

Staða sýklalyfja- ónæmis á Íslandi og í Evrópu

– helstu gerðir ónæmra
sýkla og útbreiðsla



ANNA MARGRÉT HALLDÓRSDÓTTIR, MD, PHD, MS, EMBÆTTI LANDLÆKNIS, SÓTTVARNASVIÐ, REYKJAVÍK
ORCID NR: 0000-0002-3800-1223

KARL GÚSTAF KRISTINSSON, MD, PHD, FRCPATH, ESCMID FELLOW, PROFESSOR EMERITUS, LANDSPÍTALI, SÝKLA- OG VEIRUFRÆÐIDEILD, LANDSPÍTALI, REUYKJAVÍK, HÁSKÓLI ÍSLANDS, LÆKNADEILD, REYKJAVÍK
ORCID NR: 0000-0003-3148-4426

TENGLIÐUR: ANNA MARGRÉT HALLDÓRSDÓTTIR,
PÓSTFANG: anna.m.halldorsdottir@landlaeknir.is

TANNLÆKNABLAÐIÐ 2023; 41(2): 10-22.
doi: 1033112/tann.41.2.1

ÁGRIP

Bakgrunnur

Uppgötvun sýklalyfja er ein merkilegasta uppgötvun læknisfræðinnar en því miður fer ónæmi sýkla vaxandi í heiminum. Ónæmir sýklar virða engin landamæri og berast greiðlega á milli landa. Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (WHO) hefur lýst því yfir að sýklalyfjaónæmi sé ein helsta heilbrigðisógn sem steðjar að mannkyni í dag.

Sýklalyfjaónæmi á Íslandi

Þær sýklalyfjaónæmu bakteríur sem við höfum mestar áhyggjur af eru tilkynningarskyldar á Íslandi en þær eru: Breiðvirkar betalaktamasamyndandi bakteríur (BBL), metisillín ónæmur *Staphylococcus aureus* (MÓSA), og vankómýsín ónæmir enterókokkar (VÓE). Til að takmarka útbreiðslu ónæmra sýkla hefur sóttvarnalæknir gefið út leiðbeiningar fyrir heilbrigðisþjónustuna um skimun og sýkingavarnir en stuðst er við þekkta áhættuþætti. Sýklalyfjaónæmi á Íslandi og hinum Norðurlöndunum er með því minnsta sem þekkt í Evrópu og mikilvægt að viðhalda þeirri stöðu.

Sýklalyfjaónæmi í Evrópulöndum

Sýklalyfjaónæmi er útbreitt í Evrópu en almennt er staðan verst í suður og austurhluta álfunnar, sérstaklega hvað varðar ónæmi hjá Gram neikvæðum sýklum. Ónæmi gegn þriðju kynslóðar kefalósporínnum er einna mest hjá *Klebsiella pneumoniae* og algengara en hjá *E. coli*. Ónæmi fyrir karbapenem lyfjum er sömuleiðis algengara hjá *K. pneumoniae* en *E. coli* en er þó mest áberandi hjá *Pseudomonas* og *Acinetobacter*. Útbreiðsla nær-alónæmra baktería á undanförunum árum er talin sérstök ógn við lýðheilsu og upp hafa komið faraldrar slíkra baktería á sjúkrahúsum erlendis.

Lykilorð: Sýklalyfjaónæmi, sýklalyfjanotkun, fjölonæmi, nær-alónæmar bakteríur, lýðheilsa, faraldsfræði

BAKGRUNNUR

Sýklalyf og sýklalyfjaónæmi

Uppgötvun sýklalyfja er ein merkilegasta uppgötvun læknisfræðinnar og hafa þau komið í veg fyrir milljónir fylgikvilla og dauðsfalla vegna smitsjúkdóma. Á síðari árum og áratugum hefur ónæmi baktería gegn sýklalyfjum farið vaxandi í heiminum. Ónæmar bakteríur virða engin landamæri og berast greiðlega á milli landa. Alþjóðlegt þverfaglegt samstarf í anda Einnar heilsu (e: One Health) er forsenda þess að ná árangri í baráttu gegn útbreiðslu sýklalyfjaónæmis.

Stofnanir á borð við Alþjóðaheilbrigðismálastofnunina (WHO) hafa lýst því yfir að sýklalyfjaónæmi sé ein helsta heilbrigðisógn sem steðjar að mannkyni í dag (1). Minnst 1,3 milljónir andláta í heiminum á árinu 2019 mátti rekja beint til sýkinga með sýklalyfjaónæmum bakteríum samkvæmt nýlegri rannsókn og enn fleiri andlát (3,6–6,6 milljónir) tengdust ónæmum bakteríum með einhverjum hætti (2). Um 63,5% sýkinga af völdum ónæmra baktería í löndum Evrópusambandsins (EU) og Evrópska efnahagssvæðisins (EEA) árið 2015 voru sýkingar tengdar heilbrigðisþjónustu en sjúkdómsbyrði og dánartíðni af völdum sýklalyfjaónæmis hefur verið einna lægst á Íslandi í evrópskum samanburði (3, 4).

Þó útbreiðsla ónæmis sé minni á Íslandi en víða erlendis er mikilvægt að sofna ekki á verðinum (5). Árið 2017 skilaði starfshópur heilbrigðisráðherra tíu tillögum sem miðuðu að því að hefta útbreiðslu sýklalyfjaónæmra baktería á Íslandi (6). Tillögurnar voru í anda Einnar heilsu sem felur í sér heildstæða nálgun á vandamálinu og aðgerðir snerta því fólk, dýr, matvæli og umhverfi. Í febrúar 2019 var því lýst yfir að fyrrgreindar tillögur mörkuðu opinbera stefnu íslenskra stjórnvalda (7).

Skynsamleg notkun sýklalyfja er lykilatriði til að stemma stigu við útbreiðslu sýklalyfjaónæmis (8). Til að stuðla að réttu vali og notkun á sýklalyfjum hafa verið gefnar út íslenskar ráðleggingar um meðferð vegna algengra sýkinga utan spítala (9). Söttvarnalæknir hefur um árabíl gefið út ársskýrslur um sýklalyfjanotkun og -næmi sem gefa mynd af stöðunni hérlendis. Nokkur árangur hefur náðst við að draga úr notkun sýklalyfja en notkun þeirra er þó meiri á Íslandi en á hinum Norðurlöndunum (5).

Nýleg rannsókn á sýklalyfjanotkun íslenskra tannlækna leiddi í ljós að hlutdeild tannlækna af sýklalyfjaávisunum var um 7% af heildarnotkun á Íslandi. Fjöldi sýklalyfjaávisana tannlækna á hverja 1000 íbúa var á bilinu 43,8 til 49,7 á tímabilinu 2010 til 2021, eða 47,3 að meðaltali. Mest notaða sýklalyfið hjá íslenskum tannlæknum var

fenoxymetýlpenicillín, með 40% ávísana árið 2021. Notkun breiðvirkari sýklalyfja jókst þó á rannsóknartímanum, sérstaklega amoxicillíns með ensímhemlum, þar sem ávisunum fjölgaði um 90% hjá 18-64 ára og 152% hjá 65 ára og eldri (10).

Norræn skýrsla frá 2019 sýndi að fjöldi einstaklinga miðað við íbúafjölda sem fékk ávisun á sýklalyf frá tannlæknum árið 2017 var mestur á Íslandi en lægstur í Svíþjóð. Sýklalyfjaávisunum fækkaði á milli árunna 2015 og 2017 á öllum Norðurlöndum nema á Íslandi (11). Erlendar rannsóknir benda til þess að tannlæknar velji oft breiðvirk sýklalyf byggt á klínískum einkennum en án skýrrar ábendingar og án þess að fyrir liggi bakteríuræktanir og næmispróf (12, 13). Heilsutengd ferðamennska, til dæmis í tannlækningum, getur stuðlað að dreifingu sýklalyfjaónæmra baktería frá löndum þar sem sýklalyfjanotkun er meiri og sýklalyfjaónæmi útbreiddara en nánar verður komið að því síðar (14, 15).

Sýklalyfjaónæmi getur komið fram hjá ólíkum gerðum baktería og gegn flestum sýklalyfjum. Hér á eftir verður fjallað stuttlega um helstu gerðir ónæmra baktería sem hafa klínískt mikilvægi.

Breiðvirkir beta-laktamasar

Flest beta-laktam sýklalyf tilheyra fjórum aðalhöpum sem eru penicillín, kefalósporín, karbapenem og monobaktam lyf. Vegna mikilvægis þessara flokka sýklalyfja veldur vaxandi útbreiðsla ónæmis gegn þeim miklum og vaxandi áhyggjum. Stór hluti ónæmis gegn beta-laktam sýklalyfjum stafar af ensímum sem óvirkja þessi efnasambönd og kallast beta-laktamasar. Þúsundum ólíkra gerða beta-laktamasa hefur verið lýst en þeir eru misbreiðvirkir. Sum ensímin eru þröngvirk og brjóta einungis niður penicillín en öflugustu ensímin brjóta niður nær allar þekktar gerðir beta-laktam sýklalyfja. Svokallaðir karbapenemasar geta einnig brotið niður karbapenem sýklalyf sem eru breiðvirkustu sýklalyf sem til eru (16).

Yfirleitt líður ekki langur tími frá þróun nýrra gerða beta-laktam sýklalyfja þangað til ónæmi gegn þeim kemur fram einhvers staðar. Sumar gerðir beta-laktamasa eru útbreiddar í umhverfinu á meðan aðrar finnast einungis á ákveðnum svæðum eða við tiltekna aðstæður, til dæmis á sjúkrahúsum. Gen sem kóða fyrir beta-laktamösum (bla gen) geta ýmist verið staðsett á litningum eða færanlegum erfðaeftisbútum, svo sem plasmíðum eða stökkklum (transposon). Þetta auðveldar útbreiðslu sýklalyfjaónæmis milli baktería og ólíkra vistkerfa (16).

Gram jákvæðar bakteríur tengdust fyrstu faröldrum

ónæmra baktería en Gram neikvæðar bakteríur eru þó enn líklegri til þess að þróa með sér ónæmi þar sem bakteríuveggur þeirra er flóknari að gerð (16). Sýkingar vegna fjölonæmra Gram neikvæðra baktería eru nú meiri háttar vandamál í heilbrigðisþjónustu. Beta-laktamasar eiga stóran hlut í hækkandi tíðni sýklalyfjaónæmis hjá Gram neikvæðum bakteríum (17). Útbreiðsla ónæmis gegn karbapenem sýklalyfjum á undanföllum árum er sérstök ógn við lýðheilsu og upp hafa komið faraldrar karbapenem-ónæmra baktería á sjúkrahúsum erlendis (18). Algengi karbapenem-ónæmra baktería fer vaxandi í Evrópu en algengi er afar breytilegt á milli landa (19).

ESBL/AmpC hjá Enterobacterales

ESBL (*Extended-Spectrum B-Lactamases*) er samheiti yfir hóp öflugra breiðvirka beta-laktamasa sem valda ónæmi fyrir penicillínunum, þriðju kynslóðar kefalósporínunum og monobaktam lyfjum (20). ESBL gen eru oftast á plasmíðum og eru langalgengust hjá *Eschericia coli* og *Klebsiella pneumoniae* en hafa greinst í fjölda annarra tegunda *Enterobacterales*. ESBL ensímum var fyrst lýst árið 1983 en algengi þeirra hefur aukist mjög síðustu ár um heim allan (21, 22). Árið 2017 lýsti Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (WHO) yfir því að ESBL-myndandi *Enterobacterales* flokkuðust sem ónæmir sýklar í fyrsta forgangsflokki (*Priority 1 (critical antibiotic-resistant pathogens)*) (23).

Útbreiðsla ESBL-myndandi *Enterobacterales* átti sér stað í tveimur aðskildum bylgjum. Fyrsta bylgjan tengdist aðallega *Klebsiella* and *Enterobacter* sem mynduðu TEM og SHV gerðir beta-laktamasa (24, 25). Þessar gerðir ESBL dreifðust aðallega innan sjúkrahúsa og ollu litlum faröldrum milli 1980 og 2000. Önnur bylgjan tengdist hins vegar CTX-M gerð ESBL sem greindist fyrst og fremst í *E. coli* og fannst bæði innan sjúkrahúsa og úti í samfélaginu (16, 26). CTX-M ESBL ensím eru nú algengasta gerð ESBL í heiminum og ESBL-myndandi *E. coli* greinast æ oftast utan sjúkrahúsa í tengslum við algengar sýkingar í samfélaginu, ekki síst í tengslum við þvagfærasýkingar (16, 27, 28). Ákveðnir þættir auka hættuna á sýkingum af völdum ESBL-myndandi *E. coli*, til dæmis notkun sýklalyfja og sjúkrahúslegur, en einnig ferðalög til áhættusvæða (sérstaklega Asíu og Afríku) og neysla ákveðinna matvæla (29, 30).

AmpC (*Cephalosporinase*) ensím er gerð af breiðvirkum beta-laktamösimum sem getur brotið niður penicillín, mörg kefalósporín og monobaktam lyf. AmpC gen eru kóðuð á litningagenum í ákveðnum gerðum baktería, til dæmis *Enterobacter*. Aðrar gerðir baktería, eins og *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* og *Salmonella*

geta borið AmpC í plasmíðum. Það er fyrst og fremst plasmíðbundið AmpC sem hefur klínískt mikilvægi hvað varðar sýkingavarnir.

Karbapenemasa myndandi bakteríur

Karbapenem sýklalyf eru breiðvirkustu sýklalyfin og hafa virkni gegn mörgum gerðum baktería. Þar sem flest beta-laktamasa ensím geta ekki brotið niður karbapenemasa eru þessi lyf oft eini valkosturinn við meðhöndlun erfiðra sýkinga (18). Hins vegar hefur vaxandi notkun karbapenem sýklalyfja valdið því að ónæmi gegn þeim fer vaxandi. Karbapenemasar eru öflugasta gerð breiðvirkra beta-laktamasa og geta brotið niður öll beta-laktam lyf, penisillín og kefalósporín auk karbapenemsambanda (18, 31). Gen sem skrá fyrir karbapenemasa eru að jafnaði borin á plasmíðum sem dreifast auðveldlega milli baktería og með þeim milli sjúklinga. Þessar bakteríur eru með allra ónæmstu bakteríum sem þekkjast og geta verið því sem næst alónæmar jafnframt því að vera algengir sýkingarvaldar. Með tilliti til sýkingavarna eru bakteríur sem mynda karbapenemasa flokkaðar annars vegar í Enterobacterales (CPE) og hins vegar aðrar Gram neikvæðar bakteríur (*Acinetobacter* og *Pseudomonas*) en fyrri hópurinn (CPE) hefur meira klínískt mikilvægi. Karbapenemasar hafa fundist hjá ýmsum gerðum Enterobacterales en eru algengastir hjá *K. pneumoniae* og *E. coli*.

Staphylococcus aureus og MÓSA

Staphylococcus aureus er Gram jákvæð kóagúlasa jákvæð hnattlaga baktería sem er meðal algengustu sýkingavalda hjá mönnum. *S. aureus* er hluti af eðlilegri bakteríuflóru í nefslímhúð hjá um 20-40% fólks í samfélaginu (32). Komist bakterían í sár, blóðrás eða aðra líkamsvefi getur hún valdið sýkingum, sérstaklega hjá einstaklingum með ónæmisbælingu og/eða íhluti svo sem æðaleggi.

MÓSA er skammstöfun fyrir methicillín ónæman *Staphylococcus aureus* sem er þar með ónæm fyrir öllum beta-laktam lyfjum. Enska heitið er MRSA sem stendur fyrir *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. MÓSA stofnar bera mecA eða mecC gen sem kóða fyrir penicillín bindi próteini 2a (PBP2A) sem hefur litla sækni í beta-laktam lyf (31). MÓSA stofnar eru oft ónæmir fyrir fleiri gerðum sýklalyfja (32).

MÓSA tengdist fyrst og fremst faröldrum sýkinga á sjúkrahúsum til að byrja með (*hospital-associated (HA-) MRSA*) en undir lok tuttugustu aldar greindist MÓSA æ oftast í samfélaginu (*community-associated (CA-) MRSA*) (33).

Síðustu tuttugu árin hafa svo bæst við stofnar sem finnast aðallega í búfé (*livestock-associated (LA-) MRSA*) (34).

Það getur reynst erfitt að uppræta MÓSA ef hann nær bólfestu á sjúkrahúsinum enda eru þar einstaklingar í áhættu fyrir smit. MÓSA hefur ekki náð fótfestu á heilbrigðisstofnunum hér á landi en hefur gert það víða erlendis. Algengi MÓSA er afar breytilegt milli landa og heimshluta. Lægst er algengið á Norðurlöndunum en hæst í vissum löndum Suður-Ameríku og Asíu (32).

Yfirleitt kemur MÓSA sýking fram hjá einstaklingum sem bera bakteríuna sem hluta af bakteríuflóru, oftast í nefi en stundum í hálsi eða á spangarsvæði. Sjaldgæfara er að sýkjast beint af MÓSA vegna lélegra sýkingavarna á heilbrigðisstofnunum sem eykur líkur á sýkingum í sári eða íhluti. Langtíma rannsóknir hafa sýnt að berastig *S. aureus* hefur þrjár aðalbirtingarmyndir; varanleg bólfesta (15%), bólfesta með hléum (70%) og engin bólfesta (15%) (35). Sýkingar af völdum MÓSA geta verið margvíslegar, svo sem mjúkvefjasýkingar, lungnabólga, bein- og liðsýkingar eða blóðsýkingar.

Klínísk einkenni og áhættuþættir eru ólík fyrir mismunandi gerðir MÓSA. **HA-MRSA** veldur aðallega blóðsýkingum, lungnabólgu eða húðsýkingum í skurðsárum hjá innliggjandi sjúklingum á sjúkrahúsum. Þessar sjúklingar hafa oft áhættuþætti svo sem innliggjandi íhluti (æðaleggi), sýklalyfjanotkun, skurðaðgerðir, gjörgæsludvöl og fleira. **CA-MRSA** veldur oftast mjúkvefjasýkingum svo sem húðkylum hjá einstaklingum utan sjúkrahúsa og án fyrrnefndra áhættuþátta. Reyndar eru skilin á milli HA- og CA-MRSA að verða óskýrari þar sem CA-MRSA stofnar greinast nú einnig á heilbrigðisstofnunum, sérstaklega í löndum þar sem algengið er hátt. **LA-MRSA** hefur tengst bæði staðbundnum og ífarandi sýkingum, en aðallega hjá einstaklingum sem eru í beinni snertingu við húsdýr, sérstaklega svín (32).

Til að fyrirbyggja útbreiðslu MÓSA á heilbrigðisstofnunum hefur víða verið gripið til fyrirbyggjandi ráðstafana. Grundvallar sýkingavarnir eru lykilatriði, ekki síst góðar handþvottavenjur starfsfólks. Skimun sjúklinga sem leggjast inn á sjúkrahús getur einnig verið gagnleg, sérstaklega einstaklinga með áhættuþætti. Til að takmarka útbreiðslu MÓSA og annarra ónæmra sýkla hefur sóttvarnalæknir gefið út *leiðbeiningar fyrir heilbrigðisþjónustuna* og er stuðst við þekktu áhættuþætti (Tafla 1) (36). Skimun getur greint einkennalaus MÓSA bera og þannig gefst tækifæri til að beita hnitmiðuðum forvarnaðgerðum svo sem einangrun og/eða upprætingarmeðferð fyrir þá einstaklinga sem greinast með MÓSA.

Tafla 1. Skimun fyrir ónæmum bakteríum hjá einstaklingum samkvæmt áhættuþáttum á heilbrigðisstofnunum (36).

Table 1. Screening of individuals for resistant bacteria at health care facilities according to selected risk factors (36).

Áhættuþættir	Skimun
Hefur áður greinst með ónæmar bakteríur	Skimunarsýni við fyrri MÓSA greiningu, en ekki við fyrri BBL eða VÓE greiningu
Notkun heilbrigðisþjónustu eða starf á heilbrigðisstofnun erlendis á síðustu sex mánuðum. Dvöl varað lengur en 24 klst. eða farið í blóðskilun.	Sýnataka fyrir MÓSA, BBL og VÓE
Er flóttamaður eða hælisleitandi	Sýnataka fyrir MÓSA, BBL og VÓE
Hefur ferðast á síðustu sex mánuðum utan Evrópska efnahagssvæðisins, Bandaríkjana og Kanada?	Sýnataka fyrir BBL
Hefur verið með kýli eða endurteknar húðsýkingar (oftar en einu sinni) sem voru meðhöndlaðar með sýklalyfjum, síðustu sex mánuði.	Sýnataka fyrir MÓSA

Vankómýcin ónæmir enterókokkar

Enterókokkar eru nú meðal algengustu orsakavaldandi sýkinga í tengslum við heilbrigðisþjónustu (37.) Þetta eru harðgerðar Gram jákvæðar hnattlaga bakteríur sem finnast víða í umhverfi manna og dýra og eðlilegri örveruflóru meltingarvegs hjá mönnum og dýrum. Algengustu gerðir enterókokka sem valda sjúkdómum hjá mönnum eru *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. Helstu sýkingar sem þessar bakteríur valda eru þvagfærasýkingar, skurðsárasýkingar, sýkingar í kviðarholi, blóðsýkingar og hjartapelsbólga (37, 38).

Talsverður munur er á sýklalyfjanæmi enterókokkategunda en *E. faecium* er mun ónæmari en *E. faecalis*. Enterókokkar eru oft fjölonæmir sem skýrist af því að þeir búa yfir innbyggðu (*intrinsic*) ónæmi gegn ákveðnum sýklalyfjum, svo sem flestum beta-laktam lyfjum og geta að auki búið yfir áunnu (*acquired*) ónæmi gegn öðrum sýklalyfjum, svo sem aminóglýkósíðum, glýkópeptíðum, kínólónum, tetracyklínunum og makrólíðum (38). Eins og áður sagði geta gen sem kóða fyrir sýklalyfjaónæmi borist greiðlega milli bakteria með plasmíðum og stökklum (e. transposons). Þetta á til dæmis við um van gen sem tengjast vankómýcin ónæmi. Til eru margar arfgerðir vancomycin ónæmis (t.d. vanA, vanB, vanC, vanD, vanE) og er ónæmið mismikið milli arfgerða (39). VanA og vanB arfgerðir tengjast oftast sýkingum hjá mönnum (39).

Vankómýcin ónæmir enterókokkar (VÓE) greindust fyrst árið 1988 en síðan þá hefur útbreiðsla þeirra aukist verulega

erlendis. Í Evrópu hækkaði hlutfall vankómýcín ónæms *E. faecium* úr 13,4% árið 2017 í 17,2% árið 2021 (40). Sýkingar af völdum VÓE tengjast oft sjúkrahúslegum og hærri dánartíðni (38). Almenn notkun breiðvirkra sýklalyfja og notkun vankómýcíns við meðhöndlun á *C. difficile* sýkingum er talin hafa stuðlað að þessari þróun. VÓE getur einnig borist í menn frá húsdýrum og jafnvel matvælum, en notkun glýkópeptíðsins avoparcin sem vaxtarhvetjandi efnis í dýrafóðri leiddi til hárrar beratiðni VÓE hjá húsdýrum í þeim Evrópulöndum þar sem notkun þess var hvað mest (41). Vankómýcín ónæmisgenið vanA fannst meðal annars á Spáni við sýnatöku úr kjöti á plasmíði sem einnig bar annars konar ónæmisgen, svo sem ermB makrólíðaónæmisgen (39). Notkun sýklalyfja í vaxtarhvetjandi tilgangi í landbúnaði hefur verið bönnuð í löndum ESB og EES frá 2006 (42).

Til að fyrirbyggja útbreiðslu VÓE er mikilvægt að takmarka notkun vankómýcíns og breiðvirkra sýklalyfja, takmarka sjúkrahúslegur og notkun íhluta, efla sýkingavarnir og skima fyrir VÓE á sjúkrahúsum (37). Fyrirnefndar leiðbeiningar fyrir heilbrigðisþjónustuna fjalla um áhættuþætti, skimun og sýkingavarnir sem miða að því draga úr útbreiðslu VÓE og annarra ónæmra sýkla á heilbrigðisstofnunum hérlendis (36). Einstaklingar geta borið VÓE mánuðum eða árum saman án þess að vita af því, en ekki er mælt með upprættingarmeðferð vegna hættu á enn frekari aukningu ónæmis (38). Grundvallarvarúð gegn sýkingum er forsenda allra aðgerða þar sem VÓE geta auðveldlega dreifst og mengað yfirborðsflæti í sjúkrarýmum og þannig borist milli sjúklinga (43). VÓE geta lifað lengi á yfirborðsflötum, eða allt að fjóra mánuði, en það á við um fleiri bakteríur svo sem *S. aureus* (44).

SÝKLALYFJAÓNÆMI Á ÍSLANDI

Tilkynningaskyld sýklalyfjaónæmi

Eftirfarandi sýklalyfjaónæmar bakteríur eru tilkynningar-skyldir sjúkdómsvaldar til sóttvarna-læknis:

Breiðvirkar betalaktamasamyndandi bakteríur (BBL), þar með taldir ESBL (*Extended Spectrum Beta-Laktamasar*), AmpC og karbapenemasa myndandi bakteríur

Metisillín ónæmur *Staphylococcus aureus* (MÓSA)

Vankómýsín ónæmir enterókokkar (VÓE).

Allar greiningar rannsóknastofa á breiðvirkum beta-laktamasamyndandi bakteríum eru tilkynningaskyldar til sóttvarnalæknis. Auk þess skulu meðhöndlandi læknar senda klíniska tilkynningu um sjúklinga sem greinast með karbapenemasa-myndandi bakteríur (36).

Ekki er fjallað sérstaklega um tannlækna stofur í leiðbeiningum sóttvarnalæknis um skimun fyrir ónæmum sýklum en

fram kemur að með heilbrigðisþjónustu sé átt við hvers kyns heilsugæslu, lækningar, þ.m.t. **tannlækningar**, hjúkrun, almenna og sérhæfða sjúkrahúsþjónustu, sjúkraflutninga, hjálpartækjaþjónustu og þjónustu heilbrigðisstarfsmanna innan og utan heilbrigðisstofnana sem veitt er í því skyni að efla heilbrigði, fyrirbyggja, greina eða meðhöndla sjúkdóma og endurhæfa sjúklinga (36).

Til að meta hættu á sýklun eða sýkingu af völdum ónæmra baktería eru kannaðir ákveðnir þættir sem auka hættu á sýkingu eða sýklun (Tafla 1). Meta skal áhættuþætti hjá einstaklingum sem eru í blóðskilun, sem leggjast inn á sjúkrahús, sem koma á bráðamóttökur, göngu- og dagdeildir og við fyrirsjáanlega innlögn. Ef viðkomandi er metinn með aukna áhættu, skulu tekin skimunarsýni.

Við stærri aðgerðir á einkareknum skurðstofum og ef einstaklingur liggur inni nóttina eftir aðgerð, skal meta áhættuþætti á sama máta og á sjúkrahúsum. Hins vegar er ekki þörf á að meta áhættuþætti hjá þeim sem koma á heilsugæslustöðvar, við stuttar komur á einkarekna stofur eða í heimahjúkrun nema hjá þeim sem eru með húðrof/sár og koma í sáraskiptingar eða sambærilega umönnun. Samkvæmt þessu er ekki mælt með skimun fyrir ónæmum sýklum við reglubundna komu á tannlækna stofur til eftirlits eða minni háttar aðgerða.

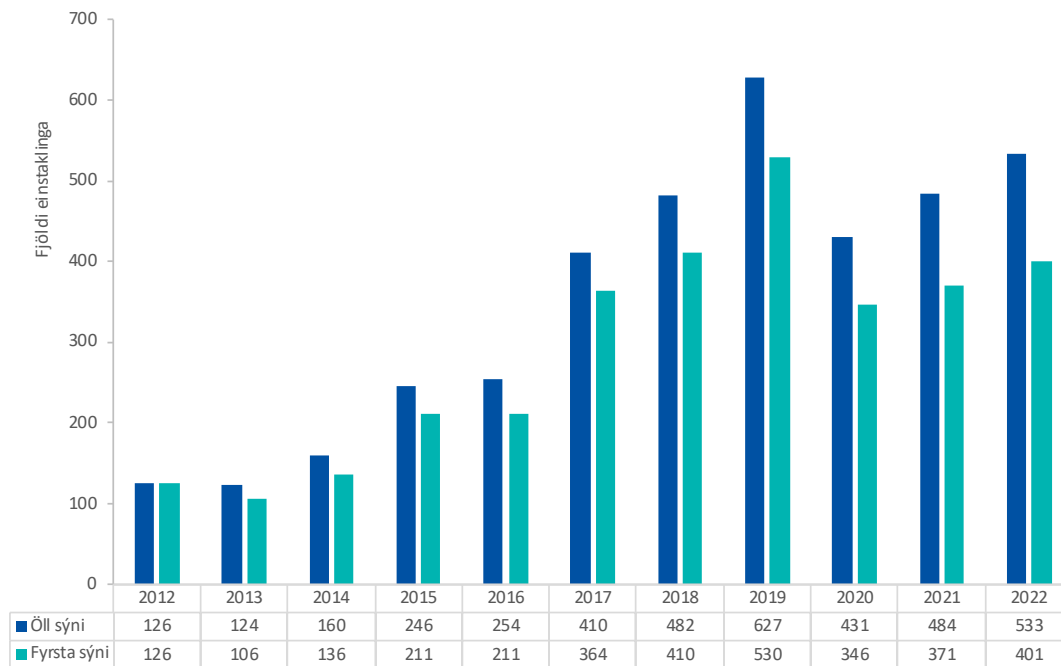
Breiðvirkir beta-laktamasar

Tímabilið 2012 til 2022 fékk sóttvarnalæknir tilkynningar um 3216 einstaklinga með BBL-myndandi (ESBL, AmpC, karbapenemasa) bakteríur, 2139 konur og 1077 karla. Mikil aukning varð á fjölda tilkynninga árin 2014-2019. Í ársskýrslu sóttvarnalæknis 2022 kom fram að þeim fækkaði aftur árið 2020, væntanlega afleiðing COVID-19 faraldursins (Mynd 1).

ESBL/AmpC hjá Enterobacterales

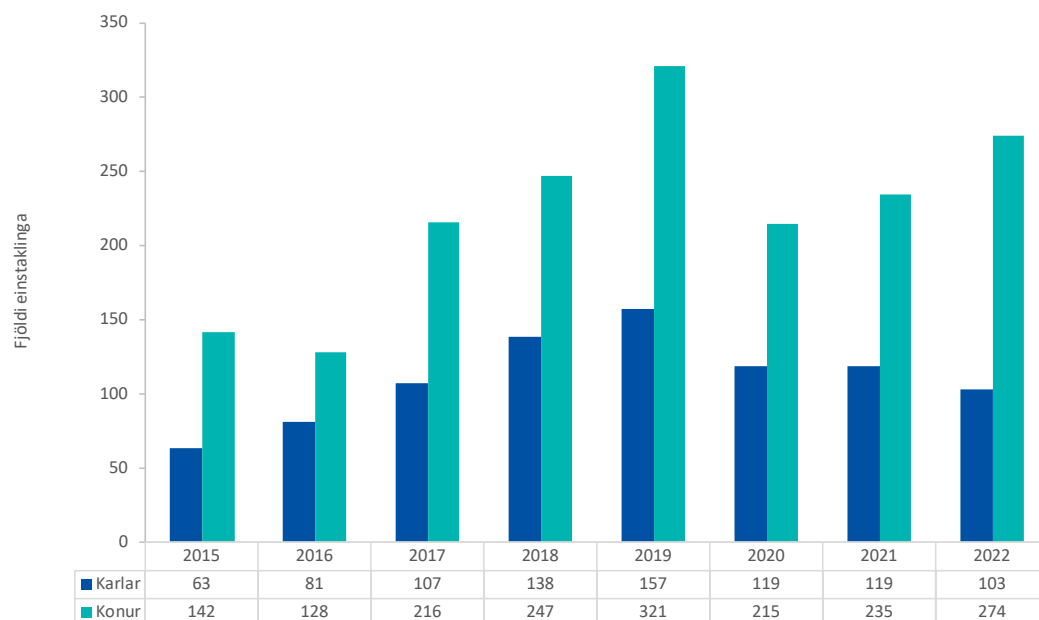
Frá árinu 2015 hafa tilkynningar til sóttvarnalæknis um BBL-myndandi bakteríur verið flokkaðar sem ESBL, AmpC og/eða karbapenemasar. ESBL og AmpC myndandi bakteríur eru flokkaðir saman.

Samtals fékk sóttvarnalæknir tilkynningar um 2660 einstaklinga með ESBL/AmpC-myndandi bakteríur á tímabilinu 2015 til 2022, 1777 konur og 883 karla. Ástæða þess að helmingi fleiri konur en karlar greinast með þessar bakteríur er sú að þvagfærasýkingar eru mun algengari hjá konum en körlum. Tilkynningar um ESBL/AmpC myndandi bakteríur meira en tvöfölduðust á árunum 2015–2019 en þeim fækkaði svo á ný (Mynd 2). Þessi fækkun árin 2020 og 2021 skýrist líklega að mestu af samgöngutakmörkunum



Mynd 1. Fjöldi einstaklinga sem höfðu einhvers konar BBL myndandi bakteríur á Íslandi eftir ári á tímabilinu 2012–2022, annars vegar þegar endurteknar greiningar eru teknar með (öll sýni) og hins vegar þegar aðeins fyrsta sýni hvers einstaklings er talið (fyrsta sýni). Upplýsingar frá sýkla- og veirufræðideild Landspítala.

Figure 1. Number of individuals with broad spectrum beta-lactamases in Iceland by year in the period 2012–2022. Dark blue columns represent all positive samples whereas green columns only represent the first positive sample for each individual. Information from the Department of Clinical Microbiology at Landspítali.



Mynd 2. Fjöldi einstaklinga með nýgreint ESBL/AmpC á Íslandi á tímabilinu 2015–2022 eftir árum og kyni. Aðeins fyrsta sýni hvers einstaklings er talið. PCR greiningaraðferð fyrir AmpC á plasmíðum var tekin í notkun á árinu 2019. Upplýsingar frá sýkla- og veirufræðideild Landspítala.

Figure 2. Incidence of individuals with ESBL/AmpC in Iceland, by year and sex in the period 2015–2022. Only the first ESBL/AmpC positive specimen for each individual is included. PCR method for detecting AmpC on plasmids was introduced in 2019. Information from the Department of Clinical Microbiology at Landspítali.

og fækkun utanlandsferða vegna COVID-19 faraldursins. Árið 2022 greindust 377 einstaklingar með ESBL/AmpC, 274 konur og 103 karlar.

Flest tilvik ESBL/AmpC árið 2022 greindust í sýnum frá Landspítala, eða 46%, en fjöldi sýna frá heilsugæslustöðvum jókst á milli ára og er nú 27%. Nýgengi greininga á ESBL/AmpC-myndandi bakteríum er hæst hjá elstu aldursþópnum ásamt nýburum. Hátt nýgengi hjá nýburum skýrist væntanlega að hluta af reglubundnum skimunum á vökudeild. 2018 varð nokkur aukning nýgengis ESBL/AmpC hjá börnum yngri en eins árs en hefur heldur lækkað síðan.

Karbapenemasa myndandi bakteríur

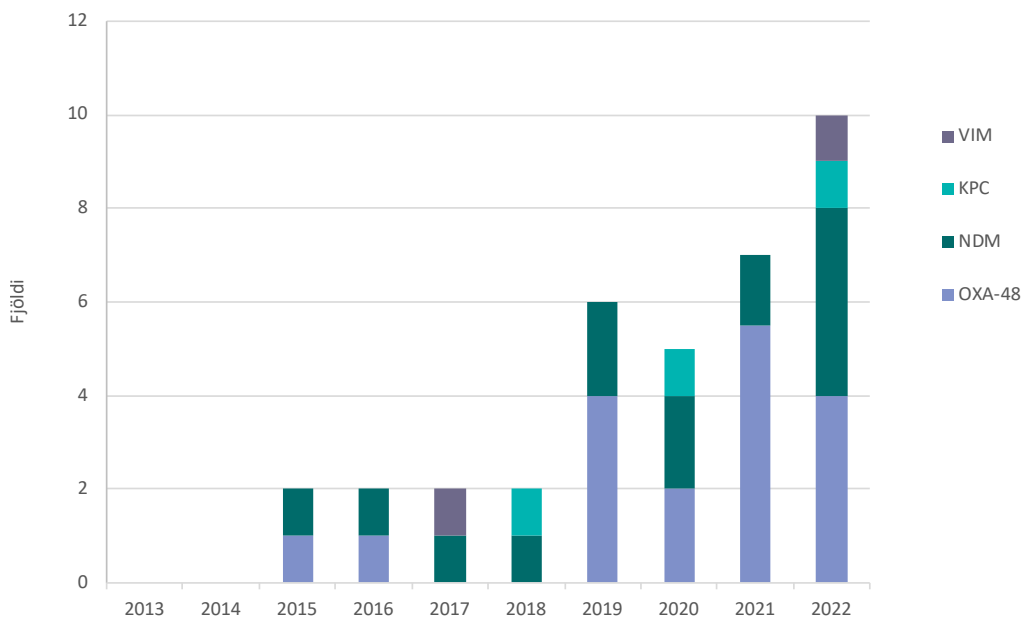
Árið 2015 greindust í fyrsta sinn á Íslandi karbapenemasa myndandi *E. coli* stofnar á Íslandi úr sýnum tveggja einstaklinga sem komu erlendis frá (45). Árin 2015–2018 greindust tveir einstaklingar árlega með karbapenemasa myndandi *Enterobacterales* (CPE) bakteríur en árin 2019 til 2021 greindust fimm til sjö árlega (Mynd 3). Árið 2022 greindust tíu einstaklingar með CPE í fyrsta sinn.

Í nær öllum tilvikum var saga um ferðalög erlendis síðustu mánuði eða ár sem gæti bent til uppruna smits erlendis frá. Einn einstaklingur hafði þó ekkert ferðast til útlanda síðustu ár en reyndist vera með plasmíð (NDM-5)

og bakteríu (*E. hormaechei*) af nákvæmlega sömu gerð og tengst hafði menguðum Dicillin sýklalyfjalyfjakjum í Danmörku (sjá frétt á vef Lyfjastofnunar, <https://www.lyfjastofnun.is/frettir/bradabirgdanidurstodur-rannsoknar-a-staklox-liggja-fyrir/>). Við nánari skoðun kom í ljós að viðkomandi hafði nýlega tekið sýklalyfið Staklox sem var á markaði hérlandis en var sama lyf og framleitt af sama framleiðanda og dönsku Dicillin hylkin.

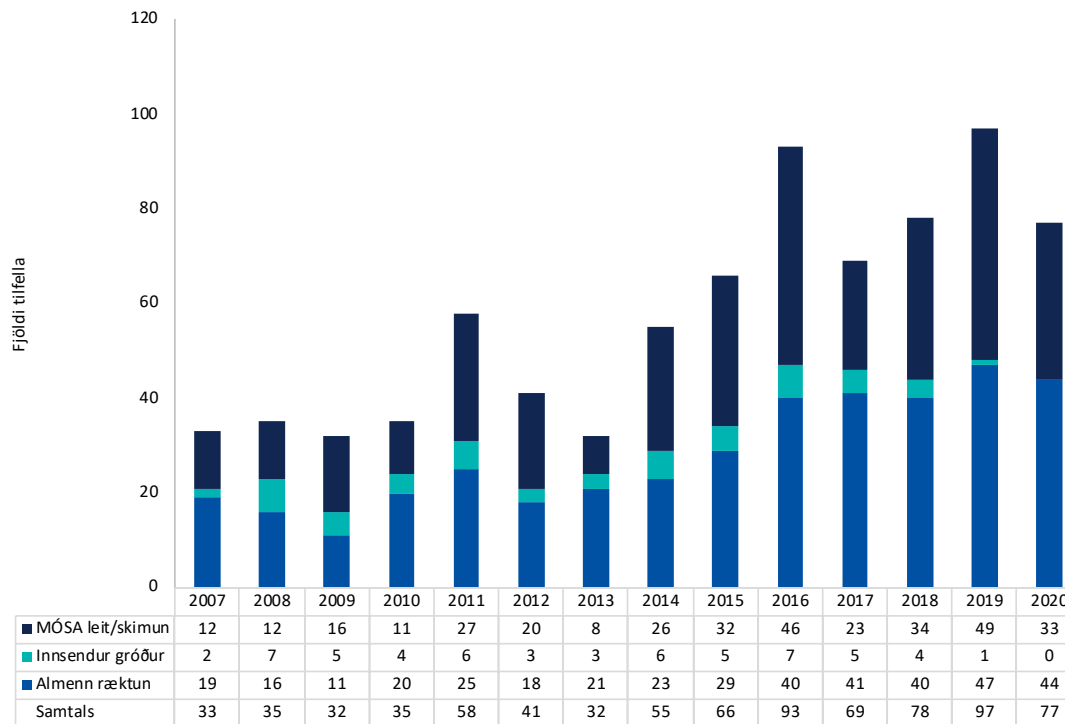
Þær karbapenemasa-myndandi *Enterobacterales* sem greinst hafa á Íslandi hafa tjáð ólíkar gerðir karbapenemasa ensíma, þar á meðal KPC, VIM, OXA-48 og NDM (Mynd 3). Þessi fjölbreytni endurspeglar væntanlega ólíkan uppruna smitanna sem hefur aðallega verið austanverð eða sunnanverð Evrópa ásamt Asíu.

Á árunum 2008–2015 greindust samtals fimm einstaklingar með karbapenemasa myndandi *Acinetobacter baumannii*, þar af smitaðist einn innanlands. Árin 2018 til 2021 greindust einn til tveir einstaklingar árlega með karbapenemasa hjá *Acinetobacter* eða *Pseudomonas* en allir höfðu verið erlendis og um ólíkar gerðir plasmíða var að ræða. Árið 2022 greindust hins vegar fjórir einstaklingar, þrír með *P. aeruginosa* (tveir með VIM-2, einn með IMP-7) en einn með *A. baumannii* (OXA-23, OXA-66). Einn þessara einstaklinga hafði mögulega smitast innanlands.



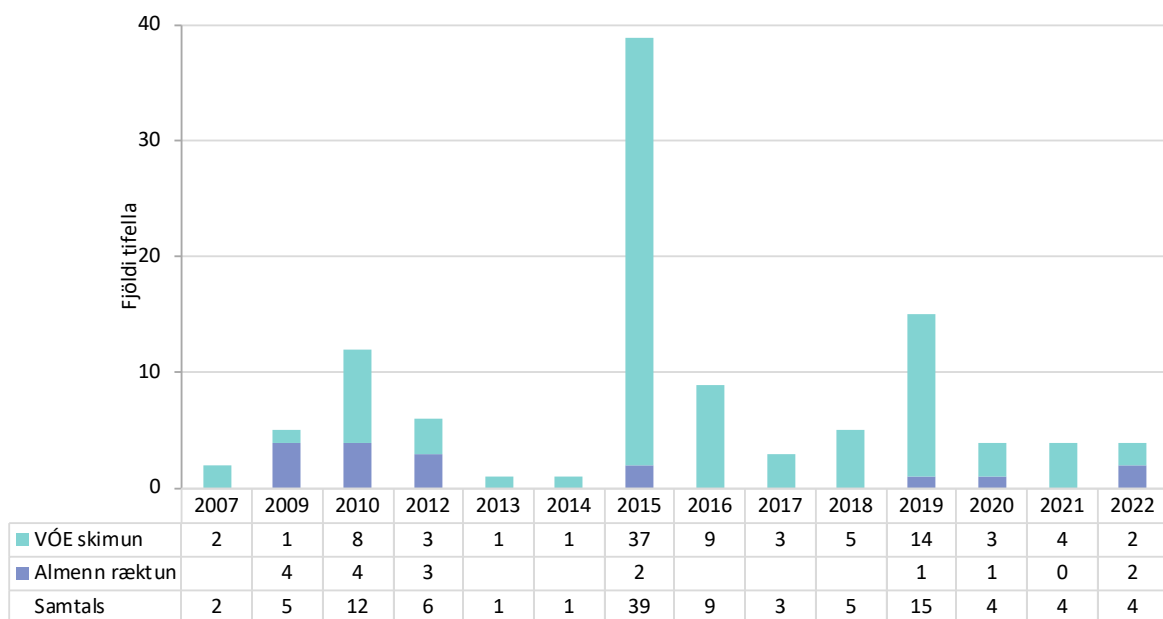
Mynd 3. Fjöldi einstaklinga sem greindist í fyrsta sinn með karbapenemasa myndandi *Enterobacterales* bakteríur á Íslandi eftir ári og gerð ensíms árin 2013–2022. Upplýsingar frá sýkla- og veirufræðideild Landspítala. *Árið 2021 greindist einn einstaklingur með *E. coli* sem bar tvær gerðir ensíma (OXA-48 og NDM-5).

Figure 2. Incidence of individuals with carbapenemase producing *Enterobacterales* in Iceland, by year and type of carbapenemase, in the period 2015–2022. Information from the Department of Clinical Microbiology at Landspítali. *In the year 2021 one individual had *E. coli* that harboured two types of carbapenemases (OXA-48 and NDM-5).



Mynd 4. Fjöldi einstaklinga sem greinst hafa með MÓSA á Íslandi tímabilið 2007–2022 eftir árum og tegund rannsóknar. Upplýsingar frá sýkla- og veirufræðideild Landspítala.

Figure 4. Number of individuals diagnosed with MRSA in Iceland in the period 2007-2022 by year and sample type. MRSA screening (black), culture for confirmation at the Landspítali reference laboratory (green) and culture from infections (blue). Information from the Department of Clinical Microbiology at Landspítali.



Mynd 5. Fjöldi vankómýcin ónæmra enterókokka (VÓE) hjá mönnum árin 2007–2022. Upplýsingar frá sýkla- og veirufræðideild Landspítala.

Figure 5. Number of individuals diagnosed with VRE in Iceland in the period 2007-2022 by year and sample type. VRE screening (green) and culture from infections (blue). Information from the Department of Clinical Microbiology at Landspítali.

MÓSA

Lyfið cefoxitin er notað í *S. aureus* næmisprófum til að skima fyrir MÓSA stofnum en hlutfall *S. aureus* stofna sem voru ónæmir fyrir cefoxitini var 2% árið 2022. Tíðnin hefur verið á bilinu 2 - 7% frá 2010 og því virðist hlutfall cefoxitin ónæmra stofna ekki vaxa hratt. Þegar ræktanir úr ífarandi sýkingum (blóði/mænuvökva) eru skoðaðar sérstaklega reyndust 2,8% *S. aureus* stofna flokkast sem MÓSA árið 2022 en hlutfallið hefur verið á bilinu 0–6,6% síðustu ár.

Árlegur fjöldi einstaklinga sem greinast með MÓSA jókst nokkuð eftir árið 2014 en árið 2015 var nýtt PCR skimpróf tekið í notkun á sýkla- og veirufræðideild Landspítala. Árið 2022 greindust 78 ný tilfelli MÓSA, þar af 42 (54%) við almenna ræktun vegna klínískra einkenna. Tæpur helmingur, eða 34 (44%), greindist við MÓSA leit/skimun (Mynd 4). Nýgengi MÓSA er hæst hjá ungum fullorðnum einstaklingum, sérstaklega á aldrinum 25 til 34 ára. Langflest sýni með MÓSA greiningu komu frá Landspítala árið 2022 líkt og fyrri ár, eða 41 (53%) en næstflest frá Heilsugæslunni, eða 17 (22%).

VÓE

Á Íslandi hafa VÓE lengst af verið sjaldgæfir en einungis um 1% stofna á árunum 2010–2014 hafði ónæmi fyrir vankómýcín. Í mars 2015 braust út smithrina á Landspítala en það ár greindist VÓE hjá 39 einstaklingum. Talið var að upphaf hrinunnar mætti rekja til sjúklings sem smitaðist við legu á erlendu sjúkrahúsi. Eftir 2015 fór tíðni VÓE aftur í fyrra horf árin 2016–2018 en jókst aftur árið 2019 þegar 15 tilfelli greindust (Mynd 5). Einungis fjögur ný tilvik VÓE greindust árlega árin 2020 til 2022.

SÝKLALYFJAÓNÆMI Í EVRÓPULÖNDUM

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin (WHO) og Sóttvarna- stofnun Evrópusambandsins (ECDC) birta gögn um sýklalyfjaónæmi sýkla sem valda ífarandi sýkingum í Evrópulöndum í sameiginlegri ársskýrslu (40). Þessum gögnum er safnað annars vegar í gegnum CAESAR (*Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance network*) sem skipulagt er af Evrópuskrifstofu WHO og hins vegar í gegnum EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) sem er skipulagt af ECDC. Samtals senda 16 lönd gögn til CAESAR en 29 lönd senda gögn til EARS-Net, þar með talin öll lönd Evrópusambandsins (EU) og tvö (Ísland og Noregur) frá Evrópska efnahagsvæðinu (EEA) (40).

Mikilvægt er að hafa í huga að þó CAESAR og EARS-Net noti sambærilega aðferðafræði við gagnasöfnun og

greiningu þá byggja allar niðurstöður á gagnasöfnun innan hvers aðildarlands. Umtalsverður munur er á milli landa hvað varðar aðstæður og leiðir til gagnaöflunar sem getur skekkst samanburð milli landa (40). Hér á eftir verða kynnt valin gögn frá EARS-Net fyrir lönd EU/EEA árið 2021 en tíðni ónæmra baktería er að jafnaði töluvert hærrí í Rússlandi og löndum mið-Asíu (40).

Í skýrslu um stöðu mála árið 2021 sést að Ísland hefur að jafnaði eitt lægsta hlutfall sýklalyfjaónæmis innan Evrópu. Á heildina litið er sýklalyfjaónæmi útbreitt í Evrópu en almennt er staðan verst í suður og austurhluta álfunnar, sérstaklega hvað varðar ónæmi hjá Gram neikvæðum sýklum (40). Ónæmi gegn þriðju kynslóðar kefalósporínum er einna mest hjá *Klebsiella pneumoniae* og algengara en hjá *E. coli*. Ónæmi fyrir karbapenemum er sömuleiðis algengara hjá *K. pneumoniae* en *E. coli* en er þó mest áberandi hjá *Pseudomonas* og *Acinetobacter*.

Escherichia coli

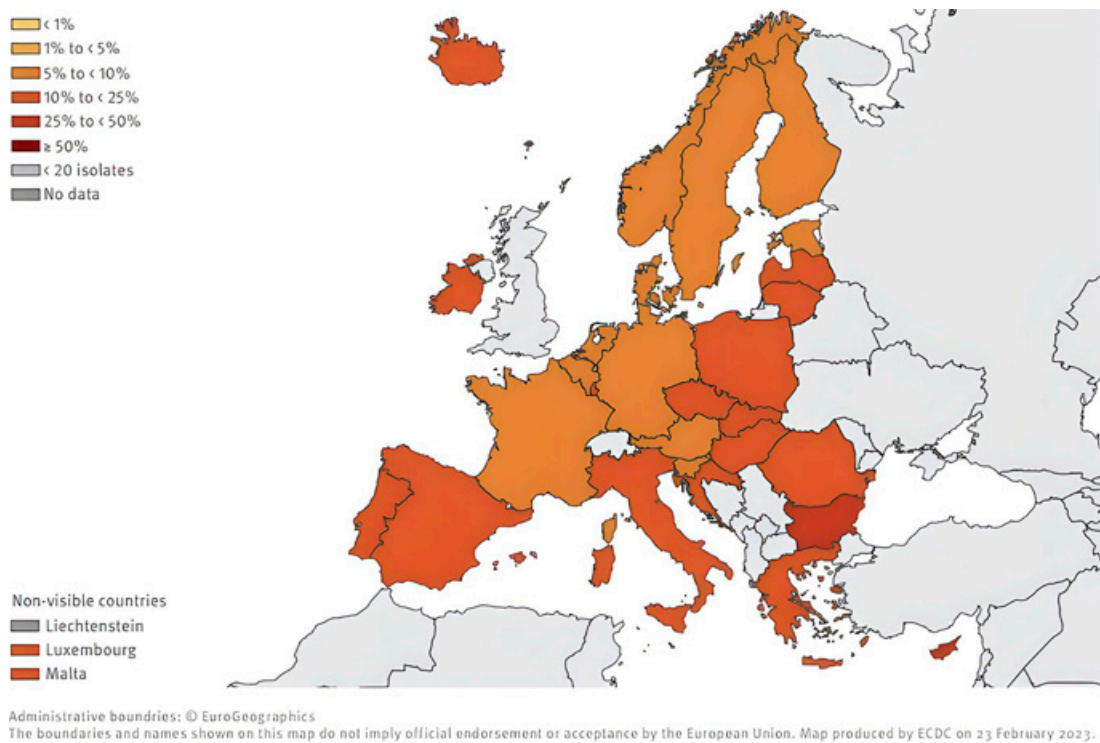
E. coli er ein helsta orsök blóðsýkinga í Evrópu og veldur mikilli sjúkdómabyrði og kostnaði. Sýkingar af völdum ónæmra *E. coli* stofna valda hlutfallslega mestri byrði allra sýklalyfja-ónæmra baktería í Evrópu, hvort sem um er að ræða fjölda tilfella eða fjölda dauðsfalla (3).

Hlutfall sýklalyfjaónæmis meðal *E. coli* stofna er breytilegt eftir gerð sýklalyfs og eftir löndum (Mynd 6). Árið 2021 greindist í löndum EU/EEA talsvert ónæmi fyrir þriðju kynslóðar kefalósporínum (13,8%). Ónæmi gegn karbapenem sýklalyfjum var áfram sjaldgæft (0,2%) en tíðni þess fer vaxandi (40). Á Íslandi var hlutfall ónæmis fyrir þriðju kynslóðar cefalósporínum 10,4% árið 2021 sem er nálægt meðaltali Evrópulanda (40).

Í löndum EU/EEA var hlutfall fjölonæmra *E. coli* stofna (ónæmi fyrir þriðju kynslóðar kefalósporínum, flúor-ókinólónum og amínóglýkósíðum) 5,1% (vegið meðaltal) árið 2021 (40). Á Íslandi hefur hlutfall fjölonæmra *E. coli* stofna verið lágt í evrópskum samanburði en var 2,9% árið 2021.

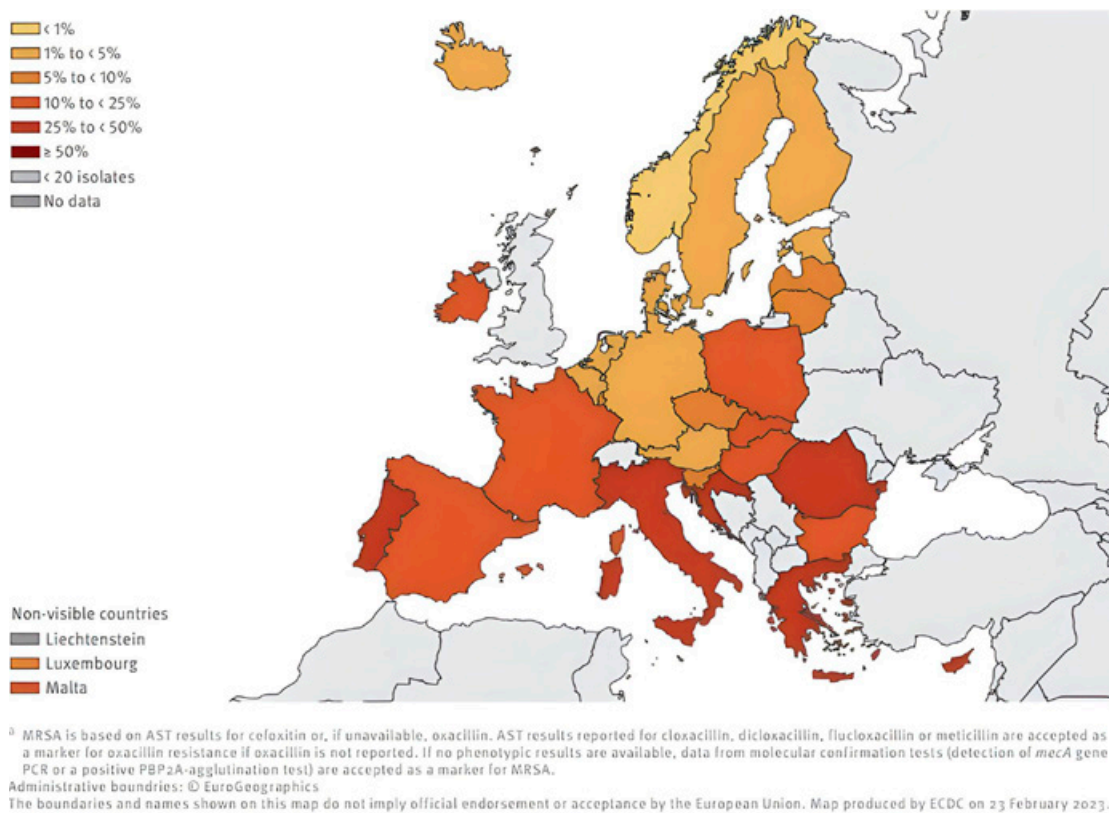
MÓSA

Tíðni meticillín ónæms *S. aureus* (MÓSA) í Evrópu er afar breytileg eftir löndum, eða 0,9 – 42,9% (Mynd 7). Hæst er tíðnin í sunnan- og austanverðri Evrópu en lægst í norðanverðri Evrópu. Tíðni MÓSA í Evrópu hefur þó farið lækandi síðustu ár, eða úr 18,4% árið 2017 í 15,8% árið 2021 (vegið meðaltal) (40). Hlutfall MÓSA stofna á Íslandi var aðeins 1,1% árið 2021.

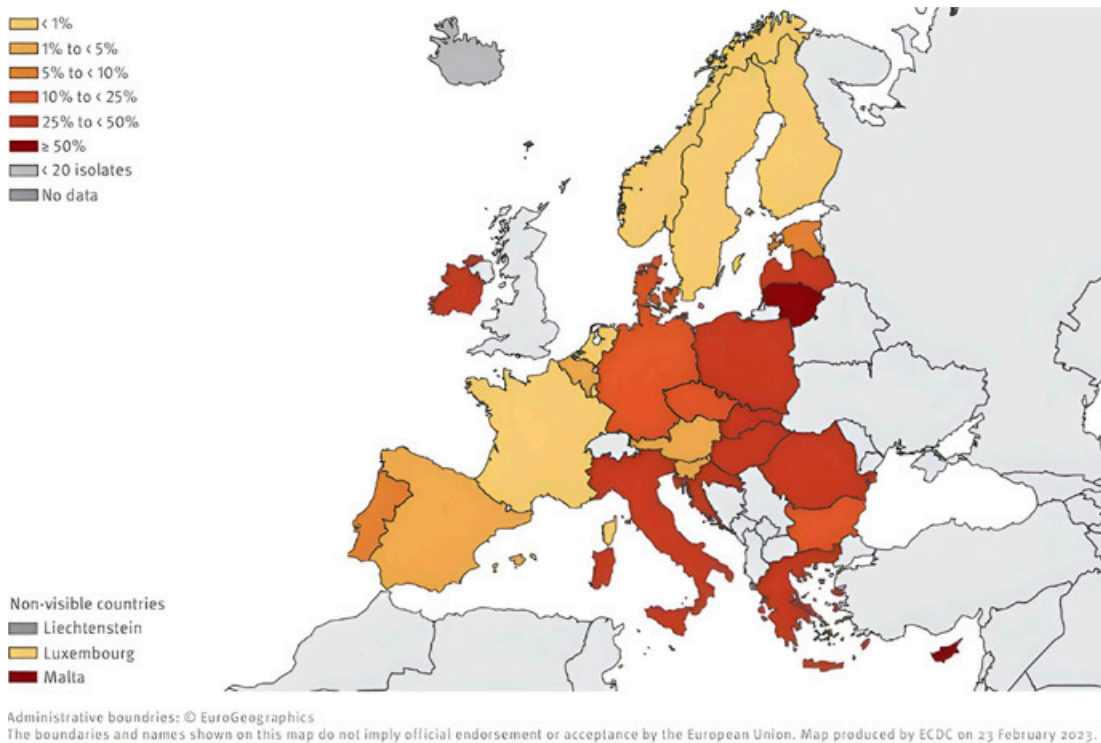


Mynd 6. Hlutfall *E. coli* stofna með ónæmi fyrir þriðju kynslóðar kefalósporínum í sýnum úr blóði og mænuvökva í mönnum í Evrópu árið 2021 (40).

Figure 6. Percentage of invasive (from blood and cerebrospinal fluid) *E. coli* isolates resistant to third-generation cephalosporins by country in 2021 (40).



Mynd 7. Hlutfall metícíllín ónæmra *S. aureus* stofna (MÓSA) í sýnum úr blóði og mænuvökva í mönnum í EU/EEA löndum árið 2021 (40).



Mynd 8. Hlutfall vankómýcin-ónæmra *Enterococcus faecium* stofna (VÓE) í sýnum úr blóði og mænuvökva í mönnum í EU/EEA löndum árið 2021. Ekki var reiknað hlutfall fyrir Ísland árið 2021 vegna lágs sýnafjölda (40).

Figure 8. Percentage of invasive (from blood and cerebrospinal fluid) vancomycin resistant *Enterococcus faecium* (VRE) isolates by EU/EEA country in 2021. No data was presented for Iceland in the year 2021 due to low sample numbers.

VÓE

Tíðni VÓE stofna hefur aukist í Evrópu síðustu ár, eða úr 11,6% árið 2016 í 17,2% árið 2021 (vegið meðaltal) (40). Breytileiki milli Evrópulanda er mikill (spönn 0 - 66,4% stofna) en hlutfallið hefur verið 0% á Íslandi síðustu ár (Mynd 8). Þróunin í Evrópu veldur áhyggjum og auknu álagi á heilbrigðiskerfið í þeim löndum sem helst glíma við þennan vanda.

FERÐAMENNSKA Í TANNLÆKNINGUM

Fram hefur komið að einn af helstu áhættuþáttum þess að greinast með fjölonæmar bakteríur er notkun heilbrigðisþjónustu eða starf á heilbrigðisstofnun erlendis á síðustu sex mánuðum. Þó skimunarleiðbeiningar sóttvarnalæknis miði við dvöl yfir 24 klst. geta styttri komur einnig verið áhættuþáttur, einkum ef þær eru endurteknar og/eða fela í sér stærri inngríp. Almenn getur áhætta tengst því að leita lækninga í löndum með annars konar gæðastaðla og löggjöf, en skortur er á rannsóknum sem meta líkur á því að smitast af ónæmum bakteríum á erlendum tannlæknaðstofum. Slíkar rannsóknir hafa þó verið framkvæmdar í tengslum við dvöl á erlendum sjúkrahúsum. Nýlegar rannsóknir frá Finnlandi könnuðu áhættu sem tengdist dvöl á sjúkrahúsi

og/eða skurðaðgerð utan Finnlands (46, 47). Þó líkurnar á því að greinast með fjölonæmar bakteríur eftir heimkomu hafi verið mestar hjá þeim sem komu frá Asíu, Afríku og Suður Ameríku, greindist einnig aukin áhætta hjá þeim sem komu frá Evrópu, einkum eftir komu frá löndum Austur- og Suður-Evrópu.

Flestir Íslendingar sem leita sér tannlækninga erlendis fara til Ungverjalands eða Póllands en MÓSA er mun algengari í þessum löndum (Mynd 7). Tannlæknar sem bera MÓSA geta smitað sjúklinga sem þeir meðhöndla og eins geta tannlæknar smitast af sínum skjólstaðingum (48, 49). Væntanlega eru því meiri líkur á að smitast af MÓSA á ungverskum og pólskum tannlæknaðstofum en íslenskum. Mikilvægt er að þeir sem leita sér lækninga eða tannlækninga séu upplýstir um þessa áhættu. Tímarit tannlækna á öllum Norðurlöndunum birtu sömu grein „Ferðamenska í tannlækningum - lýðheilsu stefnt í hættu“ (14). Þar er ítrekað mikilvægi þess að allir séu vel upplýstir. Lýðheilsustofnun Noregs mælir gegn því að fólk leiti sér lækninga utan Noregs ef hægt er að fá þjónustu í Noregi vegna aukinnar áhættu á því að smitast af ónæmum bakteríum, en sama á við um tannlækningar.

LOKAORÐ

Sýklalyfjaónæmi er eitt mest aðkallandi lýðheilsuvandamál sem steðjar að mannkyni í dag (50). Erfitt er að uppræta vissa sýkla, til dæmis MÓSA, VÓE og karbapenem-ónæma *Acinetobacter* ef þeir ná fótfestu á annað borð. Því eru fyrirbyggjandi aðgerðir mikilvægar. Enn má gera betur hvað varðar stuðning og fjármagn til stofnana bæði innanlands og utan til þess að efla aðgerðir á borð við sýkingavarnir, sýklalyfjagæslu og vöktun á útbreiðslu ónæmis. COVID-19 faraldurinn afhjúpaði ýmsa veikleika í heilbrigðisþjónustu víða um heim og einnig brotalamir í samstarfi á milli landa. Nú er tækifæri til þess að læra af þeirri reynslu og styrkja bæði innviði og alþjóðlegt samstarf til þess að vinna gegn útbreiðslu ónæmra sýkla. Tannlæknar, eins og aðrir læknar gegna mikilvægu hlutverki í baráttunni gegn sýklalyfjaónæmi.

HEIMILDIR

- World Health Organization. Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. (2001). WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66860>.
- Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
- 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.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022.
- Sýklalyfjanotkun og sýklalyfjaónæmi baktería hjá mönnum og dýrum á Íslandi 2021. Skýrsla unnin í samstarfi við Lyfjastofnun, Landspítala og Matvælastofnun. Ritstjóri: Anna Margrét Halldórsdóttir. Rafraæn útg.: Embætti landlæknis - sóttvartalækni. September 2022. <https://island.is/syklalyfjaanaemi-og-syklalyfjanotkun/skyrslur>.
- Greinargerð starfshóps um aðgerðir til að draga úr útbreiðslu sýklalyfjaónæmra baktería á Íslandi. Unnin af Sigurborg Daðadóttir, yfirdýralækni, Völu Friðriksdóttur, deildarstjóra Keldum og Þórólf Guðnasyni, sóttvartalækni Starfshópur velferðarráðuneytis. <https://www.landlaeknir.is/utgefif-efni/skjal/item32375/>.
- Stjórnarráðið. Frétt 8. febrúar 2019 Matvælaráðuneytið, Heilbrigðisráðuneytið Sameiginlegt átak til að draga úr útbreiðslu sýklalyfjaónæmra baktería á Íslandi. <https://www.stjornarradid.is/efst-a-baugi/frettir/stok-frett/2019/02/08/Sameiginlegt-atak-til-ad-draga-ur-utbreidslu-syklalyfjaonaemra-bakteria-a-Islandi/>.
- World Health Assembly, 58. (2005). Antimicrobial resistance: a threat to global health security: rational use of medicines by prescribers and patients: report by the Secretariat. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/20291>.
- Ráðleggingar um meðferð algengra sýkinga utan spítala. Heilsugæsla höfuðborgar-svæðisins og embætti landlæknis. 2017. <https://www.heilsugaeslan.is/um-hh/frettasafn/stok-frett/2017/03/17/Radleggingar-um-medferd-vegna-algengra-sykinga-utan-spitala/>.
- Anna Margrét Halldórsdóttir. Sýklalyfjaávisanir tannlækna á Íslandi árin 2010 til 2021. *Tannlæknablaðið* 2022; 40(1): 18-24.
- The Nordic Project to define Quality Indicators of Oral Health Care Working Group. Quality indicators in oral health care: A Nordic project. *Proceedings in 2012-2018, an update*. 2019.
- Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J*. 2015;65(1):4-10.
- Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J*. 2017;50(12):1169-84.
- Olsvik O. Ferðamennska í tannlækningum – lýðheilsu stefnt í hættu. *Tannlæknablaðið*. 2019;37:8-14.
- Hill TL. The Spread of Antibiotic-Resistant Bacteria through Medical Tourism and Transmission Prevention Under the International Health Regulations. *Chic J Int Law*. 2011;12 (1).
- Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2).
- Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1277:84-90.
- Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):15-21.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021>.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):657-86.
- Lee H, Han SB, Kim JH, Kang S, Durey A. Risk factors of urinary tract infection caused by extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in emergency department. *Am J Emerg Med*. 2018;36(9):1608-12.
- Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier JP, Caillon J, Beaudou F, et al. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist*. 2020;13:3945-55.
- World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Essential medicines and health products. February 27, 2017. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed 11.01.2023.
- Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(2):302-7.
- Petit A, Gerbaud G, Siroit D, Courvalin P, Siroit J. Molecular epidemiology of TEM-3 (CTX-1) beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(2):219-24.
- Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):744-58.
- Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):780-3.
- Yagel Y, Nativ H, Riesenberg K, Neshler L, Saidel-Odes L, Smolyakov R. Outcomes of UTI and bacteriuria caused by ESBL vs. non-ESBL Enterobacteriaceae isolates in pregnancy: a matched case-control study. *Epidemiol Infect*. 2018;146(6):771-4.
- van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, Scharringa J, de Greeff SC, Schürch AC, et al. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(41).
- Soraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One*. 2013;8(7):e69581.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2).
- Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):18033.
- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-41.
- Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(12):1965-6.
- Eriksen NH, Espersen F, Rosdahl VT, Jensen K. Carriage of *Staphylococcus aureus* among 104 healthy persons during a 19-month period. *Epidemiol Infect*. 1995;115(1):51-60.
- Sóttvartalækni. Skimun, smitkrakning og sýkingavarnir vegna sýklalyfjaónæmra baktería í heilbrigðisþjónustu. Leiðbeiningar sóttvartalækni, Október 2019. Sótt 29.03.2021 af <https://www.landlaeknir.is/utgefif-efni/skjal/item37686/>.
- Raza T, Ullah SR, Mehmood K, Andleeb S. Vancomycin resistant Enterococci: A brief review. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(5):768-72.

38. Faron ML, Ledebøer NA, Buchan BW. Resistance Mechanisms, Epidemiology, and Approaches to Screening for Vancomycin-Resistant Enterococcus in the Health Care Setting. *J Clin Microbiol.* 2016;54(10):2436-47.
39. López M, Sáenz Y, Rojo-Bezares B, Martínez S, del Campo R, Ruiz-Larrea F, et al. Detection of vanA and vanB2-containing enterococci from food samples in Spain, including *Enterococcus faecium* strains of CC17 and the new singleton ST425. *Int J Food Microbiol.* 2009;133(1-2):172-8.
40. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.
41. Mundy LM, Sahn DF, Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):513-22.
42. Kristinsson KG, Georgsson F. [Infection risks associated with importation of fresh food in Iceland]. *Læknaðlaðið.* 2015;101(6):313-9.
43. Grundvallarvarúð gegn sýkingum. Smitgát. Sóttvornalæknir. Skjal uppfært 24.07.2020. <https://island.is/sykingavarnir-heilbrigdisthjonusta/leidbeiningar>.
44. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infectious Diseases.* 2006;6(1):130.
45. Helgason KO JA, Gudlaugsson O, Edvardsson V, Findlay J, Hopkins KL, Woodford N, Samuelsen Ø, Hardarson HS. First detection of a carbapenemase producing Enterobacteriaceae in Iceland. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6:73-4.
46. Kajova M, Khawaja T, Kangas J, Mäkinen H, Kantele A. Import of multidrug-resistant bacteria from abroad through interhospital transfers, Finland, 2010-2019. *Euro Surveill.* 2021;26(39).
47. Kajova M, Khawaja T, Kantele A. European hospitals as source of multidrug-resistant bacteria: analysis of travellers screened in Finland after hospitalization abroad. *J Travel Med.* 2022;29(4).
48. Larsen T, Kierulf A, Petersen A, Larsen AR. Multiresistente stafylokokker på tandklinikken. *Tannlægebladet* 2012; 116:952/957.
49. Martin MV, Hardy P. Two cases of oral infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br Dent J.* 1991;170(2):63-4.
50. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance [website]. Geneva: WHO; 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

English Summary

Antibiotic resistance in Iceland and Europe – most important resistant bacteria and their prevalence

ANNA MARGRÉT HALLDÓRSDÓTTIR, MD, PHD, MS, DIRECTORATE OF HEALTH, CENTER FOR HEALTH SECURITY AND COMMUNICABLE DISEASE CONTROL, REYKJAVIK, ICELAND

ORCID ID: 0000-0003-3148-4426

KARL GÚSTAF KRISTINSSON, MD, PHD, FRCPATH, ESCMID FELLOW, PROFESSOR EMERITUS, LANDSPÍTALI, THE NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL OF ICELAND, DEPARTMENT OF CLINICAL MICROBIOLOGY, UNIVERSITY OF ICELAND, FACULTY OF MEDICINE, REYKJAVIK ICELAND

ORCID ID: 0000-0003-3148-4426

ICELANDIC DENT J 2023; 41(2): 10-22

doi: 1033112/tann.41.2.1

Introduction

The discovery of antibiotics is one of the most important discoveries within the field of medicine, but unfortunately antibiotic resistance is increasing globally. Bacteria resistant to antibiotics do not respect borders and spread easily between countries. The World Health Organisation has declared that antibiotic resistance represents one of the greatest threats to public health today.

Antibiotic resistance in Iceland

The following antibiotic resistant bacteria have high clinical importance and are notifiable in Iceland; bacteria producing broad spectrum beta-lactamases (BBL), methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin resistant enterococci (VRE). To limit the spread of resistant bacteria, the Chief Epidemiologist has issued instructions for health care personnel regarding screening and infection control, according to established risk factors. The prevalence of antibiotic resistance in Iceland and the other Nordic countries is low compared to most European countries and maintaining this favourable situation is important.

Antibiotic resistance in Europe

Antibiotic resistance is widespread in Europe, but in general the situation is worst in the southern and eastern parts of Europe, especially with regards to Gram negative bacteria. Resistance to third generation cephalosporins is particularly high in *Klebsiella pneumoniae* and more common than in *E. coli*. Resistance to carbapenem antibiotics is also more common in *K. pneumoniae* than *E. coli*, although it is most pronounced in *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. The spread of extensively resistant bacteria in recent years is regarded as a threat to public health and hospital outbreaks involving these bacteria have already occurred in Europe and other parts of the world.

Keywords: Antibiotic resistance, antimicrobial resistance, antibiotic use, antimicrobial use, multi-resistance, extensively resistant bacteria, public health, epidemiology

Correspondence: Anna Margrét Halldórsdóttir, anna.m.halldorsdottir@landlaeknir.is