- 1. Navn på laboratoriet
    - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
    - Hepatittvirus (A, B, C, D, E)
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
    - Hepatittvirus A, B, C, D, og E forårsaker leverbetennelse. Symptomene fra de ulike hepatittvirusinfeksjoner har mange likhetspunkter, men smittemåte og klinisk forløp er forskjellig. Hepatitt B, C og D smitter via blod og seksuell kontakt, kan bli kronisk og gi alvorlig sykdom, mens hepatitt A og E smitter via mat, vann og fra person til person ved fekal-oral smitte og gir ikke like alvorlig sykdom. Kun i sjeldne tilfeller hos immunsupprimerte pasienter vil hepatitt E kunne gi kronisk infeksjon.
- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Analyseresultater fra primærlaboratoriene eller fra blodgiverscreening bekreftes/avkreftes ved bruk av alternative serologiske eller molekylærbiologiske metoder. Avdelingen er også godkjent for smittetesting av donorer av celler og vev, og denne aktiviteten rapporteres årlig til Helsedirektoratet i henhold til forskrift om krav og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev (FOR 2015-12-07 nr. 1430). Det ble gjennomført tilsyn fra Helsedirektoratet 12.09.2022, og det ble ikke funnet noen avvik innen det reviderte område. Viruskonsentrasjonen i blod kvantiteres når det er av betydning for det kliniske forløpet, eller når det er nødvendig som forundersøkelse for sekvensering. Ved utredning for eller oppfølging av behandling utføres genotyping og resistensundersøkelser vha. Sanger- eller helgenomsekvensering. I spesielle tilfeller karakteriseres og sammenlignes virus ved sekvensanalyser for smitteoppsporing og utbruddsoppklaring. Det sendes individuelle svarrapporter til prøveinnsendere, og tilfeller meldes MSIS der det er aktuelt. Referanselaboratoriet arbeider innenfor kvalitetssystemet TEST170, som er kvalitetssikret og akkreditert i henhold til ISO-standard 17025.. Laboratoriet deltar planmessig i ulike eksterne kvalitetssikringsprogrammer (sammenlignende laboratorieprøvninger, SLP) med tilfredsstillende resultat. Tilbudet av relevante og gode SLP-paneler er imidlertid begrenset, og årlig deltagelse er derfor av begrenset nytteverdi. I 2020 etablerte laboratoriet helgenomsekvenseringsmetode ved bruk av NGS for påvisning av HCV-resistens og genotype i kliniske prøver, men de rutinemessige analysene av dette måtte nedprioriteres som følge av pandemien. Fra mai 2022 ble metoden igjen rutinemessig utført ved laboratoriet, samtidig som man startet opp overvåking av HCV-resistens med innsamling og analyse av primærprøver for å kartlegge baseline- resistens før behandling med god oppslutning (ca 170 prøver er undersøkt). Det er også utført helgenomsekvensering av enkelte hepatittprøver med spesielle problemstillinger, men helgenomsekvensering er ikke etablert som et rutinemessig tilbud utover HCV, men er under utvikling for HBV. Vedlagte tabeller under pkt. 6 viser totalt antall analyser, serologiske og molekylærbiologiske, for HAV, HBV, HCV, HDV og HEV (tabell 1) og resultat av genotypinger (tabell 2), for prøver mottatt 2018-22.En vedvarende trend over flere år har vært at HEV-analyser har stått for en stadig større andel av laboratoriets analyseaktivitet, målt i antall analyser utført. Dette skyldes til dels større oppmerksomhet for

HEV som differensialdiagnose ved hepatittsykdom og til dels begrenset tilbud om HEV-diagnostikk ved primærlaboratoriene, men flere av de mikrobiologiske laboratoriene har etablert HEV-serologi. Høsten 2022 ble det bestemt å avvikle de gjenværende serologiske HBV-analysene som referanselaboratoriet fortsatt tilbød, samt kvantitering av HCV-RNA. Bakgrunnen var at et godt utbygd tilbud for disse testene lokalt og regionalt over tid hadde ført til at svært få prøver ble sendt inn for slik diagnostikk til referanselaboratoriet. Testene ble avviklet 1.1.2023.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - FHI mottar regelmessig forespørsler fra ECDC eller andre land med pågående utbrudd av HAV om hvorvidt HAV-tilfeller i Norge kan være tilknyttet disse utbruddene. HAV-isolater karakteriseres derfor regelmessig i sammenheng med overvåkning/beredskap. Tabell 3 i vedlegg til pkt. 6 viser antall viser antall meldte tilfeller av HAV til MSIS de siste 5 år. I 2022 ble totalt 19 prøver sekvensert, og prøvene var ikke del av noe større utbrudd i Norge eller Europa. Hepatittlaboratoriet ved FHI leverer årlig som eneste laboratorium data til resistensovervåking av HBV og HCV til RAVN (Resistensovervåking av virus i Norge). Resultat fra genotypinger for HAV, HBV og HCV utført ved referanselaboratoriet 2018-2022 vises i tabell 2 i vedlegg i pkt. 6.
- 6. Har du funn og epidemiologiske data med aktuelle trender (over år) i tabells form, last opp fil her (filen må være i word - maks 1MB størrelse)
    - FHI_Hepatitt_A-E_Årsrapport_2022_tabell.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - Prøvematerialer (plasma/serum) fra pasienter oppbevares i Divisjon for smitteverns diagnostiske biobank (diagnostikk- og behandlingsbiobank nr. 91 i Biobankregisteret). Deltar i ekstern kvalitetssikring (QCMD, Instand) og paneler med ringtestmateriale oppbevares som referanse.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Laboratoriet bidrar med råd ved henvendelser fra primærlaboratoriene på ulike diagnostiske problemstillinger, og ved etablering av nye metoder ved primærlaboratoriene. I tillegg sendes det ut regelmessig ringtester til de mikrobiologiske laboratoriene relatert til hepatittvirus. På grunnlag av svar fra laboratoriene lages rapporter med oppsummering og anbefalinger av analysestrategi. Det ble sendt ut virologisk/serologisk ringtest i 2022 med hepatitt B problemstilling, og 21 av 22 mikrobiologiske laboratorier deltok. Medarbeider ved referanselaboratoriet er medlem i arbeidsgruppene nedsatt ved Den norske legeforening for å utarbeide og revidere «Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C» og «Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt B», og det ble publisert nye revisjoner av begge veiledere i 2022. Medarbeidere deltar også i RAVN-fagråd (Resistensovervåking av virus i Norge), og bidrar i arbeidsgruppe og med faglige innlegg på det årlige strategimøtet for ekstern kvalitetssikring innen virologi/serologi.
- 9. Samarbeid og forskning

- FHI leder en stor HEV-vaksinestudie i Bangladesh finansiert av Norges Forskningsråd i samarbeid med OUS og International Centre for diarrhoeal disease Research (Icddr,b) i Bangladesh. Studien har blant annet som målsetting å undersøke korrelat til beskyttelse mot HEV hos vaksinerte, og se effekten under graviditet. De akutte HEV-tilfellene karakteriseres med virologiske og immunologiske parametere ved FHI. Studien er avsluttet, og man jobber for tiden medfor å sammenstille data for å bedre dokumentere både bivirkninger (safety) og vaksineeffekt som bakgrunn for anbefaling av vaksinasjon. I 2021 ble følgende fagfellevurderte vitenskapelige arbeider publisert fra denne studien der hepatittlaboratoriet var involvert: Øverbø, J., Aziz, A., Zaman, K., Julin, C. H., Qadri, F., Stene-Johansen, K., Biswas, B. , Islam, S., Bhuiyan, TR., Haque, W., Sandbu,S., Dembinski, JL. & Dudman, S. (2022). Stability and Feasibility of Dried Blood Spots for Hepatitis E Virus Serology in a Rural Setting. Viruses, 14(11), 2525. Referanselaboratoriet har også deltatt i Opportuni-C studien med analyse av HCV-resistens med bruk av helgenomsekvensering, samt analyse av HBV genotyping i Nuc-stop studien i samarbeid med ulike mikrobiologiske laboratorier i Norge Videre bidrar vi med råd og/eller prøvemateriale fra vår diagnostiske stammebank ved henvendelser fra primærlaboratoriene om testing av prøver i forbindelse med deres metodeutvikling og validering av nye tester. I 2022 er det sendt ut positivt og negativt prøvemateriale til flere mikrobiologiske laboratorier i Norge (OUS, AHUS og SUS) for etablering av HEV-serologi. Alle hepatittvirus har hvert sitt sykdomskapittel i Smittevernveilederen på FHIs nettsider, og analyserepertoaret for referansefunksjonene er tilgjengelig på https://www.fhi.no/sv/laboratorie-analyser. Arbeidet med å lage ny brukerhåndbok for FHIs laboratorieanalyser under paraplyen til mikrobiologiportalen.no ble påbegynt i 2022, men vil først sluttføres i løpet av 2023.

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - Fra høsten 2022 fikk Folkehelseinstituttet omfattende budsjettkutt, med konsekvenser for aktivitet. Referansefunksjonene er en prioritert oppgave, og annen laboratorieaktivitet har blitt strengt vurdert. Covid-19 medfører nye, varige oppgaver og pandemien har medført en endring i bemanningssituasjonen, og begge deler har gitt kapasitetsutfordringer. Vi har fokus på å opprettholde god faglig kvalitet, og gjør fortløpende justeringer i oppgaver og ressursbruk for å ivareta referansefunksjonene. Gjennom EU-bevilgning (HERA og EU4Health) har vi fått ressurser til å styrke digitalisering og harmonisering av metodikken av helgenomsekvensering og -analysering. Dette vil på sikt føre til mer effektiv drift. Pandemien har rammet HCV-resistensovervåkningen spesielt og utvikling av nye metoder, men dette er nå prioritert opp igjen fra 2022. Styrket digitalisering vil også være ressursbesparende for overvåkningen. Trenden over år er at færre prøver sendes inn til referanselaboratoriet etter hvert som analyser etableres lokalt, mens vi bistår laboratoriene mer i enkelte problemstillinger som krever ekstra utredning, i tillegg til spesialanalyser som ikke utføres regionalt slik som HAV-PCR,HEV-PCR, HDV-PCR, resistens og genotyping, Som en følge av dette har hepatittlaboratoriet i løpet av de siste årene avviklet flere serologiske analyser og flere analyser ble også avviklet fra 01.01.2023, pga svært lite behov og at opprettholdelse av et stort spekter av analyser som

utføres sjelden er svært ressurs- og kostnadskrevende. For HBV og HCV er det godt etablert diagnostikk nasjonalt, mens vi ser økende trend i forekomsten av HEV og økt fokus på HDV, hvor det er manglende diagnostikk regionalt. FHI har derfor valgt å omprioritere bruk av ressursene etter en faglig gjennomgang av behovet ved å fokusere mer på helgenomsekvensering av ulike hepatittvirus fremover, blant annet for å styrke overvåkning.