

# Epidemisk stigning i forekomsten af carbapenemaseproducerende enterobakterier i Danmark

Mikala Wang<sup>1</sup>, Svend Ellermann-Eriksen<sup>1</sup>, Dennis Schrøder Hansen<sup>2</sup>, Anne Kjerulf<sup>3</sup>, David Fuglsang-Damgaard<sup>4</sup>, Anette Holm<sup>5</sup>, Claus Østergaard<sup>6</sup>, Bent Røder<sup>7</sup>, Ute Wolff Sönksen<sup>3</sup>, Mette Detlefsen<sup>5</sup>, Frank Hansen<sup>3</sup>, Henrik Hasman<sup>3</sup>, Anette Hammerum<sup>3</sup> & Robert L. Skov<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 3) Afdelingen for Antibiotikaresistens, Statens Serum Institut
- 4) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 5) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 6) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
- 7) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Slagelse Sygehus

Ugeskr Læger  
2016;178:V06160422

Spredningen af multiresistente gramnegative bakterier er en alvorlig trussel mod den globale sundhed. Især giver stigningen i resistens mod carbapenemer (meropenem, imipenem og ertapenem) anledning til bekymring. Carbapenemer er bredspektrede betalaktamantibiotika og udgør et af de sidste værn mod multiresistente gramnegative bakterier. I det seneste årti har carbapenemresistens hos enterobakterier, som *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*, spredt sig over hele verden med foruroligende hast [1]. I Danmark har forekomsten af carbapenemresistens hidtil været lav, men i de seneste år er der set en epidemisk stigning. I det følgende beskrives udviklingen i Danmark og de mulige konsekvenser diskuteres.

## CARBAPENEMASEPRODUCERENDE ENTEROBAKTERIER

Carbapenemresistens hos enterobakterier skyldes i vid udstrækning erhvervelse af carbapenemaser, som er enzymer, der kan nedbryde alle betalaktamantibiotika, dvs. alle penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer. Carbapenemaseproducerende bakterier bærer samtidig ofte resistensmekanismer mod andre antibiotika, hvilket efterlader meget få eller i værste fald ingen behandlingsmuligheder. Carbapenemaseenzymer kodes af gener, som kan overføres både mellem bakterier via mobile genetiske elementer (horisontal spredning) og ved klonal spredning. Herudover kan carbapenemresistens skyldes ændringer af poriner i cellemembranen i kombination med andre betalaktamaser. Denne resi-

stensmekanisme overføres ikke horisontalt og har ikke vist samme spredningspotentialer, som carbapenemaser har. Den vil derfor ikke blive behandlet yderligere i denne artikel.

## EPIDEMIOLOGI

Globalt set er de hyppigst forekommende carbapenemaseenzymer hos enterobakterier: *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC), OXA-48 carbapenemaser samt metallobetalaktamaser som New Delhi metallobetalaktamase (NDM), Verona *integron-encoded metallo-beta-lactamase* (VIM) og imipenemase (IMP). Disse carbapenemaser har en karakteristisk geografisk oprindelse, hvor KPC især forekommer i Grækenland, Italien, Israel og USA, mens OXA-48 især ses i Middelhavsområdet og de arabiske lande, VIM påvises fortrinsvist i Italien og Grækenland, IMP forekommer overvejende i Asien, og NDM har en meget høj prævalens på det indiske subkontinent (Tabel 1).

I Danmark overvåges carbapenemaseproducerende enterobakterier (CPE) i et frivilligt samarbejde mellem de klinisk mikrobiologiske afdelinger, som sender formodede CPE til Statens Serum Institut til genetisk karakterisering. Herudover indsamles epidemiologiske karakteristika og patientdata.

Den første CPE blev påvist i Danmark i 2008, og frem til 2016 er der fundet i alt 130 CPE-isolater fra 111 forskellige patienter. Før 2013 var forekomsten af CPE lav (< 5 fund pr. år), men herefter er forekomsten steget markant til 63 fund i 2015 (Figur 1). Fordelingen af carbapenemaseenzymer fra de 130 CPE-isolater, der blev påvist i perioden 2008-2015, fremgår af Figur 1. OXA-48-gruppen (n = 64) og NDM (n = 53) var de carbapenemaser, der hyppigst blev påvist i perioden. Hovedparten af nye CPE (78%) blev påvist i kliniske prøver, der blev taget på mistanke om infektion, mens 22% af CPE blev påvist i screeningsprøver. Tretten CPE (12%) stammede fra bakteriekulturer. Elleve patienter fik påvist to eller flere forskellige CPE-isolater.

I alt 39 af 111 patienter (35%) havde været i udlandet inden for det seneste halve år inden påvisning af CPE, 49 patienter havde ikke været på nylig udlands-

## FAKTABOKS

- ▶ Carbapenemaseproducerende enterobakterier (CPE) er ekstremt multiresistente bakterier, og der er få eller ingen behandlingsmuligheder.
- ▶ CPE-forekomsten i Danmark stiger markant; der har været syv udbrud, og mindst 25 patienter er smittede.
- ▶ Overvågning, infektionshygiejniske forholdsregler og reduktion af antibiotikaforbruget er påkrævet for at bekæmpe spredningen.

TABEL 1

Carbapene-masetype	Typiske bakteriespecies	Typisk transmission	Typisk geografisk oprindelse
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Klonal	Grækenland, Italien, Israel og USA
NDM	<i>K. pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> og andre enterobakterier	Klonal, plasmidbåren	Det indiske subkontinent
VIM	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> og andre enterobakterier	Klonal, plasmidbåren	Grækenland, Italien
IMP	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> og andre enterobakterier	Klonal, plasmidbåren	Asien
OXA-48-gruppen	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> og andre enterobakterier	Klonal, plasmidbåren	Middelhavsområdet og arabiske lande

IMP = imipenemase; KPC = *K. pneumoniae*-carbapenemase; NDM = New Delhi metallo-beta-laktamase; VIM = Verona integron-encoded metallo-beta-laktamase.

Hyppigste carbapenemasetyper hos enterobakterier og geografisk oprindelse.

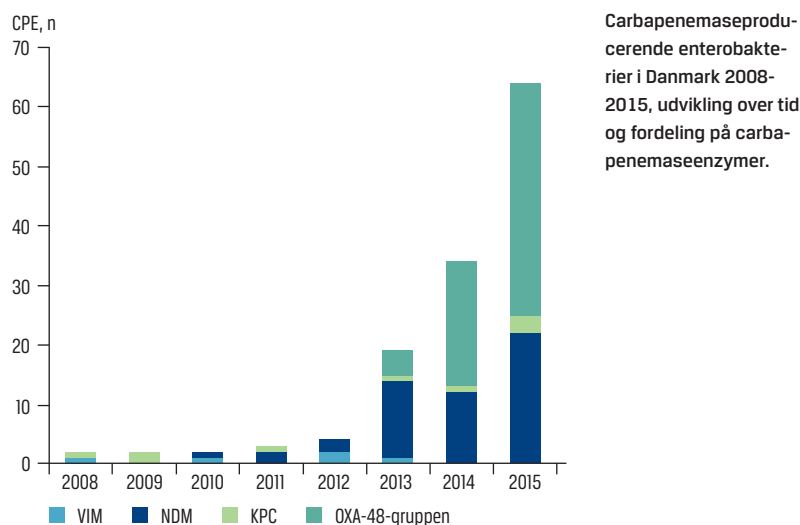
rejse, og for de resterende 23 patienter forelå der ingen oplysninger om rejseaktivitet (Figur 2). Blandt patienterne uden kendt eksposition eller rejseaktivitet var 31 på Sjælland koloniseret med OXA-48-producerende enterobakterier i 2014-2015. OXA-48-enzymene fandtes i enterobakterier af forskellige species uden klonal relation; det er uafklaret om den høje forekomst skyldes plasmidbåren transmission af OXA-48-enzymet.

I alt 25 patienter er smittet ved syv sygehusrelaterede udbrud (Tabel 2). Det største udbrud er set i Region Nordjylland, hvor en NDM-1-producerende *Citrobacter freundii* er påvist hos 13 patienter med spredning af plasmidet til flere andre enterobakterier. Udbruddet startede i 2012 og pågik stadig i 2016 (Tabel 2) [3]. På Sjælland sås et udbrud med en variant af OXA-48-enzymet, OXA-436, hvor OXA-436-positive *Enterobacter asburiae* blev påvist hos tre patienter. Derudover har der været spredning af plasmidet til *C. freundii* og *K. pneumoniae* hos yderligere to patienter (Samuelsen *et al.*, under udarbejdelse). Hertil kommer, at et ukendt antal patienter sandsynligvis er smittet ved plasmidspredning af OXA-48-genet.

### BEHANDLINGSMULIGHEDER FOR CARBAPENEMASE-PRODUCERENDE ENTEROBAKTERIER

CPE er som regel svært multiresistente, og alvorlige infektioner med CPE er associeret med en høj mortalitet på 40-50% [5-7]. Ofte er CPE kun følsomme over for få antibiotika, herunder colistin, tigecyclin og fosfomycin. Colistin er derfor blevet et centralt antibiotikum til behandling af CPE på trods af dets bivirkningsprofil. P.t. stiger forekomsten af colistinresistente CPE, og i Italien er der beskrevet 43% colistinresistens blandt KPC-producerende *K. pneumoniae* [8]. Det er bekymrende, da colistinresistens er en uafhængig risikofaktor for død hos patienter, der er inficeret med KPC-producerende *K. pneumoniae* [9]. For nylig er der desuden for første gang beskrevet et plasmidbårent colistinresistensgen, *mcr-1*, som har spredt sig globalt [10, 11]. I Danmark er *mcr-1* blevet påvist i to *E. coli*-isolater fra bakteri-

FIGUR 1



Mere end et isolat pr. patient blev inkluderet, hvis de tilhørte forskellige species og/eller havde forskellige carbapenemaser. CPE = carbapenemaseproducerende enterobakterier; KPC = *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemase; NDM = New Delhi metallo-beta-laktamase; VIM = Verona integron-encoded metallo-beta-laktamase.

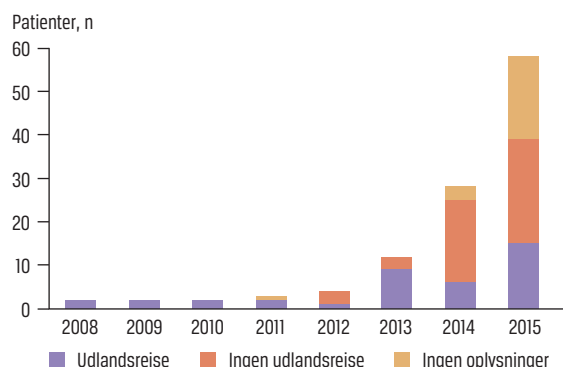
æmier samt i isolater fra importeret kyllingekød [12]. *mcr-1* er beskrevet i kombination med carbapenemasegener [13], og en hurtig, global spredning af colistinresistente CPE frygtes nu. Panresistente enterobakterier, dvs. bakterier med resistens over for alle kendte antibiotika, er beskrevet [14], og den postantibiotiske æra, hvor almindelige infektioner dræber, fordi de ikke kan behandles, synes ikke at være fjern.

### DIAGNOSTIK, SCREENING OG INFEKTIONSHYGIENISKE FORHOLDSREGLER

Infektioner med CPE er forbundet med væsentlig øget morbiditet og mortalitet [7], og derfor bør infektionshygiejniske forholdsregler iværksættes prompte ved påvisning af CPE. Der eksisterer internationale guidelines

FIGUR 2

Antal patienter med påvist carbapenemase-producerende enterobakterier i Danmark 2008-2014, fordelt efter oplysninger om nylig udlandsrejse.



for håndtering af CPE [15-17], men der er brug for nationale retningslinjer, hvor man tager hensyn til danske forhold. Aktive screeningsstrategier bør implementeres på nationalt plan, og patienter, der er i risiko for at være koloniserede med CPE, bør identificeres. Ved indlæggelse bør risikopatienter screenes og isoleres frem til screeningsresultatet foreligger. Koloniserede patienter bør være isoleret under indlæggelse for at undgå spredning i hospitalsmiljøet.

Hovedparten af de CPE-koloniserede er asymptomatiske bærere af bakterien i tarmen, og behandling af CPE-bærertilstanden er endnu ikke mulig. Bærertilstanden påvises sædvanligvis ved dyrkning af feces eller rektalpodning, men hos nogle patientgrupper kan det være nødvendigt også at dyrke fra urin, sår og luftveje for at afklare bærerstatus.

Erfaringer fra bl.a. Grækenland og Israel har vist, at spredning af CPE kan ske hurtigt og blive en alvorlig trussel mod sundhedssystemet, men selv i lande med høj forekomst af CPE er det muligt at vende udviklingen. I 2007 blev der i Israel observeret en epidemisk

spredning af en klon af KPC. Klonen havde spredt sig over hele landet med i alt 1.275 smittede patienter på 27 hospitaler [18]. Der blev iværksat en national intervention, som omfattede obligatorisk screening for CPE-bærertilstand ved indlæggelse og kohorteisolation af bærere. Interventionen blev monitoreret, og en indsatsgruppe indsamlede data og sikrede den lokale implementering. Den månedlige incidens blev reduceret femfold fra 55,5 cases pr. 100.000 patientdage i marts 2007 til 11,7 cases pr. 100.000 patientdage i maj 2008 ( $p < 0,01$ ). Overholdelse af isolationsforanstaltninger var direkte korreleret med succesfuld inddæmning af spredningen ( $p < 0,02$ ) [18].

### REDUKTION AF ANTIBIOTIKAFORBRUGET

Man har i talrige studier påvist den kausale sammenhæng mellem højt antibiotikaforbrug og stigning i forekomsten af resistente bakterier [19, 20]. Stigning i forekomsten af carbapenemresistente enterobakterier er blevet associeret med et højt forbrug af både carbapenemer, cefalosporiner, kinoloner og bredspektrede penicilliner [6, 21-23]. Derfor anbefales det ikke blot at reducere forbruget af en enkelt antibiotikaklasse, men derimod at reducere det totale antibiotikaforbrug for at forebygge stigning i forekomsten af CPE.

I Danmark er antibiotikaforbruget stadig lavt i forhold til i resten af verden, men siden 1997 er det totale antibiotikaforbrug steget med ca. 40%, og siden 2005 med ca. 11%; dog har forbruget været stagnerende siden 2011 [24]. Det er af afgørende betydning at sætte ind over for det stigende antibiotikaforbrug i Danmark for at hindre yderligere stigning i forekomsten af CPE.

### DISKUSSION

Forekomsten af CPE i Danmark er steget kraftigt i de seneste to år, og epidemiologien har ændret sig således, at en væsentlig del af stigningen nu skyldes smitte. Si-

TABEL 2

Udbrud af carbapenemaseproducerende enterobakterier i Danmark.

År	Patienter, n	Carbapenemase type	Bakteriespecies	Transmission	Region	Oprindelse	Reference
2012	2	VIM-4	<i>Escherichia coli</i>	Klonal	Nordjylland	Ukendt	[2]
2012-2016	13	NDM-1	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Hafnia alvei</i>	Klonal, plasmidbåren	Nordjylland	Ukendt	[3]
2013	2	NDM-1	<i>Providencia stuartii</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	Klonal, plasmidbåren	Hovedstaden	Bosnien	Upubliceret
2013-2015	5	OXA-436	<i>Enterobacter asburiae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>C. freundii</i>	Klonal, plasmidbåren	Sjælland, Hovedstaden	Ukendt	Samuelsen et al, under udarbejdelse
2014	4	NDM-5	<i>K. pneumoniae</i>	Klonal	Hovedstaden, Sjælland	Ukendt	[4]
2015	3	NDM-1	<i>K. pneumoniae</i>	Klonal	Syddanmark	Ukendt	Upubliceret
2015	3	OXA-181	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Klonal, plasmidbåren	Hovedstaden	Egypten	Upubliceret

NDM = New Delhi metallo-beta-laktamase; VIM = Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase.

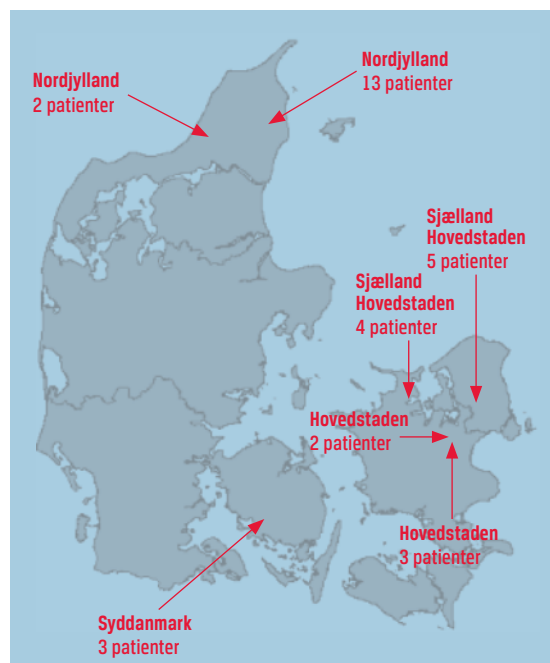
den 2012 er 25 patienter blevet smittet med CPE ved sygehusrelaterede udbrud. Herudover ses der en markant stigning i forekomsten af OXA-48-producerende enterobakterier på Sjælland, hvilket kan skyldes plasmidbåren spredning, men dette er ikke afklaret. Afklaring af dette vanskeliggøres af, at genet, der koder for OXA-48, er placeret på et stærkt konserveret plasmid [25].

CPE-epidemien er forskellig fra andre epidemier med multiresistente bakterier, der er set i Danmark. Spredningen af CPE sker nemlig både klonalt (ligesom det er tilfældet for meticillinresistente *S. aureus* (MRSA)) og ved horisontal transmission via mobile genetiske elementer som plasmider. Den horisontale transmission af carbapenemasegener nødvendiggør brugen af helgenomsekventering som et epidemiologisk værktøj i forbindelse med smitteudredningen. Uden dette redskab havde det f.eks. været vanskeligt at analysere den komplicerede epidemiologi ved det årelange udbrud i Nordjylland, hvor NDM-1-genet er overført mellem *C. freundii*, *E. coli*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca* og *K. pneumoniae* [3].

I modsætning til i vore nordiske nabolande er der i Danmark ikke krav om screening for multiresistente gramnegative bakterier hos patienter, der har været indlagt i udlandet. Ved kliniske prøver taget på mistanke om infektion identificerede man kun ca. 25% af CPE-bærerne i to nyligt publicerede studier, mens de resterende 75% blev påvist ved systematisk screening for bærertilstand [26, 27]. Det må derfor formodes, at det faktiske antal af CPE-bærere i Danmark er langt højere, end vores klinisk baserede opgørelse viser.

Når CPE er blevet introduceret i et land, kan spredningen ske foruroligende stærkt, ofte hjulpet af et stort antibiotikaforbrug og utilstrækkelige infektionshygiejniske forholdsregler, som vi har set eksempler på i Europa. I Italien steg forekomsten af carbapenemresistens hos invasive *K. pneumoniae* fra 1% i 2009 til 34% på kun fire år, og i Grækenland var 59% af de invasive *K. pneumoniae* resistente over for carbapenemer i 2013 [28]. I Danmark er antibiotikaforbruget forholdsvis lavt, og den infektionshygiejniske standard er generelt høj, hvilket kan modvirke en spredning som beskrevet ovenfor. De danske erfaringer med *extended spectrum beta-lactamase* (ESBL)-producerende bakterier viser dog, at dette ikke har været tilstrækkeligt til at forhindre spredning af resistente enterobakterier. Andelen af invasive *E. coli* med resistens mod tredje generations cefalosporiner steg således fra praktisk taget nul i starten af 2000-tallet til 7% i 2012, hvorefter forekomsten har stabiliseret sig [24]. Et lignende scenarie er i høj grad muligt for CPE, hvilket ville betyde, at svært behandlelige/ubehandlelige infektioner om få år ville være et dagligt fænomen i Danmark.

Gennem de seneste år har vi i Danmark oplevet en



epidemisk stigning i forekomsten af CPE. Hvis udviklingen skal bremses, er det nødvendigt at udforme en systematisk og koordineret national strategi. Hvis der ikke sættes ind nu, risikerer vi, at CPE bliver endemisk forekommende i Danmark, som det er sket i adskillige europæiske lande. Obligatorisk overvågning af CPE, implementering af nationale infektionshygiejniske retningslinjer og en samlet national indsats for at nedbringe det stigende antibiotikaforbrug er tvingende nødvendigt for at bekæmpe spredningen af disse ekstremt multiresistente bakterier i Danmark.

#### SUMMARY

Mikala Wang, Svend Ellermann-Eriksen, Dennis Schrøder Hansen, Anne Kjerulf, David Fuglsang-Damgaard, Anette Holm, Claus Østergaard, Bent Røder, Ute Wolff Sönksen, Mette Detlefsen, Frank Hansen, Henrik Hasman, Anette Hammerum & Robert L. Skov:

Epidemic increase in the incidence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Denmark  
Ugeskr Læger 2016;178:V06160422

Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) are extremely multiresistant bacteria with few or no treatment options. Infections with CPE are associated with a mortality of 40-50%. In Denmark, CPE were first detected in 2008. Prior to 2013 the CPE incidence was low, but since then the incidence has increased significantly. Seven outbreaks have occurred, and at least 25 patients have been infected or colonized. The rise in CPE incidence emphasizes the need for a national intervention to reduce the spread. This can be obtained through systematic surveillance, infection control and reduction of antibiotic consumption.

**KORRESPONDANCE:** Mikala Wang. E-mail: mikwan@rm.dk

**ANTAGET:** 30. august 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. november 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi takkes for kritisk gennemlæsning og godkendelse af manuskriptet.

#### LITTERATUR

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, 2014.
2. Jakobsen L, Hansen F, Stegger M et al. Use of whole-genome sequencing for detection of the spread of VIM-4-producing *Escherichia coli* between two patients in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:327-9.
3. Hammerum AM, Hansen F, Nielsen HL et al. Use of WGS data for investigation of a long-term NDM-1-producing *Citrobacter freundii* outbreak and secondary in vivo spread of blaNDM-1 to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca*. *J Antimicrob Chemother* 1. aug 2016 (epub ahead of print).
4. Hammerum A, Olesen B, Struve C et al. Investigation of a possible outbreak of NDM-5-producing ST16 *Klebsiella pneumoniae* among patients in Denmark with no history of recent travel using whole-genome sequencing. *J Global Antimicrob Resist* 2015;3:219-21.
5. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:862-72.
6. Patel G, Huprikar S, Factor SH et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106.
7. Ben-David D, Kordevani R, Keller N et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:54-60.
8. Monaco M, Giani T, Raffone M et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20939.
9. Capone A, Giannella M, Fortini D et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E23-E30.
10. Du H, Chen L, Tang YW et al. Emergence of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Lancet Infect Dis* 2016;16:287-8.
11. Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill* 2016; 21:doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155.
12. Hasman H, Hammerum AM, Hansen F et al. Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill* 2015;20:doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.50.30091.
13. Poirel L, Kieffer N, Liassine N et al. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis* 2016;16:281.
14. Elemam A, Rahimian J, Mandell W. Infection with panresistant *Klebsiella pneumoniae*: a report of 2 cases and a brief review of the literature. *Clin Infect Dis* 2009;49:271-4.
15. Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), CRE Toolkit. Centers for Disease Control and Prevention, 2012.
16. ESBL-producerende tarmbakterier. Folkhælsomyndigheden, 2014.
17. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Public Health England, 2013.
18. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011;52:848-55.
19. Baquero F, Negri MC, Morosini MI et al. Antibiotic-selective environments. *Clin Infect Dis* 1998;27(suppl 1):S5-S11.
20. Bartlett JG. A call to arms: the imperative for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2011;53(suppl 1):S4-S7.
21. Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:150-6.
22. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M et al. Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 2013;19:451-6.
23. Papadimitriou-Oliveris M, Marangos M, Fligou F et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2976-81.
24. DANMAP 2014. The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme, 2015.
25. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:559-62.
26. Lofmark S, Sjöström K, Makitalo B et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Sweden 2007-2013: experiences from seven years of systematic surveillance and mandatory reporting. *Drug Resist Updat* 2015;20:29-38.
27. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T et al. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:30-4.
28. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx> (24. maj 2016).