Oslo universitetssykehus

Oslo universitetssykehus
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Klinikk for laboratoriemedisin
Avdeling for mikrobiologi

Årsrapport for 2022: Syfilis referansefunksjon

Agens

Treponema pallidum

Innledning der smittestoffet kort omtales

Treponema pallidum er en bakterie, en spiroket, som forårsaker infeksjonen syfilis. *T. pallidum* overføres i de fleste tilfeller ved kontaktsmitte via slimhinner ved genital eller oral seksuell kontakt. Smitte kan også skje fra infisert mor til foster via placenta, og blodsmitte kan forekomme via kontaminerte blodprodukter fra donor i tidlig stadium av sykdommen. Ubehandlet utvikler syfilis seg gjennom ulike stadier og kan gi et vidt spektrum av symptomer. Tidlig i forløpet kan det ses et uømt sår (primær sjanker) og senere utslett. I senere stadier kan det blant annet forekomme fryktete komplikasjoner som hjerte-kar-påvirkning, øyeinfeksjoner og CNS-påvirkning ved nevrosyfilis. Perinatal smitte til foster kan forårsake døvhet, synsforstyrrelser og skader på skjelett og lever. Det finnes i dag effektiv behandling. Man har de siste årene sett økende syfilis prevalens. Tidlig diagnostikk og behandling er viktig for å hindre smittespredning.

Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder

Analysenavn	2021(n)	2022 (n)	Endring fra 2021 (%)
Treponema pallidum totalantistoff, rutine	22 455	25 821	+13
Treponema pallidum totalantistoff, blodgivere	10 108	12 353	+18
Treponema pallidum IgM	2 438	519	-79
Treponema pallidum partikkelagglutinasjonstest (serum)	2 433	1108	-54
Treponema pallidum partikkelagglutinasjonstest (spinalvæske)	53	43	-19
Syfilis reagin test (RPR)	3320	3904	+18
Treponema pallidum DNA	636	827	+30

Bakgrunn

Den primære diagnostiske metode er serologi. Det utføres en screeningtest for påvising av totalantistoff mot *Treponema pallidum*. Reaktive prøver undersøkes videre med supplerende serologiske tester. Referanselaboratoriet mottar prøver til konfirmasjonsundersøkelser av reaktive primærtester (*Treponema pallidum* totalantistoff) fra en rekke andre laboratorier. Antistoffpåvisning kan også utføres i spinalvæske. Direktepåvisning av *Treponema pallidum* DNA utføres i prøve fra primærlesjon eller i annet prøvemateriale på spesielle indikasjoner. Avdelingen har per i dag følgende analyser, alle akkreditert i henhold til standard ISO15189:

Serologiske analyser:

- *Treponema pallidum totalantistoff (screeningtest):* Elektrokjemiluminescens teknologi på automatisk analyseplatform (Cobas e801, Roche).
- *Treponema pallidum IgM:* Analysen utføres på Evolis analyseplattform med test fra Euroimmun. En semikvalitativ ELISA-test som påviser spesifikke IgM antistoffer mot *Treponema spp* i humant serum og plasma. Testen brukes ved oppfølging ved mistanke om kongenitt syfilis.
- *Treponema pallidum* partikkel agglutination assay (TPPA). Testprinsippe: gelatinpartikler sensibilisert med renset patogent *Treponema pallidum* (Nichols stamme) agglutinerer dersom antistoffer mot *T.pallidum* er tilstedet i prøvematerialet.
- *Syfilis reagin test (RPR):* ikke-treponema antistofftest som inngår i supplerende undersøkelser som utføres ved reaktivt syfilis primærtestresultat. Benyttes som mål på sykdomsaktivitet og for oppfølging av behandling.

Molekylære analyser:

- *Treponema pallidum PCR*: Kvalitativ påvisning av *Treponema pallidum* DNA med sanntids polymerasekjedereaksjon (AmpliSens Treponema pallidum-FRT kit).

Oppfølging av spesielle grupper

- Barn født av syfilis-positive mødre: Undersøkelse med IgM antistoffer mot *Treponema spp.*, samt syfilis reagin test (RPR) er de viktigste analysene for oppfølging av disse barna. Kort etter fødsel tas det serumprøve av barn og mor til sammenlikning. Når det er indisert, følges barnet videre med nye serumprøver. Vi mottar slike prøver fra barneavdelinger i hele landet.
- Screening av gravide: Da syfilis har økende insidens i befolkningen (jf. MSIS) er det viktig å oppdage om gravide kviner er infisert. Dette for å kunne gi behandling og avverge medfødt syfilis. De fleste gravide screenes under svangerskapet, noe som utgjør et stort antall prøver hvert år. Se også side 51 i *Rapport Strategimøtet 2018 Infeksjon hos gravide*.
- Pre-eksposisjonsprofylakse (PrEP): Individer som får PrEP mot HIV følges rutinemessig med undersøkelser også ift. andre seksuelt overførbare infeksjoner. Mange av disse pasientene har tidligere gjennomgått syfilis. Måling av RPR er i disse tilfellene nødvendig for å fange opp nysmitte.

- Blodgivere: Alle nye blodgivere og givere som ikke har gitt blod på seks måneder screenes for syfilis. Prøver fra blodgivere utgjør en betydelig andel av våre prøver til undersøkelse for totalantistoffer mot syfilis.

Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer

Epidemiologiske data

Syfilis-infeksjon er nominativ meldepliktig til MSIS, og epidemiologiske data vedr. forekomst av syfilis-infeksjon offentliggjøres via MSIS og FHI. Alle laboratorier som utfører syfilisdiagnostikk bidrar til denne overvåkningen. Referanselaboratoriet har meldt 181 nye syfilis tilfeller (34 ut fra PCR og 147 ut fra serologi) i 2022.

Beredskap og respons ved utbrudd

Bistand til beredskap og respons ved utbrudd er lite aktuelt ved syfilisinfeksjon. Referanselaboratoriet arbeider kontinuerlig med bistand og laboratoriestøtte ved diagnostikk og prøver tatt under oppfølging og behandling av syfilispasienter.

Har du funn og epidemiologiske data med aktuelle trender (over år) i tabells form

Epidemiologiske data utgis i årlige rapporter fra FHI og MSIS, se
Overvåkning av seksuelt overførbare infeksjoner. Årsrapport 2021 - FHI.pdf

Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser

Serum- og materiale fra sårprøver inngår i avdelingens diagnostiske biobank:

- Avdelingen har en diagnostisk biobank (www.biobankregisteret.no, diagnostisk biobank nr. 547) der alle serumprøver og spinalvæsker oppbevares i ti år. Referansemateriale kan oppbevares som del av den diagnostiske biobanken. Det er rikelig tilfang av serumprøver med spesifikke antistoffer, slik at man enkelt kan etablere ulike diagnostiske serumpanel ut fra prøver i den diagnostiske biobanken.
- Materiale for genpåvisning: Penselprøver fra lesjoner ved primærinfeksjon, samt annet prøvemateriale der mikroben er påvist med genteknologiske metoder oppbevares som del av den diagnostiske biobanken. Både primærmateriale fra positive prøver og eluat av ekstraherte nukleinsyrer oppbevares.

Vitenskapelig råd og støtte

Referanselaboratoriet tilbyr råd og støtte vedrørende diagnostikk, utredning og oppfølging av syfilis til leger/helsepersonell i hele landet. Videre tilbyr vi rådgivning og referanseundersøkelser til andre mikrobiologiske laboratorier i Norge som ikke selv utfører alle supplerende analyser. Vi har et tett samarbeid med Olafiaklinikken og infeksjonsmedisinsk avdeling Ullevål, som følger opp mange pasienter med tidligere eller

aktuell syfilisinfeksjon.

Samarbeid og forskning

Samarbeid

- Samarbeid med primærlaboratoriene: Referanselaboratoriet tilbyr rådgivning og referanseundersøkelser til andre mikrobiologisk laboratorier i Norge som ikke selv utfører alle supplerende analyser. Vi tilbyr også støtte til laboratorier ved etablering av nye metoder. Informasjon om våre analyser, innsending av prøver og om prøvemateriale og forsendelse finnes i avdelingens brukerhåndbok (www.ousmik.no).
- Samarbeid med blodbanken: Avdelingen har et nært samarbeid med blodbanken og foretar et stort antall screeningundersøkelser av blodprodukter årlig, inkludert screening for syfilis.
- Samarbeid med Olafia klinikken: Avdelingen har tett samarbeid som inkluderer diagnostikk, faglig råd, omvisning og opplæring av LIS på hud og veneriske sykdommer og etablering av samarbeidsprosjekter.

Forskning

Avdelingen har et nært, klinisk samarbeid med Infeksjonsmedisinsk avdeling Ullevål, som blant annet har ansvar for oppfølging av landets største HIV-kohort – en populasjon med høy forekomst av syfilis. Infeksjonsmedisinsk avdeling Ullevål og Olafiaklinikken har til sammen ansvar for oppfølging og behandling av en stor andel av pasientene i Norge med syfilisinfeksjon. Referanselaboratoriet ønsker å komme i gang med forskningsaktivitet innen syfilis og ser flere muligheter:

- Stort tilfang av prøvemateriale fra et høyt antall ulike pasienter.
- Vår avdeling har et godt etablert forskningssamarbeid både med Infeksjonsmedisinsk avdeling og med Olafiaklinikken vedrørende pasienter med HIV-infeksjon og med seksuelt overførbare infeksjoner. Det er naturlig å utvide dette samarbeidet til også å gjelde syfilis.
- Olafiaklinikken, Infeksjonsmedisinsk avdeling og Avdeling for mikrobiologi, Ullevål, samarbeider om en felles prospektiv studie i forbindelse med at preeksposisjonsprofylakse (PrEP) i 2017 ble innført for forebygging av HIV rettet mot høyrisikogrupper for SOI. Det er naturlig at flere aspekter ved syfilis inkluderes i dette prosjektet.
- I 2021 fikk vi forskningsmidler (stipend fra NFMM) for etablering av helgenomsekvensering og MLST (Multilokus sekvenstyping) av *T. pallidum* fra sjanker prøver. MLST delen av prosjektet ble knyttet til masteroppgave for bioingeniør fra avdelingen.

  Resultatene fra MLST fra sjankerprøver samlet i perioden oktober 2020-september 2022 blir presentert som abstrakt/poster på ECCMID i april 2023 og resultatene fra T.pallidum makrolidresistens, blir presentert i Bioingeniørkongressen i 2023. Systematisk MLST og helgenomsekvensering på

prøver fra forskjellige pasientsgrupper kan resultere i en bedre forståelse av syfilisepidemiologien. Kombinasjonen av makrolid resistens/følsomhet og alleliske profiler er spesielt viktig for sporing av antibiotika resistente stammer med tanke på spredning.

Internasjonale nettverk

Referanselaboratoriet planlegger samarbeid med andre referanselaboratorier i Europa for informasjonsutveksling. Det drives også utbredt diagnostikk av andre seksuelt overførbare infeksjoner (SOI). Lege og bioingeniør fra avdelingen har årlig deltatt på konferansen som arrangeres av The International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). Dette er en stor, internasjonal konferanse som omhandler aktuelle problemstillinger tilknyttet både kliniske og diagnostiske aspekter ved SOI, inkludert syfilis, og er en god arena for erfaringsutveksling på tvers av landegrenser (www.iusti.org). Kontakt med andre referanselaboratorier i Norden.

Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift

Avdeling for mikrobiologi ved Oslo universitetssykehus er et stort mikrobiologisk laboratorium som tilbyr et mangfold av tester. Laboratoriet har flere referansefunksjoner og dermed betydelig erfaring i hvordan disse administreres og driftes. En stor endring i regelverket for produksjon og bruk av medisinsk utstyr kommer nå gjennom innføringen av EU-forordningene Medical Device Regulation (MDR, EU 2017/745) og In Vitro Diagnostic Device Regulation (IVDR, EU 2017/746) som trådte i kraft i mai 2022. Flere produsenter ser seg nå nødt til å trekke sine analyser fra markedet. Dette berører våre manuelle syfilisanalyser (TPPA og RPR). Det er høy sannsynligheit for at vi må overta syfilisdiagnostikken for andre laboratorier og det setter store krav til oss for å finne en god løsning og eventuelt å investere i automasjon for å håndtere et større prøvevolum.
Virksomheten knyttet til syfilis-diagnostikken i dag er omfattende, og inkluderer et bredt diagnostisk tilbud. Mange laboratorier i Norge videresender prøver for referanseundersøkelser, og vi håndterer dette innenfor vår daglige rutinedrift og med de ressursene vi har til rådighet. Vi tilstreber å opprettholde en god faglig kvalitet på referansefunksjonen som aldri har fått særskilt finansiering. Det hadde vært sterkt ønskelig med en egen finansiering for å ivareta virksomheten på en enda bedre måte.

Publikasjoner

To abstrakt er presentert til ECCMID 2023 og Bioingeniørkongressen 2023.

Oslo 19.01.2023

Veselka Petrova Dimova-Svetoslavova
Overlege

Fredrik Müller
Avdelingsleder, professor