Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: torsdag 30. mars 2023 20:39:16
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

e@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Tarmpatogene E. coli
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Tarmpatogene E. coli innsendt til referanselaboratoriet omfatter enterohemoragisk E. coli (EHEC), enteropatogen E. coli (EPEC), herunder både typiske EPEC (tEPEC) og atypiske EPEC (aEPEC), enterotoksigen E. coli (ETEC), enteroaggregativ E. coli (EAEC) og enteroinvasive E. coli (EIEC). EHEC er et økende problem i industrialiserte land og utgjør betydelig utfordring for smittevernet på grunn av de alvorlige komplikasjonene infeksjonen kan forårsake, slik som hemolytisk uremisk syndrom (HUS). De resterende tarmpatogene coli-bakteriene gir ofte kun en selvbegrensende diaré. Det nasjonale referanselaboratoriet tarmpatogene E. coli er lokalisert på Folkehelseinstitutt (FHI). Referanselaboratoriet innfør helgenomsekvensering (NGS) av tarmpatogene E. coli i 2018. I tillegg ble flere PCR-base undersøkelser beholdt for raskt å påvise høyvirulente EHEC. Dette muliggjør den pasientrettede delen av referansefunksjonen, hvor resultatene kan få følger for behandling smittevern og oppfølging av den enkelte pasient. Referanselaboratoriets løpende detaljkarakterisering representerer samtidig en overvåking av forekomst av ulike bakterietyper, og er viktig for å erkjenne utbrudd og for å bidra til oppklaring av slike, dvs. å ivareta den folkehelserettede delen av referansefunksjonen.
- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
  - Referanselaboratoriet benytter helgenomsekvensering (NGS) som hovedmetode for analy av antatt tarmpatogene E. coli. Fra NGS-data kartlegges virulensgener (patogrupper), serotype, sekvenstype (ST) og clustertype (CT) i overvåkningsøyemed. For å hindre spredning av høyvirulente EHEC, er rask påvisning viktig for hurtig implementering av smitteverntiltak for personer som tilhører smitterisikogrupper

(https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/e.-coli-enteritt-inkludert-ehec-inf/. I påvente av NGS-resultater, utføres derfor stx2-subtypings PCR som identifiser de høyvirulente EHEC-isolatene (tabell 2). I tillegg gjøres molekylær serotyping og multilo VNTR analyse (MLVA) for raskt å avdekke utbrudd med høyvirulente EHEC. Alle EHEC renkulturer som mottas, undersøkes med NGS, som nesten alltid bekrefter PCR-funnene. Unntaksvis er det diskrepans, som fører til re-analyser og nøye vurderinger av resultater f konklusjon. De større primærlaboratoriene i Norge har innført «bred-screening-PCR» som rutinemessig detekterer en rekke tarmpatogene agens, inkludert EHEC. PCR-basert diagnostikk har høyere sensitivitet enn dyrkningsbasert diagnostikk, og rendyrkning av stx positive isolat ved primærlaboratoriene kan være vanskelig ved høye CT-verdier. Referanselaboratoriet opplevde 2017-2019 økt innsendelse av strøk/blandingskultur, men denne tendensen ser ut til å avta til tross for at samfunnet har åpnet etter pandemien i 202 2021 (figur 1). Noe kan forklares ved at det fra 2021 kun er blandingskulturer med mulig høyvirulente EHEC, dvs. stx2, som sendes inn til referanselaboratoriet for verifisering og karakterisering. Renkultur er nødvendig per i dag for overvåkning med hensyn på utbrudd Men for vurdering av smitteverntiltak rundt den enkelte pasient, gir analysen god støtte.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomm sykdommer
    - I 2022 mottok referanselaboratoriet totalt 378 renkulturer av Escherichia. 344 ble karakterisert som tarmpatogene E. coli, horav 252 EHEC inklusive 2 EHEC som har miste sine Shiga toksingener (EHEC-LST). Fem av dem ble klassifisert som Escherichia albertii 30 som ikke tarmpatogene E. coli (tabell 1). Hovedfokuset for diagnostikken er EHEC, da infeksjon kan gi alvorlige sykdomsforløp med utvikling av HUS. Norge er dessuten ikke endemisk område for flere av de andre tarmptogene E. coli patotypene. EHEC utgjør derf hovedandelen av prøvene referanselaboratoriet mottar (tabell 1). Det relativt lave antallet prøver med antatt tarmpatogene E. coli sett under og like etter pandemi-tiltakene i 2020 o 2021, har nå tatt seg opp igjen. I 2022 ble 106 antatt stx2 positive blandingskulturer innse til Referanselaboratoriet for verifisering og videre karakterisering (tabell 3). Av disse ble 4 funnet som stx2 positive hos oss, hvorav 8 med subtype som karakteriserer isolatet som høyvirulent, mens 45 ble klassifisert som lavvirulente (tabell 3). En relativt stor andel av innsendte blandingskulturer med mistanke om stx2 kunne ikke altså verifiseres. Dette handler mest sannsynlig om lav konsentrasjon i utgangspunktet, og mulig tap av stx2. Detaljkarakteriseringen av isolater som ledd i vår løpende overvåking, har i 2022 bidratt til

identifisering av et EHEC O145:H28 kluster (stx2a, eae, ehxA, ST32 og CT13051) med tre tilfeller med innsykning i mars og april 2022. Tilfellene var geografisk spredd og ingen felle smittekilde ble funnet. I tillegg bidrar den løpende til å vurdere smitteverntiltak for enkeltpasienter. Prøver fra to pasienter med HUS ble analysert i 2022; en blandingskultur med funn av O26:H11, stx2a, eae og ehxA, og en renkultur med funn av EHEC O63:H6 (stx2f, eae, ST583 og CT16689), som også bar bfpB. Ved mistanke om utbrudd varsler referanselaboratoriet Avdeling for smittevern og beredskap, som igjen melder utbrudd til Vesuv-CIM (FHIs nettbaserte system for utbruddsvarsling). Referanselaboratoriet bidrar til oppklaringen med mikrobiologiske- og genotype-data. Ved mistanke om internasjonale utbrudd varsles EpiPulse, som er ECDCs overvåkningsportal for smittsomme sykdommer. Referanselaboratoriet melder i tillegg alle meldingspliktige isolater av tarmpatogene E. col MSIS.

- 6. Har du funn og epidemiologiske data med aktuelle trender (over år) i tabells form, last opp fil he (filen må være i word - maks 1MB størrelse)
    - FHI E. coli Tabeller-figurer 2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatels
    - Referanselaboratoriet innehar og vedlikeholder nasjonal stammebank for de tarmpatogen E. coli bakteriene. Det blir foretatt løpende lagring og registrering av alle mottatte isolater. tillegg vedlikeholdes en samling av referansestammer. Ved forespørsel sender referanselaboratoriet stammer til primærlaboratorier og andre til bruk i deres metodeutvikli og kvalitetskontroll.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Som del av referansetjenestene bidrar laboratoriet også med råd og anbefalinger om påvisningsmetoder til landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier. Noe av bidraget formidles via Mikinfo, som er et tilgangsstyrt nettverk for ansatte ved medisinsk-mikrobiologiske laboratorier i Norge, hovedsakelig myntet for rask kommunikasjon i beredskapssituasjoner. I tillegg deltar personell fra referanselaboratoriet i nasjonale strategimøter samt arbeidsgrupper nedsatt ad hoc. Dette arbeidet har som hovedmål å sik kvaliteten i den medisinsk-mikrobiologiske primærdiagnostikken i landet. Rapportering nasjonalt og internasjonalt Referanselaboratoriet gir løpende svarrapport til rekvirentene, melder til MSIS samt kommuniserer overvåkningsdata internt ved Folkehelseinstituttet, nasjonalt og internasjonalt: Tilbakemelding i form av telefonkontakt og løpende besvarelse med eventuelle medisinsk-faglige fortolkninger og kommentarer til rekvirent Fra høsten 20

har det gått kopi av ovennevnte svarrapporter til MSIS laboratoriedatabasen Rask og fortløpende melding internt ved Folkehelseinstituttet mtp. oppfølging av enkeltpasienter via kommuneoverleger (differensierer mellom høyvirulent og lavvirulent EHEC) Løpende melc og varsling til MSIS-registeret Fra høsten 2021 har det gått kopi av ovennevnte svarrappo til MSIS laboratoriedatabasen Løpende melding og varsling til MSIS-registeret Varsling i ECDCs lukkede, nettbaserte varslings- og kommunikasjonsplattform EpiPulse om nasjona utbrudd eller uvanlige økninger Varsling av det norske laboratorienettverket Mikinfo ved utbrudd der det er viktig at flere laboratorier er informert

- 9. Samarbeid og forskning
    - Resultat av referanselaboratoriets analyser av alle innsendte prøver blir fortløpende rapportert skriftlig til innsendende laboratorium. Henvendelser knyttet til tolkning av prøvesvar og metodespørsmål blir besvart med faglig begrunnelse. I henhold til MSIS-forskriften angir referanselaboratoriet selv hvilke smittestoffer som andre medisinsk-mikrobiologiske laboratorier har plikt til å sende inn. Slik angivelse er spesifisert under hve agens i Veileder for mikrobiologiske laboratorieanalyser på FHI sin hjemmeside I 2022 ble nytt samarbeidsprosjekt, som ledes av Oslo Universitetssykehus, hvor Referanselaborato er samarbeidspartner, initiert. Her ønsker vi å kartlegge genetiske markører hos EHEC so er assosiert med HUS. Samarbeidsprosjektet «EHEC-studien», som ledes av Vestre Vike hvor Referanselaboratoriet er samarbeidspartner, ble videreført i 2022 og et manuskript e under utarbeidelse. Her kartlegges forekomsten av enteropatogene mikrober, inkludert EHEC, hos asymptomatiske personer i Norge. I 2022 ble en rekke av Horizon2020 One Health samarbeidsprosjekter avsluttet som bl.a. One Health Harmony CAP (https://onehealthejp.eu/jip-oh-harmony-cap/), BeOne og Discover. EHEC er en sentral patogen i både OH-Harmony CAP, hvor man bl.a. jobber for å standardisere protokoller fo deteksjon og typing av EHEC, og i Discover, hvor hovedfokus er “source attribution”. Flere protokoller har blitt publisert (https://onehealthejp.eu/jip-oh-harmony-cap/) og man jobber videre med å sammenskrive og publisere resultater fra disse prosjektene. Det var i 2022 Ingen bidrag på tarmpatogene E. coli i spesialiseringen i medisinsk mikrobiologi. EHEC m st2f og eae var tilsatt i Ringtestutsendelse 3-2022, prøve 701. Dette er en lavvirulent EHE og genmarkør på denne subtypen er ikke nødvendigvis dekket i kommersielle diaré-patog screening kit som benyttes ved norske laboratorier. Ringtestene er en viktig arena for kunnskapsformidling. Det var ingen artikler publisert i 2022 knyttet til E. coli referanselaboratoriet. Rapporter publisert i 2022: Overvåkning av infeksjonssykdommer s

smitter fra mat, vann og dyr, inkludert vektorbårne sykdommer. Årsrapport 2021. Folkehelseinstituttet. https://www.fhi.no/publ/2022/arsrapport-2021---overvakning-av-infeksjonssykdommer-som-smitter-fra-mat-va/ Utbrudd av smittsomme sykdommer i Norg 2021. Årsrapport 2021. Folkehelseinstituttet. https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/arsrapport_2021_vesuv.pd

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen sa forutsetninger for videre drift
    - Fra høsten 2022 fikk Folkehelseinstituttet omfattende budsjettkutt, med konsekvenser for aktivitet. Referansefunksjonene er en prioritert oppgave, og annen laboratorieaktivitet har strengt vurdert. Covid-19 medfører nye, varige oppgaver og pandemien har medført en endring i bemanningssituasjonen, og begge deler har gitt kapasitetsutfordringer. Vi har fok 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 helgenomsekvensering og -analysering. Dette vil på sikt føre til mer effektiv drift. I 2022 er alle prøver med potensielt tarmpatogene kulturer mottatt ved referanselaboratoriet undersøkt.

Tjenesten er levert av www.questback.com - Questback Essentials