

Karbapenem-resistente *Enterobacterales* i Norge: Epidemiologi, spredning og tiltak.

Sammendrag

Utvikling av resistens mot karbapenemer øker dødeligheten av infeksjoner med bakterier som *Klebsiella pneumoniae* og *Escherichia coli* på grunn av begrensede behandlingsalternativer. Dette notatet gir en situasjonsbeskrivelse av karbapenem-resistens hos *Enterobacterales* i Norge, sammenfatter tiltak og vurderer dem opp mot anbefalinger fra ECDC.

ECDC har i en risikovurdering fra februar 2025 vurdert spredningen av karbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) som en betydelig trussel i Europa, med stor sannsynlighet for videre spredning og alvorlige konsekvenser for pasientene. FHI vurderer risikoen for videre spredning i Norge som moderat, da forekomsten er lavere enn i mange andre europeiske land. ECDC sin risikovurdering viser viktigheten av at smitteverntiltakene som er anbefalt av FHI for forebygging av CRE følges, og at laboratoriekapasitet og overvåkningssystemene opprettholdes i helsetjenesten.

ECDC anbefaler enkelte tiltak for å kontrollere spredningen som ikke er på plass i Norge inkludert styrking av nasjonal koordinering og etablering av systemer for miljømikrobiologi. Det arbeides med en handlingsplan for helsetjenesten under regjeringens nye Nasjonal én-helse strategi mot antimikrobiell resistens. De tiltakene ECDC har foreslått som ikke er på plass i Norge, bør vurderes inn i kommende handlingsplan.

Dette notatet har som formål å informere fagmiljøet om ECDCs risikovurdering og den nåværende situasjonen i Norge. Det er ønskelig at de som jobber med antibiotikaresistens i helsetjenesten, spesielt mikrobiologer, smittevernpersonell og infeksjonsleger, holder seg oppdatert på situasjonen. Målet er å styrke vår beredskap og handle forbyggende for å begrense spredningen av resistente bakterier i Norge.

Bakgrunn

Karbapenemer er ofte siste-linje antibiotikabehandling for alvorlige infeksjoner med resistente bakterier. Infeksjoner med *Enterobacterales*, som for eksempel *Klebsiella pneumoniae* og *Escherichia coli*, som har utviklet resistens mot karbapenemer er derfor assosiert med høy mortalitet på grunn av forsinket behandling med og begrenset utvalg av effektive antibiotika (1). Karbapenem-resistens kan forårsakes av flere mekanismer, inkludert karbapenemaser. Karbapenemaser kodes av gener som sitter på mobile genetiske elementer og har høyere smittepotensial enn andre mekanismer.

I februar 2025 publiserte ECDC en risikovurdering av den epidemiologiske situasjonen i EU/EØS vedrørende karbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) (2). Flere observasjoner tyder på at situasjonen i Europa stadig blir verre. Disse inkluderer; (i) økende insidens av karbapenem-resistente *K. pneumoniae* i blodkultur i 23 land på grunn av spredning av høyrisiko-kloner i helsetjenesten, (ii) konvergens av virulens og multiresistens hos *K. pneumoniae* og spredning av den hypervirulente sekvenstypen (ST)23 med karbapenemase-gener, (iii) økende diversitet av *Enterobacterales*-arter med karbapenemase-gener, (iv) plasmidmediert spredning av

karbapenemase-gener koblet til sykehusutbrudd og intra-/interregional spredning og (v) økt påvisning av *E. coli* høyrisiko-kloner med karbapenemase-gener koblet til risiko for spredning utenfor sykehus.

Definisjoner/begreper

- **Høyrisiko-klon:** Genetisk beslektede stammer assosiert med global spredning og resistens mot flere antibiotikaklasser og/eller økt sykdomspotensiale.
- **Karbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE):** *Enterobacterales* som er fenotypisk resistente mot en eller flere karbapenemer uavhengig av resistensmekanisme.
- **Karbapenemase-produserende *Enterobacterales* (CPE):** *Enterobacterales* med ervervet β -laktamase (karbapenemaser) som kan bryte ned karbapenemer. CPE isolater har variabel følsomhet mot karbapenemer.

Overvåkning av CRE og CPE i Norge

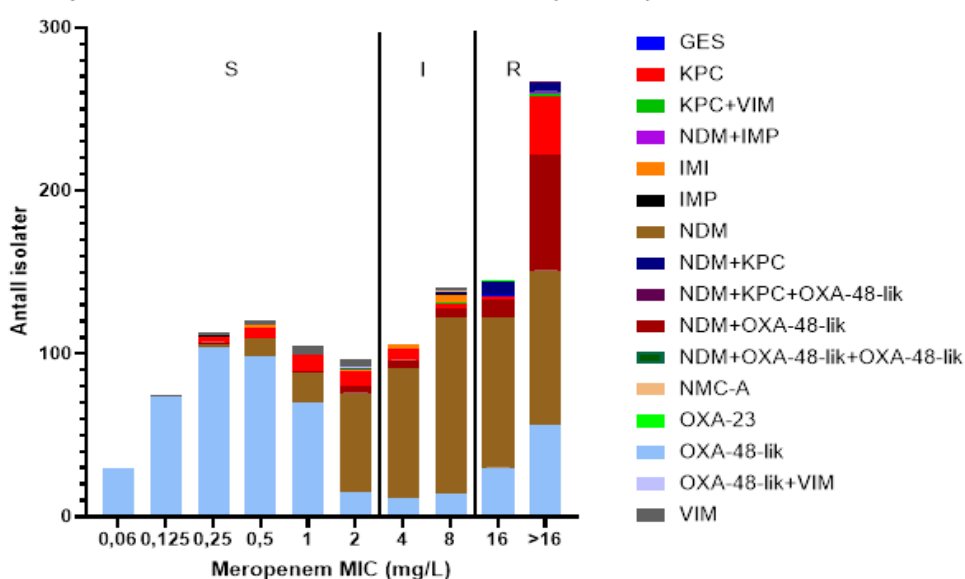
I Norge overvåkes andelen CRE i blodkultur og urin via NORM. CPE er meldingspliktig og overvåkes via MSIS og referansefunksjon ved Nasjonalt senter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res).

Karbapenem-følsomhet blant CPE

Karbapenem-resistens hos *Enterobacterales* er i hovedsak forårsaket av karbapenemaser, ofte i kombinasjon med kromosomale mekanismer som nedsatt permeabilitet. *Enterobacterales* som produserer karbapenemaser, uten å være resistente ved fenotypisk resistensbestemmelse, er vanlig (Figur 1). Tilstedeværelse av resistensgener kan likevel få behandlings- og smittevernmessige konsekvenser og er derfor en viktig del av både klinisk diagnostikk og overvåkning i Norge.

Karbapenem-følsomhet hos CPE varierer avhengig av karbapenemase-variant (Figur 1) og eventuelle andre resistensmekanismer. Andelen av CPE som er karbapenem-resistente (meropenem MIC >8 mg/L) har variert fra 19-41 % i perioden 2015-2024, men det er ikke tegn til en økning i senere år. Siden CPE kan være karbapenem-følsomme, er det viktig å følge screeninganbefalingene fra NordicAST for undersøkelse på karbapenemase-produksjon hos *Enterobacterales* (5).

Meropenem MIC *Enterobacterales* 2015-2024 (n=1199)



Figur 1. Meropenem MIC hos norske *Enterobacterales*-isolater 2015-2024 (n=1 199) etter karbapenemasevariant. Klinisk kategorisering er angitt; S – følsom, standard dose; I – følsom, økt eksponering; R – resistent.

ECDCs risikovurdering

ECDC vurderer sannsynligheten for videre spredning av CRE i Europa som høy og konsekvensen for pasientene i form av økt sykkelighet og dødelighet som stor. Når sannsynlighet og konsekvens vurderes sammen, anser ECDC risiko for videre spredning i EU/EØS som høy til veldig høy. ECDC vurderer videre at hvis sterke og konsistente kontrolltiltak på nasjonalt nivå i hele EU/EØS implementeres for å bremse spredningen av CRE, vil påvirkningen kunne reduseres til et moderat nivå.

Situasjonen i Norge sammenlignet med resten av Europa

Økende insidens

Forekomsten av karbapenemase-produserende *Enterobacterales* (CPE) øker i Norge som i andre europeiske land. Etter koronapandemien har den årlige insidensen av CPE økt fra 1,1 til 4,3 per 100 000 innbyggere fra 2021 til 2023 (3, 4). Foreløpige tall fra 2024 viser en videre, men svakere økning til ca. 4,8 per 100 000 innbyggere. Totalt ble det påvist 265 personer i Norge med infeksjon eller bærerskap med CPE i 2024.

ECDC har basert deler av risikovurderingen på økt årlig insidens av karbapenem-resistente *K. pneumoniae* i blodkultur. Estimert insidens i EU/EØS økte fra 2,52 i 2019 til 3,97 per 100 000 innbyggere i 2023 (57,5 %). Det er stor variasjon i insidens mellom europeiske land, fra 0 på Island til 21,44 per 100 000 innbyggere i Hellas. For Norge rapporterer ECDC en estimert insidensøkning fra 0,04 til 0,08 per 100 000 innbyggere (100 % økning) fra 2019 til 2023 (2). Det er viktig å poengtere at antallet karbapenem-resistente *K. pneumoniae* i blodkultur i Norge er svært lavt, og selv en liten variasjon vil medføre store relative endringer. Antall karbapenemase-produserende *K. pneumoniae* fra blodkultur analysert ved Nasjonalt senter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) har variert fra 0-7 per år.

Klebsiella pneumoniae - spredning av høyrisiko-kloner

Genomisk overvåkning har vist at spredningen av karbapenem-resistente *K. pneumoniae* i og mellom sykehus i Europa er koblet til høyrisiko-kloner som f.eks. ST11, ST15, ST101, ST258/512, ST147 og ST307 (5-7). I Norge ser vi også en dominans av disse blant karbapenemase-produserende *K. pneumoniae* (4). Spesielt ST147, ST307 og ST395 har økt, også på grunn av assosiasjon til import fra Ukraina.

I 2023 ble det meldt åtte utbrudd med CPE til FHIs system for utbruddsvarsling, Vesuv. Utbruddene var små med 2 til 3 personer i hvert utbrudd, og bare to av disse var med *K. pneumoniae*.

Konvergens mellom multiresistens og virulens

Konvergens av multiresistens og virulens hos *K. pneumoniae* er bekymringsfull. I Europa har man sett en økning av hypervirulente *K. pneumoniae*-kloner med karbapenemase-gener. Dette er beskrevet i en tidligere risikovurdering fra ECDC (8) og omtalt i en egen risikovurdering fra fagmiljøet i Norge (<https://www.unn.no/fag-og-forskning/k-res/nyheter/risikovurdering-av-hypervirulente-klebsiella-pneumoniae-i-norge/>). Blant karbapenemase-produserende *K. pneumoniae* i 2024 i Norge er det ikke påvist noen klassiske hypervirulente kloner (f.eks. ST23-kapsel lokus (KL)1, ST65-KL2, ST86-KL2). Imidlertid er det påvist ca. 40 isolater med en

genotypisk virulens-score på 4 av en skala på 0-5, inkludert åtte ST23-KL57 (alle assosiert med import fra Ukraina). Det er uklart om ST23-KL57 medfører et 'hypervirulent' klinisk bilde (9).

E. coli – økning i forekomst utenfor sykehus

Økningen i karbapenem-resistens blant *E. coli* er mindre enn hos *K. pneumoniae*, og andelen varierer mellom 0 til 1,8 % blant invasive isolater i ulike europeiske land (10). Likevel er økningen av karbapenemase-produserende *E. coli* i Europa bekymringsfull. Denne økningen er koblet til *E. coli* høyrisiko-kloner som ST38 og ST131 med OXA-48 eller OXA-244 og ST167, ST361, ST405, ST410 og ST648 med NDM-5 (11-13). Disse *E. coli* høyrisiko-klonene dominerer også i Norge (4). Europeiske data gir mistanke om spredning utenfor sykehus, spesielt av ST38 og ST131 (12, 13). En foreløpig analyse av *E. coli* ST38 med OXA-48-lik sammenlignet med andre karbapenemase-produserende *E. coli* i Norge, viser at ST38 i mindre grad er assosiert med import. Dette gir mistanke om at denne varianten spres i samfunnet.

Økt artsdiversitet blant CPE

Karbapenemase-gener som sitter på plasmider kan overføres mellom ulike arter og stammer av *Enterobacterales*. Plasmidutbrudd som involverer ulike *Enterobacterales*-arter har blitt beskrevet i europeiske land og kan være et tegn på økt spredning av resistens-plasmider som igjen kan ha sammenheng med økning av resistens generelt.

ECDC påpeker at spredning av andre CPE-arter enn *K. pneumoniae* og *E. coli* øker mellom europeiske land. Dette inkluderer blant annet NDM-produserende *Providencia stuartii* som er påvist i flere europeiske land, inkludert Norge, og kobles til behandling av pasienter fra Ukraina (14). I Norge har vi også sett en økende artsdiversitet i CPE (4).

CPE og behandlingsutfordringer

CRE- og CPE-isolater uttrykker ofte ko-resistens mot andre antibiotika som aminoglykosider, fluorokinoloner og trimetoprim-sulfametoksazol. Introduksjonen av nye legemidler som cefiderocol og kombinasjoner av β -laktam- β -laktamase-inhibitorer som ceftazidim-avibaktam, aztreonam-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam har økt mulighetene for effektiv behandling. Men aktiviteten er avhengig av karbapenemase-variant (4). I 2023 var henholdsvis 26, 48 og 54 % av CPE-isolater resistente mot meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam og ceftazidim-avibaktam (4). 52 % var resistent mot cefiderocol (4). Siden β -laktamase-inhibitorene har ulik aktivitet mot ulike karbapenemase-varianter, kan rask identifikasjon av karbapenemase-variant bidra til persontilpasset behandling før fenotypisk resistensbestemmelse foreligger.

Vurdering av risiko

ECDC vurderer sannsynligheten for videre spredning av CRE som høy til veldig høy i EU/EØS (2) dersom sterke kontrolltiltak i hele Europa ikke iverksettes raskt. I Norge er forekomsten av CRE og CPE økende, men relativt lav sammenliknet med mange andre europeiske land. Det har vært en liten økning i forekomst av høyrisiko-kloner, men det har vært få utbrudd med disse klonene i helsetjenesten. Det samme gjelder for kloner med kombinasjonen karbapenem-resistens og hypervirulens. I tillegg er flere av ECDCs anbefalte tiltak for smittevern og antibiotikastyring allerede implementert. På bakgrunn av dette vurderes sannsynligheten for videre spredning i Norge som moderat og konsekvensene av videre spredning vurderes også som moderat. Når sannsynlighet og konsekvens vurderes samlet, vurderes risiko for videre spredning av CRE og

CPE i Norge som moderat gitt at forekomsten i andre land ikke øker betraktelig utover dagens nivå.

ECDCs anbefalinger

For å begrense spredningen av CRE i Europa, foreslår ECDC følgende tiltak:

1. Styrke nasjonal koordinering og respons, inkludert opprettelse av en nasjonal multidisiplinær CRE-gruppe og utvikling av en CRE handlingsplan.
2. Smitteverntiltak for å forhindre spredning av CRE i helsetjenesten.
3. Tilstrekkelig laboratoriekapasitet og overvåkning.
4. Implementere antibiotikastyringsprogrammer.
5. Tiltak for å hindre spredning av CRE til samfunnet, inkludert overvåkning av CRE i matkjeden.
6. Tiltak for å forhindre spredning på tvers av landegrensener.

Hvordan møter Norge ECDC sine anbefalinger

Flere av tiltakene som ECDC anbefaler er allerede implementert i Norge. Høsten 2024 utga regjeringen en ny Nasjonal én-helse strategi mot antimikrobiell resistens i Norge (15). Arbeidet med å lage sektorspesifikke handlingsplaner er i gang, og tiltakene ECDC anbefaler for håndtering av CRE bør bli vurdert under arbeidet med handlingsplan for helsetjenesten.

Nasjonalt koordinering og respons

ECDC anbefaler at en multidisiplinær CRE-gruppe kan bidra med koordinert nasjonal respons ved utbrudd på tvers av regioner og ulike deler av helsetjenesten, i tillegg til å vurdere tiltak for å forebygge smitte i samfunnet. Det er jevnlig kontakt mellom aktørene som jobber med CRE og CPE i Norge, men samarbeidet er ikke formalisert. Opprettelse av en slik nasjonal multidisiplinær gruppe og utarbeidelse av en CRE-handlingsplan bør bli vurdert i arbeidet med å utvikle den nye handlingsplanen.

Smitteverntiltak

Norske helseinstitusjoner har allerede smittevernrutiner som er i tråd med ECDCs anbefalinger. Dette inkluderer basale smittevernrutiner, spesifikke anbefalinger for risikobasert screening for å deteksjon av CRE og CPE, f.eks. hos pasienter som overflyttes fra sykehus utenfor Norden, og rutiner for isolering. I tillegg finnes nasjonale håndbøker for håndtering av resistente mikrober i helsetjenesten. Kontinuerlig arbeid med å overvåke og forbedre etterlevelsen av smittevernrutinene er viktig. I arbeidet med den nye handlingsplanen vil det bli vurdert tiltak for å identifisere forbedringsområder, utarbeide tydelige mål, implementere effektive tiltak og evaluere resultatene.

Et av tiltakene ECDC anbefaler for å forhindre overføring av CRE og CPE i helseinstitusjoner, er analyse av mikrobiologiske prøver når mistenkt smittekilde er miljøet, som utstyr, vasker, toaletter og sluk. I Norge mangler det per i dag etablerte systemer for analyse av slike miljøprøver ved utbrudd. Etablering av et slikt system bør vurderes videre i arbeidet med kommende handlingsplan.

Laboratoriekapasitet

Norge har generelt god laboratoriekapasitet for påvisning av CRE og karbapenemase-gener i *Enterobacterales*, og alle karbapenemase-produserende *K. pneumoniae* blir undersøkt for hypervirulens gjennom de formelle undersøkelsene hos K-res.

Det finnes gode hurtigtester for påvisning av karbapenemase-aktivitet og karbapenemase-varianter, og det anbefales at alle laboratorier tar i bruk disse. Testene vil raskt kunne skille mellom CRE og CPE og gjøre det mulig å tilpasse behandling etter karbapenemase-variant der det er nødvendig.

I dag sekvenseres alle CPE ved K-res. For å øke den samlede sekvenseringskapasiteten, arbeides det med å etablere samarbeid mellom K-res og primærlaboratorier som har sekvenseringskapasitet, slik at mer av sekvenseringsarbeidet kan utføres lokalt. Økt sekvenseringskapasitet og kortere svartider vil forbedre overvåkingen og håndteringen av utbrudd. En forutsetning for at K-res skal kunne gjennomføre nasjonal overvåking og analysere slektskap mellom isolater, er at lokale sekvensdata kan deles med K-res. Dette krever utvikling av infrastruktur for deling av sekvens- og metadata mellom primær- og referanselaboratorier og et system for elektroniske svar fra referanselaboratoriene til primærlaboratoriene. Muligheter for slik deling bør vurderes videre i arbeidet med kommende handlingsplan.

Antibiotikastyring

Antibiotikastyringsprogrammer er etablert i alle norske helseforetak, men det er variasjon i hvor mye ressurser det er satt av til dette arbeidet i de ulike helseforetakene. Helsedirektoratet utgir og oppdaterer nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus og primærhelsetjenesten.

Det medisinske fagmiljøet har tatt initiativ til å omarbeide kapittelet om behandling av infeksjoner med multiresistente bakterier i metodeboken til Oslo Universitetssykehus til en nasjonal metodebok. Fagmiljøet jobber med oppdateringen og planlegger å fullføre arbeidet i løpet av 2025.

I Norge er de fleste nye antibiotika markedsført og tilgjengelige. Unntaket er meropenem-vaborbactam som ikke er markedsført nasjonalt, men hvor små mengder ble kjøpt inn i 2024.

Tiltak for å sikre at antibiotikastyring i helseinstitusjoner opprettholdes, inkludert et system for å ha oppdaterte nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk og sikre tilgang til trengt antibiotika, bør vurderes videre i arbeidet med kommende handlingsplan.

Tiltak for å hindre spredning av CRE til samfunnet

NORM-VET overvåker CRE hos dyr og i mat i Norge. Overvåkingen av matproduserende dyr følger kravene i EU-regelverket (2020/1729) som innebærer at et utvalg prøver screenes for CRE. CRE har foreløpig vært påvist kun én gang i norsk husdyrproduksjon, fra en storfebesetning. Forbruket av antimikrobielle midler til dyr er svært lav i Norge sammenliknet med andre land, og karbapenemer benyttes ikke til behandling i husdyrproduksjonen. Tiltak for å sikre fortsatt gunstig situasjon på dette fagområdet, bør vurderes videre i arbeidet med kommende handlingsplan på dette fagområdet.

Tiltak for å hindre spredning på tvers av landegrensener

Norge har allerede implementert tiltakene som ECDC anbefaler for å forhindre spredning av CRE på tvers av landegrensener. Dette inkluderer nasjonale råd for screening og isolering av

pasienter med høy risiko for bærerskap eller infeksjon med CRE og CPE, meldingsplikt til MSIS og deltakelse i internasjonale og europeiske overvåkningsystemer. Tiltak for å sikre oppdaterte råd for risikobasert screening og etterlevelse av screeningsanbefalinger bør vurderes inn i arbeidet med kommende handlingsplan.

Notatet er skrevet av

Ørjan Samuelsen og Arnfinn Sundsfjord, Nasjonalt senter for påvisning av antibiotikaresistens, Universitetssykehuset Nord-Norge

Miriam Sare, Ragnhild Raastad og Nina Handal, Folkehelseinstituttet.

Referanser

1. Paniagua-García M, Bravo-Ferrer JM, Pérez-Galera S, Kostyanev T, de Kraker MEA, Feifel J, et al. Attributable mortality of infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*: results from a prospective, multinational case-control-control matched cohorts study (EURECA). Clin. Microbiol. Infect. 2024;30(2):223-30.
2. European Centre for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, third update. ECDC: Stockholm; 2025.
3. 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).
4. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2023. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2024.
5. 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.
6. Peirano G, Chen L, Kreiswirth BN, Pitout JDD. Emerging antimicrobial-resistant high-risk *Klebsiella pneumoniae* clones ST307 and ST147. Antimicrob. Agents Chemother. 2020;64(10).
7. 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).
8. European Centre for Disease Control and Prevention. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update. ECDC: Stockholm; 2024.
9. 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.
10. European Centre for Disease Control and Prevention. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report 2023. Stockholm: ECDC; 2024.
11. Linkevicius M, Bonnin RA, Alm E, Svartström O, Apfalter P, Hartl R, et al. Rapid cross-border emergence of NDM-5-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area, 2012 to June 2022. Euro Surveill. 2023;28(19).
12. European Centre for Disease Control and Prevention. OXA-244-producing *Escherichia coli* in the European Union/European Economic Area and the UK since 2013, first update. ECDC, Stockholm. 2021.
13. Kohlenberg A, Svartström O, Apfalter P, Hartl R, Bogaerts P, Huang TD, et al. Emergence of *Escherichia coli* ST131 carrying carbapenemase genes, European Union/European Economic Area, August 2012 to May 2024. Euro Surveill. 2024;29(47).

14. Witteveen S, Hans JB, Izdebski R, Hasman H, Samuelsen Ø, Dortet L, et al. Dissemination of extensively drug-resistant NDM-producing *Providencia stuartii* in Europe linked to patients transferred from Ukraine, March 2022 to March 2023. *Euro Surveill.* 2024;29(23).
15. Departementene. (2024). Nasjonal én-helse strategi mot antimikrobiell resistens 2024–2033. Hentet fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonalt-en-helse-strategi-mot-antimikrobiell-resistens-20242033/id3054035/>