


# Siste skanse for effektive antibiotika?

Forekomsten av infeksjoner med multiresistente, karbapenemresistente gramnegative bakterier øker, også i Norge. Behandlingsmulighetene begrenser seg til kombinasjoner av eldre antibiotika med usikker effekt.

 Publisert først på nett 5.7. 2012

Det er en bekymringsfull økning i forekomsten av infeksjoner med multiresistente, karbapenemresistente gramnegative bakterier verden over. Behandlingsmulighetene begrenser seg til kombinasjoner av eldre, mindre effektive antibiotika med usikker effekt. Slike infeksjoner, som nå også rapporteres i Norge, er forbundet med økt dødelighet og har et dokumentert spredningspotensial. Utsiktene i de nærmeste årene til å finne nye effektive antibiotika er minimale. Dette er et alvorlig problem, og situasjonen er omtalt som en global krise (1, 2).

Flere enn 25 000 europeere dør årlig som en direkte konsekvens av infeksjoner med multiresistente mikrober (3). I Europa ses en rask spredning av multiresistente, karbapenemaseproduserende gramnegative tarmbakterier som *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* (4). Fremskrivninger av epidemiologiske data tyder på en betydelig økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner forårsaket av slike problembakterier (5).

## Utbredt problem

Karbapenemer er en gruppe betalaktamantibiotika som i mange tilfeller anses som siste skanse i effektiv antibiotikabehandling av alvorlige bakterielle infeksjoner. I årene fremover vil bruken av slike legemidler øke som konsekvens av spredningen av multiresistente bakterier, bl.a. økende forekomst av gramnegative bakterier som produserer ekstendert-spektrum-betalaktamaser (ESBL). Dette bidrar til økt seleksjon av bakterier som produserer karbapenemaser. Et av de sist beskrevne resistensenzymene i denne gruppen omtales ofte som New Dehli metallo-betalaktamase (NDM-1). Infeksjoner med karbapenemresistente bakterier er svært alvorlige og forbundet med økt dødelighet. Særlig utsatt er svært syke og immunosupprimerte pasienter (3, 6–9). Problemet er alvorlig og sprer seg i de fleste deler av verden. I Skandinavia er slike infeksjoner i hovedsak knyttet til importerte tilfeller (8, 10–13), men nosokomial spredning har også forekommet (10).

Økning i karbapenemresistens er et resultat av flere forhold, bl.a. mangelfull regulering og feilaktig bruk av antibiotika, begrensede hygienerutiner og infeksjonskontroll.

Genene som koder for karbapenemresistens er knyttet til mobile genetiske elementer (plasmider) som lett spres mellom ulike tarmbakterier. *K pneumoniae* dominerer, men fenomenet rapporteres også i økende

grad hos *Salmonella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* og *Pseudomonas* (7–9).

Smitteveiene for bakterier som uttrykker karbapenemaser og andre ESBL-typer er derfor mange. Smitte fra menneske til menneske er godt dokumentert. Det foreligger indirekte bevis for smitte mellom dyr og mennesker, og smitte via næringsmidler er sannsynliggjort (14). Påvisningen av karbapenemasegener fra overflatevann i India kan innebære mulighet for spredning via miljøet (15, 16).

## Internasjonale tiltak haster

Et betydelig problem med antibiotikaresistens er knyttet til bakteriers evne til å samle gener som koder for resistens mot ulike antibiotika, og at disse genene kan overføres samlet mellom mikroben. Det er nylig vist at blant svenske turister som besøkte India, ble sju av åtte kolonisert med multiresistente tarmbakterier (17). En urovekkende rapport fra Akershus universitetssykehus viste en svært høy forekomst (rundt 17%) av multiresistente ESBL-produserende tarmbakterier i innsendte feces-

«Flere enn 25 000 europeere dør årlig som en direkte konsekvens av infeksjoner med multiresistente mikrober»

prøver fra pasienter med diaréysykdom (18). Infeksjoner med slike mikrober nødvendigvis øker bruk av karbapenemer og øker risikoen for karbapenemresistens.

Eksemplene synliggjør behovet for gode screeningrutiner av pasienter, bedre overvåking hos dyr og mennesker, raskere mikrobiologisk diagnostikk og resistensbestemmelse, og målrettede smitteverntiltak rundt kjente sykdomstilfeller.

Bakterier kjenner ingen landegrenser. Internasjonalt handler dette om mangel på regulering av produksjon, salg, bruk og utslipp av antibiotika. I mange fattige land er det nødvendig med bedre infrastruktur for vann og kloakk for å forebygge spredning av resistente mikrober i natur og sam-

funn (16). I Europa anbefales det å etablere internasjonale meldings- og overvåkings-systemer for infeksjoner og bærerskap med karbapenemresistente bakterier (19).

Elektroniske varslings- og kommunikasjonsplattformer spesielt rettet inn mot antibiotikaresistens og sykehusassosierte infeksjoner er etablert, men ellers finnes det kun generelle varslingskanaler hvor terskelen for å sende meldinger er høy. Det er derfor nødvendig med økt samarbeid mellom helsemyndigheter, helsetjenester, veterinærmedisin og mattilsyn.

## Karbapenemresistens i Norge

Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) i Tromsø har referansefunksjon for påvisning av utvalgte resistensmekanismer i Norge. I samarbeid med andre mikrobiologiske laboratorier har K-res mottatt og utført referanseundersøkelser og molekylærepidemiologiske analyser på betalaktamresistente isolater (8, 10–13, 20–23). Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) gir en god oversikt over spredningen av ekstendert-spektrum-betalaktamaser.

Det første karbapenemaseproduserende isolatet i Norge ble identifisert i 2006 (11). Siden den gang har antallet isolater økt til sju i 2007 og 17 i 2011. De fleste er assosiert med sykehusopphold i utlandet. Det er vist at kolonisering med karbapenemaseproduserende isolater kan bestå over lang tid, og at plasmider kan overføres mellom bakterier i tarmen (22). Lang tids bærerskap øker risikoen for infeksjon og spredning av multiresistente bakterier. Screening av pasienter som overflyttes fra sykehus i land med høy forekomst er derfor viktig.

## Mikrobiologiske utfordringer

Karbapenemaseproduserende isolater inaktiverer alle betalaktamantibiotika og er vanligvis resistente mot de fleste antibiotikaklasser. Ofte ser vi en samtidig høygradig bredspektrert aminoglykosidresistens. Det medfører samtidig resistens mot alle betalaktamer og aminoglykosider, som er de viktigste antibiotika ved alvorlige gramnegative infeksjoner. Kun eksperimentelle kombinasjoner med mindre effektive, gamle antibiotika som kolistin gjenstår for behandling av alvorlige infeksjoner. Flere rapporter beskriver nå også kolistinresistente karbapenemaseproduserende isolater, også fra Norge (10, 12).

Identifisering og verifisering av karbapenemaseproduserende bakterier er vanskelig. Karbapenemaseproduserende Enterobacteriaceae kan klassifiseres som sensitive eller intermediær følsom for karbapenemer ved bruk av gjeldende kliniske brytningspunkter (23). Mangfoldet blant karbapenemasene er også et problem for deteksjon i rutinediagnostiske laboratorier. Genetiske og biokjemiske metoder er nødvendige både for å verifisere og utelukke karbapenemaseproduksjon hos gramnegative tarmbakterier med nedsatt følsomhet for karbapenemer.

I utkastet til ny MSIS-forskrift er det foreslått at gramnegative bakterier med spesielt resistensmønster gjøres nominativt meldepliktig på lik linje med meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) og vankomycinresistente enterokokker (VRE). Vi tror dette er et viktig tiltak for å sikre en bedre overvåkning.

**Ulf R. Dahle**

*ulf.dahle@fhi.no*

**Astrid Louise Wester**

**Ørjan Samuelsen**

**Arnfinn Sundsfjord**

Ulf R. Dahle (f. 1966) er avdelingsdirektør ved Avdeling for næringsmiddelbårne infeksjoner ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Astrid Louise Wester (f. 1968) er cand.med. og ph.d.-student ved Referanselaboratoriet for enteropatogene bakterier ved Avdeling for næringsmiddelbårne infeksjoner, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ørjan Samuelsen (f. 1974) er dr.scient. og forsker og daglig leder ved Kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Arnfinn Sundsfjord (f. 1958) er dr.med. og professor i medisinsk mikrobiologi, Universitetet i Tromsø og seksjonsoverlege ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset Nord-Norge. Han er leder for Helse- direktoratets arbeidsgruppe for antibiotika-spørsmål 2005–12.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Tanne JH. Resistance of enterobacteria to carbapenem antibiotics is a global crisis. *BMJ* 2012; 344: e1646.
2. Combating antimicrobial resistance – time for joint action. [eu2012.dk/en/NewsList/Marts/Uge-10/~/\\_/link.aspx?\\_id=B16A21E5D2AF427F904DD416A08689B6&\\_z=z](http://eu2012.dk/en/NewsList/Marts/Uge-10/~/_/link.aspx?_id=B16A21E5D2AF427F904DD416A08689B6&_z=z) [26.6.2012]
3. ECDC Technical report – The bacterial challenge: time to react [ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf) [26.6.2012]
4. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 413–31.
5. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011; 8: e1001104.
6. Marchaim D, Perez F, Lee J et al. «Swimming in resistance»: Co-colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Infect Control* 2012.
7. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR et al. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011; 19: 588–95.
8. Samuelsen O, Toleman MA, Hasseltvedt V et al. Molecular characterization of VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from Scandinavia reveals genetic relatedness with international clonal complexes encoding transferable multidrug resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1811–6.
9. Sundsfjord A, Simonsen GS, Haldorsen B et al. Bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative stavbakterier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2741–5.
10. Samuelsen O, Naseer U, Tofteland S et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 654–8.
11. Samuelsen O, Buarø L, Toleman MA et al. The first metallo-beta-lactamase identified in Norway is associated with a TnIC-like transposon in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate of sequence type 233 imported from Ghana. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 331–2.
12. Samuelsen O, Toleman MA, Sundsfjord A et al. Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 346–52.
13. Karah N, Haldorsen B, Hermansen NO et al. Emergence of OXA-carbapenemase- and 16S rRNA methylase-producing international clones of *Acinetobacter baumannii* in Norway. *J Med Microbiol* 2011; 60: 515–21.
14. Ewers C, Bethe A, Semmler T et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 646–55.
15. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 (suppl 3): S8–14.
16. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 355–62.
17. Tängdén T, Cars O, Melhus A et al. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3564–8.
18. Jørgensen SB, Grinaker E, Bhatti E et al. Faecal colonisation of ESBL producing bacteria inpatients with gastrointestinal symptoms – an epidemiological cross-sectional study from a multi-ethnic community in Norway. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl 3): 15–6.
19. ECDC technical report. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). [ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913\\_Risk\\_assessment\\_resistant\\_CPE.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf). [26.6.2012].
20. Naseer U, Haldorsen B, Tofteland S et al. Molecular characterization of CTX-M-15-producing clinical isolates of *Escherichia coli* reveals the spread of multidrug-resistant ST131 (O25: H4) and ST964 (O102: H6) strains in Norway. *APMIS* 2009; 117: 526–36.
21. Naseer U, Haldorsen B, Simonsen GS et al. Sporadic occurrence of CMY-2-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* of ST-complexes 38 and 448, and ST131 in Norway. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 171–8.
22. Naseer U, Eriksen BO, Sundsfjord A et al. Fecal colonization of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and in vivo transfer of multidrug-resistant IncN plasmid in a renal transplant patient. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 363–6.
23. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 432–8.

Mottatt 21.5. 2012, første revisjon innsendt 26.6. 2012, godkjent 28.6. 2012. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.