



Folkhälsomyndigheten

Plasmidmedierad kolistinresistens

Lägesrapport och förslag till fortsatt övervakning hos människa



Plasmidmedierad kolistinresistens

Lägesrapport och förslag till fortsatt övervakning
hos människa

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens publikationsservice,
e-post: publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2017.

Artikelnummer: 02112-2017

Förord

I november 2015 upptäckte kinesiska forskare en gen, mcr (mobile colistin resistance) som ger resistens mot kolistin. Genen är lokaliserad på ett överföringsbart element och den riskerar därmed att få en snabb spridning. Då kolistin ofta utgör det sista behandlingsalternativet vid infektioner med multiresistenta bakterier kan detta få allvarliga konsekvenser för sjukvården och det är därför viktigt att vi har kunskap om eventuell nationell spridning av denna resistensmekanism.

Den här rapporten sammanfattar det aktuella läget då det gäller förekomst av mcr-genen i Sverige och utgör en grund för det fortsatta arbetet med att övervaka förekomsten av mcr nationellt.

Rapporten har tagits fram av Karin Sjöström vid Enheten för laborativ bakterieövervakning i samarbete med Thomas Åkerlund vid samma enhet, Olov Aspevall (Enheten för övervakning och samordning) och Sonja Löfmark (Enheten för antibiotika och vårdhygien).

Folkhälsomyndigheten, 2017

Sara Byfors

Enhetschef, Enheten för laborativ bakterieövervakning

Innehåll

Förkortningar	7
Sammanfattning	8
Summary	9
Plasmid-mediated colistin resistance	9
Bakgrund	10
Syfte	11
Metod	12
Fynd av mcr i Sverige	14
Aktuell nationell mikrobiell övervakning av mcr vid Folkhälsomyndigheten	16
Svebar – svensk bevakning av antibiotikaresistens	16
ECDCs rekommendationer för påvisning och övervakning av mcr	17
Metodik	17
Övervakning	17
Sammanfattning nationell övervakning och kunskapsluckor	18
Nationell övervakning (Folkhälsomyndigheten)	18
Åtgärder på lokal nivå	18
Kunskapsluckor och risker för spridning av mcr	18
Kommentar om förekomsten av mcr hos djur i Sverige	19
Referenser	20

Förkortningar

mcr- Mobile Colistin Resistance

ESBL-Extended spectrum beta-lactamase

ehec- Enterohemorragisk Escherichia coli

MIC- Minimum inhibitory concentration

MDR – Multi-Drug Resistant

ESBL_{CARBA}- Extended spectrum beta-lactamase med nedsatt känslighet för karbapenemer

ECDC- European center for disease prevention and control

CDC- Centers for Disease Control and Prevention

BMD- Broth microdilution (mikrodilution)

WGS- Whole genome sequencing (helgenomsekvensering)

Sammanfattning

Kolistin är ett antibiotikum som ofta utgör det sista behandlingsalternativet vid allvarliga infektioner orsakade av gramnegativa bakterier som är resistenta mot övriga tillgängliga antibiotika. 2015 upptäcktes en gen som ger resistens mot kolistin, genen är lokaliserad på plasmider som lätt överförs mellan bakterier och har därför fått namnet mcr (mobile colistin resistance). Den första rapporten om mcr kom från Kina i november 2015 (1) och sedan dess har flera länder i världen, inklusive Sverige, rapporterat fynd av mcr hos bakterier isolerade från människor, djur och livsmedel (24, 25). Att genen är lokaliserad på ett överförbart element gör det extra problematiskt då den snabbt kan få en spridning.

Till och med 1 april 2017 har totalt sex bakterieisolat med mcr-genen identifierats i Sverige, samtliga isolat från humanfall. Det första fallet är ett isolat från en studie bland resenärer som genomfördes vid Karolinska Institutet 2014. De övriga fem har hittats inom ramen för Folkhälsomyndighetens nationella mikrobiella övervakningsprogram för enterohemorrhagisk E. coli (ehc), insamlingen av cefadroxilresistenta E. coli och K. pneumoniae samt inom den avgiftsbelagda typningen av extended spectrum beta-lactamase (ESBL) som utförs vid myndigheten. Totalt har Folkhälsomyndigheten analyserat mer än 2500 isolat från bakteriesamlingar från åren 2009-2016 för plasmidmedierad kolistinresistens.

Sammanfattningsvis har endast ett fåtal fynd av genen mcr konstaterats i Sverige och det finns i nuläget inga tecken på spridning av denna resistensmekanism i Sverige. Folkhälsomyndigheten har från 1 dec 2015 infört kontinuerlig bevakning av förekomst av mcr-genen i relevanta nationella mikrobiella övervakningsprogram.

Folkhälsomyndigheten planerar också att från oktober 2017 införa ett mikrobiellt övervakningsprogram särskilt för multiresistenta Enterobacteriaceae som är kolistinresistenta, där målet är att samla in samtliga isolat med fenotypisk nedsatt känslighet för kolistin för identifikation av mcr med helgenomsekvensering.

Summary

Plasmid-mediated colistin resistance

Colistin is an antibiotic that is the last treatment option for serious infections caused by gram-negative bacteria that are resistant to other available antibiotics. In 2015, a gene conferring resistance to colistin was detected, the gene is located on plasmids that can easily be transmitted between bacteria and have therefore been named mobile colistin resistance. The first report of *mcr* came from China in November 2015 (1) and since then several countries in the world, including Sweden, have reported findings of *mcr* in bacteria isolated from humans, animals and foods (24, 25). The fact that the gene is located on a transferable element makes it extra problematic as it can disseminate horizontally and thus cause a fast spread.

Until March 2017, a total of six bacterial isolates with the *mcr* gene have been identified in Sweden, all were isolates from human cases. The findings were made in a retrospective study in 2016 where the Public Health Agency analyzed more than 2500 isolates from bacterial collections from 2009-2016. The first case is from a study conducted by the Karolinska Institutet in 2014. The other five cases have been found within the microbiological surveillance program conducted by the Public Health Agency of Sweden.

There are currently no signs of spread of the *mcr* gene in Sweden. Since December 2015, the Public Health Agency has introduced continuous surveillance of the presence for the *mcr* gene in relevant national microbial surveillance programs.

In October 2017, The Public Health Agency is also planning to introduce a microbial surveillance program for multiresistant *Enterobacteriaceae* that are colistin resistant. The aim is to collect all isolates that are phenotypical non-susceptible to colistin for identification of the *mcr*-gene with whole genome sequencing.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Bakgrund

Kolistin (polymyxin E) är ett antibiotikum som används som sista behandlingsalternativ vid mycket allvarliga infektioner som orsakas av multiresistenta gramnegativa bakterier så som ESBL_{CARBA}-producerande bakterier. Kolistin innehåller en cyklisk polypeptid som kan binda till lipopolysackariderna i det yttre cellmembranet hos gramnegativa bakterier, detta leder till destruktions av cellmembranet och bakterien dör. Förvärvad resistens mot kolistin är inget nytt utan finns sedan tidigare men i låg förekomst och då kromosomalt lokaliserad. Vissa bakteriearter, t.ex. *Proteus* spp, *Serratia* spp, *Morganella* spp och *Brucella* spp, har en naturlig kolistinresistens (17). I november 2015 påvisades för första gången en förvärvad gen som ger resistens mot kolistin (1). Genen som benämns *mcr* (mobile colistin resistance) sprider sig mellan olika typer av bakterier hos människor, djur och livsmedel och har även påvisats i olika genvarianter, *mcr-1* med 6 olika subvarianter, *mcr-2* och *mcr-3* (2, 3, 22, 27). Enzymet MCR orsakar en förändring i cellmembranet som försvagar möjligheten för kolistin att binda till lipopolysackariden, vilket gör att bakterierna resistenta mot kolistin. På grund av en ökad risk för spridning då *mcr*-genen är plasmidburen kan detta utgöra ett hot för folkhälsan. Många länder i världen har på grund av detta screenat fenotypiskt kolistinresistenta isolat för att undersöka om, och i hur stor utsträckning, *mcr*-genen kan påvisas. Genen *mcr* har hittills påvisats hos *E. coli* och *K. pneumoniae*, både ESBL-producerande och icke ESBL-producerande, samt hos *Salmonella* och *Shigella* (19). Det finns i regel endast ett fåtal antibiotika-alternativ kvar att använda mot bakterier som förvärvat *mcr*. Ett undantag är dock bakterier som har en förvärvad resistens mot antibiotikaklassen karbapenemer (4) där kolistin ofta är det enda behandlingsalternativet. Det är därför särskilt oroande att *mcr-1* har påvisats även hos ESBL_{CARBA}-producerande bakterier exempelvis i kombination med olika varianter av *ndm* (5,6,7), *kpc* (8), *vim* (9), *oxa-48* (10). Genen *mcr* har även påvisats i *E. coli*-klonen ST131, vilket är extra oroväckande då ST131 är en klon som har fått stor spridning globalt och även är vanlig i infektioner orsakade av *E. coli* (11). I majoriteten av fallen där genen har påvisats är isolaten resistenta mot kolistin, d.v.s. MIC > 2 mg/L, men studier har även visat att genen kan förekomma hos isolat som är känsliga mot kolistin, d.v.s. ett MIC-värde på 0,125 mg/L (12).

Kort efter det att Liu et al 2015 publicerade förekomsten av förvärvad kolistinresistens påbörjade Folkhälsomyndigheten en retroaktiv screening av isolat för kolistin-resistens. Myndigheten införde också påvisning av *mcr* i de nationella mikrobiella övervakningsprogrammen för *ehec* och ESBL_{CARBA}.

Syfte

Syftet med denna rapport är att sammanställa bakgrundsinformation om förekomst av plasmidmedierad kolistinresistens i Sverige hos bakterieisolat från människa samt att ge en riskbedömning avseende dess spridningspotential och förslag på framtida strategier för att övervaka dess förekomst för tidig identifiering av spridning som underlag för insatser för att bryta den.

Metod

Retrospektivt screenade isolat

För att identifiera eventuell historisk förekomst av *mcr*-genen har Folkhälsomyndigheten retrospektivt undersökt bakterieisolat inom familjen Enterobacteriaceae insamlade och resistensbestämda mot kolistin mellan 2009 till september 2015 (n=2095). De retrospektiva isolaten består av konsekutiva cefadroxilresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae* isolerade från urin under en månad 2009, 2011, 2013 inom ramen för den nationella mikrobiella övervakningen. Alla dessa isolat resistensbestämde med gradienttest enligt tidigare instruktioner från EUCAST och bioMérieux (14, 15). Isolat där den uppmätta känsligheten för kolistin översteg MIC > 2 mg/l (n=21) analyserades med helgenomsekvensering i syfte att påvisa eventuell förekomst av *mcr*-genen. Inom ramen för samma övervakningsprogram samlades även cefadroxilresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae* in under 2015 (n=707). Här screenades alla isolat för *mcr*-genen oberoende av MIC-värde för kolistin med en amplikonbaserad sekvenseringsteknik.

Vidare har även isolat från en studie där ESBL-producerande bakterier isolerade från feces hos friska samt blodinfektioner som samlades in mellan 2012-13 (n=488) analyserats (23). Dessa isolat screenades för kolistinsresistens med mikrodilutionsmetoden (BMD). Isolat med MIC > 2 mg/ml för kolistin (n=3) analyserades med helgenomsekvensering.

Utöver detta utfördes på Karolinska Institutet en särskild studie bland resenärer där totalt 376 fecesprover från 188 resenärer samlades in under 15 maj 2013- 31 maj 2015, totalt isolerades 67 ESBL-producerande Enterobacteriaceae och dessa analyserades med PCR-teknik för att påvisa eventuell förekomst av *mcr*-genen (20).

Mikrobiell övervakning sedan december 2015

Inom ramen för de nationella mikrobiella övervakningsprogrammen utförs epidemiologisk typning av *ehec* samt ESBL_{CARBA} på Folkhälsomyndigheten, alla isolat analyseras med helgenomsekvensering vilket gör att *mcr*-genen kan identifieras. Inom den avgiftsbelagda verksamheten analyseras inkomna isolat med ESBL_{A/M}-frågeställning med helgenomsekvensering. Övan analyser möjliggör identifiering av eventuell förekomst av *mcr*-genen oberoende av MIC-värde för kolistin.

Se Tabell 1 för summering av alla testade isolat.

Helgenomsekvensering

Alla isolat där mcr-genen påvisats, oavsett molekylär teknik, har även analyserats med helgenomsekvensering (26).

Tabell 1. Sammanställning av retrospektivt screenade isolat

Studie	Isolerad/ insamlade år	Antal isolat resistensbestämda för kolistin		Antal isolat genetiskt analyserade för mcr-genen		
		Gradienttest	BMD	WGS	PCR	Amplikon
Retrospektiva analyser						
Enterobacteriaceae (avgiftsbelagd verksamhet och övervakningsprogram)	2009-2015	2095		21		
Punktprevalensstudie 2015	Mars alt. april 2015					707
Blod- och bärarskapsstudie	Nov. 2012- dec. 2013		488	3		
Resestudie (KI)	15 april 2013- 31 maj 2015				67	

Fynd av mcr i Sverige

Fram till och med april 2017 har mcr-genen påvisats i totalt sex isolat från individer provtagna i Sverige, varav ett isolat var av arten *K. pneumoniae* och fem av arten *E. coli*. Fem av isolaten var även ESBLA-positiva. Av de mcr-positiva isolaten härrörde ett från en resenärstudie utförd på Karolinska Institutet 2014 och övriga fem från Folkhälsomyndighetens verksamhet (tabell 2).

Isolatet med mcr-1-gen som påvisades i resenärstudien vid Karolinska Institutet var från en individ utan symptom på infektion och som hade rest i Asien. Arten var en *E. coli* som hittades i feces med MIC 4 mg/L för kolistin.

De övriga fem isolaten påvisades i bakteriekollektioner insamlade inom ramen för Folkhälsomyndighetens verksamhet. Tre av isolaten utgörs av fynd från urinvägarna, två av isolaten från feces härrör från symptomfria individer och för ett av isolaten från feces saknas uppgifter. Ett av dem påvisades i det nationella övervakningsprogrammet för ehec och ett vid avgiftsbelagd fördjupad karaktärisering av ESBL. Ytterligare tre av de mcr-positiva isolaten identifierades i det nationella mikrobiella övervakningsprogrammet för cefadroxilresistenta *E. coli* och *K. pneumoniae* från urin. Fyra av dessa fem isolat hade genvarianten mcr-1 varav tre identifierades i *E. coli* och ett i *K. pneumoniae*. Det femte isolatet var en *E. coli* med en ny variant av mcr-genen som skiljer sig mot kända varianter av mcr. Jämfört med mcr-1 har denna variant en insertion som resulterar i tre extra tre aminosyror i enzymet. Denna nya mcr-variant hade ett kolistin MIC = 1 mg/L och kategoriseras därför enligt ECASTs brytpunkter som kolistinkänslig. I fyra av fallen var resehistoriken känd och alla hade nyligen rest till Asien, i tre av fallen specificerat till Thailand.

Tabell 2. Sammanställning av mcr-positiva isolat

	Studie	Material	Art	Resehistorik	Isolerad år	Samtidig ESBL	mcr-typ	BMD* MIC kolistin (mg/L)
1	Cefadroxil resistens, övervakningsprogram	urin	<i>E. coli</i>	Thailand	2015	CTX-M	mcr-1	4
2		urin	<i>E. coli</i>	okänt	2015	CTX-M	ny	1
3		urin	<i>K. pneumoniae</i>	okänt	2015	CTX-M	mcr-1	4
4	Resenärstudie KI	feces	<i>E. coli</i>	Asien	2013-2015	CTX-M	mcr-1	4
5	ehec, övervakningsprogram	feces	<i>E. coli</i>	Thailand	2016	nej	mcr-1	4
6	Fördjupad ESBL-karaktärisering, avgiftsbelagd verksamhet	feces	<i>E. coli</i>	Thailand	2016	CTX-M	mcr-1	4

*BMD= Broth microdilution (mikrodilution)

I den retrospektiva undersökningen av totalt 2095 isolat som resistensbestämts mot kolistin mellan 2009 och september 2015 var 21 isolat kolistinresistenta, d.v.s. MIC >2 mg/L bestämt med gradienttest (ett test som sedan 2016 pga. av kvalitetsbrister inte rekommenderas av EUCAST). Dessutom var tre isolat från kollektionen av isolat från feces från friska kolistinresistenta, där utfördes resistensbestämningen med mikrodilution. Då dessa totalt 24 isolat analyserades med helgenomsekvensering påvisades inte mcr-genen i något av isolaten, d.v.s. samtliga 24 var mcr-negativa.

Fram till april 2017 har alltså totalt sex fall av mcr-genen upptäckts i Sverige. Fyra av isolaten härrör från individer med resehistorik från Asien och för två av isolaten saknas information gällande resehistorik. Att resa, framförallt till Asien, är också en av de större riskfaktorerna för bärarskap av resistenta bakterier (16). Dock finns svagheter i metodiken som användes för resistensbestämning mot kolistin under åren 2009-2015 på Folkhälsomyndigheten. De 2095 isolat som ingick i den retrospektiva analysen resistensbestämdes med ett gradienttest (Etest, bioMérieux), dock uppdagades kvalitetsproblem med dessa i juli 2016 vilket gör att dessa retrospektiva resultat är osäkra.

Aktuell nationell mikrobiell övervakning av mcr vid Folkhälsomyndigheten

Den aktuella nationella övervakningen av bakterier där screening för förekomst av mcr-genen ingår framgår av tabell 3.

Tabell 3. Aktuell nationell mikrobiell övervakning av kolistinresistens.

Aktuell övervakning	Omfattning
ESBL _{CARBA} (Enterobacteriaceae)	Majoriteten av alla ESBL _{CARBA} -positiva isolat skickas in till FOHM för analys, under 2016 inkom 121 isolat från 126 anmälda fall.
ehec	Samtliga ehec som skickas till FOHM analyseras med helgenomsekvensering. Isolat från ca 40 % av de anmälda fallen inkommer inte framförallt på grund av svårigheter att odla fram dessa.
Cefadroxilresistenta urinisolat	Cefadroxilresistenta E. coli och K. pneumoniae från urinodlingar samlas in under en månad vartannat år (cirka 800 isolat årligen). Dessa isolat analyseras för förekomst av mcr-genen med amplikonbaserad sekvenseringsteknik.
Inhemsk shigella	Isolat från nationella utbrott analyseras för mcr med helgenomsekvensering. Dessa isolat utgör en bråkdel av samtliga anmälda fall av shigella.
Inhemsk Salmonella	Isolat från nationella utbrotts analyseras för mcr med helgenomsekvensering. Dessa isolat utgör en mindre del av de totalt anmälda fallen av salmonella.

I de flesta av övervakningsprogrammen ingår helgenomssekvensering där alla varianter av mcr kan detekteras och nya lätt kan läggas till i de bioinformatiska verktygen. Isolaten från insamlingen av cefadroxilresistenta E. coli och K. pneumoniae-isolat från urin analyseras dock med en amplikonbaserad sekvenseringsteknik för att påvisa mcr. Nackdelen med amplikonbaserad metod är att det finns en viss risk att missa nya varianter av mcr-genen om de har sekvensvariationer i bindningsstället för inkluderade primers men detta får vägas mot det väsentligt lägre kostnaden för amplikonbaserad sekvensering jämfört med helgenomssekvensering. För andra arter inom Enterobacteriaceae-familjen, som salmonella och shigella, utförs analys för mcr endast i utbrottsutredningar (då genom helgenomsekvensering) och vi har därför en relativt dålig bild av förekomsten av mcr i dessa arter i Sverige. Alla salmonella- och shigella-isolat som skickas till Folkhälsomyndigheten sparas dock i frys för eventuella framtida retrospektiva studier.

Svebar – svensk bevakning av antibiotikaresistens

Svebar är ett rapporteringssystem för fenotypisk antibiotikaresistens som både lokalt och nationellt möjliggör tidig upptäckt av antibiotikaresistens. Systemet täcker idag in ca cirka 75 % av Sveriges befolkning vilken ger en bra överblick. systemet är idag inställt för att ge tidig varning för kolistinresistens hos E. coli, K. pneumoniae, P aeruginosa och A. baumannii, men inte för övriga arter inom

Enterobacteriaceae. Som nämnts tidigare finns det dock metodologiska svårigheter med resistensbestämning av kolistin samt att det bara ett fåtal isolat som resistensbestäms mot kolistin varför rapporteringen med avseende på kolistinresistens till Svebar får betraktas som fragmentarisk.

ECDCs rekommendationer för påvisning och övervakning av mcr

Metodik

Påvisning av kolistinresistens med fenotypisk metod bör enligt EUCAST ske med mikrodilution. Gradienttest för kolistin rekommenderas inte på grund av kvalitetsproblem (13). Enligt ECDCs riskbedömning rekommenderas inte heller resistensbestämningsmetoder som diskdiffusion, gradienttest och agardilution (RRAs ref). Få laboratorier i Sverige har etablerat mikrodilution som metod och måste därför nyttja andra laboratorier där metoden är implementerad för resistensbestämning av kolistin. För genetisk detektion av mcr-genen förordas PCR. Helgenomsekvensering kan med fördel också användas då metoden möjliggör detektion av nya genvarianter liksom ger mer information om tillhörande plasmidvektor, ytterligare resistensgener och sekvenstyp.

Vid Folkhälsomyndigheten utförs den genetiska detektionen med antingen helgenomsekvensering eller amplikonbaserad sekvensering vilket är i linje med ECDCs rekommendation.

Övervakning

ECDC rekommenderar att man på lokal nivå screenar multiresistenta Enterobacteriaceae-isolat från patienter som nyligen sjukhusvårdats utomlands för förekomst av mcr. Dessutom rekommenderas att på lokal nivå att genomföra studier på multiresistenta och karbapenemresistenta Enterobacteriaceae-isolat som orsakat sporadiska spridningar eller utbrott på vårdinrättningar.

Även på nationell nivå ser ECDC att det finns ett behov av att utföra retrospektiva och prospektiva strukturerade molekylära analyser av förekomsten av mcr-genen i såväl kolistin resistent som karbapenemresistent/multiresistent Enterobacteriaceae.

Vid Folkhälsomyndigheten har vi i enlighet med detta genomfört en retrospektiv studie av relevanta och tillgängliga kollektioner från övervakningsprogram och studier. Vi analyserar dessutom kontinuerligt för mcr i alla ESBL_{CARBA}-producerande Enterobacteriaceae och ehec som isoleras i Sverige samt i de cefadroxilresistenta E. coli och K. pneumoniae från urinodlingar som samlas in vartannat år.

Sammanfattning nationell övervakning och kunskapsluckor

Den befintliga nationella mikrobiella övervakningen omfattar analys för plasmidmedierad kolistinresistens av typen *mcr*. Tillsammans med ytterligare åtgärder som införs 1 oktober 2017 bedöms risken att missa upptäckt av spridning av typen *mcr* som låg. I och med detta uppfylls också ett flertal av de rekommendationer som utfärdats av ECDC.

Nationell övervakning (Folkhälsomyndigheten)

- Fortsatt nationell mikrobiell övervakning enligt Folkhälsomyndighetens befintliga mikrobiella övervakningsprogram (tabell 3).
- Från den 1 oktober 2017 införs helgenomsekvensering i det nationella mikrobiella övervakningsprogrammet av samtliga isolat som visar nedsatt känslighet mot kolistin.
- Kolistinresistens hos *E. coli* och *K. pneumoniae* läggs in som ”larm” i Svebar. Kontinuerlig omvärldsbevakning av händelser i omvärlden via ECDC, vetenskaplig litteratur samt internationella rekommendationer.

Åtgärder på lokal nivå

- Kliniska mikrobiologiska laboratorier uppmanas att använda av EUCAST rekommenderad metod för fenotypisk resistensbestämning av kolistin.
- Fynd av Enterobacteriaceae med MDR¹ analyseras för kolistinresistens och resistenta isolat skickas till Folkhälsomyndigheten för helgenomsekvensering.

Kunskapsluckor och risker för spridning av *mcr*

Även om vi bedömer att de nu vidtagna åtgärderna för nationell övervakning av förekomst av *mcr*-genen är tillräckliga för upptäckt av eventuell spridning så finns fortsatt ett antal kunskapsluckor och problem.

- För påvisning av kolistinresistens fenotypiskt krävs mikrodilutionstest (13) och då detta idag inte finns etablerat på de flesta kliniska mikrobiologiska laboratorerna så kommer det fortsatt finnas brister i detektionen av kolistinresistens.
- Kunskapen om kolistinresistens och prevalens av *mcr* hos icke-multiresistenta Enterobacteriaceae-isolat i Sverige är bristfällig. Dock ter det sig osannolikt att dessa typer av isolat kommer att utsättas för ett antibiotikaselektionstryck av kolistin då andra behandlingsalternativ finns tillgängliga. Då *mcr*-genen är plasmidburen går det dock inte att utesluta att *mcr*-genen kan spridas från icke-resistenta bakterier till multiresistenta Enterobacteriaceae.

¹ I ett gemensamt initiativ från ECDC och CDC har en definition på multiresistenta bakterier tagits fram, dvs. en bakterie klassas som multiresistent när den är icke-känslig mot minst *en* substans i minst *tre* olika antimikrobiella kategorier (21).

Kommentar om förekomsten av mcr hos djur i Sverige

SVA genomförde under 2016 analys på 33 kolistinresistenta djurisolat där alla var mcr-negativa. Ännu har inga mcr-positiva isolat hittats i livsmedel eller hos djur i Sverige. Fenotypiskt kolistinresistenta isolat som skickas till SVA analyseras för mcr-genen med PCR (28).

Referenser

1. [Lancet Infect Dis](#). 2016 Feb;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Liu YY1, Wang Y2, Walsh TR3, Yi LX1, Zhang R4, Spencer J5, Doi Y6, Tian G7, Dong B2, Huang X1, Yu LF1, Gu D4, Ren H2, Chen X1, Lv L1, He D1, Zhou H4, Liang Z1, Liu JH8, Shen J9.
2. [Antimicrob Agents Chemother](#). 2016 Aug 22;60(9):5612-5. doi: 10.1128/AAC.01075-16. Print 2016 Sep. mcr-1.2, a New mcr Variant Carried on a Transferable Plasmid from a Colistin-Resistant KPC Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strain of Sequence Type 512. Di Pilato V1, Arena F2, Tascini C3, Cannatelli A2, Henrici De Angelis L2, Fortunato S3, Giani T2, Menichetti F3, Rossolini GM4.
3. [Euro Surveill](#). 2016 Jul 7;21(27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. Xavier BB1, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S.
4. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/17838/ESBL-producerande%20tarmbakterier.pdf>
5. [Antimicrob Agents Chemother](#). 2016 Jul 18. pii: AAC.01319-16. [Epub ahead of print]. Coexistence of mcr-1 and blaNDM-1 in *Escherichia coli* from Venezuela. Delgado-Blas JF1, Ovejero CM1, Abadia Patiño L2, Gonzalez-Zorn B3.
6. [Lancet Infect Dis](#). 2016 Mar;16(3):288-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00057-8. Epub 2016 Feb 1. Carbapenem-resistant and colistin-resistant *Escherichia coli* co-producing NDM-9 and MCR-1. Yao X1, Doi Y2, Zeng L1, Lv L1, Liu JH3.
7. [Lancet Infect Dis](#). 2016 Mar;16(3):287-8. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00056-6. Epub 2016 Feb 1. Emergence of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Du H1, Chen L2, Tang YW3, Kreiswirth BN4.
8. [Lancet Infect Dis](#). 2016 Mar;16(3):282-3. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00009-8. Epub 2016 Jan 8. Colistin resistance gene mcr-1 in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. Falgenhauer L1, Waezsada SE1, Yao Y1, Imirzalioglu C1, Käsbohrer A2, Roesler U3, Michael GB4, Schwarz S4, Werner G5, Kreienbrock L6, Chakraborty T7;
9. [Lancet Infect Dis](#). 2016 Mar;16(3):281-2. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00007-4. Epub 2016 Jan 8. Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. Haenni M1, Poirel L2, Kieffer N2, Châtre P1, Saras E1, Métayer V1, Dumoulin R1, Nordmann P3, Madec JY4.
10. [Lancet Infect Dis](#). 2016 Mar;16(3):291-2. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00062-1. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. Zhang R1, Huang Y2, Chan EW3, Zhou H1, Chen S4.
11. [Clin Infect Dis](#). 2016 Aug 9. pii: ciw553. [Epub ahead of print]. Coexistence of MCR-1 and NDM-1 in Clinical *Escherichia coli* Isolates. Zheng B1, Dong H1, Xu H1, Lv J1, Zhang J2, Jiang X3, Du Y4, Xiao Y1, Li L1.
12. [Int J Infect Dis](#). 2016 Aug 17;51:4-5. doi: 10.1016/j.ijid.2016.08.008. [Epub ahead of print]. Very low prevalence of MCR-1/MCR-2 plasmid-mediated colistin resistance in urinary tract Enterobacteriaceae in Switzerland. Liassine N1, Assouvie L2, Descombes MC3, Tendon VD2, Kieffer N2, Poirel L2, Nordmann P4.
13. http://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=182&cHash=06a00c5263d7b04fcfd368016abb4194
14. <http://www.eucast.org/>
15. <http://www.biomerieux-usa.com/clinical/etest>

16. Lancet Infect Dis. 2016 Oct 14. pii: S1473-3099(16)30319-X. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30319-X. [Epub ahead of print]. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. Arcilla MS1, van Hattem JM2, Haverkate MR3, Bootsma MC4, van Genderen PJ5, Goorhuis A6, Grobusch MP6, Lashof AM7, Molhoek N5, Schultsz C2, Stobberingh EE7, Verbrugh HA1, de Jong MD2, Melles DC1, Penders J8.
17. *Front Microbiol*. 2014; 5: 643. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Abiola O. Olaitan,¹ Serge Morand,² and Jean-Marc Rolain^{1,*}
18. resnet.folkhalsomyndigheten.se
19. *Euro Surveill*. 2016;21(9). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. Skov RL1, Monnet DL.
20. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Dec;71(12):3548-3555. Epub 2016 Aug 26. Frequent acquisition of low-virulence strains of ESBL-producing *Escherichia coli* in travellers. Vading M, Kabir MH, Kalin M, Iversen A, Wiklund S, Nauc ler P, Giske CG.
21. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL.
22. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 6. pii: AAC.02632-16. doi: 10.1128/AAC.02632-16. [Epub ahead of print]. MCR-1.3: a new MCR variant carried by an IncP plasmid in a colistin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from a healthy individual. Lu X, Hu Y, Luo M, Zhou H, Wang X1, Du Y, Li Z, Xu J, Zhu B, Xu X, Kan B.
23. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb;72(2):582-588. doi: 10.1093/jac/dkw419. Epub 2016 Oct 24. Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. Ny S, L fmark S, B rjesson S, Englund S, Ringman M, Bergstr m J, Nauc ler P, Giske CG, Byfors S.
24. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2016/februari/bakterie-resistent-mot-sista-behandlingsalternativet-funnen/>
25. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Dec;48(6):614-621. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.025. Epub 2016 Nov 10. Epidemiology of infections caused by polymyxin-resistant pathogens. Giamarellou H.
26. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/laboratorieanalyser-och-tjanster/analyskatalog/sekvensering/esbl-producerande-gramnegativa-bakterier/>
27. *MBio*. 2017 Jun 27;8(3). pii: e00543-17. doi: 10.1128/mBio.00543-17. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene mcr-3 in *Escherichia coli*. Yin W, Li H, Shen Y, Liu Z, Wang S, Shen Z, Zhang R, Walsh TR, Shen J, Wang Y.
28. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d118ac95c12d4c11b3e61d34ee6d2332/swedr-es-svarm-2016-16124.pdf>



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se