

**Vancomycinresistenta
enterokocker – en
strukturerad
litteraturoversikt och
analys av den molekylära
epidemiologin i Norden**

**Vancomycin-Resistant
Enterococci – A Structured
Literature Review and
Analysis of the Molecular
Epidemiology in the Nordic
Countries**

Examensarbete för magisterexamen med
huvudområdet Folkhälsovetenskap

Avancerad nivå 15 högskolepoäng

Höstterminen 2025

Student: Hanna Thorold Klingspor

Handledare: Ninitha Maivorsdotter

Examinator: Koustuv Dalal

SAMMANFATTNING

Titel:	Vancomycinresistenta enterokocker – en strukturerad litteraturöversikt och analys av den molekylära epidemiologin i Norden
Författare:	Thorold Klingspor, Hanna
Avdelning/Institution:	Avdelningen för folkhälsovetenskap, Institutionen för hälsovetenskaper, Högskolan i Skövde
Kurs:	Examensarbete inom folkhälsovetenskap: Smittskydd och vårdhygien A1E, 15 hp
Handledare:	Maivorsdotter, Ninitha
Examinator:	Dalal, Koustuv
Nyckelord:	vancomycinresistenta enterokocker, helgenomsekvensering, MLST, PFGE, epidemiologi, Norden

Sammanfattning

Introduktion: Bärarskap eller sjukdom av vancomycinresistenta enterokocker (VRE) är anmälningspliktigt och smittspårningspliktigt i Sverige. Smittspridning sker och för att kunna följa smittkedjor görs molekylärepidemiologisk typning av VRE-isolaten.

Syfte: Att göra en deskriptiv analys över det molekylärepidemiologiska läget av vancomycinresistenta enterokocker i de nordiska länderna och hur läget har utvecklats de senaste 25 åren.

Metod: Strukturerad litteraturstudie. Sökningar genomfördes i Medline Ebsco och Web of Science. Analysen skedde med narrativ syntes.

Resultat: Flera olika sekvenstyper (ST) har funnits i Norden mellan år 2000–2025. I Danmark sågs initialt *E. faecium vanA* ST80 och ST117, men omkring 2015 blev ST203 den dominerande klonen, följt av ST1421 som runt 2019. Samtidigt ökade andelen *vanB*-bärande isolat, där ST80 och ST117 var de vanligaste sekvenstyperna. I Sverige och Norge har olika sekvenstyper förekommit, men inget tydligt spridningsmönster kan ses i denna studie. Slutsatser kring det molekylärepidemiologiska läget av VRE i Finland och på Island kan ej dras då ingen data från dessa länder var med i analysen.

Slutsats: I Danmark kan det ses att spridning av vissa framgångsrika sekvenstyper av VRE har funnits. I Sverige och Norge kan inte en tydlig spridning ses. För att

minska sjukdomsördan av VRE behövs ett robust övervakningssystem och goda möjligheter till epidemiologisk typning för att identifiera smittspridning och vidta preventiva åtgärder.

ABSTRACT

Title: Vancomycin-Resistant Enterococci – A Structured Literature Review and Analysis of the Molecular Epidemiology in the Nordic Countries

Author: Thorold Klingspor, Hanna

Dept./School: Department of Public Health, School of Health Sciences, University of Skövde

Course: Master Degree Project in Public Health Science: Infection Prevention and Control A1E, 15 ECTS

Supervisor: Maivorsdotter, Ninitha

Examiner: Dalal, Koustuv

Keywords: Vancomycin-resistant enterococci, Nordic countries, epidemiology, whole-genome sequencing, MLST, PFGE

Abstract

Introduction: Carriage or infection with vancomycin-resistant enterococci (VRE) is notifiable and requires contact tracing in Sweden. Molecular epidemiological typing is used to follow transmission chains.

Aim: To provide a descriptive analysis of the molecular epidemiology of VRE in the Nordic countries and how it has developed over the past 25 years.

Methods: A structured literature review. Searches were performed in Medline Ebsco and Web of Science. The analysis was conducted using narrative synthesis.

Results: Multiple sequence types (STs) have been present in the Nordic countries between 2000 and 2025. In Denmark, *E. faecium* *vanA* ST80 and ST117 were initially observed, but around 2015 ST203 emerged, followed by ST1421 which became the dominant clone around 2019. At the same time, the proportion of *vanB*-carrying isolates increased, with ST80 and ST117 being most prevalent. In Sweden and Norway, various sequence types have been identified, but no clear pattern of spread can be observed in this study. Conclusions regarding the molecular epidemiological situation of VRE in Finland and Iceland cannot be drawn, as no data from these countries were included in the analysis. No conclusions could be drawn for Finland or Iceland due to lack of data.

Conclusion: VRE *E. faecium* is the most prevalent VRE type in the Nordic

countries, with several circulating sequence types. In Denmark, the spread of certain successful clones can be observed. To reduce the burden of VRE, robust surveillance systems and access to molecular typing are essential to identify transmission and enable appropriate interventions.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1	INTRODUKTION.....	1
1.1	Enterokocker	1
1.2	Vancomycinresistenta enterokocker	1
1.2.1	Släktskap hos VRE	1
1.2.2	Smittspridning av VRE.....	2
1.2.3	Screening av VRE	3
1.2.4	Screening på mikrobiologiska laboratorier.....	3
1.3	Aktuellt forskningsläge	4
1.3.1	VRE i Norden innan år 2000	4
1.3.2	VRE i världen	5
1.4	Folkhälsovetenskaplig relevans	6
1.5	Hållbar utveckling av människors hälsa och välbefinnande i det alltmer digitaliserade samhället.....	7
1.6	Teoretiskt ramverk.....	8
1.6.1	One Health	8
1.6.2	Molekylär epidemiologi.....	9
1.7	Problemformulering.....	9
2	SYFTE	10
3	METOD	11
3.1	Urval.....	11
3.2	Datainsamling	11
3.3	Analys.....	12
3.4	Författarens förförståelse.....	13
3.5	Etiska överväganden	13
4	RESULTAT	14
4.1	Sverige.....	14
4.1.1	Sammanfattning: Sverige.....	14
4.2	Norge.....	14
4.2.1	Sammanfattning: Norge.....	15
4.3	Danmark.....	15
4.3.1	Sammanfattning: Danmark	16
4.4	Finland och Island.....	16

4.5	Likheter och skillnader i Norden	16
4.5.1	ST80	17
4.5.2	ST203	17
5	DISKUSSION	18
5.1	Resultatdiskussion	18
5.1.1	Typningsmetoder	20
5.1.2	Diagnostikens betydelse för resultatet	21
5.1.3	Resultaten relevans ur ett One Health-perspektiv.....	21
5.1.4	Implikationer för praktiken	22
5.1.5	Analys av trovärdighet och robusthet av resultaten	23
5.2	Metoddiskussion	24
5.2.1	Analysdiskussion.....	25
5.2.2	Etiska aspekter	26
5.3	Slutsats	26
6	REFERENSER	28
	BILAGA 1 Resultattabell över inkluderade artiklar	1
	BILAGA 2 Tidslinje mellan år 2000-2025.....	1

1 INTRODUKTION

1.1 Enterokocker

Enterokocker är grampositiva kockformade bakterier som historiskt har tillhört släktet streptokocker. Då molekylärbiologiska metoder introducerades separerades dock enterokockerna från streptokockerna och enterokocker blev ett eget släkte år 1984. Inneboende karaktäristika hos enterokocker tillåter dem att växa och överleva i diverse ekologiska nischer. Enterokocker kan återfinnas i jord, växter, vatten, mat och i olika djurarter. Enterokocker är en del av den humana normalfloran i tarmen men kan även finnas i floran urogenitalt och på huden. Enterokocker kan även orsaka infektioner hos människan så som urinvägsinfektioner, bakteriemier och endokarditer. *E. faecalis* och *E. faecium* är de vanligaste arterna i släktet (Carroll et al., 2023).

1.2 Vancomycinresistenta enterokocker

Vancomycinresistenta enterokocker (VRE) är en enterokock av arten *E. faecalis* eller *E. faecium*, som är resistent mot antibiotikan vancomycin (Folkhälsomyndigheten, 2018). VRE uppkommer genom av två olika mutationer i generna *vanA* respektive *vanB*, dessa ger olika grad av vancomycinresistens. Mutationerna i *vanA* och *vanB* leder till en förändring i bakteriens cellvägg vilket gör att vancomycin inte kan binda in och därigenom förlorar sin effekt. Både *vanA* och *vanB* finns på mobila genelement, s.k. plasmider, och sprids via horisontell genöverföring till andra bakterier. Vissa VRE har en låggradig resistens för vancomycin vilket kan göra att de är svårare att upptäcka vid screening. Det finns även fall med bärarskap av en resistensgen men där enterokocken är fenotypiskt känslig för vancomycin, vilka kallas för vancomycinvariabla enterokocker (VVE). Dock kan genuttrycket göra att resistensen uppkommer fenotypiskt vid exponering för vancomycin (Nordicast, 2017). Att ha god övervakning av det epidemiologiska läget och kunskap om vilka olika typer av VRE som finns gör det möjligt att skapa laboriemetoder som har god sensitivitet för att upptäcka VRE. Vid ett bekräftat fall av VRE ska *vanA* eller *vanB* påvisas och samtidig isolering av bakterierna *E. faecium* eller *E. faecalis* (Folkhälsomyndigheten, 2025a).

VRE ingår i Folkhälsomyndighetens mikrobiella övervakningsprogram där helgenomsekvensering (WGS) av alla isolat sker. Vid helgenomsekvenseringen erhålls artbestämning, VRE genotyp samt epidemiologisk typning (Folkhälsomyndigheten, 2025d).

1.2.1 Släktskap hos VRE

För att utforska släktskapet mellan olika VRE användes tidigare pulsfältsgelelektrofores (PFGE). Detta var tidigare gold standard för genotypning av

VRE. PFGE är en metod för att separera stora DNA-molekyler i ett elektriskt fält. Sättet molekylerna delas upp i fältet används för att jämföra olika isolat och deras eventuella släktskap (Werner, 2013). Dock leder den höga graden av genomplasticitet hos *E. faecium* till en stor variation i PFGE-bandmönster, vilket försvårar tolkningen av släktskap mellan stammar vid VRE-utbrott. (Morrison et al., 1999).

Ett modernare sätt för epidemiologisk typning är MLST (Multilocus Sequence Typing). Vid MLST sekvenseras fragment på 400–500 baspar av sju definierade så kallade "housekeeping"-gener, vilka kodar för olika enzymer. Dessa enzymer deltar i cellens grundläggande metabolism och anses vara de som är minst benägna att utsättas för selektionstryck från omgivningen. Varje gen betraktas som ett separat locus. Variation i nukleotidsekvensen i varje gen betraktas som en distinkt allel (DNA-variant) och tilldelas ett unikt nummer. En bakteriestam eller typ identifieras som en så kallad "sekvenstyp" (Sequence Type, ST), vilken definieras av en specifik allelformel, som består av kombinationen av alleler från samtliga sju loci (Verma & Singh, 2020). ST-typning är viktigt för den epidemiologiska övervakningen av VRE och för att upptäcka spridning, kontrollera utbrott och få en nationell överblick av det epidemiologiska läget (Folkhälsomyndigheten, 2014). En variant av MLST är cgMLST (core genome Multilocus Sequence Typing) vilket istället analyserar sekvenser från ett stort antal (hundratals till tusentals) loci. Detta ger en mer högupplöst genetisk profil som är användbar för att studera bakteriers släktskap, epidemiologi och spridningsmönster (Maiden et al., 2013).

Ytterligare sätt att undersöka släktskap mellan olika isolat av VRE är helgenomsekvensering och Single Nucleotide Polymorphism-analys (SNP-analys). Helgenomsekvensering är sekvensering av hela bakteriens DNA och SNP-analys är en metod för att jämföra genetiskt material och hitta enskilda basförändringar (mutationer) i DNA-sekvensen. Vid jämförelse av olika VRE-isolat vid ett utbrott kan få SNPs tyda på gemensam smittkälla (Raven et al., 2017).

I litteraturen beskrivs även Clonal Complex (CC) vilket är en grupp av ST:s som initialt bedömdes genetiskt nära besläktade och utsprungna ur en klon. Dock har det i senare studier visats att undergrupper i CC har utvecklats oberoende av varandra även om de fortfarande kan vara besläktade. CC17 är en grupp VRE som är associerad med sjukhusrelaterade isolat och dessa har flera ytterligare resistensmekanismer och virulensfaktorer (Freitas et al., 2010; Top et al., 2008). Begreppet CC idag är inte lika frekvent använt då genetisk analys för att utforska släktskap alltmer har ersatts av MLST, cgMLST och helgenomsekvensering.

1.2.2 Smittspridning av VRE

Smittspridning av VRE sker via direkt eller indirekt kontaktsmitta. VRE koloniserar tarmen via fekal-oral smittväg. Riskfaktorer för att koloniserar eller infekteras med VRE är hög ålder, kvarliggande katetrar, föregående behandling med antibiotika samt komorbiditet så som hematologisk cancer eller njursvikt. Riskfaktorer för spridning av VRE innefattar diarré, fekal inkontinens och tidigare antibiotikabehandling

(Folkhälsomyndigheten, 2014). Bärarskap av VRE kan pågå under en lång tid, och för närvarande har vi i Sverige ingen rutin för avskrivning av bärarskapet (Smittskyddsläkarföreningen, 2023). VRE blev anmälningspliktigt i Sverige år 2000 och år 2004 även smittspårningspliktigt (Folkhälsomyndigheten, 2014).

VRE har en förmåga att överleva länge i sjukhusmiljö. VRE kan överleva längre på torra ytor och i olika temperaturer och är även motståndskraftigt vid städning och kan kvarstanna i miljön även efter grundlig städning. Durationen av överlevnad i sjukhusmiljö är ej helt klarlagd men veckor till år finns beskrivet. Transmission av VRE kan ske via direkt eller indirekt kontakt och därmed spridas via sjukvårdspersonals händer, via utrustning, kontaminerade kläder eller ytor (Tacconelli & Cataldo, 2008). Studier har visat att det är ökad risk för kolonisering av VRE om en patient vårdas i ett rum på sjukhuset där det tidigare vårdats en patient med VRE-bärarskap (Mareković et al., 2024).

Med ovanstående i åtanke är det förståeligt att VRE är en bakterie som kan orsaka smittspridning på en vårdenhet och att denna bland annat är associerad med sviktande basala hygien- och klädrutiner, undermålig städning och överbeläggningar (Folkhälsomyndigheten, 2018). Internationella interventioner vid utbrott pekar på flera framgångsfaktorer i samband med utbrott. Bland dessa ses förbättrade vårdhygieniska åtgärder, att vårda patienter med VRE-bärarskap på enkelrum, laboriemetoder som ger snabba och korrekta svar, begränsad användning av vissa typer antibiotika som leder till selektionstryck för VRE samt en välfungerande ledningsgrupp (Folkhälsomyndigheten, 2014). Utbrott av VRE kan ske lokalt, nationellt och till och med internationellt.

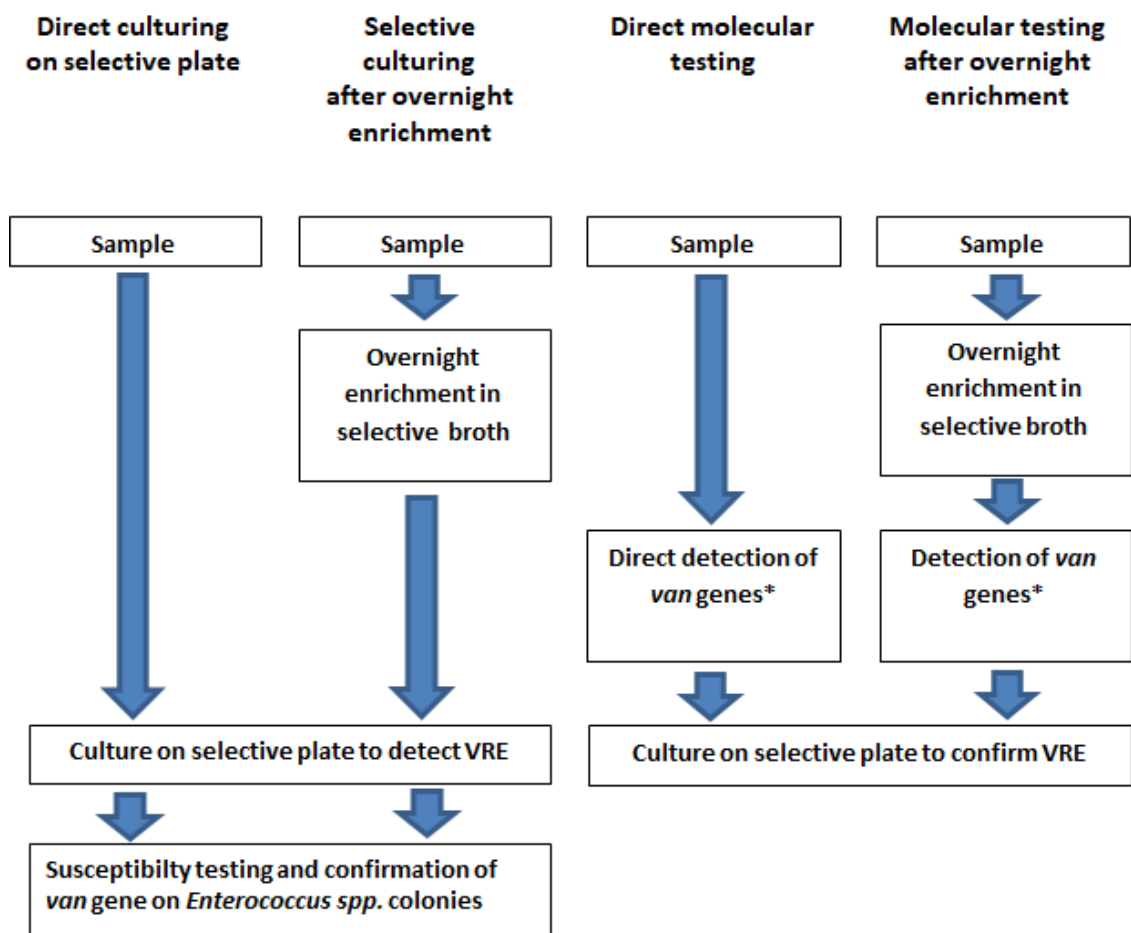
1.2.3 Screening av VRE

VRE kan hittas antingen vid diagnostik av en klinisk infektion eller vid screening för bärarskap. Screening är viktigt både av vårdhygieniska skäl men kan vara av värde även för den individuella patienten. Screening ska ske av de patienter som har hög risk att vara koloniserade, detta kan variera mellan olika länder, regioner, sjukhus och enheter på sjukhus. Vid utbrott bör screeningen utökas (Folkhälsomyndigheten, 2014).

1.2.4 Screening på mikrobiologiska laboratorier

Kolonisation av VRE sker först i kolon och därmed ska screening alltid ske från faeces (Folkhälsomyndigheten, 2014). Därtill kan screening även ske från andra lokaler med ökad risk för VRE-bärarskap så som sår eller katetrar.

Den mikrobiologiska screeningen kan vara odlingsbaserad eller baserad på molekylärbiologiska metoder. Ibland sker en kombination av dessa metoder. Anrikning i en buljong kan öka sensitiviteten. Dock ska molekylärbiologisk detektion av VRE alltid konfirmeras med odling (Nordicast, 2017). En schematisk översikt kring screeningstrategier presenteras i *Figur 1*.



Figur 1. Schematisk översikt av screening strategier för VRE. Bild lånad från Nordicast (2017).

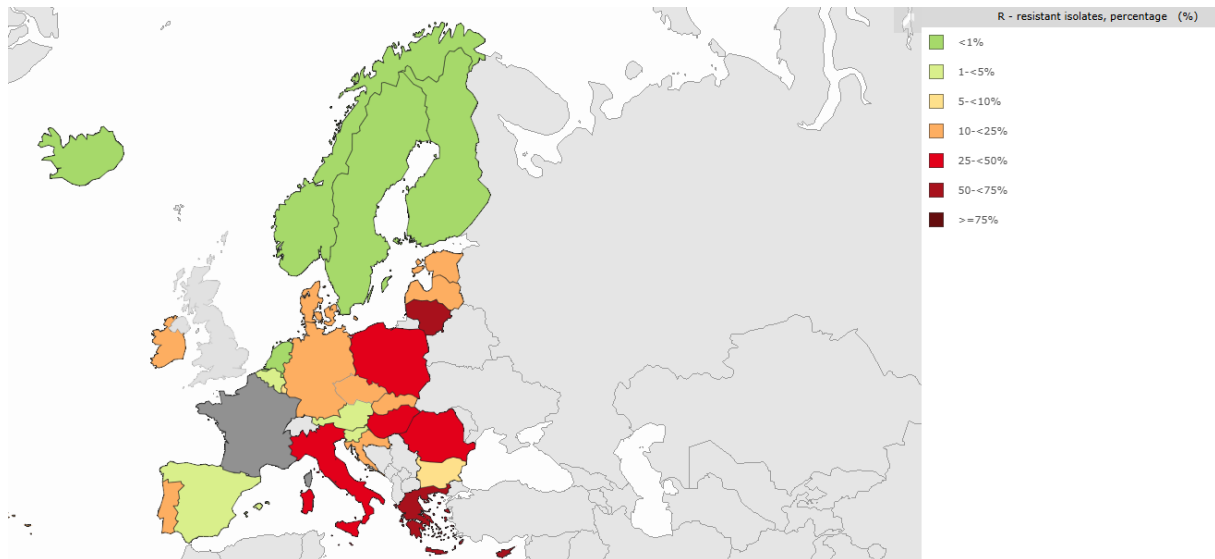
1.3 Aktuellt forskningsläge

1.3.1 VRE i Norden innan år 2000

Det första kända svenska nosokomiala utbrottet av VRE beskrevs av Torell et al. (1997), där VRE *vanA* upptäcktes hos fyra patienter som hade vårdats i Örebro. Alla fallen hittades inom loppet av 17 veckor. På 90-talet var sekvensering ännu ej använt i klinisk rutinverksamhet så VRE-isolaten analyserades med pulsfältsgelelektrofores och det bedömdes att alla fyra fallen var besläktade. I Finland beskrivs i mitten av 1990-talet ett VRE-utbrott i området kring Helsingfors (Suppola et al., 1999). Dock verkar utbrottet innehålla olika stammar av *E. faecium* innehållande *vanA* och *vanB*. Det bedömdes dock finnas ett epidemiologiskt samband mellan de funna stammarna. I Norge upptäcktes ett utbrott av ampicillinresistenta enterokocker på Haukelands universitetssjukhus i Bergen (Harthug et al., 2000) år 1995–1996. I det utbrottet sågs fyra isolat av VRE *E. faecium vanB*. Gelelektrofores utfördes och två av VRE-isolaten var identiska med utbrottsstammen och de andra två var nära genetiskt relaterade. Inga utbrott av VRE har rapporterats i Danmark eller på Island före år 2000.

1.3.2 VRE i världen

European Centre for Disease Prevention and Control (2025) presenterar resistensdata på årsbasis. År 2023 var andelen vancomycinresistenta *E. faecium* <1% i Norge, Sverige, Finland och Island. Andelen i Danmark var högre på 10,8% (Figur 2). Andelen vancomycinresistenta *E. faecalis* var <1% i samtliga nordiska länder. Det bör beaktas, när dessa data presenteras, att screening, diagnostik och rapportering skiljer sig åt länderna emellan vilket kan ge missvisade prevalens.



Figur 2. Karta över andel vancomycinresistenta *E. faecium* år 2023. Bild lånad från European Centre for Disease Prevention and Control (2025).

En global systematisk litteraturgenomgång med artiklar från Turkiet, Taiwan, Israel, Sydkorea, Indien, Saudiarabien, Kina, Kanada, USA, Brasilien, Mexiko, Sydafrika, Nigeria, Australien, Schweiz, Italien, Tyskland, Norge, Polen, Storbritannien, Sverige, Grekland, Spanien och Danmark av Eichel et al. (2023) visar på att incidensen av VRE sällan rapporteras och att när den gör det är den heterogent rapporterad. Mortaliteten vid bakteriemi vid VRE är förknippad med högre mortalitet än vid bakteriemi av vancomycinkänsliga enterokocker. Eichel påpekar också att standardiserad rapportering, information om kostnader och mikrobiologisk diagnostik ofta saknas i ursprungsartiklarna. VRE har även spridits över länder och över kontinenter. Mahony et al. (2018) beskriver en VRE *vanB* ST796 som sprider sig från ett sjukhus i Australien till flera andra australiensiska sjukhus och även till Nya Zeeland. På ett sjukhus i Australien orsakar den ett stort utbrott på en neonatalavdelning. ST796 orsakar även en spridning i Schweiz på tre sjukhus i Bern (Wassilew et al., 2018). Helgenomssekvensering påvisar ett starkt släktskap mellan utbrotten i Schweiz med tidigare spridning i Australien och Nya Zeeland. Werner et al. (2020) beskriver tre olika utbrott av VRE i Tyskland mellan 1990 och 2015. Det första utbrottet började 1990 och var en landsomfattande spridning av VRE *vanA* av typen ST117, och denna pågick till slutet av 1990-talet. Det andra utbrottet pågick i sydvästra Tyskland mellan 2004–2005 och orsakades också av en VRE *vanA* men

denna gång ST203. I början av 2010-talet kom tredje utbrottet som var VRE *vanB* med ST192, ST117 och ST80. ST796 som var vanlig i Schweiz och Österrike vid tidpunkten för studien fanns dock inte i Tyskland. Cimen et al. (2023) jämför prevalensen av VRE i Tyskland och Nederländerna mellan 1991–2022 genom en systematisk litteraturstudie. I Tyskland sågs en högre prevalens av VRE i kliniska isolat jämfört med i Nederländerna (över 20% jämfört med <1%), och trenden i Tyskland var ökande. Ett skifte från *vanA* till *vanB* sågs i båda länderna. Diskussion kring varför prevalensen skiljer sig åt i länderna berör förekomsten av olika sjukvårdssystem, infektionsförebyggande insatser och antibiotikaanvändning.

1.4 Folkhälsovetenskaplig relevans

World Health Organization (WHO) konstruerade 1986 en deklARATION, Ottawa Charter, för gemensamma folkhälsomål. Denna önskar ett skifte av hälso- och sjukvården att vara mer preventiv och med det främja hälsa, förebygga sjukdomar och ha ett gott utbyte med andra sektorer inom samhället (World Health Organization, 2009). Korrekta laboratoriemetoder med god sensitivitet och specificitet är av stor vikt för att ge korrekta resultat som ligger till grund för ytterligare kliniska eller vårdhygieniska åtgärder. Mikrobiella övervakningsprogram i Sverige är en del av den epidemiologiska övervakningen och de syftar till att möjliggöra övervakning, ge stöd vid utbrott, metodutveckling och kvalitetssäkring samt att utvärdera effekten av preventiva åtgärder, såsom vaccinationer. Att ha god epidemiologisk övervakning och gott smittskydds- och vårdhygieniskt arbete är grundstenarna i förebyggande av smittspridning av VRE (Folkhälsomyndigheten, 2025d). Rath et al. (2024) menar att traditionell epidemiologisk övervakning av vancomycinresistenta enterokocker riskerar att felklassificera nosokomial smittspridning och önskar att övervakningen är baserad på helgenomsekvensering och delande av den digitala data som helgenomsekvensering leder till. Med hjälp av helgenomsekvensering påvisas att flera antagna vårdrelaterade smittfall i stället utgör genetiskt skilda stammar, vilket tyder på smittspridning faktiskt inte har skett. Författarna betonar därför behovet av att integrera helgenomsekvensering övervakningen för att förbättra smittspårning och smittskyddsinsatser. WHO har med VRE på sin *WHO Bacterial Priority Pathogen List* (World Health Organization, 2024) vilket är en sammanställning av patogener som är viktiga för folkhälsan och där resurser ska prioriteras för att vägleda forskning, utveckling och strategier för att förebygga och kontrollera dessa patogener. Patogener klassificeras inom *critical group*, *high group* och *medium group* baserat på patogenens, case fatality rate, incidens, hälsobörda (definierat som YLD= years lived with disability), 10-års trend avseende resistensläget, smittsamhet, möjlighet att förebygga, möjlighet att behandla samt vilka kommande antibiotika som skulle kunna behandla patogenen. VRE är klassificerad inom *high group*. Den globala, nationella och lokala övervakningen av VRE är väsentlig för att kunna utforma effektiva strategier och infektionskontroll och därigenom främja folkhälsan.

1.5 Hållbar utveckling av människors hälsa och välbefinnande i det alltmer digitaliserade samhället

FN:s medlemsstater tog år 2015 fram en handlingsplan, Agenda 2030, för hållbar utveckling i samhället avseende ekonomi, miljö och social kontext (United Nations, 2015). Det tredje målet i Agenda 2030 är God hälsa och välbefinnande, och delmål 3.3 avhandlar bekämpandet av smittsamma sjukdomar. I målet finns det uppsatt att hepatit, aids och malaria ska vara utrotade till år 2030 men målet inkluderar även andra smittsamma sjukdomar dit VRE hör. Regeringskansliet (2025) beskriver att Sverige ska vara ledande i genomförande av agenda 2030. Mål 3.D i Agenda 2030 belyser även att kapaciteten för övervakningssystem, riskreducering och hantering av nationella och globala kriser ska stärkas. En god bild av det epidemiologiska läget av VRE, lokalt och globalt, kan endast ske med en god strukturerad övervakning, korrekta mikrobiologiska metoder och rapportering av informationen.

Lancetkommissionen (Kickbusch et al., 2021) beskriver digitalisering som en central möjliggörare för framtida hälsoövervakning genom användning av storskaliga datakällor, digital infrastruktur, artificiell intelligens och Realtidsanalys. Detta skulle innefatta integrering av laboratedata, genomisk information, miljödata och kliniska register i digitala övervakningssystem. Samtidigt betonar kommissionen vikten av styrning, dataskydd, transparens och rättvis tillgång, vilket är avgörande även för digital smittövervakning för att undvika missbruk, snedvridning och ojämlikhet. Korrekt övervakning leder också till att behandlade läkare, smittskyddsmyndigheterna och de vårdhygieniska enheterna får möjlighet att smittspåra och även förebygga vidare smittspridning.

VRE är, som tidigare nämnts, anmälningspliktigt och smittspårningspliktigt. Smittspårningen sker inom sjukvården och i de svenska riktlinjerna rekommenderas ingen smittspårning i samhället. Störst risk att smittas av VRE är inom sjukvården. I Sverige pågår en omställning av hälso- och sjukvården med utgångspunkt i primärvården. Denna omställning benämns ofta som "God och nära vård", eller "Nära vård" (Sveriges Kommuner och Regioner, 2025). Den nära vården handlar om ett förhållningssätt där fokus läggs på person och relation, att invånaren blir en aktiv medskapare, att samordningen ökar och att fokus ligger på proaktiva och hälsofrämjande insatser. Förflyttning av viss hälso- och sjukvård till invånarnas hem är en viktig del i omställningen till en nära vård (Socialstyrelsen, 2025). Flertalet av de nya digitala arbetssätten minskar invånarens behov att fysiskt besöka sjukhus eller annan vårdinrättning i lika hög grad som det annars skulle finnas behov av. Exempel på detta är egenmonitorering samt videobesök (Sveriges Kommuner och Regioner, 2025). En förflyttning till hemmet av den vård som är möjlig leder till minskad vistelse i sjukvårdsmiljö och därmed torde risken för smitta av VRE också minska.

I det tionde målet i Agenda 2030, minskad ojämlikhet, strävas efter att minska ojämlikheten inom och mellan länder. Tillgång till sjukvård, screeningprogram, mikrobiologisk diagnostik, rapportering av smittsamma agens och möjligheter till

preventiva åtgärder skiljer sig mellan länder världen över. De mer digitaliserade samhällena som har tillgång till ovanstående kan även förmedla information mellan olika instanser vilket leder till mer handlingskraftighet och därmed större möjligheter till att nå och bevara god hälsa.

Folkhälsomyndigheten (2025b) har flera nationella folkhälsomål med fokus på jämlik- och hälsofrämjande sjukvård. Utifrån dessa mål ska vården vara jämlik, ekonomiskt hållbar och av god kvalitet. En god överblick av det epidemiologiska läget för VRE bidrar till rätt möjligheter till smittspårning, behandling och förebyggande insatser vilket är essentiellt för en god folkhälsa både för den drabbade individen och även på en populationsnivå.

1.6 Teoretiskt ramverk

1.6.1 One Health

One Health, en strategi framtagen av WHO (World Health Organization, 2025), är ett integrerat och tvärvetenskapligt ramverk som utgår från att människors och djurs hälsa samt ekosystemet är beroende av varandra. Centralt inom One Health är förståelsen för att biologiska, ekologiska och sociala processer samverkar och påverkar hälsan. I en globaliserad värld, där klimatförändringar, urbanisering, intensivt jordbruk och ökade kontakter mellan människor och djur utgör One Health en struktur för att systematiskt analysera och hantera komplexa hälsorisker. One Health omfattar antibiotikaresistenta mikroorganismer, där VRE ingår. One Health menar att vi alla har ett gemensamt ansvar att förebygga spridning av resistenta bakterier inom och mellan sektorerna, identifiera risker för smittspridning tidigt och vidta snabba åtgärder samt dela kunskap och resurser för bättre resultat. För att genomföra One Health krävs strukturella reformer för att integrera områdena human-, djur- och miljöhälsa samt stödja multisektoriell kommunikation, samarbete, samordning och kapacitetsstärkning. Almedia-Santos et al. (2025) beskriver att förekomsten av VRE i miljön beror sannolikt på en komplex kombination av att antimikrobiella rester från jordbruk, läkemedelsindustri och avloppsvatten bidrar till selektion och spridning av resistens. Särskilt avloppsreningsverk fungerar som viktiga hotspots för utveckling och spridning av resistensgener (Nnadozie & Odume, 2019). Studier har visat att VRE förekommer i både behandlat och obehandlat avloppsvatten och i ytvatten i flera europeiska länder (Hricová et al., 2021; Geissler et al., 2024). Det har påvisats att sjukhusassocierade kloner av VRE (till exempel ST17, ST80 och ST78) sprids utanför vårdmiljöer, exempelvis via kommunala reningsverk. I England visade en studie att reningsprocesser inte förhindrar utsläpp av resistenta *E. faecium* till miljön (Gouliouris et al., 2019). Sammantaget visar den komplexa epidemiologin kring VRE att ett One Health-perspektiv är nödvändigt för att förstå och hantera spridningen mellan människor, djur och miljö (Almedia-Santos et al., 2025).

1.6.2 Molekylär epidemiologi

Ordet epidemiologi kommer från de grekiska orden *epi* ”bland”, *demos* ”folk” och *logos* ”studium”. Last (2001) definierade epidemiologi som ”läran om utbredning av och orsaker till hälsorelaterade tillstånd eller förhållanden i specifika populationer och tillämpningen av denna lära för att förebygga problem”. Bonita et al. (2006) beskriver att epidemiologi innefattar även främjande åtgärder för folkhälsan. Epidemiologin är sprungen från studier av smittsamma sjukdomar och har sedan lett till övervakning, prevention och behandlingsutveckling för smittsamma sjukdomar. Hälsöövervakning inom infektionsepidemiologin är en systematisk insamling och analys av smittsamma agens. Denna övervakning kan leda till igångsättning av varningssystem och akuta åtgärder för att hindra smitta, men även till mer planerade och strukturerade insatser för att förbättra folkhälsan. Två begrepp vilka är centrala inom epidemiologin är prevalens vilket är antalet befintliga fall vid en given tidpunkt, och incidens vilket är antalet nya fall under en given tidsperiod.

Molekylär epidemiologi är när molekylärbiologisk teknik, så som helgenomssekvensering eller MLST, används för att besvara epidemiologiska frågeställningar (Karolinska Institutets universitetsbibliotek, u.å.a). Detta möjliggör en mer detaljerad analys av smittämns genetiska variation, smittvägar och dynamik, och används i allt högre grad inom infektionsövervakning, smittspårning och folkhälsoarbete. Enligt Foxman och Riley (2001) utgör molekylär epidemiologi en syntes av två centrala perspektiv: det molekylära vilket är användningen av genetiska och biokemiska metoder för att identifiera och karakterisera smittämnen och det epidemiologiska vilket beskrivs ovan. När dessa perspektiv integreras uppstår ett analytiskt ramverk som kan användas för att kartlägga vem som smittas, var och av vilken genetisk variant av patogenen, samt hur detta förändras över tid. Det molekylärepidemiologiska läget kan därmed ses som en systematisk beskrivning av den aktuella smittsituationen baserat på genetiska och epidemiologiska indikatorer.

Tillämpning av molekylärbiologiska metoder inom epidemiologin ger en epidemiologisk typning, vilket är ett slags genetiskt fingeravtryck, av patogenen. Epidemiologisk typning är viktigt för att upptäcka laboratoriekorskontaminering, kartlägga smittvägar för patogener och stödja utbrottsutredningar. För organismer med tillräckligt hög genomförändringstakt kan den höga upplösningen göra det möjligt att återskapa smittvägar mellan vårdcentraler, sjukhusavdelningar eller till och med mellan patienter på samma avdelning. Detta skulle kunna ge ett verktyg för att övervaka utbrott i realtid och identifiera dagliga möjligheter till infektionskontroll (Köser et al., 2012).

1.7 Problemformulering

I Sverige ingår VRE i det nationella mikrobiella övervakningsprogrammet för att ha kontroll på den epidemiologiska bilden i Sverige. Detta är en viktig del i Sveriges smittskydds- och vårdhygieniska arbete. En välfungerande epidemiologisk övervakning är grundstenen i att förstå smittspridning och effekt av insatta åtgärder.

Samarbete mellan Folkhälsomyndigheten och motsvarande myndigheter i övriga europeiska länder inträffar, men ingen automatisk jämförelse eller rapportering sker (Fröding, 2025). Trots den ökande förekomsten av VRE saknas det i dagsläget studier från Sverige som ger en samlad och heltäckande bild av det molekylärepidemiologiska läget. Befintliga studier är i huvudsak inriktade på enskilda utbrott, begränsade geografiska områden eller kortare tidsperioder, vilket försvårar en övergripande förståelse av cirkulerande sekvenstyper och deras spridningsdynamik. Vidare finns det, såvitt känt, inga nordiska studier som systematiskt har haft som utgångspunkt att undersöka om molekylära typningsdata kan påvisa spridning av VRE mellan länderna. Avsaknaden av ett sådant regionalt perspektiv begränsar möjligheterna att identifiera gränsöverskridande spridningsmönster och att utvärdera behovet av samordnade preventiva åtgärder inom Norden.

Denna studie ämnar ge en ökad förståelse för den molekylärepidemiologiska bilden av VRE i de nordiska länderna. Mot bakgrund av den begränsade och fragmenterade kunskapen om den molekylärepidemiologiska situationen för VRE i Norden finns ett behov av en sammanhållen analys som belyser det aktuella läget, identifierar spridningsmönster och kartlägger cirkulerande sekvenstyper. En sådan studie skulle kunna ge en fördjupad förståelse av både nationell och potentiellt gränsöverskridande spridning av VRE. Ur ett One Health-perspektiv är detta av särskild relevans, eftersom VRE och annan antibiotikaresistens kan förekomma och spridas mellan människor, djur och miljö, exempelvis via livsmedelskedjan, djurhållning, avloppsvatten och hälso- och sjukvårdens avfall. Genom att integrera molekylära typningsdata i ett bredare epidemiologiskt sammanhang kan studien bidra till att identifiera kritiska punkter där preventiva insatser kan sättas in, exempelvis inom hälso- och sjukvård, smittskydd och övervakningssystem. Detta kan i längden skapa förutsättningar för mer träffsäkra och samordnade preventiva insatser inom hälso- och sjukvård, veterinärmedicin och miljöövervakning, vilket är centralt för att begränsa spridningen av VRE och stärka folkhälsan ur ett One Health-perspektiv.

2 SYFTE

Syftet var att göra en deskriptiv analys över det molekylärepidemiologiska läget av vancomycinresistenta enterokocker i de nordiska länderna och hur läget har utvecklats de senaste 25 åren. Detta med fokus på att identifiera eventuella spridningsmönster över tid inom och mellan länder. Genom ett regionalt och jämförande perspektiv syftar arbetet till att bidra till en mer sammanhållen förståelse av vancomycinresistenta enterokockers molekylärepidemiologi och att definiera behovet av samordnade övervaknings- och preventiva åtgärder. Resultaten kan bidra till en ökad kunskap som kan vara av relevans för framtida smittskyddsarbete och övervakning av antibiotikaresistens för en förbättrad folkhälsa.

3 METOD

Examensarbetet har genomförts som en strukturerad litteraturstudie med inslag av den metodologi som används vid systematiska översikter. En systematisk översikt är en litteraturöversikt som sammanställer all tillgänglig forskning inom ett område och arbetet följer en noggrann metodologi. Då detta inte kunde innefattas i den tidsram som examensarbetet hade till förfogande har en strukturerad sökning och datainsamling genomförts. En forskningsfråga formulerades för att fastställa omfattningen av översikten, hjälpa till att identifiera huvudbegrepp och vara vägledande vid urval av artiklar (Karolinska Institutet, u.å.). PRISMA's checklista (Page et al., 2021) för rapportering vid litteraturöversikter användes för att transparent visa hur översikten har tagits fram men även för att säkerställa god vetenskaplig kvalitet. Litteraturstudien hade en induktiv ansats, utan en förutfattad hypotes, med mål att besvara syftet (Ahrne & Svensson, 2022).

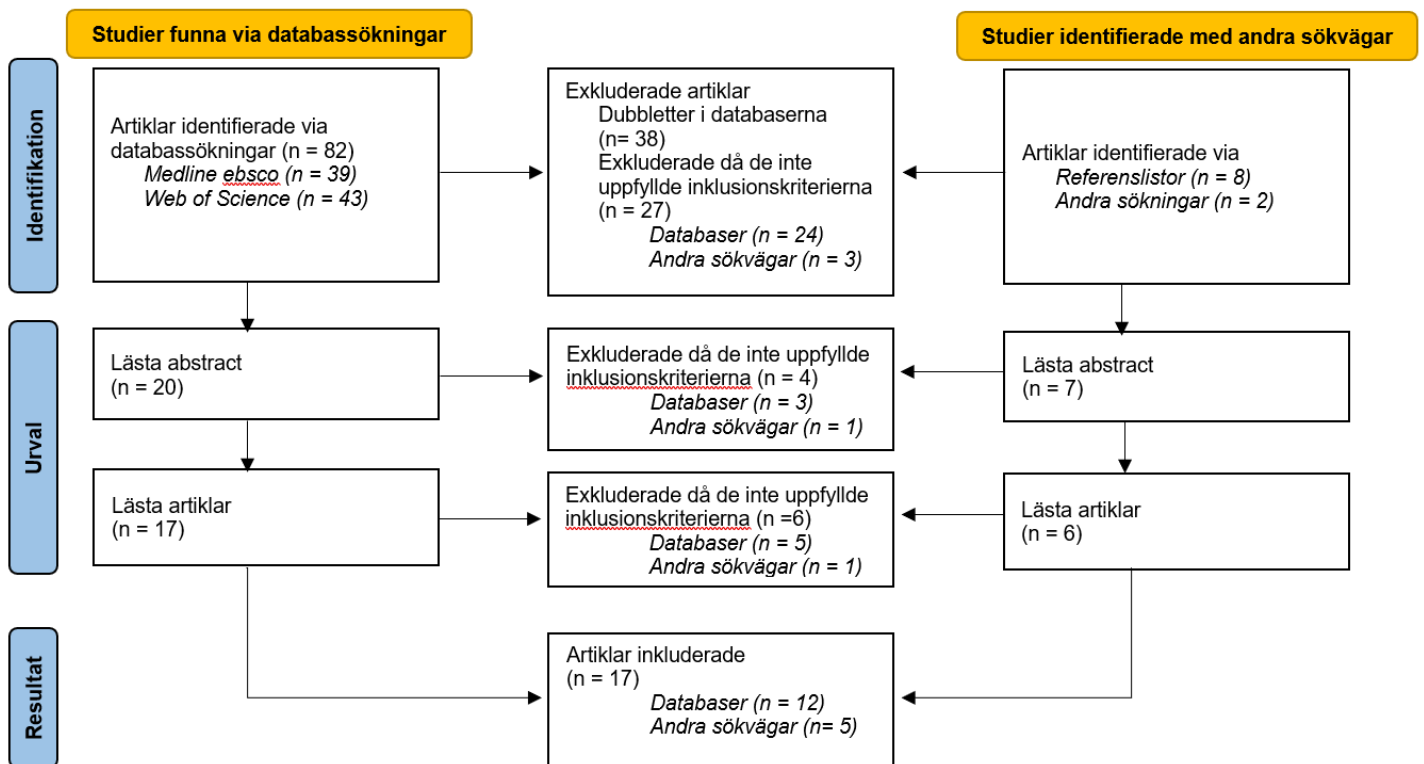
3.1 Urval

Originalartiklar publicerade gällande VRE med information om molekylärbiologisk epidemiologi i de nordiska länderna mellan år 2000–2025. I Sverige blev VRE anmälningspliktigt 2000 varför artiklar före 2000 exkluderades. För inkludering krävdes att studierna beskrev någon form av epidemiologisk typning. Endast peer-reviewgranskade artiklar inkluderades. Artiklar med fall från djurvärlden eller miljön, reviewartiklar samt artiklar före år 2000 exkluderades. Artiklar som beskrev epidemiologin i form av incidens och/eller prevalens men saknade någon form av epidemiologisk typning exkluderades. Artiklar som endast beskrev genomet för ett isolat utan epidemiologisk koppling exkluderades.

3.2 Datainsamling

Strukturerad litteratursökning med sökning i Medline Ebsco samt Web of Science skedde mellan 250923–251019. Medline Ebsco valdes utifrån att denna innehåller originalartiklar kopplade till medicin, epidemiologi och närliggande ämnesområden. Web of Science valdes då denna databas är ämnesövergripande. Utifrån syftet formulerades huvudbegrepp, vilka var "VRE", "molekylär epidemiologi" och "Norden". Synonymer identifierades med hjälp av MeSH (Karolinska Institutets universitetsbibliotek (u.å.b)). Initialt gjordes testsökningar i både bred och smal sökning för att orientera kring andelen relevanta träffar. Sökningen i databaserna utfördes med hjälp av sökblock och söksträngar, där varje sökblock motsvarade ett huvudbegrepp. Sökblocken kombinerade med booleska operatorer så som AND och OR. Trunkering med * skedde för att bredda termerna och inkludera varianter av huvudbegreppen. Snävare termer, men fler varianter av huvudbegreppen, användes för att precisera innehållet i sökningen. Söksträngen som slutligen användes var *AB (vre OR vancomycin resistant enterococc*) AND AB (sequenc* OR pulsed-field gel*

electrophoresis OR typing) AND AB (sweden OR denmark OR norway OR finland OR iceland OR nordic OR scandinavi)*. Filter i Medline Ebsco var peer-review och tidsintervall 2000-01-01 till 2025-10-19, i Web of Science användes motsvarande filter men där med benämningen "Article" och år 2000–2025. Identiska sökningar genomfördes i båda databaserna. Alla titlar lästes och samtliga artiklar som kom fram i sökningen inkluderades för läsning av abstract så vida de uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna. Efter genomläsning av abstract valdes artiklar ut för läsning av hela artikel. När hela artiklar hade lästs valdes vilka artiklar som skulle ingå i analysen. Samtliga artiklars referenslistor granskades i en sekundärsökning, eller så kallad snöbollssökning (Karolinska Institutet, u.å.). Flödesschema enligt PRISMA (Page et al., 2021) presenteras i *figur 3*, detta visar antalet identifierade, inkluderade och exkluderade artiklar samt redovisar skälen till exkluderingarna. I flödesschemat ses två artiklar som identifierats via andra sökning, dessa två identifierades med samma termer som i ovanstående söksträng men med sökning i titel i stället för abstract. Alla inkluderade artiklar kvalitetsgranskades med CASP (Critical Appraisal Skills Programme, 2025) checklista för deskriptiva/tvårsnittsstudier.



Figur 3 Flödesschema enligt PRISMA

3.3 Analys

Data från de inkluderade artiklarna analyserades med narrativ analys. Narrativ analys används när sammanvägning av resultat ska göras och materialet inte lämpar sig för en metaanalys (Folkhälsomyndigheten, 2017).

Den narrativa analysen skedde strukturerat med stöd av "Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews" (Popay et al., 2006). Syntesen delades upp i fyra olika steg där det i första steget normalt ska utveckla en förändringsteori, detta är applicerbart om effekter av en intervention eller påverkansfaktorer på en implementering ska utvärderas. I denna syntes har syftet använts som teori och formuleringen av syftet var det första steget i syntesen. I det andra steget sammanställdes och strukturerades fynd från artiklar i tabellform och fritext. I det tredje steget utforskades och analyserades likheter och skillnader i fynd från artiklarna. Detta kan genomföras på flertalet olika sätt, i detta arbete användes subgruppsanalys och flera idénätverk som ett verktyg för att strukturera och visualisera. I det fjärde och sista steget i analyserades trovärdigheten och robustheten av syntesens resultat. Detta gjordes genom kritisk reflektion av syntesprocessen och det inkluderade reflektion kring val av syntesmetod, kvalitet, validitet och generaliserbarhet i artiklarna, antaganden författaren har gjort, diskrepanser mellan resultat, pågående studier i området samt om resultatet kan appliceras i en bredare kontext. Tillvägagångsstället har varit systematisk och transparent. Sammanvägning av resultaten har gjorts i beskrivande form (Folkhälsomyndigheten, 2017).

3.4 Författarens förförståelse

Författaren är ST-läkare inom Klinisk mikrobiologi med anställning inom Unilabs, Sverige. Författaren är även specialistläkare inom infektionssjukdomar och har tidigare tjänstgjort på infektionskliniker inom Region Östergötland och Västra Götalandsregionen.

3.5 Etiska överväganden

Arbetet har utförts med god forskningssed (Vetenskapsrådet, 2024) i beaktande. Arbetet är tillförlitligt vilket visas i val av studiedesign och metod. Analysen har genomförts på ett objektivt och ärligt sätt med respekt för de artiklar som inkluderas, och exkluderas, i studien.

Att ha en god översyn av det epidemiologiska läget är relevant för samhället för att kunna förhindra smittspridning, men även ge korrekt behandling vid kliniska infektioner varför innehållet i denna studie är försvarbart etiskt.

Vedertagna checklistor och analysverktyg har använts för att minimera författarens påverkan på arbetet (Popay et al., 2006).

4 RESULTAT

Sammanställningen av de inkluderade artiklarna presenteras i tabellform i *Bilaga 1*. Resultaten från analysen presenteras initialt land för land, därefter presenteras en sammanställning med likheter och skillnader i de nordiska länderna och vissa vanligt förekommande sekvenstyper beskrivs mer i detalj. Stöd för denna sammanställning finns i *Bilaga 2* ”Tidslinje mellan år 2000–2025”.

4.1 Sverige

Ett utbrott av VRE i Region Örebro sågs 2002–2003. Utbrottet bestod av *E. faecium van B* och i en studie av Bjørkeng et al. (2011) typades 17 av dessa isolat med MLST. Den dominerande sekvenstypen var ST125 som stod för 42% av isolaten som analyserades. Även ST17, ST18 och ST262 förekom och alla ST var inom CC17-gruppen. Söderblom et al. (2010) och Sivertsen et al. (2014) beskriver ett utbrott av *E. faecium vanB* i Region Stockholm, Västmanland och Halland. Söderblom et al. (2010) genomförde typning av isolaten med PFGE och bedömde att isolaten var besläktade. Sivertsen et al. (2014) typade isolaten med MLST och påvisade att alla isolat var ST192 förutom ett som var ST78 och två som var ST17. En studie som jämförde typningsmetoder genomfördes i Uppsala av Lytsy et al. (2017). Lytsy analyserade både *E. faecium vanB* och *E. faecium vanA* och visade att *E. faecium vanB* var mer prevalent än *E. faecium vanA* (82% respektive 18%). MLST utfördes och ST192 utgjorde 50% av isolaten, övriga var fördelade över flera olika sekvenstyper. I Halland typades ett isolat av en *E. faecium vanA*, VVE, med cgMLST hos en levertransplanterad patient. Denna påvisade ST203-CT20 och helgenomsekvensering visade att isolatet var orelaterad till andra globala VVE inklusive den VVE ST203-CT465 som tidigare setts i Norge (Wagner et al., 2020). Fang et al. (2021) typade alla ST80 i Region Stockholm med cgMLST efter att det noterats att en ökning av VRE skett.

4.1.1 Sammanfattning: Sverige

Under perioden 2002–2021 har ett par utbrott av VRE *E. faecium* rapporterats i Sverige. Det första större utbrottet sågs i Örebro och bestod främst av ST125. I efterföljande utbrott i Stockholm, Västmanland och Halland dominerade sekvenstypen ST192. I Uppsala påvisades att *vanB* var den vanligaste resistensgenen, med ST192 som den mest frekventa sekvenstypen. Enstaka *vanA*-isolat har också identifierats, bland annat en unik ST203-variant i Halland. Under senare år har dessutom en ökning av ST80 observerats i Region Stockholm. Det finns få studier som beskriver det molekylärepidemiologiska läget av VRE i Sverige.

4.2 Norge

I Trondheim sågs ett utbrott 2012–2013 av *E. faecium vanA*, VVE. Typning med

PFGE visade en tydligt dominerande klon (Sivertsen et al. 2016). I Østfold var det ett utbrott av *E. faecium vanA* mellan 2012–2014. PFGE visade på två olika kluster som utgjorde utbrottet (Rangberg et al., 2019). Al Rubaye et al. (2023) typade VRE *vanA* och *vanB* från hela Norge 2012–2015. 55% av isolaten var ST192 och av dem var ST192-CT3/CT26 vanligast. I övrigt utgjorde ST117 15 %, ST203 14 %, ST80 7 % och ST17 3 %. Mindre vanliga sekvenstyper utgjorde 6 %.

4.2.1 Sammanfattning: Norge

I Norge rapporterades ett fåtal utbrott av VRE *E. faecium* under 2010-talet. I Trondheim sågs 2012–2013 ett utbrott av *vanA* med en dominerande klon, och i Østfold 2012–2014 identifierades två separata kluster av *vanA*. En nationell kartläggning 2012–2015 visade att ST192 var den vanligaste sekvenstypen, följt av ST117, ST203, ST80 och ST17. Det finns få studier som beskriver det molekylärepidemiologiska läget av VRE i Norge.

4.3 Danmark

VRE *E. faecium vanA* som samlades in 2012–2013 via nationell insamling typades av Pinholt et al. (2015). ST80 och ST117 utgjorde 36% vardera av de insamlade isolaten. Pinholt et al. (2017) typade även *E. faecium vanA* i Köpenhamnsregionen mellan 2012–2014 och visade då att 54% var ST80 och 25% ST 117. Liknande resultat visade samma författare då *E. faecium vanA* i Köpenhamnsregionen mellan 2012–2015 typades och även då sågs det att ST80 var den dominerande sekvenstypen på 49% följt av ST117 (23%) och ST203 (11%) (Pinholt et al., 2019). År 2015 gjordes MLST av både *vanA*- och *vanB*-isolat från hela Danmark (dock var 89% av isolaten insamlade i Köpenhamnsregionen och endast ett isolat var *vanB*). Hammerum et al. (2017) visade i den studien att 51% var ST203, 33% var ST80 och 10% var ST117. ST203 var nu mer prevalent än den tidigare dominerande ST80. Under år 2014–2017 gjorde Hansen et al. (2021) cgMLST av VRE i Odense, där sågs att ST80 fortsatt var dominerade på 68% följt av ST203 13% och ST117 11%. Hammerum et al. (2019) undersökte sedan alla VRE i den nationella insamlingen i Danmark mellan 2015–2019. *E. faecium vanA* var mest prevalent och typning med cgMLST visade att 65% var ST203, 22% ST80, 9% var ST1421. Totalt sågs 29 olika ST-typer. År 2017 tillhörde 3 % av *E. faecium*-isolaten den VVE-klon som benämns ST1421-CT1134 men år 2018 hade det ökat till 34 % mest och under det första kvartalet 2019 var ST1421-CT1134 den prevalenta typen på 44%. Dessutom spreds ST1421-CT1134 *E. faecium vanA* till Färöarna under 2018 och 2019. Under samma tidsperiod, dvs. 2015–2019, noterades det att *vanB* blev allt mer prevalent. Pinholt et al. (2021) typade då alla *E. faecium vanB* i Köpenhamnsregionen med cgMLST och visade att av dessa var 74% ST117, 36% ST80. Knudsen et al. (2025) typade alla VRE från Själland och Köpenhamnsregionen mellan 2020–2022. 81% var *vanB* och 19% *vanA*. cgMLST visade att den dominerande sekvenstypen hos *vanB* var ST80-CT2406 och hos *vanA* var det ST1421-CT1134. ST1421-CT1134 var den VVE som ökade snabbt under 2017–2019 (Hammerum et al., 2019).

4.3.1 Sammanfattning: Danmark

Mellan 2012 och 2022 har den genetiska fördelningen av VRE *E. faecium* i Danmark förändrats. I början dominerade *E. faecium vanA* i sekvenstyperna ST80 och ST117, men omkring 2015 tog ST203 över som den vanligaste typen. Under de följande åren ökade även förekomsten av ST1421, som runt 2019 blev den dominerande klonen och spreds vidare till Färöarna. Samtidigt ökade andelen *vanB*-bärande isolat, där ST80 och ST117 var de vanligaste sekvenstyperna.

4.4 Finland och Island

Inga artiklar som beskrev det molekylärepidemiologiska läget i Finland eller på Island inkluderades.

4.5 Likheter och skillnader i Norden

Det som kan noteras är att under tidigt 2000-tal är det få isolat av VRE som rapporteras och att detta ökar med åren. Fler isolat och stöörre studier volymmässigt gjordes senare delen av den tidsperiod som studerades. Isolatens typades initialt med PFGE. Senare blev prevalensen högre och framför allt Danmark börjar typa med MLST, cgMLST och helgenomsekvensering. Gemensamt för de nordiska länderna är att VRE *E. faecium* under 2000–2025 har uppvisat en successiv förändring i dominans mellan olika sekvenstyper. De vanligaste sekvenstyperna har varit ST80, ST117, ST192, ST203 i alla tre länderna. I Sverige och Norge har utbrott historiskt präglats av en relativt begränsad uppsättning sekvenstyper, där Sverige dominerats av *vanB*-isolat, främst ST192, och Norge av *vanA*-isolat med ST192. I denna studie framkommer ingen tydlig förändring ST80 har setts tidigt i Danmark då som *vanA*-typ och senare även i Sverige och Danmark som *vanB*-typ. ST203 har framför allt dominerat i Danmark men har även identifierats i Sverige, medan ST1421 representerar en nyare, snabbt växande klon av VRE i Danmark. Danmark uppvisar däremot en mer dynamisk utveckling, där tidigare dominerande sekvenstyper såsom ST80 och ST117 gradvis ersatts av nya kloner, främst ST203 och senare ST1421, vilka inte bara ökade snabbt i prevalens utan också spreds geografiskt utanför regionen där den först identifierades. Denna förändring indikerar en högre grad av genetisk variation och snabb klonal expansion i Danmark jämfört med Sverige och Norge, samt ett större inslag av både *vanA*- och *vanB*-isolat med förändrade proportioner över tid. Fler omfattande studier med fler isolat och ett mer oselektivt urval, dvs. alla isolat i en region under en tidsperiod, är publicerade från Danmark. I Sverige och Norge har utbrott beskrivits och analyserats men inga studier där prevalensen över hela landet är inkluderade i denna analys. Sammantaget tyder dessa data på att spridningen av VRE i Norden ofta sker genom etablering av dominerande kloner, men att graden av klonal dynamik och förändring över tid varierar mellan länderna, med Danmark som ett mer tydligt exempel på snabb klonal utveckling och expansion.

4.5.1 ST80

ST80 förekommer som mest prevalent i Danmark mellan från år 2012 till någonstans runt 2015, detta är en *E. faecium vanA*. Sedan ses ST203 dominera under ett par år men år 2020–2022 är åter ST80 den med prevalenta sekvenstypen, men nu i form av *E. faecium vanB*. Under den tiden där *E. faecium vanB* ST80 är den dominerande sekvenstypen ses även *E. faecium vanA* cirkulera men då i form av den VVE-klon som är ST1421-CT1134. ST80 *E. faecium vanB* och *vanA* rapporteras även från Sverige av Fang et al. (2021) och vid samma år ST80 den mest prevalenta *E. faecium vanB* på Själland och i Köpenhamnsregionen. För att närmare utforska släktskapet mellan dessa ST80 skulle helgenomsekvenseringen av isolaten behöva jämföras.

4.5.2 ST203

ST203-CT859 sågs första gången i Danmark år 2014 och spreds mycket snabbt och var den mest förekommande typen av *E. faecium vanA* 2015–2017, men minskade under 2018. En ST203 rapporterades i en fallrapport från Halland år 2020. Detta var bara ett isolat av en VVE men med cgMLST sågs att denna tillhörde ST203-CT20 och var obesläktad med ST203 som setts i Danmark. Enligt Wagner et al. (2020) har en ST203-CT465 VVE cirkulerat i Norge. Även denna skiljde sig åt från de sekvenstyper av ST203 som rapporterats i Sverige och Danmark. Sivertsen et al. (2016) beskriver *E. faecium vanA*, VVE, som orsakat ett utbrott i Trondheim. I den studien är PFGE genomfört men ej MLST, varför slutsatser i detta arbete inte kan dras om detta är den ST203 som fanns i Norge 2012–2013.

5 DISKUSSION

5.1 Resultatdiskussion

De flesta invasiva VRE *E. faecium* i världen tillhör Clonal Complex 17, 18 och 78. Det har under det senaste decenniet skett ett tydligt skifte där Clonal Complex 78 i ökande grad ersätter Clonal Complex 17 och 18 i flera länder. Inom Clonal Complex 78 är sekvenstyperna ST78, ST80, ST117, ST192 och ST203 dominerande i sjukhusmiljöer världen över och har kopplats till många utbrott (Almeida-Santos et al., 2025). Det är även dessa sekvenstyper som är de mest prevalenta i denna litteraturöversikt. ST117-CT24 som orsakade utbrott i Danmark (Hammerum et al. 2017) har även orsakat utbrott i Nederländerna (Lisotto et al., 2021), Tyskland (Werner et al., 2020) och Österrike (Kerschner et al., 2019). Vid utbrottet i Österrike sågs även att stammen var resistens mot ett av de sista behandlingsalternativen, linezolid, vilket är dystert ur ett framtidsperspektiv.

ST1421 som har rapporterats i Danmark (Hammerum et al., 2019; Hansen et al., 2018) har även orsakat ett utbrott över flera regioner i Japan (Saito et al., 2022), setts i Sydkorea där den var svår att tyda med MLST (Kim et al., 2020) samt spridits i Australien (O'Toole et al., 2023). Den australiensiska ST1421 är besläktad med den danska ST1421 rapporterad av Hansen et al. (2018). År 2019 rapporterades även fyra isolat av VVE ST1421 i Sverige (Folkhälsomyndigheten, 2019) vilket kan tyda på att en spridning har skett mellan Danmark och Sverige. Denna förekomst av ST1421 i Sverige är dock inget som ses i resultaten av denna studie vilket talar för att ingående sekvenstyper i inkluderade studier ej ger en helhetsbild av det epidemiologiska läget i Sverige.

ST203 som har rapporterats i Danmark (Hansen et al., 2021), Sverige (Wagner et al., 2020) och Norge (Al Rubaye et al., 2023) har varit en epidemisk klon på sjukhus i Australien (Hughes et al., 2019), i Kina (Zheng et al., 2007) och i Tyskland (Klare et al., 2005). I studien från Wagner et al. (2020) fastslogs det att den ST203 som analyserades inte var besläktad med övriga globala kända ST203. Hur släktskapen ser ut närmare för de övriga ST203 är ej helt klarlagt. Tidsmässigt är det lång tid mellan rapporterna från Tyskland och Kina men det vore intressant att göra en djupare epidemiologisk typning, med cgMLST eller helgenomssekvensering, för att närmare utforska släktskapen.

I en tysk studie av Eisenberger et al. (2020) beskrivs att ST117, ST80 och ST78 är de mest prevalenta sekvenstyperna i Tyskland. Sekvensering av 99 isolat från nosokomiala utbrott på åtta olika sjukhus utfördes och flesta isolaten i denna studie (76 %) tillhörde tre större klonala grupper och de förekom på minst tre sjukhus: ST80-CT1065 *vanB*, ST117-CT71 *vanB* och ST78-CT894 *vanA*. ST117-CT71 sågs sedan i Danmark och beskrevs förekomma i låg prevalens i Köpenhamnsregionen (Pinholt et al. 2021) vilket skulle kunna antyda att spridning av ST117-CT71 skett över landsgränsen mellan Tyskland och Danmark. I Danmark är DANMAP ett danskt

program för övervakning av antimikrobiell användning och resistens hos bakterier från livsmedelsproducerande djur, livsmedel och människor. DANMAP är ett samarbete mellan Statens Serum Institut (SSI) och Danmarks Tekniske Universitet (DTU). Sedan 2005 har frivillig insamling av VRE-isolat funnits i Danmark och sedan 2015 har helgenomsekvensering av isolaten skett. Data från DANMAP är samstämmiga med resultaten i detta arbete och visar på att *E. faecium vanA* dominerar fram till år 2020 där ett skifte sker och *E. faecium vanB* börjar istället dominera. Information om de mest prevalenta sekvenstyperna för varje år finns också mellan 2016–2024. Från 2016 och 2017 dominerar ST203-CT859. Under 2018 ses nästan lika som andel ST203-CT859 (32%) och ST1421-CT1134 (33%). År 2019 är ST1421-CT1134 mest prevalent, men år 2020 ökar ST80-CT2406 och består då av 35% av isolaten och ST1421-CT1134 av 38,6%. År 2020 till 2021 dominerar ST80-CT2406 (DANMAP, 2024). Precis som i Danmark visar flera studier från Tyskland och Nederländerna på ett liknande skifte från *vanA* till *vanB* som dominerande *van*-typ (Cimen et al., 2023).

Resultaten avseende Sverige beskriver ett par utbrott med sekvenstyperna ST125, ST192 och ST80. Enligt Folkhälsomyndigheten var *E. faecium vanA* ST80 den mest prevalenta sekvenstypen under 2024 i Sverige följt av *E. faecium vanA* ST117. VRE hade en total incidens på 3,7 fall per 100 000 invånare vilket är en ökning med 50 procent jämfört med 2023. 3,7 fall per 100 000 invånare. ST80 har varit den mest prevalenta sekvenstypen i Sverige sedan minst 2017 vilket är det första året som Folkhälsomyndigheten presenterar sekvenstyp i sin årssammanställning (Folkhälsomyndigheten, 2025e). Även i Norge är VRE anmälningspliktigt (Folkehelseinsittet, 2025). I Norge sågs innan 2010 färre än 10 fall av VRE per år. Sedan 2010 har Norge haft flera större utbrott av VRE på sjukhus, med toppar under 2011 och 2017. År 2020 skedde en kraftig minskning av rapporterade fall (Folkehelseinsittet, 2021). Ingen data på sekvenstyper presenteras av Folkehelseinsittet.

Inga artiklar från Island eller Finland inkluderades i analysen vilket gör att det inte går att beskriva det molekylärepidemiologiska läget i Norden i sin helhet. Institutet för hälsa och välfärd (THL - Terveyden ja hyvinvoinnin laitos) uppger att VRE är anmälningspliktigt. THL i Finland visar på att det har funnits två toppar av VRE-incidens år 2010–2012 samt 2018–2019. Under 2024 rapporterades 24 fall av VRE vilket är färre än de två föregående åren. *E. faecium vanA* ST80-CT1470 som orsakade kluster i Helsingfors och Norra Savolax välfärdsområde år 2022–2023, påträffades inte längre 2024. Under år 2024 utfördes helgenomsekvensering på alla stammar (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2025). På Island är VRE också anmälningspliktigt. Den statistik som presenteras av Islands regering visar att VRE-incidensen varierat mellan 0,3–11,8 fall per 100 000 invånare mellan 2011–2019. Den högsta incidensen sågs år 2015 (11,8) och sedan år 2019 (6,1). Tyvärr presenteras ingen senaste statistik eller information om typning (Digital Iceland, 2025). Avsaknad av publicerade artiklar inom området betyder inte avsaknad av VRE förekomst i dessa länder.

5.1.1 Typningsmetoder

Olika typningsmetoder har använts i de inkluderade artiklarna vilket gör det svårt att jämföra resultat. Olika typningsmetoder har olika upplösningsgrad. Med upplösningsgrad avses den molekylära typningsmetodens förmåga att skilja mellan genetiskt närbesläktade isolat. Metoder med lägre upplösningsgrad, såsom MLST, kan gruppera epidemiologiskt orelaterade isolat, medan metoder med högre upplösningsgrad, såsom helgenomsekvensering, möjliggör en mer detaljerad analys av smittspridning. Metoder med lägre upplösningsgrad kan överskatta klonal spridning genom att gruppera epidemiologiskt orelaterade isolat, medan metoder med högre upplösningsgrad kan identifiera subtila skillnader som inte varit synliga i äldre studier. Detta kan leda till motstridiga resultat som försvårar en sammanhållen tolkning av smittläget. I denna studie har resultat från MLST och cgMLST varit enklast att jämföra då dessa har en gemensam nomenklatur och kan jämföras mellan artiklar. Resultat från PFGE är svårt att jämföra endast på bilder från elektroforesen. Sekvensering ger en detaljerad jämförelse inom studien men utanför den aktuella studien kan inte sekvensen ses och jämförelser kan inte göras. Detta kan ha inneburit att artiklar där resultat av MLST och cgMLST presenteras getts en stor tyngd i syntesen vilket kan ha påverkats dess resultat. En svaghet med denna litteraturstudie är att inkluderade studier baserades på molekylära typningsmetoder med varierande upplösningsgrad, vilket begränsar jämförbarheten mellan resultaten och kan ha påverkat tolkningen av klonal spridning och epidemiologiska samband. Studier med olika typningsmetoder använder ofta skilda kriterier för vad som definieras som en klon, ett utbrott eller genetisk närhet. Detta kan leda till inkonsekvent rapportering och försvåra syntesen av resultaten i en litteraturstudie. Eftersom äldre studier ofta baseras på metoder med lägre upplösningsgrad och nyare studier på mer avancerade tekniker, riskerar observerade förändringar över tid att spegla metodutveckling snarare än verkliga epidemiologiska förändringar. För att få en mer representativ helhetsbild skulle en retrospektiv sekvensering eller cgMLST behöva göras i alla studier för att få ett mer jämförbart resultat.

Flera länder sekvenserar nu alla VRE och i Sverige finns en nystartad plattform och databas, GENSAM, som utvecklats av Folkhälsomyndigheten för att automatiskt analysera data från helgenomsekvensering. De kliniska mikrobiologiska laboratorierna runt om i Sverige kan utföra sekvenseringen lokalt och sedan ladda upp de genererade datafilerna till GENSAM. Där bearbetas informationen centralt, och resultaten delas vidare med smittskyddsenheter och andra berörda aktörer (Folkhälsomyndigheten, 2025c). I nuläget ingår inte VRE i projektet men i framtiden skulle detta kunna göra att sekvenseringsinformation finns tillgänglig över regionernas gränser. GENSAM medfinansieras även av Europeiska unionen och om en liknande plattform skulle skapas för all sekvensering i Europa skulle smittspridning över landsgränser även kunna följas på ett mer tillgängligt sätt.

5.1.2 Diagnostikens betydelse för resultatet

I Danmark har skiftet från VRE *vanA* till VVE *vanA* och VRE *vanB* kunnat beskrivas i resultaten. Detta tyder på att klonskiftet sker och det är av största vikt att den informationen från den epidemiologiska typningen når tillbaka till de mikrobiologiska laboratorierna. Som visades i introduktionen sker screening för VRE på mikrobiologiska laboratorier på olika sätt. Om ett utbrott av VVE *vanA* finns kan en odlingsmetod på selektiv platta göra att diagnosticeringen av VRE missas då bakterien inte växer på den plattan. Optimalt är att ha en laboratoriemetod som upptäcker alla VRE, men det är alltid en balans mellan sensitivitet och specificitet i metoden. Om ett utbrott med VVE *vanA* finns kan det mikrobiologiska laboratoriet byta screeningmetod för att öka sensitiviteten, på bekostnad av en minskad specificitet, detsamma gäller för *vanB*. Generellt har VRE-isolat med *vanB* en högre känslighet för vancomycin dvs. dess minsta hämmande koncentration, MIC (minimal inhibitory concentration) är lägre. Detta betyder att om en screeningmetod på laboratoriet har en buljong som enterokockerna får växa till i med en koncentration på 4 mg/L av vancomycin och MIC för en VRE *vanB* är 4 mg/L kan det hända att den inte växer till och därmed blir provet falskt negativt. I en utbrottssituation kan laboratoriet behöva sänka koncentrationen i buljongen till 2 mg/L, alternativt anrika bakterierna i en buljong utan vancomycin i. Detta leder i dessa fall till ökad sensitivitet på bekostnad av minskad specificitet. Almeida-Santos et al. (2025) betonar att de faktiska förekomstnivåerna av framförallt VVE och VRE *vanB* troligen är underskattade på grund av diagnostiska svårigheter. Laboratoriets metod kan således påverkas av den aktuella molekylärbiologiska epidemiologin hos VRE. Skillnader i hur *vanA* och *vanB* detekteras kan ha påverkat rapporterad förekomst i studierna.

5.1.3 Resultaten relevans ur ett One Health-perspektiv

I denna studie är endast humana VRE inkluderade, vilket självfallet inte representerar hela One Health-ansatsen. Dock är övervakning mikrobiell resistens ur ett humanperspektiv en viktig del i One Health och resultaten i denna studie bidrar till en pusselbit. Resultaten är inte direkt applicerbara på djurvärlden eller miljön men genom att kartlägga den molekylära epidemiologin hos VRE från humana isolat kan att smittspridning sker identifieras. Ur detta kan potentiella preventiva åtgärder studeras och jämförelse med data från djur och miljö kan man upptäcka gemensamma reservoarer, potentiella spridningsvägar och kloner med hög spridningsförmåga. Denna typ av integrerad övervakning är central för att utveckla effektiva preventiva strategier som begränsar spridningen av VRE och minskar sjukdomsburden, vilket är kärnan i One Health-ansatsen. I denna studie kan inte hur spridningen av VRE sker identifieras men att vissa framgångsrika kloner kan ses vilket tyder på att en smittspridning finns. Om denna sker människa-människa eller via djurvärlden eller miljön är ett framtida forskningsområde. Även om VRE traditionellt betraktats som en nosokomial patogen, kan de nordiska data som analyserats i denna studie inte med säker tydlighet fastslå att spridningen av VRE

enbart kan förklaras av enskilda eller återkommande sjukhusutbrott. Potentiellt finns ett bredare epidemiologiskt sammanhang där etablering, cirkulation och reintroduktion av kloner sker utanför den akuta vårdmiljön. Almeida-Santos et al. (2025) påtalar VRE som ett komplext hot mot folkhälsan. Och att det krävs en integrerad övervakning avseende VRE där humanmedicin, veterinärmedicin och miljömedicin ska samverka ur ett One Health perspektiv i enlighet med WHO:s och ECDC:s strategi för ”Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”. WHO påtalar att VRE utgör en unik folkhälsoutmaning vilket kräver riktad forskning och folkhälsoinsatser (World Health Organization, 2016). Där är den epidemiologiska övervakningen är en nyckelfaktor för förebyggande av smittspridning på ett framgångsrikt sätt. Antibiotikaanvändning inom sjukvården skapar en selektion av VRE hos människor, men VRE kan även selekteras inom djurhållning där glykopeptider, framförallt avoparcin, tidigare använts som tillväxtfrämjare och när djurhållare slutade att använda detta sågs en minskning av VRE hos nötkreatur (Bager et al., 1999). VRE ses även i avloppsvatten och Kühn et al. (2005) visade att det verkar som VRE hos djur och människor i Europa har utvecklats på två olika sätt. VRE kopplade till djurproduktion var ovanliga i Sverige men vanliga i de andra europeiska länderna, särskilt inom grisproduktionen där de troligen är ett resultat av tidigare användning av avoparcin och andra antibiotika som tillväxtfrämjare. Människorelaterade VRE var däremot vanliga i avloppsprover och tillhörde främst stammar utan djurursprung. Dock fastslogs det att för att begränsa fortsatt spridning måste antibiotikaanvändningen minska i både humanmedicin och djurpopulationer. Detta är i linje med One Health och övervakning av VRE kräver därför integrerade strategier som involverar humanmedicin, veterinärmedicin och miljövetenskap – både för att se om smittspridning mellan sektorerna förekommer och i så fall hur den sker och hur det kan motverkas. One Health ser stora vinster i långsiktiga, koordinerade insatser mellan sektorer och myndighetsnivåer, inklusive folkhälsomyndigheter, veterinärmyndigheter, miljöorganisationer och internationella institutioner för en förbättrad global hälsa (World Health Organization, 2025).

5.1.4 Implikationer för praktiken

Studierna från Danmark som har inkluderats i översikten ger en initial bild av hur olika sekvenstyper av VRE har kunnat följas över åren och även ett skifte av *van*-typ. Om en effektiv sekvensering av VRE-isolat sker och data delas kan trender följas med kortare tidsintervall vilket kan leda till att skiften av sekvenstyper och *van*-typer identifieras snabbare. Tydligt är att den epidemiologiska typningen allt med att bli helgenomsbaserad och sekvensering kommer bli alltmer vanligt på de mikrobiologiska laboratorerna i Sverige. Detta ställer högre krav på bioinformatisk kompetens. En bioinformatiker har kompetens i form av en kombination av biologisk-, molekylär-, och datakunskap vilket gör det möjligt att förstå och tolka komplexa biologiska data, exempelvis från genetiska analyser. Denna kunskap är mycket viktigt att ha vid analys av molekylärepidemiologiska metoder och är essentiell vid att hitta smittkedjor för VRE. Denna kompetens kommer troligen bli eftertraktad på kliniska mikrobiologiska laboratorier framöver.

Att den epidemiologiska typningen har tagit ett steg bort från PFGE till MLST, cgMLST och sekvensering hade inte varit möjligt utan den digitalisering som skett i vårt samhälle. Detta gör att den epidemiologiska typningen på ett enklare sätt kan jämföras inom och utanför Sverige och leder till att den molekylära epidemiologin kan följas på ett mer tillgängligt sätt. Sekvensering och bioinformatisk kompetens tillhör också vårt alltmer digitaliserade samhälle och förändringen gör att fler laboratorier kan bidra till bättre hållbar utveckling. Transporten av provet till analyserande laboratorium försvinner vilket är en vinst för miljön. Svaret kan snabbare komma till användning för jämförelse vilket kan leda till vårdhygieniska interventioner, minskad smittspridning och korrekt behandling av en patient vilket leder till en förbättrad hälsa och ett förbättrat välbefinnande.

Denna översikt beskriver det molekylärepidemiologiska läget för VRE i Norden. Hur patienter förflyttas mellan sjukhus inom och mellan länder är ej beskrivet. En intressant fortsatt studie vore att undersöka vilka länder det är vanligast att vi i Sverige har överflyttad vård ifrån. Sedan undersöka om en smittöverföring kan ha skett mellan dessa länder genom att studera det molekylärepidemiologiska läget för VRE i de länderna och jämföra med Sverige. Jämförelse mellan olika sjukhus där överflyttningar av patienter är vanliga kan också studeras och jämföras avseende sekvenstyper för att se om smittspridning har skett. Då VRE är en nosokomial smitta och riskfaktorer för att koloniserar framförallt finns hos sjukhusvårdade patienter och genom att följa smittkedjor kan riskfaktorer för smittspridning ytterligare identifieras och åtgärder tas.

5.1.5 Analys av trovärdighet och robusthet av resultaten

Vid inklusion av studier och vid analysen har författarens förförståelse lagts åt sidan i möjligaste mån. I analysen finns dock en medvetenhet om att författarens utbildningsbakgrund inom hälso- och sjukvård kan ha påverkat tolkningen av resultaten. Författarens kliniska bakgrund och erfarenhet av VRE kan ha påverkat både urvalet av isolat och tolkningen av resultaten. Fokus kan ha legat på kliniskt relevanta fall och etablerade sekvenstyper, vilket riskerar att överskatta betydelsen av vissa kloner och underskatta andra. Dessutom kan förförståelsen ha påverkat valet av typningsmetod och hur genetiska samband mellan isolat värderas, vilket bör beaktas vid tolkning av studiens slutsatser. Då endast en individ (författaren) har granskat artiklarna kan inte bias helt ha minimerats, optimalt vore att flera individer hade granskat artiklarna samt deltagit i analysen för att minska potentiell påverkan på syntesens resultat. Standardiserade verktyg och checklistor har använts för att minska risken för bias. De inkluderade artiklarna är alla, utom en, retrospektiva observationsstudier. Den övriga är en fallrapport. Detta gör det svårt att applicera resultaten utanför detta arbete och generaliserbarheten utanför denna kontext är liten. Den generalisering som kan dras från resultaten är att studier behövs i alla länder för att den molekylärepidemiologiska bilden av VRE ska kunna presenteras på ett korrekt sätt. Validiteten i resultaten bedöms ändå vara hög då samtliga artiklar har kvalitetsgranskats med CASP (Critical Appraisal Skills Programme, 2025) och

bedömts vara tillräckligt trovärdiga och med riktighet spegla epidemiologin av VRE i respektive studie. Alla studier haft olika inklusionskriterier, vissa har tagit med alla isolat inom ett definierat geografiskt område under en tidsperiod, vissa har endast inkluderat isolat från kliniska fall, några enbart från screening och andra enbart från bekräftade utbrott. Detta kan leda till en selektionsbias och optimalt vore om alla isolat från en region eller land hade analyserats. Olika typningsmetoder (PFGE, MLST och helgenomssekvensering) har använts i studierna. Detta leder till svårigheter att jämföra resultatet och studier utan MLST eller cgMLST har ej givits lika stor vikt vid analysen. I framtida studier skulle jämförelse av helgenomssekvenseringen kunna ske och ge en mer säker jämförelse inom och mellan studier. Analysmetoden narrativ syntes har gett frihet i tolkning av resultaten och har gett en förståelse av kontext och skeenden av VRE i Norden. Dock har analysen varit beroende av författarens tolkning och resultaten i denna syntes är svår att applicera utanför denna kontext. För att få så hög reliabilitet som möjligt, det vill säga i vilken utsträckning studien kan upprepas (Bryman et al., 2025), har arbetsprocessen beskrivits noggrant och regelbundna avstämningar har gjorts med handledare.

5.2 Metoddiskussion

Metoden som valdes för att besvara syftet var en strukturerad litteraturöversikt med inslag av den metodologi som används för systematiska översikter. Vid en systematisk översikt sammanställs all tillgänglig forskning, det vill säga alla originalartiklar, inom ett område. Finns det kvantitativ data kan även metaanalyser genomföras. Att göra en systematisk översikt har ej varit möjligt inom ramen för detta arbete, dock har den strukturerade sökningen som genomförts varit strukturerad och bedömts vara en relevant metod för att besvara syftet. En strukturerad litteraturöversikt ger en bred överblick över ett område, är av stort värde då analys av flera studier systematiserar och kritiskt granskar den samlade evidensen. En litteraturstudie tydliggör var det saknas forskning och kan peka ut behov för framtida studier (Karolinska Institutet, u.å.). Vid en systematisk översikt hade möjligen starkare resultat kunnat fås.

Urvalet är begränsat till humana isolat av VRE vilket gör att epidemiologisk typning från isolat i djurvärlden eller miljön ej representeras i denna studie. Detta gör det svårare att dra tydliga kopplingar mellan dessa. Men studiens resultat kan i framtida studier jämföras med djurpopulationer eller prover tagna miljö för att se om tecken till spridning mellan dessa sektioner finns.

Litteraturstudien inkluderade totalt 17 artiklar, varav 16 var retrospektiva observationsstudier och den sista var en fallrapport. Då detta troligen inte är all tillgänglig forskning inom området är det en svaghet i resultatet. Retrospektiva observationsstudier har flera metodologiska svagheter. Eftersom data samlas in i efterhand är finns risk för urvalsbias, och det är ej helt kartlagt om de inkluderade proverna är representativa för den som önskades studeras. Detta kan påverka generaliserbarheten av resultaten. Retrospektiva observationsstudier kan inte

fastställa kausalitet utan endast identifiera associationer

Bias vid urval av artiklar i en strukturerad litteraturöversikt ska i möjligaste mån undvikas för att slutresultaten inte skall påverkas (Folkhälsomyndigheten, 2017). För att undvika detta har flera vedertagna hjälpmedel använts i detta arbete. För att säkra tillförlitligheten i litteraturöversikten har PRISMA's checklista följts (Page et al., 2021). Detta gör det möjligt att granska hur litteraturöversikten har genomförts. Genom att använda ett systematiskt tillvägagångssätt har översiktens interna validitet, att vår valda metod har undersökt det vi vill undersöka, säkerställts. Samtliga inkluderade artiklar har granskats med CASP (Critical Appraisal Skills Programme, 2025) checklista för deskriptiva/tvärsnittsstudier. En av de inkluderade studierna var en fallrapport och för att få en mer samstämmig bedömning av artiklarna, och då denna checklista var applicerbar på fallrapporten, bedömde författaren att checklistan för deskriptiva/tvärsnittsstudier även var acceptabel att använda för fallrapporten. Genom att använda CASP har studier som inte håller tillräcklig kvalitet exkluderats vilket också ökar tillförlitligheten hos slutresultatet. Användningen av dessa hjälpmedel ger litteraturöversikten ökad tillförlitlighet. Urvalsbias i de inkluderades artiklarna kan dock inte uteslutas och detta kan påverka generaliserbarheten av resultaten.

Flera av artiklarna, framförallt från Danmark, har samma författare och/eller forskargrupper. Artiklarna refererade till varandra i stor utsträckning. Detta ger stöd för att det de inkluderade artiklarna är den tillgängliga forskningen som finns inom det geografiska området men risken för bias ökar. Önskvärt vore att ha fått resultat från flera olika forskargrupper vilket hade stärkt trovärdigheten. Endast ett fåtal artiklar är inkluderade från Sverige respektive Norge vilket är en svaghet. Dessa artiklar har till största del olika författare och är utspridda över tid och geografiska områden. Detta kan antyda att hela den molekylärepidemiologiska bilden av VRE inte är beskriven i dessa länder. I Finland och på Island fanns inga artiklar publicerade som kunde inkluderas i litteraturöversikten vilket är en svaghet och gör att den molekylära epidemiologin avseende VRE i detta område ej kunde beskrivas. Dock ger detta möjligheter att utforska området vidare i framtida studier.

Den externa validiteten i studien är låg. Extern validitet speglar hur resultatet av studien kan generaliseras till andra kontexter än den som har studerats (Bryman et al., 2025). Litteraturöversikten inkluderar studier från Danmark, Sverige och Norge. Hur det molekylärepidemiologiska läget för VRE utanför dessa länder ser ut kan det ej dras några slutsatser kring.

5.2.1 Analysdiskussion

Inkluderade artiklar har varit, till största del, retrospektiva observationsstudier, med olika inklusionskriterier för VRE-isolaten, olika analysmetoder och olika presentation av data vilket medförde att en metaanalys inte var möjlig att genomföra (Folkhälsomyndigheten, 2017). Narrativ analys är en variant av historieberättande där möjligheten att inkludera ett brett spektrum av studiedesigner med både

kvalitativa och kvantitativa forskningsfynd och på så sätt få nya infallsvinklar och möjlighet hitta nya rön (Popay et al., 2006). Narrativ analys är en bra sammanfattande metod när det inte är önskvärt eller möjligt att genomföra en metaanalys eller metasyntes. I en narrativ analys kan studier med stora differenser i exempelvis utfallsmått, population eller intervention inkluderas och på så sätt är narrativ syntes bra för att sammanfatta resultat från olika studier. Det finns inte ett tydligt sätt att genomföra den narrativa analysen men den ska vara systematiskt gjord och transparens ska finnas (Folkhälsomyndigheten, 2017). Detta har genomförts i examensarbetet och visas genom en tydlig presentation av metoden och analysen, vilket även styrks av tabell och figur (Bilaga 1 och Bilaga 2).

”Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews” (Popay et al., 2006) är i grunden en guide för narrativ syntes för systematiska översikter av effekt av interventioner eller faktorer som påverkar implementeringen av interventioner. Dock lyfts det i guiden att den går att applicera för syntes av orsak till olika hälsoproblem, dit VRE hör. Ett viktigt steg i syntesen, för att stärka dess trovärdighet, är att den har gjorts systematiskt och transparent för att minimera bias (Popay et al., 2006). I det sista steget i ska en analys av trovärdighet och robusthet i resultaten göras. Detta genomfördes genom en kritisk reflektion av syntesen process. Andra möjligheter hade varit en evidensgradering genom vedertagna verktyg eller genom att stämna av resultaten med författarna i de inkluderade studierna. I detta arbete bedömdes en kritisk reflektion vara mest lämpad då denna på ett transparent sätt reflekterar över syntesen och dess resultat.

5.2.2 Etiska aspekter

Inga persondata har hanterats i detta arbete. Arbetet har utförts med god forskningssed (Vetenskapsrådet, 2024) i beaktande. Artiklarna som har inkluderats har bedömts ha god kvalitet, både etiskt och innehållsmässigt. Vedertagna checklistor och analysverktyg har använts för att minimera författarens påverkan på arbetet.

Forskning bör alltid vara angelägen för samhället och medborgarna med de förbättringar de kan leda till (Vetenskapsrådet, 2024). Att ha en god översyn av det epidemiologiska läget är relevant för samhället för att kunna förhindra smittspridning, men även för att ge korrekt behandling vid kliniska infektioner varför innehållet i denna studie är försvarbart etiskt.

5.3 Slutsats

VRE *E. faecium* är den mest prevalenta typen av VRE i Norden och att flera olika sekvenstyper har funnits. I Danmark kan det ses att spridning av vissa framgångsrika sekvenstyper har funnits och att dessa har varierat över tid. Genom att jämföra utvecklingen över tid och mellan länder framträder behovet av samordnad övervakning och preventiva åtgärder för att bättre kunna följa och kontrollera spridningen av vancomycinresistenta enterokocker. Denna typ av regional och

jämförande analys bidrar till en mer sammanhållen förståelse av vancomycinresistenta enterokockers molekylärepidemiologi och kan ligga till grund för framtida smittskyddsstrategier. För att minska bördan av VRE behövs ett robust övervakningssystem och goda möjligheter till epidemiologisk typning för att identifiera smittspridning och vidta preventiva åtgärder.

- Ahrne, G. & Svensson, P. (2022). *Handbok i kvalitativa metoder* (3:e uppl.). Liber
- Al Rubaye, M. A., Janice, J., Bjørnholt, J. V., Kacelnik, O., Haldorsen, B. C., Nygaard, R. M., Hegstad, J., Sundsfjord, A., Hegstad, K. & The Norwegian VRE Study Group. (2023). The population structure of vancomycin-resistant and -susceptible *Enterococcus faecium* in a low-prevalence antimicrobial resistance setting is highly influenced by circulating global hospital-associated clones. *Microbial Genomics*, 9(12), 001160. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001160>
- Almeida-Santos, A. C., Novais, C., Peixe, L. & Freitas, A. R. (2025). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A current perspective on resilience, adaptation, and the urgent need for novel strategies. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 41, 233–252. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.01.016>
- Bager, F., Aarestrup, F. M., Madsen, M., & Wegener, H. C. (1999). Glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from broilers and pigs following discontinued use of avoparcin. *Microbial Drug Resistance*, 5(1), 53–56. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.53>
- Bjørkeng, E., Rasmussen, G., Sundsfjord, A., Sjöberg, L., Hegstad, K. & Söderquist, B. (2011). Clustering of polyclonal VanB-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a low-endemic area was associated with CC17-genogroup strains harbouring transferable vanB2-Tn5382 and pRUM-like repA containing plasmids with axe-txe plasmid addiction systems. *Case Reports APMIS*, 119(4-5), 247–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02724.x>
- Bonita, R., Beaglehole, R. & Kjellström, T. (2006). *Grundläggande epidemiologi* (2:a uppl.). Studentlitteratur.
- Bryman, A., Clark, T., Foster, L. & Sloan, L. (2025). *Samhällsvetenskapliga metoder* (4:e uppl.). Liber
- Carroll, K. C., Jorgensen, J. H., Funke, G., Pfaller, M. A., Landry, M., Richter, S.S. & Warnock D. W. *Manual of Clinical Microbiology* (13:e uppl.). AMS press.
- Cimen, C., Berends, M. S., Bathoorn, E., Lokate, M., Voss, A., Friedrich, A. W., Glasner, C. & Hamprecht, A. (2023). Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in hospital settings across European borders: A scoping review comparing the epidemiology in the Netherlands and Germany. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 12(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01278-0>
- Critical Appraisal Skills Programme. (2025). *CASP Checklist: For Descriptive/Cross-Sectional Studies*. Hämtad 8 oktober, 2025, från <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/cross-sectional-studies-checklist/>
- DANMAP. (2024). *RESISTANCE IN HUMAN PATHOGENS*. Hämtad 5 november, 2025, från https://www.danmap.org/-/media/institutter/foedevareinstituttet/danmap-site/kapitler-til-2024-rapport/danmap_2024_chapter-8.pdf
- Digital Iceland. (2025). *Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) by month, sex, and age 2012–2019*. Hämtad 5 november, 2025, från https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fassets.ctfassets.net%2F8koh54kbe6bj%2F39dKxIhCY2fKkCzsO5jAr4%2Fcaa185f7e56cd922c92233cb3eb26b7a%2FVRE_2012-2018.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK

- Eichel, V. M., Last, K., Brühwasser, C., von Baum, H., Dettenkofer, M., Götting, T., Grundmann, H., Güldenhöven, H., Liese, J., Martin, M., Papan, C., Sadaghiani, C., Wendt, C., Werner, G. & Mutters, N.T. (2023). Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*, 141, 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.09.008>
- Eisenberger, D., Tuschak, C., Werner, M., Bogdan, C., Bollinger, T., Hossain, H., Friedrich, P., Hussein, Z., Pöhlmann, C., Würstl, B., Nickel, S., Lehner-Reindl, V., Höller, C., Liebl, B. & Valenza, G. (2020). Whole-genome analysis of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* causing nosocomial outbreaks suggests the occurrence of few endemic clonal lineages in Bavaria, Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(6), 1398–1404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa041>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2025). *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. Hämtad 26 september, 2025, från: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
- Fang, H., Fröding, I., Ullberg, M. & Giske, C. G. (2021). Genomic analysis revealed distinct transmission clusters of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST80 in Stockholm, Sweden. *Journal of Hospital Infection*, 107, 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.10.019>
- Folkhetseinstitutet (2021, 26 november). *Antibiotikaresistens i Norge*. Hämtad 5 november, 2025, från <https://www.fhi.no/he/fr/folkehelsereporten/smitte/resistens/#vankomycinresistente-enterokokker-vre>
- Folkhetseinstitutet (2025, 1 september). *Vancomycinresistente enterokokker (VRE)*. Hämtad 5 november, 2025, från <https://www.fhi.no/ut/msis/handbok-for-meldingskriterier-til-msis/sykdommer-a-a/vancomycinresistente-enterokokker-vre/>
- Folkhälsomyndigheten. (2014). *Vankomycinresistenta enterokokker – VRE Kunskapsunderlag samt Folkhälsomyndighetens rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE*. Hämtad 16 september, 2025, från https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/6c2d9425367f4dde80a63d312c614d2e/vankomycinreistenta_enterokokker-vre.pdf
- Folkhälsomyndigheten. (2017). *Handledning för litteraturöversikter*. Hämtad 20 september, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/h/handledning-for-litteraturoversikter/>
- Folkhälsomyndigheten. (2018, 12 april). *Sjukdomsinformation om vancomycinresistenta enterokokker*. Hämtad 16 september, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/sjukdomsinformation-om-vancomycinresistenta-enterokokker/>
- Folkhälsomyndigheten. (2019). *Vankomycinresistenta enterokokker (VRE) 2019*. Hämtad 19 november, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/vancomycinresistenta-enterokokker-vre/?tab=tab-report&rid%5B%5D=79701>
- Folkhälsomyndigheten. (2025a). *Falldefinitioner vid anmälan enligt smittskyddslagen*. Hämtad 16 september, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d109fac1689846edb6ce7292c0588e39/falldefinitioner-anmalan-smittskyddslagen.pdf>

- Folkhälsomyndigheten. (2025b). *Folkhälsopolitikens målområde 8: En jämlik och hälsofrämjande hälso- och sjukvård*. Hämtad 29 september, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/59b14e2afb3642ee984e77f51f0b9ad3/folkhalsopolitikens-malomraden-malomrade-8-en-jamlik-halsoframjande-halso-sjukvard.pdf>
- Folkhälsomyndigheten. (2025c, 16 maj). Gemensam nationell hantering av sekvenseringsdata inom klinisk mikrobiologi (GENSAM). Hämtad 5 november, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/laboratorieanalyser-och-tjanster/gensam/>
- Folkhälsomyndigheten. (2025d, 12 februari). *Mikrobiellt övervakningsprogram för vancomycinresistenta enterokocker (VRE)*. Hämtad 16 september, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/mikrobiella-overvakningsprogram-och-seroimmunitetsundersokningar/mikrobiella-overvakningsprogram/information-om-de-mikrobiella-overvakningsprogrammen/vancomycinresistenta-enterokocker-vre/>
- Folkhälsomyndigheten. (2025e). *Vancomycinresistenta enterokocker – sjukdomsstatistik*. Hämtad 5 november, 2025, från <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/vancomycinresistenta-enterokocker-vre/?tab=tab-report&rid%5B%5D=143698>
- Foxman, B. & Riley, L. (2001). Molecular epidemiology: Focus on infection. *American Journal of Epidemiology*, 153(12), 1135–1141. <https://doi.org/10.1093/aje/153.12.1135>
- Freitas, A. R., Tedim, A. P., Novais, C., Ruiz-Garbajosa, P., Werner, G., Laverde-Gomez, J. A., Cantón, R., Peixe, L., Baquero, F. & Coque, T. M. (2010). Global spread of the *hlyEfm* colonization-virulence gene in megaplasmids of the *Enterococcus faecium* CC17 polyclonal subcluster. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(6), 2660–2665. <https://doi.org/10.1128/aac.00134-10>
- Fröding, Inga. (2025, 20 maj). *Molekylär typing, när, hur och varför* [Video]. Svenskt vårmöte Infektion, Mikrobiologi. <https://infektionsveckan-varmote-2025.coeo.events/live>
- Geissler, M., Schröttner, P., Oertel, R. & Dumke, R. (2024). Enterococci, van gene-carrying enterococci, and vancomycin concentrations in the influent of a wastewater treatment plant in Southeast Germany. *Microorganisms*, 12(1), Article 149. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010149>
- Gouliouris, T., Raven, K. E., Moradigaravand, D., Ludden, C., Coll, F., Blane, B., Naydenova, P., Horner, C., Brown, N. M., Corander, J., Limmathurotsakul, D., Parkhill, J. & Peacock, S. J. (2019). Detection of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* hospital-adapted lineages in municipal wastewater treatment plants indicates widespread distribution and release into the environment. *Genome Research*, 29(4), 626–634. <https://doi.org/10.1101/gr.232629.117>
- Hammerum, A. M., Baig, S., Kamel, Y., Roer, L., Pinholt, M., Gumpert, H., Holzknecht, B., Røder, B., Justesen, U. S., Samulionienė, J., Kjærsgaard, M., Østergaard, C., Holm, A., Dzajic, E., Søndergaard, T. S., Gaini, S., Edquist, P., Alm, E., Lilje, B., Westh, H., Stegger, M. & Hasman, H. (2017). Emergence of vanA *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005–15. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(8), 2184–2190.

<https://doi.org/10.1093/jac/dkx138>

- Hammerum, A. M., Justesen, U. S., Pinholt, M., Roer, L., Kaya, H., Worning, P., Nygaard, S., Kemp, M., Clausen, M. E., Nielsen, K. L., Samulionienė, J., Kjærsgaard, M., Østergaard, C., Coia, J., Søndergaard, T. S., Gaini, S., Schønning, K., Westh, H., Hasman, H. & Holzkecht, B. J. (2019). Surveillance of vancomycin-resistant enterococci reveals shift in dominating clones and national spread of a vancomycin-variable vanA *Enterococcus faecium* ST1421-CT1134 clone, Denmark, 2015 to March 2019. *Eurosurveillance*, 24(34), 1900503. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.34.1900503>
- Hansen, T. A., Pedersen, M. S., Nielsen, L. G., Ma, C. M. G., Søes, L. M., Worning, P., Østergaard, C., Westh, H., Pinholt, M. & Schønning, K. (2018). Emergence of a vancomycin-variable *Enterococcus faecium* ST1421 strain containing a deletion in vanX. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73, 2936–2940. <https://doi.org/10.1093/jac/dky308>
- Hansen, S. K., Andersen, L., Detlefsen, M., Holm, A., Roer, L., Antoniadis, P., Skov, M. N., Hammerum, A. M. & Kemp, M. (2021). Using core genome multilocus sequence typing (cgMLST) for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates to guide infection control interventions and end an outbreak. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 418–423. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.007>
- Harthug, S., Digranes, A., Hope, O., Kristiansen, B. E., Allum, A. G. & Langeland, N. (2000). Vancomycin resistance emerging in a clonal outbreak caused by ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect*, 6(1), 19–28. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.00008.x>
- Hricová, K., Röderová, M., Fryčák, P., Pauk, V., Kurka, O., Mezerová, K., Štosová, T., Bardoň, J., Milde, D., Kučová, P. & Kolář, M. (2021). Prevalence of vancomycin-resistant enterococci and antimicrobial residues in wastewater and surface water. *Life*, 11(12), Article 1403. <https://doi.org/10.3390/life11121403>
- Hughes, A., Ballard, S., Sullivan, S., & Marshall, C. (2019). An outbreak of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a hospital with endemic vanB VRE. *Infection, Disease & Health*, 24(2), 82–91. <https://doi.org/10.1016/j.idh.2018.12.002>
- Karolinska Institutet. (u.å.). *Söka och värdera*. Hämtad 17 september, 2025, från <https://kib.ki.se/soka-vardera>
- Karolinska Institutets universitetsbibliotek. (u.å.a). *Molecular epidemiologi* [Svensk MeSH-term]. Svensk MeSH. Hämtad 26 september, 2025, från <https://mesh.kib.ki.se/term/DO17720/molecular-epidemiology>
- Karolinska Institutets universitetsbibliotek (u.å.b). *Svensk MeSH*. Hämtad 26 september, 2025, från <http://mesh.kib.ki.se>
- Kerschner, H., Cabal, A., Hartl, R., Machherndl-Spandl, S., Allerberger, F., Ruppitsch, W. & Apfalter, P. (2019). Hospital outbreak caused by linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in Upper Austria. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8, 150. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0598-z>
- Kickbusch, I., Piselli, D., Agrawal, A., Balicer, R., Banner, O., Adelhardt, M., Capobianco, E., Fabian, C., Gill, A. S., Lupton, D., Medhora, R. P., Ndili, N., Ryś, A., Sambuli, N., Settle, D., Swaminathan, S., Vega Morales, J., Wolpert, M., Wyckoff, A. W. & Xue, L.,

- on behalf of the Secretariat of the Lancet and Financial Times Commission. (2021). The Lancet and Financial Times Commission on governing health futures 2030: Growing up in a digital world. *The Lancet*, 398(10312), 1727–1776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01911-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01911-7)
- Kim, H. M., Chung, D. R., Cho, S. Y., Huh, K., Kang, C.-I., & Peck, K. R. (2020). Emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ST1421 lacking the *pstS* gene in Korea. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(7), 1349–1356. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03853-4>
- Klare, I., Konstabel, C., Mueller-Bertling, S., Werner, G., Strommenger, B., Kettlitz, C., Borgmann, S., Schulte, B., Jonas, D., Serr, A., Fahr, A. M., Eigner, U., & Witte, W. (2005). Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 24(12), 815–825. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0056-0>
- Knudsen, M. J. S., Samaniego Castruita, J. A., Rubin, I. M. C., Mollerup, S., Johansen, H. K., Marvig, R. L., Nielsen, K. L., Holzknicht, B. J., Hoppe, M., Kemp, M., Westh, H. & Pinholt, M. (2025). Genomic epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Eastern Denmark from 2020 to 2022, and identification of *vanB* Tn1549 insertion sites. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 44(6), 1425–1432. <https://doi.org/10.1007/s10096-025-05091-y>
- Kühn, I., Iversen, A., Finn, M., Greko, C., Burman, L. G., Blanch, A. R., Vilanova, X., Manero, A., Taylor, H., Caplin, J., Domínguez, L., Herrero, I. A., Moreno, M. A. & Möllby, R. (2005). Occurrence and relatedness of vancomycin-resistant enterococci in animals, humans, and the environment in different European regions. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(9), 5383–5390. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.9.5383-5390.2005>
- Köser, C. U., Ellington, M. J., Cartwright, E. J. P., Gillespie, S. H., Brown, N. M., Farrington, M., Holden, M. T. G., Dougan, G., Bentley, S. D., Parkhill, J. & Peacock, S. J. (2012). Routine use of microbial whole genome sequencing in diagnostic and public health microbiology. *PLoS Pathogens*, 8(8), e1002824. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002824>
- Last, J.M. (2001). *A dictionary of epidemiology* (4:e uppl.). Oxford, Oxford University Press.
- Lisotto, P., Couto, N., Rosema, S., Lokate, M., Zhou, X., Bathoorn, E., Harmsen, H. J. M., Friedrich, A. W., Rossen, J. W. A. & Chlebowicz-Fliss, M. A. (2021). Molecular characterisation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates belonging to the lineage ST117/CT24 causing hospital outbreaks. *Frontiers in Microbiology*, 12, 728356. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.728356>
- Lytsy, B., Engstrand, L., Gustafsson, Å. & Kaden, R. (2017). Time to review the gold standard for genotyping vancomycin-resistant enterococci in epidemiology: Comparing whole-genome sequencing with PFGE and MLST in three suspected outbreaks in Sweden during 2013–2015. *Infection, Genetics and Evolution*, 54, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.06.010>
- Maiden, M. C. J., van Rensburg, M. J. J., Bray, J. E., Earle, S. G., Ford, S. A., Jolley, K. A. & McCarthy, N. D. (2013). MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nature Reviews Microbiology*, 11(10), 728–736. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3093>

- Mahony, A. A., Buultjens, A. H., Ballard, S. A., Grabsch, E. A., Xie, S., Seemann, T., Stuart, R. L., Kotsanas, D., Cheng, A., Heffernan, H., Roberts, S. A., Coombs, G. W., Bak, N., Ferguson, J. K., Carter, G. C., Howden, B. P., Stinear, T. P. & Johnson, P. D. R. (2018). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* sequence type 796 - rapid international dissemination of a new epidemic clone. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(44). <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0335-z>
- Mareković, I., Markanović, M., Lešin, J. & Ćorić, M. (2024). Vancomycin-Resistant Enterococci: Current Understandings of Resistance in Relation to Transmission and Preventive Strategies. *Pathogens*, 13(11), 966. <https://doi.org/10.3390/pathogens13110966>
- Morrison, D., Woodford, N., Barrett, S. P., Sisson, P. & Cookson, B. D. (1999). DNA banding pattern polymorphism in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and criteria for defining strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(4), 1084–1091. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.4.1084-1091.1999>
- Nnadozie, C. F. & Odume, O. N. (2019) Freshwater environments as reservoirs of antibiotic resistant bacteria and their role in the dissemination of antibiotic resistance genes. *Environ Pollut*, 254, 113067. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113067>
- Nordicast. (2017). *Screening for Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) carriage*. Hämtad 18 september, 2025, från https://www.nordicast.org/d/4898?store_referer=true
- O'Toole, R. F., Leong, K. W. C., Cumming, V. & Van Hal, S. J. (2023). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and the emergence of new sequence types associated with hospital infection. *Research in Microbiology*, 174(4), 104046. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2023.104046>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pinholt, M., Larner-Svensson, H., Littauer, P., Moser, C. E., Pedersen, M., Lemming, L. E., Ejlersen, T., Søndergaard, T. S., Holzkecht, B. J., Justesen, U. S., Dzajic, E., Olsen, S. S., Nielsen, J. B., Worning, P., Hammerum, A. M., Westh, H. & Jakobsen, L. (2015). Multiple hospital outbreaks of vanA *Enterococcus faecium* in Denmark, 2012–13, investigated by WGS, MLST and PFGE. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(9), 2474–2482. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv142>
- Pinholt, M., Gumpert, H., Bayliss, S., Nielsen, J. B., Vorobieva, V., Pedersen, M., Feil, E., Worning, P. & Westh, H. (2017). Genomic analysis of 495 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* reveals broad dissemination of a vanA plasmid in more than 19 clones from Copenhagen, Denmark. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 40–47. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw360>
- Pinholt, M., Bayliss, S. C., Gumpert, H., Worning, P., Jensen, V. V. S., Pedersen, M., Feil, E. J. & Westh, H. (2019). WGS of 1058 *Enterococcus faecium* from Copenhagen, Denmark, reveals rapid clonal expansion of vancomycin-resistant clone ST80 combined with widespread dissemination of a vanA-containing plasmid and acquisition of a heterogeneous accessory genome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(9), 2549–2557. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz118>

- Pinholt, M., Mollerup, S., Boye, K., Worning, P., Holzkecht, B. J., Nygaard, S., Nielsen, K. L., Hasman, H., Roer, L., Hammerum, A. M., Westh, H. & Schønning, K. (2021). Investigation of the introduction and dissemination of *vanB Enterococcus faecium* in the Capital Region of Denmark and development of a rapid and accurate clone-specific *vanB E. faecium* PCR. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(9), 2260–2267. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab198>
- Popay, J., Roberts, H.M., Sowden, A.J., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., Britten, N., Roen, K. & Duffy, S. (2006). *Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews A Product from the ESRC Methods Programme*. Lancaster University. DOI: 10.13140/2.1.1018.4643
- Rangberg, A., Larsen, A. L., Kacelnik, O., Sæther, H. S., Bjørland, M., Ringstad, J. & Jonassen, C. M. (2019). Molecular analysis and epidemiological typing of vancomycin-resistant *Enterococcus* outbreak strains. *Scientific Reports*, 9, 11917. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48436-2>
- Rath, A., Kieninger, B., Mirzaliyeva, N., Schmid, S., Mester, P. & Schneider-Brachert, W. (2024). The genome-oriented surveillance of vancomycin-resistant enterococci shows a clear misclassification of nosocomial transmission events [Letter to the Editor]. *Clinical Microbiology and Infection*, 30(8), 1086–1088. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.04.010>
- Raven, K. E., Gouliouris, T., Brodrick, H., Coll, F., Brown, N. M., Reynolds, R., Reuter, S., Török, M. E., Parkhill, J. & Peacock, S. J. (2017). Complex routes of nosocomial vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmission revealed by genome sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, 64(7), 886–893. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw872>
- Regeringskansliet. (2025, 8 januari). *Sveriges arbete med Agenda 2030*. Hämtad 26 september, 2025, från <https://www.regeringen.se/regeringens-politik/globala-malen-och-agenda-2030/globala-mal-for-hallbar-utveckling/>
- Saito, N., Kitazawa, J., Horiuchi, H., Yamamoto, T., Kimura, M., Inoue, F., Matsui, M., Minakawa, S., Itoga, M., Tsuchiya, J., Suzuki, S., Hisatsune, J., Gu, Y., Sugai, M. & Kayaba, H. (2022). Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 11(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01136-5>
- Sivertsen, A., Billström, H., Melefors, Ö., Liljequist, B. O., Wisell, K. T., Ullberg, M., Olsson-Liljequist, B. & Sundsfjord, A. (2014). A multicentre hospital outbreak in Sweden caused by introduction of a *vanB2* transposon into a stably maintained pRUM-plasmid in an *Enterococcus faecium* ST192 clone. *PLOS ONE*, 9(8), e103274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103274>
- Sivertsen, A., Pedersen, T., Larssen, K. W., Bergh, K., Rønning, T. G., Radtke, A. & Hegstad, K. (2016). A silenced *vanA* gene cluster on a transferable plasmid caused an outbreak of vancomycin-variable enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7), 4119–4127. <https://doi.org/10.1128/AAC.00286-16>
- Smittskyddsläkarföreningen. (2023). *VRE. Smittskyddsblad -läkarinformation*. Hämtad 15 september, 2025, från <https://slf.se/smittskyddslakarforeningen/app/uploads/2023/04/vre-lakarinformation-2023-04-18.pdf>

- Socialstyrelsen. (2025, 2 april). Hälso- och sjukvård i hemmet – personcentrerad vård och rehabilitering. Hämtad 30 september, 2025, från <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/god-och-naravard/halso--och-sjukvard-i-hemmet/>
- Suppola, J. P., Kolho, E., Salmenlinna, S., Tarkka, E., Mentula, S. & Huovinen, P. (1999). vanA and vanB incorporate into an endemic ampicillin-resistant vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* strain: Effect on interpretation of clonality. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(12), 3934–3939. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.12.3934-3939.1999>
- Sverige Kommuner och Regioner. (2025, 1 april). Omställning till nära vård. Hämtad 30 september, 2025, från <https://skr.se/skr/halsasjukvard/utvecklingavverksamhet/naravard/omstallningtillnaravard.57446.html>
- Söderblom, T., Aspevall, O., Erntell, M., Hedin, G., Heimer, D., Hokeberg, I., Kidd-Ljunggren, K., Melhus, A., Olsson-Liljequist, B., Sjögren, I., Smedjegård, J., Struwe, J., Sylvan, S., Tegmark-Wisell, K. & Thore, M. (2010). Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. *Eurosurveillance*, 15(29), 19620. <https://doi.org/10.2807/ese.15.29.19620-en>
- Tacconelli, E. & Cataldo, M. A. (2008). Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(2): 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.026>
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (2025, 22 april). *VRE-prevalens i Finland*. Hämtad 5 oktober, 2025, från <https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/vre-eli-vankomysiiniresistentti-enterokokki/vre-esiintyvyyssuomessa>
- Top, J., Willems, R. & Bonten, M. (2008). Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: From commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 52(3), 297–308. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00383.x>
- Torell, E., Fredlund, H., Törnquist, E., Myhre, E. B., Sjöberg, L. & Sundsfjord, A. (1997). Intrahospital Spread of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 29(3), 259–263. <https://doi.org/10.3109/00365549709019039>
- United Nations. (2015). *Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development*. Hämtad 26 september, 2025, från <https://www.un.org/sustainabledevelopment/>
- Verma, A. S. & Singh, A. (2020) *Animal Biotechnology: Models in Discovery and Translation*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-01620-0>
- Vetenskapsrådet. (2024). *God forskningsсед*. Hämtad 15 september, 2025, från <https://www.vr.se/analys/rapporter/vara-rapporter/2024-10-02-god-forskningsсед-2024.html>
- Wagner, T. M., Janice, J., Sivertsen, A., Sjögren, I., Sundsfjord, A. & Hegstad, K. (2020). Alternative *vanHAX* promoters and increased *vanA*-plasmid copy number resurrect silenced glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(4), 876–882. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa541>

- Wassilew, N., Seth-Smith, H. M. B., Rolli, E., Fietze, Y., Casanova, C., Führer, U., Egli, A., Marschall, J. & Buetti, N. (2018). Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill*, 23(29), Article 1800351. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.29.1800351>
- Werner, G. (2013). Molecular typing of enterococci/VRE. *J. Bacteriol. Parasitol.* 55-001. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9597.S5-001>
- Werner, G., Neumann, B., Weber, R. E., Kresken, M., Wendt, C., Bender, J. K. & VRE study group. (2020). Thirty years of VRE in Germany - "expect the unexpected": The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 53, 100732. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100732>
- World Health Organization. (2009). *Milestones in Health Promotion: Statements from Global Conferences*. Hämtad 30 september, 2025, från https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/70578/WHO_NMH_CHP_09.01_eng.pdf
- World Health Organization. (2016). *Global action plan on antimicrobial resistance*. Hämtad 7 november, 2025, från <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- World Health Organization. (2024). *WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024*. Hämtad 28 september, 2025, från <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. (2025). *One Health*. Hämtad 28 november, 2025, från https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
- Zheng, B., Tomita, H., Xiao, Y. H., Wang, S., Li, Y., & Ike, Y. (2007). Molecular characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from mainland China. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(9), 2813–2818. <https://doi.org/10.1128/JCM.00457-07>

BILAGA 1 Resultattabell över inkluderade artiklar

Tabell 1 Resultattabell över inkluderade artiklar.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyp	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Alarming spread of vancomycin resistant enterococci in Sweden since 2007. (2010)	Söderblom et al. <i>Euro surveillance</i>	Retrospektiv observations studie.	Syftet var att beskriva epidemiologin av ökningen av VRE i Sverige som sågs 2007–2009 pga. ökad rapportering från Region Stockholm, Västmanland och Halland.	Beskrivning av incidens. Typning för undersökning av släktskap mellan VRE-isolat med PFGE.	Alla rapporterade VRE i Stockholm, Västmanland och Halland under juli 2007-februari 2009. I PFGE-analysen ingick alla 85,9% var <i>E. faecium vanB</i> isolat från Västmanland och Halland, samt 9% av isolaten från Stockholm. (n=226)	Incidensen av VRE i Stockholm, Västmanland och Halland ökade till 20.9–33.2 under studietiden jmf med tidigare 0.2–0.4 I övriga regioner var incidensen under 2008 0.06-4.0. I hela Sverige var 85,9% var <i>E. faecium vanB</i> . Epidemiologisk typning med PFGE av <i>E. faecium vanB</i> hade identisk (100% lika PFGE) eller var nära relaterade (>90% likhet i PFGE) och de bedömdes besläktade.	God täckning då isolaten är insamlade via nationell insamling och nästan alla isolat ingick i analysen. PFGE är en begränsad typningsmetod. Ev. bias i vilka som har provtagits för VRE. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Clustering of polyclonal VanB-type vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> in a low-endemic area was associated with CC17-genogroup strains harbouring transferable <i>vanB2</i> -Tn5382 and pRUM-like repA containing plasmids with <i>axe-txe</i> plasmid addiction systems. (2011)	Bjørkeng et al. <i>APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica</i>	Retrospektiv observations studie	Syftet var att beskriva VRE-förekomsten på Örebro Universitetssjukhus år 2002–2004.	Typning för undersökning av släktskap med PFGE och MLST.	17 isolat från 15 olika patienter på Örebro sjukhus mellan november 2002-april 2004.	Alla isolaten var <i>E. faecium vanB</i> . MLST: 7 av isolaten var ST 125, 3 var ST18, 5 var ST17, ett var ST 460 och ett var ST262. Alla STs var inom klustret CC17- (clonal complex) gruppen. PFGE: Fjorton isolat tillhörde tre PFGE-typer: I (n = 8), III (n = 4) och V (n = 2). Isolat 1, 7 och 8 uppvisade unika PFGE-mönster. PFGE-typerna I, V och VI och tillhörde ST18 eller Single Locus-varianter (SLV; ST125 och ST262). PFGE-typerna II, III och IV hade alla samma ST17 eller en SLV (ny ST460).	Få isolat. Oklart varför de valde 17 isolat hos 15 patienter (fanns 29 isolat totalt). Begränsad geografisk omfattning. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.
A multicentre hospital outbreak in Sweden caused by introduction of a <i>vanB2</i> transposon into a stably maintained pRUM-plasmid in an <i>Enterococcus faecium</i> ST192 clone. (2014)	Sivertsen et al. <i>PLoS One</i>	Retrospektiv observations studie	Syftet var att utforska ursprunget av en utbrottsstam av VRE <i>E. faecium vanB</i> och jämföra dem med invasiva VSE under samma period.	PFGE, MLST och WGS.	Utbrottstammen SE-EFMB-0701, 17 VRE isolat från början och slutet av utbrottet inkluderades för analys av PFGE och MLST. Den första VRE i utbrottet och den sista VRE i utbrotten inkluderades för sekvensering	Alla 17 isolat av VRE uppvisade >90% likhet och bedömdes vara besläktade men delades upp i 9 undergrupper. Alla isolat tillhörde ST192 förutom en som tillhörde ST78 och två som tillhörde ST17. WGS av den första och sista VRE i utbrottet visade att den resistensen mot vancomycin berodde på en <i>vanB2</i> -transposon (Tn1549) som hade integrerats i en stabilt bibehållen pRUM-liknande plasmid.	Kombination av olika typningsmetoder, dock ett litet urval ur ett större utbrott och den primära frågeställningen var egentligen en jämförelse av VSE och VRE för att hitta ursprunget. Få isolat som typades. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
<p>Multiple hospital outbreaks of <i>vanA</i> <i>Enterococcus faecium</i> in Denmark, 2012–13, investigated by WGS, MLST and PFGE.</p> <p>(2015)</p>	<p>Pinholt et al.</p> <p><i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i></p>	<p>Retrospektiv observations studie</p>	<p>Syftet var att undersöka det epidemiologiska sambandet mellan VRE <i>E. faecium vanA</i> på danska sjukhus under januari 2012 till april 2013. Ett till syfte var att utvärdera WGS för epidemiologisk typning istället för PFGE eller MLST.</p>	<p>Typning för undersökning av släktskap med PFGE och MLST och WGS.</p>	<p>Alla VRE <i>E. faecium vanA</i> som insamlats i det nationella övervakningsprogrammet mellan januari 2012 – april 2013 inkluderades. Dock endast ett isolat per patient. Dock var VRE rapporteringen frivillig och man identifierade 24 isolat som inte blivit rapporterade och därför inte ingick i studien.</p>	<p>132 isolat analyserades.</p> <p>WGS delade upp isolaten i sex grupper. Minst 3000 SNPs mellan de olika grupperna.</p> <p>Grupp 1 totalt 47 isolat: Alla vara ST80 och SNP <34 skillnad. PFGE-grupp 1. Grupp 2 totalt 47 isolat: alla var ST117 och SNP <240 skillnad. PFGE-grupp 2,4 och 6. Lite med divers grupp. Grupp 3 totalt 17 isolat: alla ST192 och SNP <38 skillnad. PFGE-grupp 3. Grupp 4 totalt 4 isolat: alla ST 18 och SNP <27. PFGE-grupp 5 och 7. Grupp 5 totalt 2 isolat: båda ST665 och SNP 0. PFGE-grupp 4 och 8. Grupp 6 totalt 2 isolat: både ST78 och SNP 0. PFGE-grupp 3. Sedan 13 isolat som var enskilda ST.</p> <p>Det var olika grupper som cirkulerade i östra resp. västra delarna av Danmark.</p> <p>Typning var bäst hos WGS, sedan MLST och mest divers var PFGE.</p>	<p>Kombination av fler olika typningsmetoder. Större antal isolat.</p> <p>Urvalbias: frivillig insamling. Primärt en studie för att jämföra olika typningsmetoder men presenterar epidemiologiska typningsdata. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.</p>

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
<p>Silenced <i>vanA</i> Gene Cluster on a Transferable Plasmid Caused an Outbreak of Vancomycin-Variable Enterococci.</p> <p>(2016)</p>	<p>Sivertsen et al.</p> <p><i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i></p>	<p>Retrospektiv observations studie</p>	<p>Syftet var att karaktärisera de VVE som sågs i Trondheim 2013–2014.</p>	<p>PFGE och WGS</p>	<p>Från januari 2014-juli 2015 screenades VSE för <i>vanA</i>. 93 var fenotypiskt VSE men hade <i>vanA</i>,</p> <p>57 av 93 isolat kunde få fram från feces. Av dessa ingick 52 i analysen (exklusion pga. dubletter).</p>	<p>PFGE visade en dominerande klon (n=45). Fyra isolat var helt unika.</p> <p>Sex isolat sekvenserades (fyra från två patienter före och efter vancomycin behandling där isolaten hade gått från S till R samt 2 isolat från screeningperioden. Den enda genetiska skillnaden mellan de känsliga och de som blivit resistenta var en insertion (en ISL3-familjeelement) placerad uppströms av vanHAX-operonet (en del av <i>vanA</i>-klustret). Denna insertion hindrade transkription → genen uttrycktes inte.</p>	<p>Både PFGE och WGS användes, dock sekvenserades endast 6 isolat.</p> <p>Tyvärr inte MLST eller cgMLST genomförd. Få antal. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.</p>

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyp	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Genomic analysis of 495 vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> reveals broad dissemination of a <i>vanA</i> plasmid in more than 19 clones from Copenhagen, Denmark. (2017)	Pinholt et al. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Retrospektiv observations studie	Syftet var att beskriva det genetiska epidemiologiska läget i huvudstadsregionen i Danmark mellan 2012–2014.	MLST och WGS.	Alla VREfm från de tre laboratorerna i regionen mellan jan 2012-december 2014 med undantag från april-dec 2014 från ett av laboratorerna. Både kliniska isolat och screeningisolat. Ett isolat per patient inkluderades. Endast <i>vanA E. faecium</i> inkluderades	495 VREfm sekvenserades. 269 isolat var ST80, 125 var ST117, 44 var ST 192/78, 19 var ST203, 5 var ST18 och 3 var ST78. 3 var outliers. Dock kunde man med mer fördjupad genetisk analys av 1119 core genes dela upp ST80 i flera grupper med 218, 15, 13, 8, 8 och 7 isolat i vardera grupp. ST117 kunde delas upp i tre grupper med 100, 15 och 10 i vardera gruppen.	Flera olika typningsmetoder. Många isolat men tyvärr inte alla. Endast inkluderat <i>vanA VREfm</i> men detta var trots allt majoriteten av de rapporterade VRE under tidsperioden. Mycket övrig genetisk analys som ej ingår för ramen inom denna uppsats. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.
Emergence of <i>vanA</i> <i>Enterococcus faecium</i> in Denmark, 2005-15. (2017)	Hammerum et al. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Retrospektiv observations studie	Att beskriva epidemiologin för VRE i Danmark mellan 2005–2015	Typning med WGS, cgMLST	2005–2012 <50 kliniska isolat/år. Ökning därefter. 371 isolat av VRE från 2015 i det nationella övervakningsprogrammet	369 var <i>E. faecium</i> , en <i>vanB</i> och resterande <i>vanA</i> . 89% sågs i huvudstadsregionen. 51% var ST203, 33% var ST80 och 10% var ST117. Resterande var ST18, ST192 och en ny ST1196-1201. En var ej typningsbar pga. en truken gen. 2 st <i>E. faecalis</i> tillhörande ST 6, en <i>vanA</i> och en <i>vanB</i> . cgMLST baserat på 1423 alleler (<20 allelers skillnad var samma CT). I ST203 tillhörde 187/188 isolat CT859. I ST80 var 82/123 CT14. I ST117 var 23/38 CT24. Övriga i respektive ST var av varierande CTs.	Stort antal isolat inkluderade. Lite svårnavigerad då resultat och diskussion presenterades tillsammans och studiens resultat blandades med andra studiers resultat. Bias då insamling i det nationella övervakningsprogrammet är frivillig.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Time to review the gold standard for genotyping vancomycin-resistant enterococci in epidemiology: Comparing whole-genome sequencing with PFGE and MLST in three suspected outbreaks in Sweden during 2013–2015. (2017)	Lytsy et al. <i>Infection, genetics and Evolution.</i>	Retrospektiv jämförande observations studie	Att jämföra WGS med PFGE och MLST som typningsmetoder.	Helgenomsekvensering, MLST och PFGE	60 isolat av VRE som hittades under screening i Uppsala mellan 2013–2015.	49 isolat var <i>E. faecium vanB</i> och 11 <i>E. faecium vanA</i> . MLST: 29 isolat var ST192 (50%), 3 ST117, övriga ST typer var det max 2 av. Alla ST192 och ST117 var <i>vanB</i> . PFGE: 46 st <i>E. faecium</i> tillhörde 12 olika grupper, de övriga hade unika mönster. 38 av dessa misstänktes tillhöra utbrott och de hamnade i 8 olika grupper. Utbrott 1: väldigt divers PFGE-grupp (308 (n=8), 1308b (n=3), 1308d (n=8), 1308f (n=2), 1402 (n=2), 1402b (n=1), 701 (1) och fyra isolat hade unika mönster. Utbrott 2 alla 1410. Utbrott 3 alla 1509. WSG: 53/60 isolat kunde delas i 6 kluster där kluster 5 innehöll 30 isolat. Övrig sju var unika. WSG delade upp ST 117 i två kluster, 5 hölls samman. WSG stämde väl överens med den epidemiologiska utredningen.	Jämförde flera metoder för epidemiologisk typning. Relativt litet antal isolat. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
<p>WGS of 1058 <i>Enterococcus faecium</i> from Copenhagen, Denmark, reveals rapid clonal expansion of vancomycin-resistant clone ST80 combined with widespread dissemination of a <i>vanA</i>-containing plasmid and acquisition of a heterogeneous accessory genome.</p> <p>(2019)</p>	<p>Pinholt et al.</p> <p><i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i></p>	<p>Restospektiv observations studie</p>	<p>Syftet vara att kartlägga genetiskt släktskap mellan VRE och VSE för att se spridningar av <i>vanA</i>-plasmiden, se överföring av VRE mellan sjukhus och karakterisera genomet och plasmider i den största gruppen.</p>	<p>MLST och WGS</p>	<p>Januari 2012-december 2015. Alla kliniska och screeningsisolat av VRE från de tre mikrobiologiska laboratorerna i huvudstadsregionen i Danmark samlade in 2012-mars 2014. Därefter samlades bara isolat från södra delen av regionen in. Alla VREfm inkluderades i studien.</p>	<p>1058 <i>vanA E. faecium</i> inkluderades. 517 isolat var ST80, 246 var ST117, 50 var ST192, 120 var ST203, 6 var ST78 och 18 var ST18. SNP-analys.</p> <p>ST80 kunde via SNP delas upp i 7 undergrupper där den största gruppen innehöll 361 isolat och i fallande ordning 90, 36, 31, 18, 8 och 3 isolat.</p> <p>Ett representativt isolat från i den största ST80-gruppen (n=361) studerades vidare för djup sekvensering. Denna klon fanns på flera sjukhus i regionen.</p>	<p>Stort antal isolat. Många isolat men tyvärr inte alla under tidsperioden. Endast inkluderat <i>vanA VREfm</i> men detta var trots allt majoriteten av de rapporterade VRE under tidsperioden.</p> <p>Mycket övrig genetisk analys som ej ingår för ramen inom denna uppsats. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.</p>

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Surveillance of vancomycin-resistant enterococci reveals shift in dominating clones and national spread of a vancomycin-variable <i>vanA Enterococcus faecium</i> ST1421-CT1134 clone, Denmark, 2015 to March 2019. (2019)	Hammerum et al. <i>Eurosurveillance</i>	Retrospektiv observations studie	Beskriva epidemiologin för VRE i Danmark mellan 2015–2019.	Helgenomsekvensering, MLST och cgMLST.	Alla isolat mellan 2015-mars 2019 insamlade av SSI. Frivillig rapportering och insamling.	1953 isolat WSG och utifrån detta genomfördes en MLST. 1910 var <i>E. faecium</i> , 25 <i>E. faecalis</i> . Av <i>E. faecium</i> , 65% var ST203, 22% ST80, 9% var ST1421. Totalt sågs 29 ST-typer. När man gick vidare med cgMLST sågs 156 olika complex types (CTs). Tre olika typer dominerade ST80-CT14, ST203-CT859 och ST1421-1134. År 2015 var 22% ST80-CT14. ST203-CT859 sågs första gången 2014 och spreds mycket snabbt och var den mest förekommande typen av <i>vanA E. faecium</i> 2015–2017 men minskade under 2018. Under första kvartalet 2019 tillhörde endast 12 % av VRE/VVE <i>E. faecium</i> -isolaten ST203-CT859. År 2017 tillhörde 3 % av <i>E. faecium</i> -isolaten den VVE-klon som benämns ST1421-CT1134 men år 2018 var det 34 %. Var den mest prevalenta typen år 2019 Q1 med 44%. Dessutom spreds ST1421-CT1134 <i>vanA E. faecium</i> till Färöarna under 2018 och 2019.	Insamling via nationell databas och stor mängd isolat. Belyser VVE. Frivillig insamling vilket kan leda till bias. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.
Molecular analysis and epidemiological typing of Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> outbreak strains. (2019)	Rangberg et al. <i>Scientific Reports</i>	Retrospektiv observations studie	Syftet var att se om hur utbrottet hade tett sig och om insatta åtgärder hade haft effekt samt vilken epidemiologisk typningsmetod som var bäst av PFGE, SNP och Maldi-TOF.	PFGE, SNP-genotypning och Maldi-TOF	86 isolat (både från kliniska infektioner och screening) som fanns vid utbrottet som pågick från augusti 2012 till augusti 2013 vid Østfolds sjukhus	PFGE visade på två kluster (definition på >88% likhet). 56 isolat tillhörde kluster 1 och 17 isolat tillhörde kluster 2. 9 isolat var unika. Kluster 1 delades in i fem undergrupper (när likheten skulle vara >94% likhet) och kluster 2 i 5 undergrupper. SNP polymorfism gav en profil A som innefattade 60 isolat inkl. alla i PFGE kluster 1. Profil B var 23 isolat inkl. alla i PFGE kluster 2. 3 andra isolat blev profil C.	Alla isolat i utbrottet inkluderade. Ingen MLST eller cgMLST utförd. Maldi-TOF spektra är inte för övrigt använt vid epidemiologisk typning. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyp	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Alternative <i>vanHAX</i> promoters and increased <i>vanA</i> -plasmid copy number resurrect silenced glycopeptide resistance in <i>Enterococcus faecium</i> . (2020)	Wagner et al. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Fallrapport	Att beskriva den vancomycinkänsliga <i>vanA</i> VVE som hittades hos en levertransplanterad man i Halmstad.	WGS	Ett isolat	VVE <i>vanA</i> tillhörde ST203/CT20 och är orelaterad till andra globala VVE inkl den VVE ST203/CT465 som har setts i Norge.	Resultat och diskussion presenteras tillsammans i artikeln vilket är lite svåröverskådligt. Endast ett isolat. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.
Genomic analysis revealed distinct transmission clusters of vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> ST80 in Stockholm, Sweden. (2021)	Fang et al. <i>Journal of Hospital Infection</i>	Retrospektiv observations studie	Att undersöka den dominerande sekvenstypen i Stockholm, ST80, ur ett genetiskt perspektiv.	Helgenomsekvensering och cgMLST.	Ett isolat per patient med VRE av ST80-typ i Region Stockholm mellan december 2017-juni 2020.	168 st ST80 isolat. Där 112 var <i>vanB</i> med 0–5 allelers skillnad, 14 var <i>vanA</i> med 0–1 allelers skillnad i cgMLST. 42 var helt isolerade isolat. 77.7% av ST80 VREfm isolaten kan kopplas till 3 distinkta kluster.	Inkluderade var ST80 isolat. Alla andra isolat exkluderades och ger därför en urvals bias. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
Investigation of the introduction and dissemination of <i>vanB</i> <i>Enterococcus faecium</i> in the Capital Region of Denmark and development of a rapid and accurate clone-specific <i>vanB</i> <i>E. faecium</i> PCR. (2021)	Pinholt et al. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>	Retrospektiv observations studie	Att undersöka den genetiska epidemiologin hos <i>vanB</i> VREfm under 2015–2019 och utveckla en PCR för denna.	WGS, MLST och cgMLST.	Ett VRE <i>vanB</i> -isolat per patient och år i huvudstadsregionen i Danmark mellan januari 2015-augusti 2019. Både kliniska prover och screeningprover inkluderades.	275 <i>E. faecium vanB</i> från 274 patienter inkluderades. 210 av dessa rapporterades år 2019 och 22 år 2018, innan dess var det 1–6 per år. cgMLST-analysen av <i>vanB</i> VREfm visade sju kluster och 15 unika isolat. Kluster 1 (ST117/CT36/CT991/CT2531/CT1526/CT2533/CT2659) var tydligt dominerande och innehöll 204 isolat (74 %). Kluster 2 (ST80/CT1065), 3 (ST17/CT29) och 4 (ST117/CT71) innehöll 36 (13 %), 9 (3 %) respektive 5 (2 %) isolat. De återstående tre klustren innehöll endast två isolat vardera. År 2019 identifierades fler unika isolat (n = 9) jämfört med tidigare år (n = 1–3). Index i kluster 1 överfördes från ett tyskt sjukhus år 2018, och före 2018 sågs inga i det klustret Danmark	Många isolat och bra epidemiologisk typning. Tydlig presentation i resultatdelen. Dock bara <i>vanB</i> . Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.
Using core genome multilocus sequence typing (cgMLST) for vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> isolates to guide infection control interventions and end an outbreak. (2021)	Hansen et al. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance</i>	Retrospektiv observations studie	Att med hjälp av MLST jämföra kliniska VRE på ett sjukhus i Odense, Danmark och jämföra med resultat i övriga delar av Danmark.	Helgenomsekvensering, MLST och cgMLST	Kliniska isolat av VRE från inlagda patienter från januari 2014-juni 2017. Ett isolat per patient.	38 VRE <i>E. faecium</i> inkluderades. Man såg sex olika ST typer. 68% var ST80, 4 ST117, 5 ST203. Tre var enskilda ST, vilka var ST18, ST78, ST192. cgMLST delade upp de 38 isolaten i 18 olika CTs. 13 isolat var ST80-CT993 med 0–25 allelers skillnad mellan isolaten. Den näst vanligaste gruppen var ST80-CT14 som hade 3 isolat med 7–24 allelers skillnad. 2 av de fyra ST117 uppvisade samma CT (CT24 och CT1182). I ST203 var 3 av fem ST203-CT859 med 2–3 allelers skillnad. Övriga CTs var singlar. 35 var <i>vanA</i> , 3 var <i>vanB</i> .	Jämförde flera metoder för epidemiologisk typning. Få antal isolat. Urvalbias: endast inkluderade inlagda patienter vilket kan ge dålig generaliserbarhet. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

Titel och år	Författare och tidskrift	Studietyper	Syfte	Metod	Urval	Resultat	Kvalitetsgranskning
The population structure of vancomycin-resistant and -susceptible <i>Enterococcus faecium</i> in a low-prevalence antimicrobial resistance setting is highly influenced by circulating global hospital-associated clones. (2023)	Al Rubaye et al. <i>Microbial Genomics</i>	Retrospektiv observations studie	Syftet var bl.a. att analysera VRE i Norge mellan 2010–2015 och beskriva de kloner av VRE som har lett till utbrott i Norge.	Helgenomsekvensering, cgMLST och MLST.	227 VREfm och 12 VREfs slumpmässigt urval av isolat från kliniska infektioner och screening från Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) mellan 2010-juni 2015	Majoriteten av VREfm-isolaten från 2010–2015 (n=227) klassificerades som ST192 (55 %), följt av ST117 (15 %), ST203 (14 %), ST80 (7 %) och ST17 (3 %). Mindre vanliga sekvenstyper (non-prevalent ST), inklusive ST18, ST78 och ST202, utgjorde 6 %. 113 isolat var ST 192-CT3/CT26. 31 isolat ST117-CT24. 19 isolat var ST203-CT20 10 isolat var ST80-CT3097. Övriga grupper var färre än 4 i varje CT. VREfm 2010–15 isolates, 165 var <i>vanB</i> , 62 var <i>vanA</i>	Stort urval med totalt 239 isolat och upptag över hela Norge. Slumpmässigt valda. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.
Genomic epidemiology of vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> in Eastern Denmark from 2020 to 2022, and identification of <i>vanB</i> Tn1549 insertion sites (2025)	Knudsen et al. <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	Retrospektiv observations studie	Syftet var att beskriva den genetiska epidemiologin av <i>E. faecium</i> VRE i östra Danmark (Själland och Hovedstadsregionen) mellan 2020–2022	Helgenomsekvensering, cgMLST och MLST.	Sekvensering av alla VRE isolat (max en per patient och år) mellan 2020–2022.	2437 isolat inkluderades. 81% var <i>vanB</i> , 19% <i>vanA</i> . 11 isolat var både <i>vanA</i> och <i>vanB</i> . De flesta av isolaten i <i>vanB</i> - och <i>vanAB</i> -undergrupperna tillhörde ST80/CT2406 (n = 1 614, 82 %/n = 1 180, 60 %). De mest förekommande sekvenstyperna (ST) och cgMLST-komplexityperna (CT) bland <i>vanA</i> - och <i>vanAB</i> -bärande isolat var ST1421/CT1134 (n = 307, 65 %/n = 305, 64 %). Den dominerande ST1421-klonen var den vankomycin-variabla klonen som introducerades i området år 2016. De <i>vanA</i> -bärande isolaten presenteras i supplementfiguren, där majoriteten av ST1421/CT1134 återfinns i kluster 1. De 11 isolat som bar både <i>vanA</i> och <i>vanB</i> utgjorde en diversifierad grupp som tillhörde fyra olika ST och fem olika CT.	Stort antal isolat. Flera typningsmetoder. Kausalitet kan inte bevisas. Resultatet ej applicerbara utanför denna studie.

BILAGA 2 Tidslinje mellan år 2000-2025

En tidslinje mellan år 2000–2025 där studier som beskriver det molekylärepidemiologiska läget Norden. Danmark presenteras i **rött**, Sverige i **blått** och i Norge i **grönt**.

