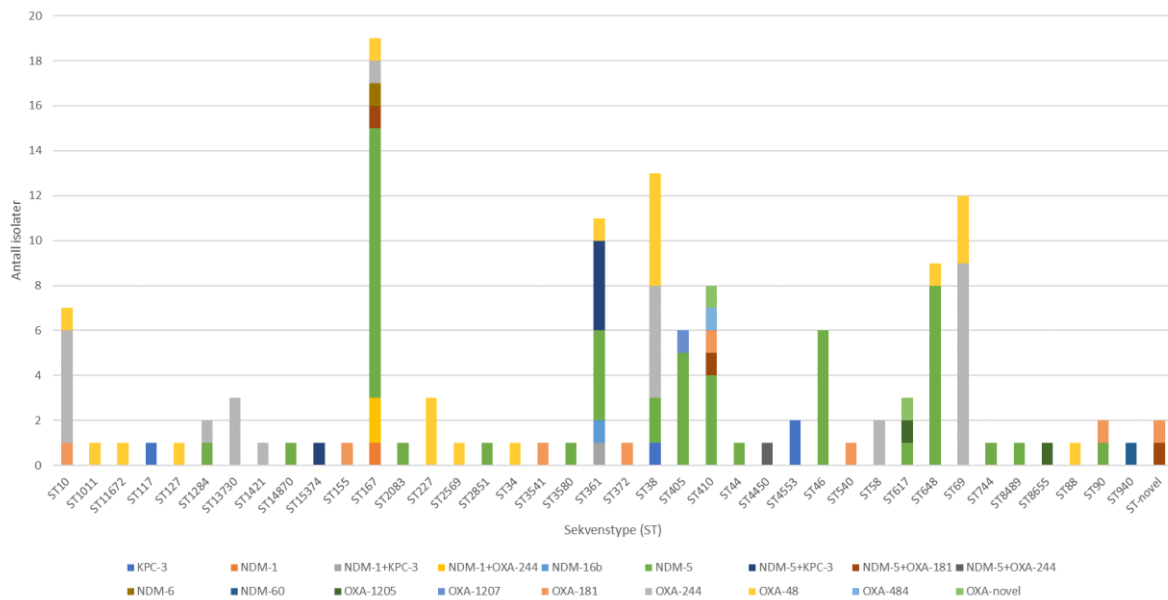
Figur 9. Antall CPE-isolater fordelt på bakteriespecies i Norge 2007-2023.

Isolater med NDM ($n=116$), OXA-48-varianter ($n=113$) eller NDM+OXA-48 varianter ($n=37$) er de mest vanlige som tidligere år og har økt siden 2022 (**Figur 10**). Ett *Citrobacter sedlakii* isolat ble påvist med tre karbapenemaser (NDM-5, OXA-48 og OXA-181).



Figur 10. Karbapenemasevarianter blant CPE isolater i Norge 2007-2023.

Diversiteten av sekvenstyper og karbapenemasegener fortsetter å øke. *E. coli* isolatene ($n=133$) fordelte seg på minimum 40 ST (**Figur 12**) mot 25 i 2022. To isolater tilhørte en til nå ukjent ST. ST167-NDM-5 ($n=12$), ST69-OXA-244 ($n=9$) og ST648-NDM-5 ($n=8$) var de mest vanlige kombinasjonene. De mest påviste karbapenemasevariantene var NDM-5 ($n=51$) og OXA-244 ($n=21$) som ble påvist i henholdsvis 17 og åtte forskjellige ST. De mest påviste ST (ST167, ST38, ST69, ST361, ST648 og ST410) er definert som globalt utbredte høy-risiko kloner (25,26).

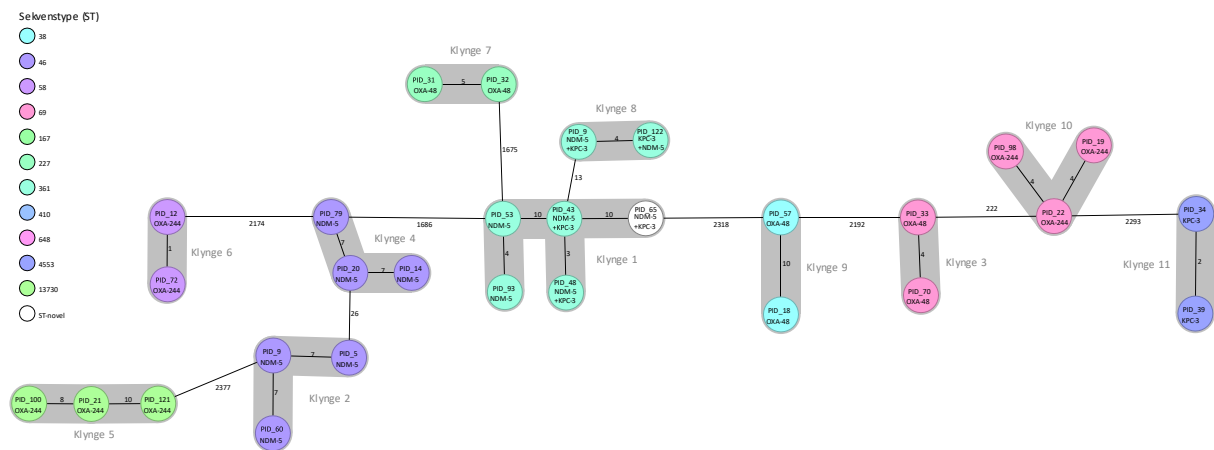


Figur 12. Fordeling av ST og karbapenemasevariant blant de norske karbapenemaseproduserende *E. coli* isolatene fra 2023.

Slektskapsanalyse basert på kjernegenom-multilokussekvensstypning (cgMLST) viste 11 klynger bestående av 2-5 nært beslektede isolater (**Figur 13**). Åtte klynger bestod av isolater utelukkende assosiert med import. Fire av disse bestod av isolater assosiert med import fra kun Ukraina (klynge 1, 4, 8 og 11), mens to bestod av isolater assosiert med import fra Ukraina og ett annet land (klynge 2 og 3). To klynger (klynge 7 og 9) bestod av isolater med assosiasjon til andre land enn Ukraina. For disse klyngene antas det at smittespredning har skjedd før påvisning i Norge

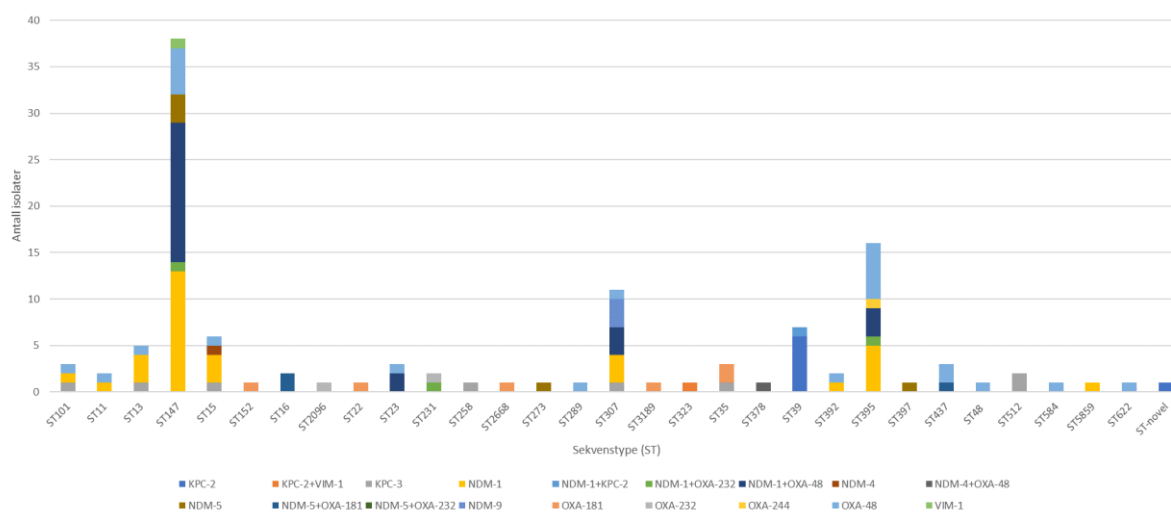
I en klynge (klynge 10) med tre ST69-OXA-244 var ett isolat assosiert med import fra Ukraina, ett isolat ikke assosiert med import og for ett isolat var import status uavklart. Isolatene ble påvist på tre forskjellige laboratorier med nesten syv måneders mellomrom. Epidemiologisk undersøkelse viste ingen klar sammenheng mellom isolatene.

To klynger (klynge 5 og klynge 6) bestod av isolater hvor det ikke forelå noen assosiasjon til import. Isolatene i klynge 5 bestående av tre ST13730-OXA-244 isolater ble påvist ved to forskjellige laboratorier med ca. åtte måneders mellomrom. De to ST58-OXA-244 isolatene i klynge 6 ble også påvist ved to forskjellige laboratorier og med ca. seks måneders mellomrom. For både klynge 5 og 6 viste epidemiologisk undersøkelse ingen åpenbar kobling mellom isolatene.



Figur 13. Minimum spanning nettverk av nært beslektede norske karbapenemaseproduserende *E. coli* fra 2023 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.

Diversiteten av karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* ($n=121$) økte også i 2023 fra minimum 24 ST til minimum 31 ST (**Figur 14**). Ett isolat tilhørte en til nå ukjent ST. Som i 2022 var populasjonen dominert av tre kjente globalt utbredte kloner (27,28), ST147 ($n=38$), ST395 ($n=16$) og ST307 ($n=11$). Disse utgjorde 54 % av *K. pneumoniae* populasjonen. NDM-1 ($n=31$), OXA-48 ($n=24$) og NDM-1+OXA-48 ($n=23$) var de mest vanlige karbapenemasene/karbapenemasekombinasjonen. NDM-9 ble for første gang påvist i Norge i tre isolater. NDM-9 er assosiert med resistens mot taniborbaktam en ny metallo- β -laktamase (MBL) inhibitor under klinisk utprøving i kombinasjon med cefepim (29,30). Tre isolater tilhørte ST23 (to med NDM-1+OXA-48 og ett med OXA-48) som er en kjent hypervirulent klon (27,31). Alle tre isolatene var assosiert med import fra Ukraina. ECDC har nylig kommet ut med en risikovurdering angående spredning av karbapenemaseproduserende ST23 (32).



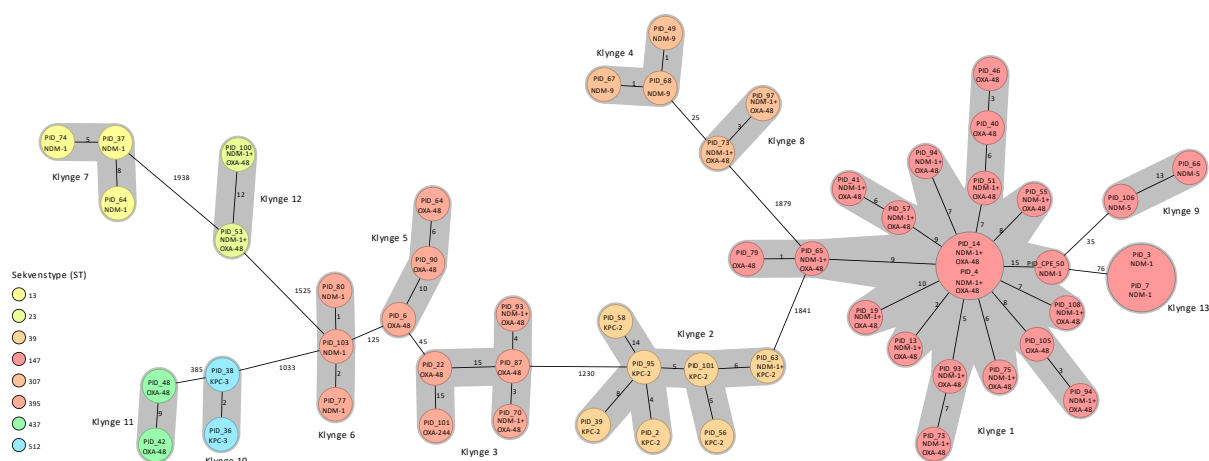
Figur 14. Fordeling av ST og karbapenemasevariant blant de norske karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* isolatene fra 2023.

Slektskapsanalyse viste 13 klynger bestående av 2-20 nært beslektede isolater (**Figur 15**). Elleve klynger bestod utelukkende av isolater med mistanke om import. I ti av disse var alle isolatene assosiert med import kun fra Ukraina (klynge 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 og 13), mens i den siste klyngen (klynge 11) var isolatene assosiert med import fra Kroatia. I flere av disse klyngene var isolatene påvist ved flere laboratorier og med langt tidsrom mellom isolatene.

Den største klyngen (klynge 1) bestod av 20 ST147 isolater med enten NDM-1+OXA-48 ($n=15$), OXA-48 ($n=4$) eller NDM-1 ($n=1$). Isolaterne var fra syv laboratorier og 19 pasienter hvor 17 var koblet til import fra Ukraina. For en pasient med ST147-OXA-48 forelå det mistanke om import, men land var ikke oppgitt og for den andre med ST147-NDM-1+OXA-48 var importmistanke uavklart. Disse to isolatene kom fra to forskjellige laboratorier med ca. syv og en halv måned mellomrom. Epidemiologisk kobling mellom disse og andre isolater i klyngen er uklar.

En klynge bestod av tre ST307-NDM-9 isolater fra tre pasienter og to laboratorier med ca. to og en halv måned mellomrom. Den første pasienten var assosiert med import fra Ukraina, mens for de to siste var det ikke mistanke om importsmitte. Smitteoppsporing bekreftet mulig smittespredning da pasientene hadde vært innlagt på samme sykehus.

Det ble også påvist ett ST22-OXA-181 isolat i 2023 koblet til et tidligere utbrudd ved ett sykehus i Norge.



Figur 15. Minimum spanning nettverk av nært beslektede norske karbapenemaseproduserende *K. pneumoniae* fra 2023 basert på 2358 kjernegenom alleler med bruk av SeqSphere software og *K. pneumoniae* NTUH-K2044 som referansestamme. Isolaterne er fargekodet 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 totalt 52 andre karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* isolater i 2023 (**Tabell 2**) mot 27 i 2022. Isolaterne ble påvist hos 42 pasienter hvorav 79 % var assosiert med import. Genetiske og epidemiologiske data gir ingen indikasjon på intern smittespredning i Norge. Isolater påvist hos pasienter hvor det ikke forelå mistanke om import eller hvor importmistanke var uavklart var av forskjellige species, ST og karbapenemasevarianter.

P. mirabilis med OXA-23 ble for første gang påvist i Norge i 2023. OXA-23 tilhører OXA-karbapenemase enzymer som er mest vanlig påvist hos *Acinetobacter* spp. og sjelden påvist hos *Enterobacterales*. Det er nå kommet flere rapporter av *Acinetobacter* spp. assosierte OXA-

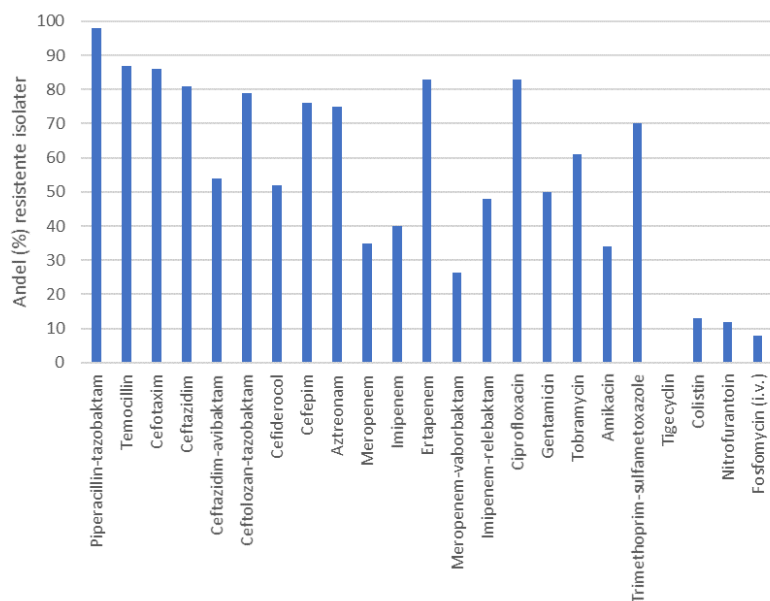
karbapenemasevarianter (OXA-23-lik, OXA-24/-40-lik og OXA-58-lik) hos *P. mirabilis* (33-35). På grunn av lav aktivitet mot karbapenemer kan det være utfordrende å påvise disse fenotypisk hos *Enterobacterales* (33,34). Utprøving på et begrenset materiale med OXA-23-produserende *P. mirabilis* ved K-res og EUCAST development laboratory viste i noen tilfeller at meropenem sonediameter var større enn screeningsbrytningspunktet avhengig av produsent av lapp/MH agar (upubliserte data). I tillegg så vil ikke disse OXA-karbapenemasene i motsetning til OXA-48-lik karbapenemasene medføre temocillin resistens. Det er foreslått at resistens mot amoxicillin-klavulanat kan være en indikator for referanseundersøkelse av *P. mirabilis* (33,34).

Tabell 2. ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist i 2023 blant andre *Enterobacterales* species enn *E. coli* og *K. pneumoniae*

Species	ST-karbapenemasevariant kombinasjon
<i>C. freundii</i> (n=3)	ST18-OXA-48+VIM-78 (n=1), ST22-OXA-48 (n=1), ST62-KPC-2 (n=1)
<i>C. sedlakii</i> (n=1)	ST682-NDM-5+OXA-48+OXA-181 (n=1)
<i>C. werkmanii</i> (n=1)	ST-novel-OXA-181 (n=1)
<i>Citrobacter</i> spp. (n=1)	ST-novel-OXA-48 (n=1)
<i>E. asburiae</i> (n=1)	ST252-NDM-7 (n=1)
<i>E. bugandensis</i> (n=3)	ST499-IMI-1 (n=1), ST901-IMI-1 (n=1), ST2528-IMI-1 (n=1)
<i>E. cloacae</i> (n=2)	ST373-IMI-1 (n=1), ST477-IMI-1 (n=1)
<i>E. hormaechei</i> (n=8)	ST90-VIM-1 (n=2), ST171-NDM-1 (n=1), ST231-NDM-1 (n=1), ST1483-OXA-48 (n=1), ST2942-NDM-1 (n=2), ST-novel-OXA-48 (n=1)
<i>E. ludwigii</i> (n=1)	ST-novel-OXA-48 (n=1)
<i>E. mori</i> (n=1)	ST-novel-IMP-1 (n=1)
<i>Enterobacter</i> spp. (n=3)	ST-novel-OXA-48 (n=2), ST487-OXA-48 (n=1)
<i>K. aerogenes</i> (n=2)	ST-novel-NDM-5 (n=1), ST-novel-KPC-2 (n=1)
<i>K. michiganensis</i> (n=2)	ST376-OXA-181 (n=1), ST-novel-VIM-1 (n=1)
<i>K. oxytoca</i> (n=1)	ST364-OXA-48 (n=1)
<i>K. planticola</i> (n=2) ¹	OXA-181 (n=2)
<i>Kluyvera</i> spp. (n=1) ¹	OXA-181 (n=1)
<i>M. morgani</i> (n=3) ¹	NDM-1 (n=1), OXA-48 (n=1), OXA-244 (n=1)
<i>P. mirabilis</i> (n=11) ¹	NDM-1 (n=10), OXA-23 (n=1)
<i>P. stuartii</i> (n=5) ¹	NDM-5 (n=3), NDM-1 (n=1), OXA-48 (n=1)

¹ MLST ikke etablert.

Alle CPE isolater har blitt undersøkt med mikrobuljongfortynning for MIC bestemmelse, med unntak av cefiderocol som ble undersøkt med disk diffusjon (**Figur 16**). Det observeres ingen markante endringer i resistensforhold de to siste årene. Resultatene illustrerer begrensede behandlingsmuligheter for CPE infeksjoner. Det observeres omtrent samme andel resistens mot meropenem/imipenem alene som mot meropenem-vaborbaktam og imipenem-relebaktam. Dette skyldes den store andelen av NDM og OXA-48 som disse β -laktamase inhibitorene mangler aktivitet mot (36). Andelen resistente isolater mot ceftazidim-avibaktam er også høy (54 %) som skyldes manglende aktivitet av avibaktam mot MBL (36). Alle isolater som har en klasse A (f.eks. KPC, IMI) eller klasse D (f.eks. OXA-48-lik) karbapenemase alene er følsomme for ceftazidim-avibaktam. Ett anbefalt alternativ for behandling av infeksjoner er kombinasjonen ceftazidim-avibaktam og aztreonam siden aztreonam ikke brytes ned av MBL og avibaktam hemmer klasse A og D karbapenemaser (37-39). For cefiderocol så er det verdt å merke seg at 26 % av isolatene hadde en sonediameter i ATU og derfor tolket som resistent. ATU-sonen er revidert (smalere) av EUCAST fra og med 2024.



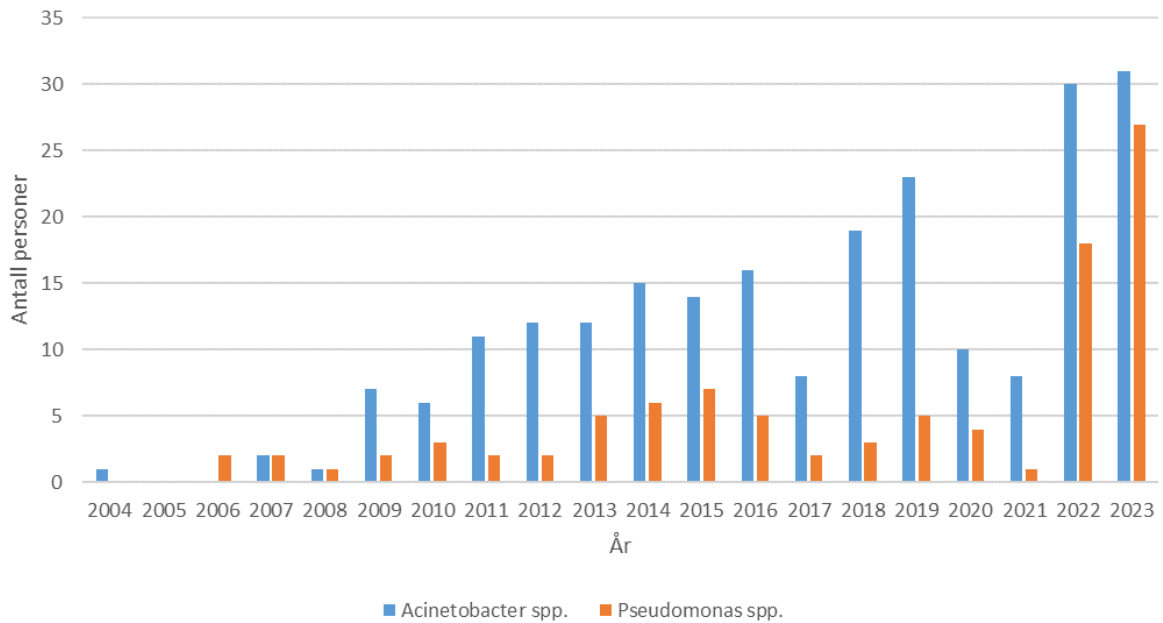
Figur 16. Andel (%) av resistente isolater for karbapenemaseproduserende *Enterobacteriales* 2023. Kategorisering etter NordicAST brytningspunkttabell v. 14. Cefiderocol basert på disk diffusjon og sonediameter i ATU område (21-23 mm) tolket som resistent. Imipenem-relebactam gjelder *Enterobacteriales* unntatt *Morganellaceae*. Piperacillin-tazobaktam MIC i ATU (16 mg/L) tolket som resistent. Temocillin gjelder *E. coli*, *Klebsiella* spp. (unntatt *K. aerogenes*) og *P. mirabilis*. Ciprofloxacim MIC i ATU (0,5 mg/L) tolket som resistent. Tigesyklin, nitrofurantoin og fosfomycin (i.v.) gjelder kun *E. coli*. Fosfomycin resultat må tolkes med varsomhet. Referansemetoden for fosfomycin MIC bestemmelse er agarfortynning.

Pseudomonas spp.

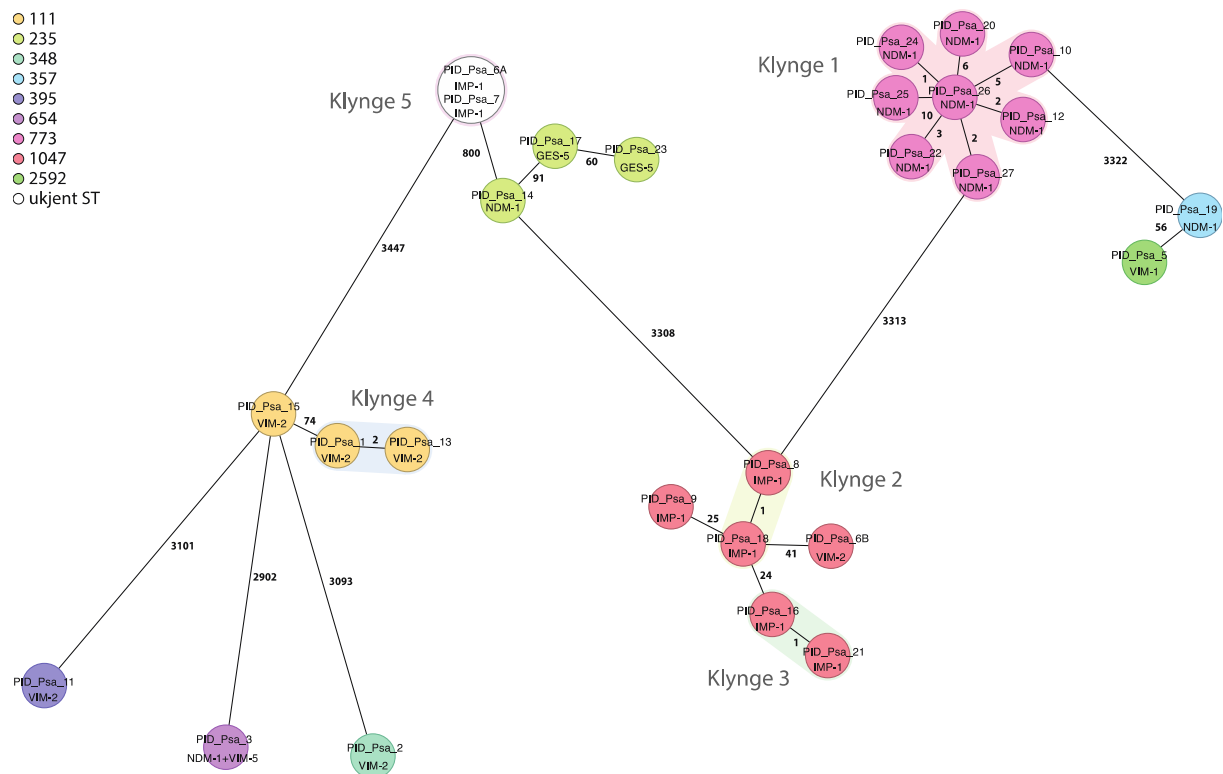
I 2023 ble det påvist totalt 28 karbapenemase-produserende *Pseudomonas* fra 27 pasienter. Sammenlignet med 18 isolater i 2022 og fire i 2021, er trenden fortsatt økende (**Figur 17**). Funnene kunne i stor grad knyttes til import ($n=24$), hovedsakelig fra Ukraina ($n=16$). Ni av isolatene ble påvist ved screening mens nitten var fra kliniske prøver, hvorav 5 % fra blodkultur og 21 % fra urin. Ett av isolatene ble identifisert som *P. putida*, mens *P. aeruginosa* utgjorde resten. Hos en pasient ble det isolert to ubeslektede *P. aeruginosa* med forskjellige karbapenemaser.

Populasjonen av *P. aeruginosa* var relativt heterogen med ti ulike ST, hvorav en ukjent (**Figur 18**). De dominerende klonene var ST773 ($n=8$) og ST1047 ($n=6$), begge hovedsakelig knyttet til kjent import (Ukraina), mens seks tilhørte kjente globale epidemiske kloner (ST111, ST235 og ST654) (40). NDM-1 var den mest prevalente karbapenemase-varianten, og til stede i alle ST773-isolatene, mens ST1047-isolatene var positive for IMP-1, med unntak av ett (VIM-2). Samlet sett ble følgende karbapenemaser påvist: NDM-1 ($n=10$); IMP-1 ($n=7$); VIM-2 ($n=6$); GES-5 ($n=2$); VIM-1 ($n=1$); NDM1+VIM-5 ($n=1$), og i *P. putida* (ST114): VIM-2.

Selskapsanalyse basert på cgMLST (**Figur 18**) viste nært slektskap mellom alle ST773-isolatene (klynge 1; 1-10 allelforskjeller), to klynger av nært beslektede ST1047-isolater (klynge 2 og 3; 1 allelforskjell), samt to øvrige klynger (klynge 4 og 5) som vist. Disse nært beslektede isolatene ble påvist ved ulike sykehus i Norge og kunne i hovedsak assosieres med samme importland. Ut fra epidemiologiske data var det samlet sett ikke holdepunkter for smittespredning mellom pasienter på norske sykehus.



Figur 17. Antall personer med påvist karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp. og *Acinetobacter* spp. påvist i Norge 2004-2023.



Figur 18. Minimum spanning tre av karbapenemaseproduserende *P. aeruginosa* isolert i Norge i 2023 ($n=27$). Treet er basert på 3867 kjernegenom alleler og generert ved bruk av SeqSphere programvare og *P. aeruginosa* PAO1 som referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST. Karbapenemasevariant er angitt i sirkel. Størrelse på sirkel angir antall isolater. Antall allelforskjeller angitt mellom isolatene. Klynger (1 til 5) av nært beslektede isolater (≤ 12 allelforskjeller) er uthevet.

Acinetobacter spp.

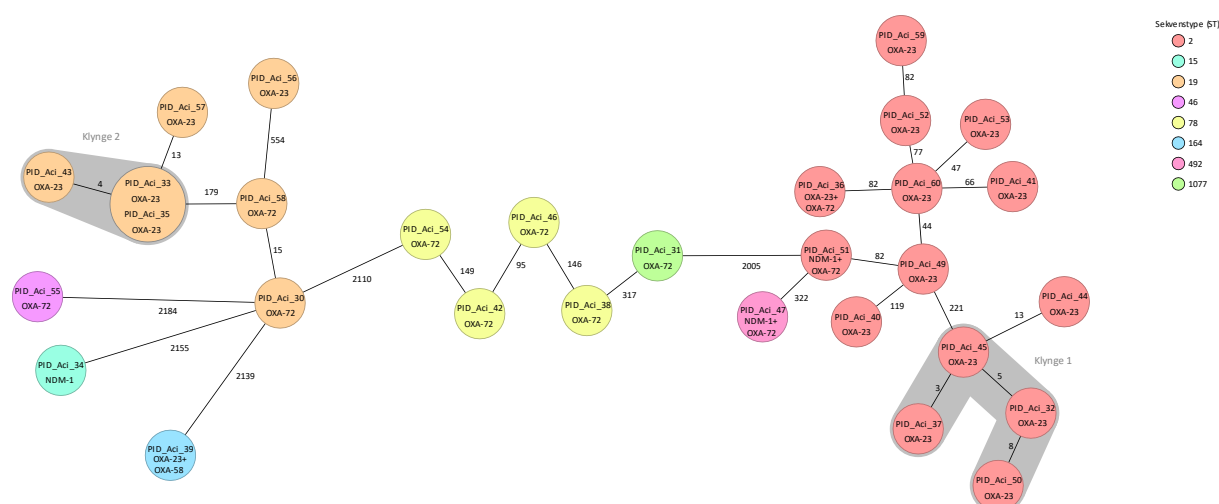
Det ble i 2023 påvist 31 pasienter med karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* spp. som er på samme nivå som i 2022 (30 pasienter) (**Figur 17**). Tjueni (94 %) var assosiert med mistanke om import, hvorav 17 (55 %) assosiert med import fra Ukraina. For en pasient forelå det ikke mistanke om import, mens for en pasient var mistanke om import uavklart. Tretten isolater var angitt som screeningsisolater. Ett isolat ble påvist i blodkultur.

Tretti isolater var *Acinetobacter baumannii*, mens ett isolat var *Acinetobacter pittii*. *A. pittii* isolatet var ikke assosiert med import. Populasjonen var dominert av tre kloner; ST2 ($n=14$), ST19 ($n=7$) og ST78 ($n=4$) (**Tabell 3**). Alle tre ST tilhører kjente globale epidemiske kloner (41,42). OXA-23 var den dominerende karbapenemasevarianten påvist hos 19 isolater. Alle ST78 isolater og *A. pittii* isolatet hadde OXA-72 (OXA-24/-40 variant). NDM-1 ble påvist i tre isolater hvorav i kombinasjon med OXA-72 hos to isolater.

Tabell 3. ST-karbapenemasevariant kombinasjoner påvist blant *A. baumannii* ($n=30$) 2023

ST	Karbapenemasevariant
ST2 ($n=14$)	OXA-23 ($n=12$), NDM-1+OXA-72 ($n=1$), OXA-23+OXA-72 ($n=1$)
ST19 ($n=7$)	OXA-23 ($n=5$), OXA-72 ($n=2$)
ST78 ($n=4$)	OXA-72 ($n=4$)
ST15 ($n=1$)	NDM-1 ($n=1$)
ST46 ($n=1$)	OXA-72 ($n=1$)
ST164 ($n=1$)	OXA-23+OXA-58 ($n=1$)
ST492 ($n=1$)	NDM-1+OXA-72 ($n=1$)
ST1077 ($n=1$)	OXA-72 ($n=1$)

Helgenomanalyse viste to klynger av nært beslektede isolater (≤ 9 allelforskjeller) (**Figur 19**). Klynge 1 bestod av fire ST2-OXA-23 påvist ved tre laboratorier hvor alle var assosiert med import fra Ukraina. Klynge 2 bestod av tre ST19-OXA-23 isolater påvist ved samme laboratorium og assosiert med import fra Ukraina. Det foreligger ingen mistanke om intern smittespredning i Norge.



Figur 19. Minimum spanning nettverk av norske karbapenemaseproduserende *A. baumannii* fra 2023 basert på 2390 kjernegenom alleler med bruk av SeqSphere software og *A. baumannii* ACICU som referansestamme. Isolatene er fargekodet etter ST. Størrelse på sirkel angir antall isolater. Karbapenemasevariant er angitt i sirkel. Antall allelforskjeller angitt mellom isolatene. Klynger av isolater med ≤ 9 allelforskjeller er uthevet med grå markering.

Alle isolatene var resistent mot meropenem og imipenem og resistens mot andre antibiotika var utbredt (Tabell 4).

Tabell 4. Andel (%) resistente karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* spp. (n=31) 2023

Antibiotikum	Resistente isolater
Meropenem	100 %
Imipenem	100 %
Ciprofloxacin	97 %
Amikacin	90 %
Gentamicin	74 %
Tobramycin	65 %
Trimetoprim-sulfametoksazol	81 %
Colistin	10 %

Konklusjon: Forekomsten av karbapenemaseproduserende Gram-negative bakterier har fortsatt å øke i 2023 og spesielt karbapenemaseproduserende *Enterobacterales* hvor antallet personer økte fra 152 i 2022 til 237 i 2023 (56 % økning). Dette tilsvarer en økning i insidens fra 2,8 til 4,3 per 100 000 personer/år. Antallet personer med karbapenemaseproduserende *Pseudomonas* spp. økte også fra 18 i 2022 til 27 i 2023 (50 % økning). Antallet personer med karbapenemaseproduserende *Acinetobacter* spp. var stabilt (30 i 2022 og 31 i 2023). Økningen er i stor grad koblet til tilfeller med mistanke om import fra Ukraina, men forklarer ikke hele økningen. Helgenomsekvensering viser en økende grad av diversitet når det gjelder genetisk bakgrunn på isolatene og varianter av karbapenemasegenene. Det ble påvist flere klynger av nært beslektede isolater som i hovedsak bestod kun av isolater med assosiasjon til import og spesielt Ukraina. Det antas at smittespredning i disse tilfellene har skjedd før ankomst til Norge. Det ble påvist videre smittespredning i Norge, men den er begrenset og potensialet øker med den økende forekomsten. Det er ingen mistanke om interregional smitte med karbapenemaseproduserende Gram-negative.

Overførbare kolistinresistens hos Gram-negative bakterier

Kolistin er et reservemiddel for behandling av infeksjoner med multiresistente Gram-negative. Buljongfortynning er eneste anbefalte metode for resistensbestemmelse (43) og ikke etablert ved alle laboratorier. Følsomhetstesting for colistin inngår heller ikke i NORM-programmet. Overvåkning av overførbare kolistinresistens er derfor ufullstendig og funn av overførbare kolistinresistens vil være koblet til selekterte tilfeller. K-res utfører rutinemessig følsomhetstesting for colistin på innsendte isolater med mistanke om karbapenemaseproduksjon og etter spesifikt ønske fra rekvirent. Kolistinresistente isolater gjennomgår helgenomanalyse for påvisning av overførbare kolistinresistensgener (*mcr*-gener). Andre isolater som gjennomgår helgenomsekvensering uavhengig av kolistinresistens vil også undersøkes for overførbare kolistinresistensgener.

I 2023, ble det påvist overførbare kolistinresistensgener hos tre isolater fra tre pasienter (**Tabell 5**) mot fire isolater i 2022. To av tilfellene var assosiert med mistanke om import, mens for det ene tilfellet var importmistanke uavklart. Alle isolatene var karbapenemaseproduserende. Kun *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* isolatet var colistinresistent (MIC: 8 mg/L). De to andre isolatene var colistin følsomme (MIC: 0,5 mg/L). Påvist *mcr*-gen i *E. coli* isolatet hadde ikke fullstendig dekning og identitet med kjente *mcr*-gener i resistensgenetabasen og det er derfor usikkert om det er funksjonelt.

Tabell 5. Isolater med påvist overførbart kolistinresistensgen (*mcr*) i 2023

Species	ST	<i>mcr</i> -gen	Karbapenemasevariant
<i>E. coli</i>	ST10	<i>mcr-1</i> *	OXA-181
<i>K. quasipneumoniae</i> subsp. <i>quasipneumoniae</i>	ST622	<i>mcr-1.2</i>	OXA-48
<i>E. hormaechei</i>	ST-novel	<i>mcr-9.1</i>	OXA-48

* ikke fullstendig dekning og identitet med referansegen.

Konklusjon: Overførbare kolistinresistens er fortsatt sjelden i Norge, men overvåkingen er ufullstendig og kun koblet til referanseundersøkelse av selekterte multiresistente stammer. Videre er overvåkingen av overførbare kolistinresistensgener utfordrende siden ikke alle *mcr*-varianter er assosiert med fenotypisk kolistinresistens.

Referanser

1. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, Jans B, Hopkins S, Hansen S, Lyytikäinen O, Reilly J, Deptula A, Zingg W, Plachouras D, Monnet D L, the Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group, Members of the Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23:pii=1800516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516.
2. NORM/NORM-VET 2022. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2023. 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;42 Suppl 1:S25-34.
5. Hegstad K, Samuelsen Ø, Hegstad J, Sundsfjord A. 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. 2015. ISBN-13: 978-1-4511-7675-9.
6. Xavier BB, Coppens J, De Koster S, Rajakani SG, Van Goethem S, Mzougui S, Anantharajah A, Lammens C, Loens K, Glupczynski Y, Goossens H, Matheussen V. Novel vancomycin resistance gene cluster in *Enterococcus faecium* ST1486, Belgium, June 2021. *Euro Surveill* 2021;26:2100767. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.36.2100767.
7. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Regional Office for Europe. Antimicrobial resistance surveillance in Europe - 2020 data. Stockholm: ECDC. 2022. doi: 10.2900/112339.
8. 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>.
9. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Surveillance Atlas of Infectious diseases. 2018. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
10. Pöntinen AK, Top J, Arredondo-Alonso S, Tonkin-Hill G, Freitas AR, Novais C, Gladstone RA, Pesonen M, Meneses R, Pesonen H, Lees JA, Jamrozny D, Bentley SD, Lanza VF, Torres C, Peixe L, Coque TM, Parkhill J, Schürch AC, Willems RJL, Corander J. Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era. *Nat Commun.* 2021 Mar 9;12(1):1523. doi: 10.1038/s41467-021-21749-5.
11. Wagenvoort JH, De Brauwier EI, Penders RJ, Willems RJ, Top J, Bonten MJ. Environmental survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Hosp Infect.* 2011;77:282-3. doi: 10.1016/j.jhin.2010.11.008.
12. Gorrie CL, Da Silva AG, Ingle DJ, Higgs C, Seemann T, Stinear TP, Williamson DA, Kwong JC, Grayson ML, Sherry NL, Howden BP. Key parameters for genomics-based real-time detection and tracking of multidrug-resistant bacteria: a systematic analysis. *Lancet Microbe.* 2021;2:e575-e583. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00149-X.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Guerin F, Sassi M, Dejoies L, Zouari A, Schutz S, Potrel S, Auzou M, Collet A, Lecoite D, Auger G, Cattoir V. 2020. Molecular and functional analysis of the novel *cfr*(D) linezolid resistance gene identified in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jul 1;75(7):1699-1703. doi: 10.1093/jac/dkaa125.
19. McGregor JC, Hartung DM, Allen GP, Taplitz RA, Traver R, Tong T, Bearden DT. 2012. Risk factors associated with linezolid-nonsusceptible enterococcal infections. *Am J Infect Control.* 40:886-7. doi: 10.1016/j.ajic.2011.11.005.
20. Beukers AG, Hasman H, Hegstad K, van Hal SJ. 2018. Recommendations to address the difficulties encountered when determining linezolid resistance from whole genome sequencing data. *Antimicrob Agents Chemother.* pii: AAC.00613-18. doi: 10.1128/AAC.00613-18.
21. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. 2002. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3334-6. doi: 10.1128/AAC.46.10.3334-3336.2002.

22. 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.
23. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
24. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
25. 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).
26. 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 Dis*. 2023;29(9):1877-81.
27. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(6):344-59.
28. 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).
29. Le Terrier C, Gruenig V, Fournier C, Nordmann P, Poirel L. NDM-9 resistance to taniborbactam. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(4):401-2.
30. Le Terrier C, Nordmann P, Buchs C, Di DYW, Rossolini GM, Stephan R, et al. Wide dissemination of Gram-negative bacteria producing the taniborbactam-resistant NDM-9 variant: a One Health concern. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(9):2382-4.
31. 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.
32. 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.
33. Bonnin RA, Girlich D, Jousset AB, Gauthier L, Cuzon G, Bogaerts P, et al. A single *Proteus mirabilis* lineage from human and animal sources: a hidden reservoir of OXA-23 or OXA-58 carbapenemases in *Enterobacterales*. *Sci Rep*. 2020;10(1):9160.
34. Lombs A, Bonnin RA, Laurent F, Guet-Revillet H, Bille E, Cattoir V, et al. High Prevalence of OXA-23 Carbapenemase-Producing *Proteus mirabilis* among Amoxicillin-Clavulanate-Resistant Isolates in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(2):e0198321.
35. Osterblad M, Karah N, Halkilahti J, Sarkkinen H, Uhlin BE, Jalava J. Rare Detection of the *Acinetobacter* Class D Carbapenemase *bla*_{OXA-23} Gene in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):3243-5.
36. Bush K, Bradford PA. Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(5):295-306.
37. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-47.
38. Tamma PD, Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D., Clancy, C. J. IDSA guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections: version 1.0. *IDSA*. 2022;3/7/2022.
39. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):1871-8.
40. Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Besli Y, Bogaerts P, Canton R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. *Clin Microbiol. Infect*. 2023 Dec 30:S1198-743X(23)00634-1.
41. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom*. 2019;5(10).
42. 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.
43. 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.