Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: torsdag 30. mars 2023 00:49:51
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

olav.hungnes@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Coronavirus med alvorlig utbruddspotensiale
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Coronavirus utgjør en underfamilie innen Coronaviridae, og ulike virusarter er utbredt hos en rekke vertebrater. Hos mennesker har coronavirus først og fremst vært forbundet med forholdsvis milde luftveisinfeksjoner og anses å være årsak til omkring 5 – 10 % av alle øvre og nedre luftveisinfeksjoner. Historisk har ikke disse virusene hatt høy prioritet på folkehelsesiden. Vinteren 2002/2003 oppsto imidlertid en ny alvorlig epidemisk luftveissykdom i Kina, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), og i mars-april 2003 kunne man fastslå at sykdommen skyldtes et hittil ukjent coronavirus, kalt SARS coronavirus (SARS-CoV). SARS-CoV utviklet seg trolig hos dyr i fangenskap i Kina i 2002. Virus med evne til å smitte mellom mennesker forårsaket i 2003 et større utbrudd i dette området, samt spredning og enkelte utbrudd andre steder i verden. Epidemien rammet helsepersonell hardt og var krevende å bringe under kontroll. Letaliteten var høy, omkring 10 %. Etter våren 2003 ble sirkulasjon av det humantilpassede viruset eliminert, godt hjulpet av at viruset ga tydelige symptomer, hadde forholdvis lang generasjonstid, og smittet lite før symptomene utviklet seg. Viruset eksisterer imidlertid i laboratorier, og nære slektninger ble etter hvert funnet hos enkelte flaggermusarter. En kunne derfor ikke se bort fra at ytterligere smitte av dette og lignende virus ville kunne oppstå på nytt. MERS

coronavirus (MERS-CoV) er utbredt hos dromedarer på den arabiske halvøy samt i deler av Afrika og Asia, men kan sporadisk smitte til mennesker og forårsake luftveisinfeksjonen Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Siden viruset ble oppdaget i 2012 har enkelttilfeller av zoonotisk smitte til mennesker forekommet, med begrenset videre smitte innad i husholdninger eller nosokomiale utbrudd i forbindelse med slike primærtilfeller. MERS-CoV-infeksjon er et vedvarende problem på den arabiske halvøy. Med unntak av et større nosokomialt utbrudd i Sør-Korea i 2015 har tilnærmet alle tilfeller av smitte utenfor den arabiske halvøya vært forbundet med reise fra dette området. Hverken SARS eller MERS er hittil påvist i Norge. Folkehelseinstituttet (FHI) ble utpekt som nasjonalt referanselaboratorium for SARS i 2003. MERS-CoV ble innlemmet i referansefunksjonsomfanget som en konsekvens av at dette viruset kom til i 2012. Helsedirektoratet tok i 2018 opp med FHI om SARS burde utgå, eventuelt om referansefunksjonsområdet burde generaliseres slik at evt. fremtidige coronavirus med utbruddspotensiale ville kunne inngå. I tråd med FHIs anbefaling ble funksjonen i 2019 redefinert til å bli «coronavirus med alvorlig utbruddspotensiale». Dette skulle vise seg å være i rette tid, for mot slutten av året begynte en slektning av SARS-CoV å smitte blant mennesker i Kina, uten at smittestoffet ble identifisert før like over nyttår 2020. Det nye coronaviruset var en nær slektning av SARS-CoV fra 2003 og lignende virus hos flaggermus. Den internasjonale komiteen for virustaksonomi (ICTV) slo fast at det tilhører arten SARS-relatert coronavirus og ga det navnet SARS-coronavirus 2 (SARS-CoV-2), mens WHO ga sykdommen navnet covid-19 og erklærte pandemi 11. mars 2020. Det var allerede tidlig i januar 2020 klart at dette viruset hadde potensiale til å forårsake en pandemi. Som en konsekvens av dette gikk utøvelsen av referansefunksjonen straks over fra beredskap til respons. Dette utgjorde et av de tidligste elementene i pandemihåndteringen ved FHI, inntil en større krisegruppe og koronaledergruppe ble etablert. Referansefunksjonen

inngikk deretter som en avgrenset, men sentral del av Folkehelseinstituttets respons på covid-19-pandemien. Denne rapporten er FHIs årlige rapport til Helsedirektoratet om ivaretakelsen av referansefunksjonen. Den er ikke å anse som rapport om FHIs samlede respons på covid-19 og heller ikke en fullstendig rapport om referanselaboratoriets aktiviteter og funn.

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Den virologiske overvåkingen og diagnostiske aktiviteten/beredskapen består i å: • Laboratorieverifisere mulige og sannsynlige tilfeller av SARS-CoV, MERS-CoV eller SARS-CoV-2 i forskjellige prøvematerialer. Avdelingen har etablert internasjonalt anbefalte RT-PCR og sekvensering for viruspåvisning, identifikasjon og karakterisering. • Ved behov bistå i etablering og verifisering av øvrige laboratoriers diagnostikk • Karakterisere virusvarianter og overvåke virusevolusjon • Eventuell overvåking av immunitet • Delta i ekstern kvalitetssikring. Referanselaboratoriet arbeider innenfor kvalitetssystemet TEST170, som er kvalitetssikret og akkreditert i henhold til ISO-standard 17025. Som ledd i kvalitetssikringen deltar laboratoriet i eksterne kvalitetssikringsprogrammer (ringtester). For MERS-CoV var det et begrenset tilbud de første årene. Laboratoriet har deltatt i MERS-CoV ringtestprogrammer i 2014 (ENIVD), 2015 (WHO), 2019, 2020 og 2022 (QCMD) med gode resultater. For SARS-CoV-2 deltok laboratoriet i 2022 i ringtester for PCR-påvisning fra WHO (to ringtester), med gode resultater. Helgenomsekvensering av SARS-CoV-2 har blitt gjort løpende siden april 2020, med flere metodeendringer underveis, inkludert justeringer for å opprettholde sekvenseringskvalitet etter hvert som nye virusvarianter kom til. Det er i tillegg etablert diverse mutasjonsspesifikke PCR-metoder for hurtig variantscreening. For å løse det sterkt økte behovet for sekvensbasert variantovervåking ble det i 2021 etablert et samarbeid med Norwegian Sequencing Center ved Avdeling for medisinsk genetikk på OUS om fullgenomsekvensering som et komplement til

FHIs egen kapasitet. Dette ble videreført gjennom 2022, men med nedskalert omfang i siste halvår blant annet grunnet reduserte bevilgninger. SARS-CoV-2 helgenomsekvenser fra andre norske laboratorier har også blitt innlemmet i overvåkingen som en form for virtualisert praktisering av innsendingsplikten. Hovedformålet med sekvenseringen har hele tiden vært overvåking for å følge evolusjon av virus og kunne risikovurdere situasjonen. Det ble i 2021 nedlagt mye arbeid i individuelle utsvar av sekvenseringsresultater til innsender, noe som ikke hadde vært vanlig tidligere fordi hovedhensikten er overvåking. Dyrking av interessante SARS-CoV-2 varianter i cellekultur (Vero E6 og modifiserte derivater) for karakterisering av virusegenskaper og som antigen for virusnøytralisasjonstest ble etablert sommeren 2020. Storskala antistofftesting for seroepidemiologi er gjort i samarbeid med Oslo universitetssykehus, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin. Testomfang: MERS-CoV: Laboratoriet mottok i 2022 ingen prøver fra personer med mistanke om MERS. I 2016 ble det etablert 24/7 kapasitet for MERS-CoV gjennom vaktordningen ved nasjonalt beredskapslaboratorium. Kapasiteten er opprettholdt, men ble ikke brukt i 2022. SARS-CoV-2: Etter i starten å ha inntatt en rolle i primærdiagnostikken, inntil testkapasitet kom på plass ved øvrige medisinsk mikrobiologiske laboratorier over hele landet, og deretter i en periode også gjort mye verifiserende testing, har referanselaboratoriet først og fremst fokusert på utdypende SARS-CoV-2 analyser og stammebank. Det ble i 2022 mottatt 33 470 prøver for stammebank og overvåkning, de fleste var oversendte materialer der viruset var påvist ved primærlaboratorier. Det ble utført påvisning eller verifiserende/utdypende SARS-CoV-2 analyser på nær 30 000 prøver. Mer enn 28 700 prøver mottatt i 2022 ble satt til helgenomsekvensering, hvorav nærmere 28 000 virus lot seg variantbestemme. 23 654 sekvenser av god kvalitet er publisert i den offentlig tilgjengelige sekvensdatabasen GISAID EpiCoV. I tillegg er 6 779 norske sekvenser fra andre laboratorier publisert der, og nesten

3000 upubliserte sekvenser er delt med FHI fra andre norske laboratorier. Ca 70 virus fra 2022 ble isolert i cellekultur.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - MERS-CoV Tabell 1 (vedlegg) viser antall undersøkte og antall positive prøver ved referanselaboratoriet fra pasienter med mistanke om MERS de siste 10 år. MERS-CoV har hittil ikke blitt påvist i Norge. Fra MERS-CoV først ble oppdaget i april 2012 frem til 9. januar 2023 var det ifølge det europeiske smittevernbyrået (ECDC) påvist 2610 tilfeller av MERS-CoV, inkludert 945 dødsfall, fordelt på 27 land. MERS har ikke vært påvist i Norge. Fra begynnelsen av 2022 og per 9. januar 2023 ble det rapportert om totalt seks tilfeller av MERS, fra Saudi-Arabia (3), Qatar (2) og De forente arabiske emirater (1), inkludert ett dødsfall (Figur 1, vedlegg). Det har vært svært få rapporterte tilfeller i perioden 2020 til 2022. Dette kan skyldes smitteverntiltak og reiserestriksjoner i forbindelse med covid-19-pandemien, men også nedsatt testkapasitet for MERS-CoV. Alle smittetilfellene i 2022 var primære og alle unntatt én var smittet gjennom kontakt med dromedarer. Personer med underliggende sykdom er ekstra utsatt for et alvorlig forløp. Globalt var letaliteten ved MERS 36 % i perioden 2013 til 2022. Covid-19/SARS-CoV-2 Referanselaboratoriets arbeid inngår som en integrert del i FHIs overvåking og respons på COVID-19 pandemien. Det kan argumenteres for at det først var i 2022 at covid-19 pandemien for alvor kom til Norge. Fra epidemiens start og per 8. januar 2023 var det rapportert om 1 476 351 laboratoriebekreftede covid-19 tilfeller i MSIS (opp fra 403 521 per 2. januar 2022), samt 4 963 covid-19-relaterte dødsfall (opp fra 1 345 per 2. januar 2022. Etter at det første året med covid-19 hadde forløpt med relativt få smittede og uten at noen utbruddsvarianter klarte å etablere seg i lengre tid, har pandemien siden båret preg av en suksesjon av bekymringsvarianter med stadig større smitteevne grunnet økt smittsomhet og/eller evne til immununnvikelse, og referanselaboratoriet har i stor grad arbeidet

med å kartlegge dette. Deltavarianten hadde allerede fortrengt alfavarianten i 2021, men var selv ved inngangen av 2022 i ferd med å bli fullstendig fortrengt av omikronvarianten som vokste meget raskt fram fra november 2021. I 2022 har et stort antall omikron undervarianter avløst hverandre i tur og orden, og laboratoriet bidro i stor grad med molekylærepidemiologiske analyser for overordnet forståelse av dynamikken i den norske delen av pandemien, særlig for å oppdage og følge forekomst av de ulike variantene og deres folkehelsemessige betydning. Seroprevalensundersøkelser basert på restsera har blitt gjennomført i tre runder som dekker 2020, samt én runde hver i august 2021 og 2022. Laboratorier over hele landet har bidratt med anonymiserte sera etter modell av de årlige seroprevalensundersøkelsene for influensa, og antistofftestingen er utført ved Oslo universitetssykehus. Mens analysene indikerer en seroprevalens i Norge på rundt 3 % ved utgangen av 2020, lå prevalensen på over 60% i august 2021, og 97 % i august 2022. Det meste av økningen i 2021 kan tilskrives vaksinasjon, mens infeksjon også må ha bidratt mye i 2022. Resultater er publisert på instituttets nettsider: https://www.fhi.no/publ/2021/seroprevalence-of-sars-cov-2-in-the-norwegian-population/ samt i risikorapporter (lenke nedenfor) og i artikkel av Tunheim et al. (se publikasjonsliste i vedlegg) For mer detaljert informasjon om smittesituasjonen i Norge, inkludert virologiske analyser og virusvariantovervåking, henvises det til FHIs ukerapporter for COVID-19: https://www.fhi.no/publ/2020/koronavirus-ukerapporter/ samt en rekke risikovurderinger: Covid-19-epidemien: Risikovurderinger. https://www.fhi.no/publ/2020/covid-19-epidemien-risikovurdering/

- 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_coronavirus med alvorlig utbruddspotensiale_vedlegg_2022_endelig.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser

    - Ikke-smittsomme referansematerialer for diagnostiske tester for SARS-CoV, MERS-CoV og SARS-CoV-2 er mottatt fra internasjonale partnere og benyttes i rutinetesting. Levende virusisolater (SARS-CoV, SARS-CoV-2) arbeides med og oppbevares sikret på biologisk inneslutningsnivå 3 så lenge virusene er klassifisert i tilsvarende risikoklasse. Pasientprøver arkiveres i FHIs diagnostiske biobank. Landets laboratorier yter en betydelig innsats med oversending av positive prøver. Det økte antallet har gitt noen utfordringer med overføring av tilhørende metadata som gir riktig kontekst for analyse av prøven. Det har også vært store begrensninger i å kunne analysere virusdata sammen med data fra andre registerkilder, som kan gi for eksempel vaksinasjons- eller innleggelsesstatus. En del av innsendingsplikten har vært forsøkt løst gjennom at laboratorier til dels sender helgenomsekvenser i stedet for prøver. Det folkehelsemessige utbyttet av dette ville vært større dersom alle disse sekvensene kunne deles også internasjonalt i åpent tilgjengelige databaser som GISAID og ENA. Dette er anbefalt og etablert praksis som europeiske folkehelse- og personvernmyndigheter støtter, men krever en personvernvurdering der mange institusjoner ikke har vært rede til å åpne opp for dette. Klarere sentrale juridiske føringer ville kunnet avhjelpe dette. Den uvanlig store testaktiviteten under covid-19 har også gitt utfordringer for kapasiteten til å arkivere positive prøver i ultrafrysere, og det har gitt problemer med at andre laboratorier har måttet kaste prøver som senere har vist seg ønskelige for overvåking og risikovurdering. Referanselaboratorier på FHI har også støtt på begrensninger i sin arkiveringskapasitet.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Referanselaboratoriet er med og gir råd til norske og internasjonale helsemyndigheter, som del av FHIs samlede aktivitet på området. Representant fra referanselaboratoriet satt dette året i TISK prosjektgruppen med Helsedirektoratet og bidrar til vitenskapelige råd og støtte gjeldende tester, teststrategi, laboratoriemetoder, virusforekomst og endringer. Laboratoriet har gjort utprøvinger av nye

prøvematerialer og testkits. Referanselaboratoriet ledet laboratorieutbruddsgruppen under koronautbruddsgruppen på FHI, svarer på oppdrag fra Helsedirektoratet og bidrar inn på oppdrag som tilfaller andre arbeidsgrupper på FHI. I tillegg er referanselaboratoriet ved FHI invitert som eksperter inn i ECDC/WHO SARS-CoV-2 arbeidsgruppe for viruskarakterisering og bidrar til bedre global overvåking av SARS-CoV-2 virus. I forbindelse med laboratorienes etablering og oppskalering av SARS-CoV-2 testkapasitet samt variantscreening og sekvensering har det i utstrakt grad blitt gitt råd og støtte. Relevante reagenser og virusmaterialer er fremskaffet og distribuert etter behov. Råd om MERS håndtering, prøvetaking og diagnostikk ligger på www.fhi.no (https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/mers/om-mers/). Råd og informasjon om COVID-19 inkludert håndtering, prøvetaking og diagnostikk ligger på https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/ samt i FHIs veileder for mikrobiologiske laboratorieanalyser https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/

- 9. Samarbeid og forskning
    - Samarbeidet med primærlaboratorier anses fra FHIs side som meget godt. Det ble tidlig i pandemien etablert en ukentlig og senere 14-daglig nettmøteserie med de medisinsk mikrobiologiske laboratoriene, for gjensidig informasjon og meningsutveksling. Oppslutningen om disse møtene har vært stor, og tilbakemeldingene fra de ulike laboratoriene har vært positive. FHI anser møtene som viktige og nyttige. Diagnostisk beredskap for SARS og MERS er videreført, og i hovedsak tar FHI ansvar for den nødvendige primærundersøkelsen, mens den nødvendige differensialdiagnostikken ivaretas av de øvrige medisinsk mikrobiologiske laboratoriene. SARS-CoV-2 primærdiagnostikk ivaretas av landets øvrige medisinsk-mikrobiologiske laboratorier, mens referanselaboratoriet ivaretar hovedsakelig referanseundersøkelser og befolknings- eller forskningsrettet testing. Laboratoriene som utfører SARS-CoV-2

diagnostikk støtter aktivt opp om overvåkingen gjennom regelmessig oversendelse av positive prøver og/eller helgenomsekvenser. Videre rapporterer de sine testresultater, inkludert variantscreening, i MSIS Laboratoriedatabasen som kom på plass i løpet av våren 2020. Samarbeidet med internasjonal overvåking og folkehelsearbeid (WHO, ECDC) er vesentlig og omfattende. Referanselaboratoriet deltar aktivt i de relevante internasjonale nettverkene for overvåking og respons, i regi av WHO og ECDC, og er med i det ECDC-støttede laboratorienettverket EVD-LabNet. Forskning og forskningssamarbeid Laboratoriet har inngått i en rekke forskningsrelatert arbeid, kunnskapsoppsummeringer og rapporter. Blant annet har laboratoriet deltatt i studier om covid-19 i husstander og i skoler og barnehager. I 2022 ble det publisert 6 relevante fagfellevurderte vitenskapelige arbeider der referanselaboratoriet var involvert. Veneti L, Bøås H, Bråthen Kristoffersen A, Stålcrantz J, Bragstad K, Hungnes O, Storm ML, Aasand N, Rø G, Starrfelt J, Seppälä E, Kvåle R, Vold L, Nygård K, Buanes EA, Whittaker R. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. Euro Surveill. 2022 Jan;27(4):2200077. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2200077. Gravningen K, Henriksen S, Hungnes O, Svendsen K, MacDonald E, Schirmer H, Stene-Johansen K, Simonsen GS, Kacelnik O, Elstrøm P, Bragstad K, Rinaldo CH. Risk factors, immune response and whole-genome sequencing of SARS-CoV-2 in a cruise ship outbreak in Norway. Int J Infect Dis. 2022 May;118:10-20. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.025. Epub 2022 Feb 18. Kared H, Wolf AS, Alirezaylavasani A, Ravussin A, Solum G, Tran TT, Lund-Johansen F, Vaage JT, Nissen-Meyer LS, Nygaard UC, Hungnes O, Robertson AH, Næss LM, Trogstad L, Magnus P, Munthe LA, Mjaaland S. Immune responses in Omicron SARS-CoV-2 breakthrough infection in vaccinated adults. Nat Commun. 2022 Jul 18;13(1):4165. doi: 10.1038/s41467-022-31888-y. Stålcrantz J, Kristoffersen AB, Bøås H, Veneti L, Seppälä E, Aasand

N, Hungnes O, Kvåle R, Bragstad K, Buanes EA, Whittaker R. Milder disease trajectory among COVID-19 patients hospitalised with the SARS-CoV-2 Omicron variant compared with the Delta variant in Norway. Scand J Public Health. 2022 Aug;50(6):676-682. doi: 10.1177/14034948221108548. Epub 2022 Jul 7. Tunheim G, Rø GØI, Chopra A, Aase A, Kran AB, Vaage JT, Lund-Johansen F, Hungnes O. Prevalence of antibodies against SARS-CoV-2 in the Norwegian population, August 2021. Influenza Other Respir Viruses. 2022 Nov;16(6):1004-1013. doi: 10.1111/irv.13024. Epub 2022 Jun 30. Moen LV, Vollan HS, Bråte J, Hungnes O, Bragstad K. Molecular Epidemiology of the Norwegian SARS-CoV-2 Delta Lineage AY.63. Viruses. 2022 Dec 7;14(12):2734. doi: 10.3390/v14122734.

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - Covid-19 pandemien har medført omfattende endring og oppskalering av laboratorieaktiviteten og det er i stor grad mobilisert personell og ressurser fra flere seksjoner og avdelinger i tillegg til laboratoriet ved seksjon for influensa og annen luftsmitte. Også enkelte nyansettelser har vært påkrevd. I alle involverte enheter har dette medført nedprioritering av en rekke andre aktiviteter over lang tid samtidig som mange medarbeideres arbeidsbelastning har vært vedvarende høy. Laboratoriet ved seksjon for influensa og annen luftsmitte utøver også referansefunksjon for influensavirus. Den eksisterende strukturen for influensaarbeidet nasjonalt og internasjonalt har utgjort en viktig plattform som mye av covid-19 laboratorieresponsen kunne bygge på. 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.

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