Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: fredag 31. mars 2023 11:55:33
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

rikard.rykkvin@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Polio-/enterovirus
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Humane enterovirus (EV) er en stor gruppe virus (>80) som inkluderer poliovirus (PV), Coxsackievirus (A og B), enterocytopathic human orphan (ECHO) virus og enterovirus 68-71, og er delt inn i 4 hovedgrupper A–D. Serologiske studier basert på nøytraliserende antistoffer har påvist 71 serotyper, slik at nyere isolerte enterovirus er klassifisert med fortløpende nummer i EV-gruppen, som EV-D68 og EV-A71. Enterovirus forekommer over hele verden med høyest forekomst og risiko for utbrudd sensommer eller høst i Norge. Det normale replikasjonsstedet er i tarmen, hvor infeksjonen kan forløpe som en subklinisk eller mild febril infeksjon. Samtidig replikasjon i halsen kan gi virusspredning og infeksjon i flere andre målorgan, f.eks. hud, myokard, meninger, hjerne eller ryggmarg (encefalitt/aseptisk meningitt) og gi alvorlig sykdom hos bla nyfødte (sepsis). Infiserte personer kan skille ut virus fra tarmen i flere uker, og for poliovirus betyr det høy risiko for videre smitte via miljøet til svært mange andre kontakter ved manglende hygiene eller ved dårlige sanitære forhold. Noen enterovirus overføres også via dråpesmitte f.eks. EV-D68. Poliovirus kan forårsake poliomyelitt, som er en av de mest alvorlige enterovirusinfeksjonene som kan føre til lammelser (opp mot 1 %). Andre enterovirus enn poliovirus kan også forårsake akutte slappe lammelser (AFP) f.eks. Coxsackievirus A16,

EV-A71, C105 og EV-D68. EV-D68 har siden 2014 blitt observert epidemisk med ca. 2 års intervall i Norge, og viruset er årsak til luftveisinfeksjoner og i sjeldne tilfeller også lammelser som nevnt ovenfor. Forekomsten av poliotilfeller globalt ble redusert med 99% fra 1988 til 2001. Villtype poliovirus 2 (WPV2) ble erklært utryddet i 2015, mens WPV3 ble erklært utryddet i 2019. WVP1 sirkulerer fortsatt i Afghanistan (2022: 22 tilfeller) og Pakistan (2022: 20 tilfeller). Etter flere år uten villtype poliovirus i Afrika ble det i 2022 registrert 8 tilfeller i Mozambique som var importert fra Pakistan. Det foregår fortsatt en intensiv kampanje i regi av Global Polio Eradication Initiative (GPEI) for å utrydde vilt poliovirus. Økningen i antall påviste tilfeller i Afghanistan (22 i 2022 mot 1 i 2021) skyldes mer intensiv overvåking, testing på flere steder og med økt frekvens. Funnene i Pakistan og Afghanistan begrenser seg til ett geografisk område i hvert land, men det er fremdeles områder i sørlige Afghanistan med høy usikkerhet rundt eventuell forekomst og mange uvaksinerte barn. I tillegg til fortsatt sirkulasjon av vilt poliovirus er poliotilfeller forårsaket av sirkulerende vaksinederivert poliovirus (cVDPV) et stadig problem. Vaksinevirus fra levende, oral poliovaksine (OPV) kan i områder med lav poliovaksinedekning sirkulere over tid og i løpet av denne tiden (12-18 mnd) mutere til å bli sykdomsfremkallende. Risiko for internasjonal spredning av cVDPV2 er fortsatt høy, med nylige utbrudd i Nord- Jemen, Kongo og Nord-Nigeria som videre spredte seg til naboland og med lange flyreiser til Israel, USA, Storbritannia og Canada. I kampanjer for å utrydde spredning av cVDPV2 er det nå tatt i bruk en ny poliovaksine, nOPV2, der viruset er svekket med genteknologiske metoder. Hensikten er at dette vaksineviruset ikke skal kunne gjenvinne virulens gjennom sirkulasjon i en befolkning med lav immunitet, og derved på sikt bli kvitt cVDPV totalt. Som ledd i å stanse spredning av poliovirus, både villtype og vaksinederivert, ber WHO alle land med pågående utbrudd om å sørge for at alle som forlater landet er tilstrekkelig vaksinert. Også i Norge er det risiko for import av PV. Norge har en plan for å holde landet poliofritt og en

beredskapsplan i tilfelle utbrudd. Som ledd i å holde Norge poliofritt overvåkes alle tilfeller av akutte slappe lammelser (AFP) innlagt på norske barneavdelinger. Poliovaksinen er en del av barnevaksinasjonsprogrammet i Norge, og er en trivalent inaktivert vaksine. I 2021 v...

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - I forbindelse med WHO´s planer om utrydding av vilt poliovirus i verden er Folkehelseinstituttet utpekt av WHO som nasjonalt referanselaboratorium for poliovirus. Det er utarbeidet en handlingsplan for å holde Norge poliofritt, og avdelingen har omfattende oppgaver i denne sammenheng. Dette kommer i tillegg til vår nasjonale referansefunksjon for enterovirus, og de to oppgavene utfyller hverandre, siden enterovirusdiagnostikk bidrar med viktige data inn i poliovirusovervåkning. På denne måten tilfredsstilles WHO's krav for poliovirusovervåkning ved vårt nasjonale referanselaboratorium. Prøver fra AFP-tilfeller og pasienter med poliomistanke dyrkes i cellekulturer og analyseres deretter med ITD/VDPV PCR utviklet av WHO for å kunne detektere alle poliotyper, både villtype og vaksinederiverte virus. I tillegg dyrkes alle innkomne prøver hvor det er mistanke om enterovirusinfeksjon, forutsatt at disse er egnet for dyrkning. Overvåkning av AFP-tilfeller og generell enterovirusovervåkning danner grunnlaget for poliovirusovervåking. Alle innkomne prøver types med sekvensering og resultater fra dette rapporteres til primærlaboratoriet. Utførte polio- og enterovirusundersøkelser i 2022: I 2022 økte antall prøver sendt til FHI i forhold til 2020-2021 (koronapandemi), til samme nivå som 2018. Det ble i 2022 undersøkt 26 avføringsprøver og 13 nasofarynksprøver fra 14 AFP-tilfeller. WHO har ut fra barnepopulasjonens størrelse beregnet at minimum 10 tilfeller per år bør undersøkes i Norge. Poliovirus ble ikke påvist i noen av prøvene. Som ledd i enterovirus-overvåkningen i 2022 ble det undersøkt 271 pasientprøver sendt inn fra hele Norge, se tabell 1a under pkt. 6. Av

disse pasientprøvene var det 87 avføringsprøver og 63 prøver fra annet prøvemateriale (spinalvæsker, sår/vesikkelvæske, nese/halsprøver) som ble dyrket på cellekulturer og typet ved sekvensering. Totalt ble 150 prøver virusdyrket på celler, som er WHO's minimumskrav for poliovirusovervåking. Det har videre blitt forsøkt typing ved sekvensering på 169 prøver, og av disse ble det vellykket påvist og typet enterovirus i 131 prøver fra 117 pasienter, se tabell 1b for oversikt over påviste typer. Ulike typer av Coxsackievirus A og B dominerte, hyppigste type var Coxsackievirus B5 (36 prøver). 7 prøver ble typet som EV-D68. Det sendes enkeltrapporter til innsenderne av prøver, og det sendes labmeldinger til MSIS. Poliomyelitt er varslingspliktig og meldingspliktig til MSIS, gruppe A. Enterovirus som resulterer i infeksjon i sentralnervesystemet skal meldes MSIS, gr. A, under "Virale infeksjoner i sentralnervesystemet". Ekstern kvalitetssikring: For 2022 ble det utført ekstern kvalitetstesting (EQAs) med 10 prøver fra WHO Proficiency Test (polio- og enterovirusdyrkning) med 100 % score og 10 prøver fra WHO ITD/VDPV PCR (poliovirus typing) med 95 % score.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - I Norge har det siden 60-tallet vært overvåking av poliovirus basert på typing av enterovirus positive prøver fra de mikrobiologiske laboratoriene i landet, samt overvåking av alle akutte, slappe pareser (AFP) hos barn under 15 år. Ved alle landets barneavdelinger er det oppnevnt en AFP-kontakt. Det skal tas 2 avføringsprøver med minst 24 timers intervall innen 14 dager etter symptomer på pareser, og evt. en hals/nasofarynksprøve i sykdommens akutte fase og ved mistanke om luftveisvirus som kan gi symptomer fra sentralnervesystemet (for eksempel EV-D68, EV-A71). Poliovirus kan isoleres inntil 6 uker etter sykdomsdebut. Prøvene skal sendes Folkehelseinstituttet så raskt som mulig. Årlig blir alle tilfeller av akutte slappe lammelser gjennomgått av en ekspertkomite for vurdering av årsak og om denne kan være relatert til polio eller andre enterovirus. Sluttrapport leveres

til WHO. I tillegg bør det hos pasienter med akutt serøs meningitt / meningoencefalitt og ved andre kliniske problemstillinger undersøkes for EV. Her kan dyrkning av EV i avføring eller fra annet relevant prøvemateriale være en mulighet, i tillegg til direkte påvisning av virus i for eksempel luftveisprøver, blod og spinalvæske, se nedenfor. Den virologiske overvåkingen består i: 1. Virologisk undersøkelse fra alle barn med akutte slappe pareser (AFP); fra hvert tilfelle til sammen to fecesprøver med minimum 24 timers intervall. 2. Virologisk overvåking av enterovirus som til enhver tid sirkulerer i befolkningen hos pasienter med ulike symptomer (viral meningitt / meningoencefalitt) i tillegg til andre kliniske problemstillinger (myokarditt / perikarditt, luftveisinfeksjoner, utslett/feber, konjunktivitt, hånd-fot- og munnsyke, neonatal sepsis mm). Undersøkelse av feces og annet materiale (blod, spinalvæske, leddvæske, sekreter fra luftveier/sår/øye mm) ved klinisk mistanke om enterovirus. Påvise og detaljkarakterisere (genotype) PCR-positive isolater. Ved referanselaboratoriet drives etterforskning av sykdomsutbrudd, og genotyping brukes til å oppklare utbrudd av sykdom.

- 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_Polio-enterovirus_tabeller_2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - Prøvematerialer (fæces, spinalvæsker og annet materiale) av positive isolater oppbevares. Laboratoriet deltar i ekstern kvalitetssikring (WHO, QCMD) og panel med ringtestmateriale oppbevares for referanse. Laboratoriet er akkreditert fra Norsk Akkreditering og det arbeides i henhold til det godkjente kvalitetssystemet. Avdelingen må årlig godkjennes av WHO ut fra ringtester, og ble godkjent for 2022 på grunnlag av full og 95 % score på de tilsendte ringtester. På bakgrunn av at WPV2 ble erklært globalt utryddet i 2015, har alle land blitt oppfordret av WHO til å destruere alt biologisk materiale som potensielt kan inneholde poliovirus fra tiden da polio var endemisk. I

Norge var PV endemisk til 1960 og den orale vaksinen (OPV) var i bruk inntil desember 1980 og etter 2000 ikke lenger tilgjengelig i Norge. Destruering av potensielt infeksiøst materiale ble oppfordret gjennomført nasjonalt i tidsrommet 2015-2017. I tillegg er alle prøver og referansematerialer som inneholder PV 2 og 3 ved referanselaboratoriet blitt målrettet destruert i hhv 2015 og 2020. Dette gjelder også stammer med vaksinederivert PV. Alle laboratorier i Norge er på nytt i 2020 blitt gjort oppmerksom på krav om en slik destruering. Ingen laboratorier i Norge har rapportert at de fortsatt oppbevarer biologisk materiale med risiko for PV. FHI vil videre følge instrukser fra WHO når vi skal destruere fra vår stammebank som inneholder PV type 1. WHO ønsker at kun noen få laboratorier etter søknad skal ha lov til å oppbevare poliovirus i framtiden, og FHI vil ikke søke om en slik dispensasjon.

- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Det gis råd ved etablering av nye metoder ved laboratoriene. Dessuten sendes på oppfordring adekvat prøvemateriale til bruk for validering og kvalitetssikring av metoder.
- 9. Samarbeid og forskning
    - Fra 2019 har FHI besluttet å legge ned månedsmeldingene i sin nåværende form og vil komme tilbake med et kvalitetssikret system for rapporter til alle laboratorier med data fra MSIS-laboratoriedatabasen. I første omgang rulles ut et nyhetsbrev til laboratoriene fra MSIS-laboratoriedatabasen i 2023. Samarbeid med primærlaboratorier: - Avdelingen er behjelpelig med å forsyne primærlaboratoriene med positive isolater/sera for innstilling av egne tester ved behov. - Avdelingen evaluerer jevnlig de anvendte metodene og bruker metoder som anbefales av WHO. Omtale av nettsider: De ulike enterovirusene er omtalt i flere av kapitlene i bla Smittevernveilederen og poliovirus omhandles også i Vaksinasjonsveilederen for helsepersonell. Begge er lett tilgjengelig via www.fhi.no. Det diagnostiske repertoaret ved referanselaboratoriet er beskrevet på www.fhi.no med informasjon om relevant

prøvemateriale- og prøveforsendelse, inklusiv informasjon ved mistanke om AFP-tilfeller (skjema/forsendelse). Forskning og forskningssamarbeid: Folkehelseinstituttet er en del av ulike nettverk og deltar som studiegruppe i både European Society for Clinical Virology for EV-D68, samt i det nylig opprettede nettverket ENPEN, European Non Polio Enterovirus Network. I 2020 er det opprettet et samarbeidsprosjekt mellom Oslo Universitetssykehus og Folkehelseinstituttet, der det europeiske fagmiljøet (ENPEN) har vært initiativtagere sammen med det europeiske smittevernsenteret (ECDC) i Stockholm, med overordnet tittel: ENPEN Study Protocol for Burden of Enterovirus and Parechovirus-Associated Neurological Disease across Europe. Tittel på prosjektet i Norge: Sykdomsbyrde av Enterovirus- og Parechovirus-assosierte CNS-infeksjoner i Norge, der hovedformålet er økt kunnskap om virus, sykdomsbyrde og forløp. Det er etablert et forskningsprosjekt ved FHI som omhandler immunitet mot vaksineforebyggbare sykdommer: MINI-Nor-studien - Immunitet mot vaksineforebyggbare sykdommer hos gravide kvinner og deres barn. I 2021 satt ENPEN i gang en overvåkningsstudie av EV-D68 pga økende tilfeller rapport i Europa høsten 2021. Norge bidro med data i denne «Rapid Communication Surveillance Study» der funn av EV-D68 i Norge ble rapportert inn, se nederste referanse. Aktuelle publikasjoner: Epidemiological update-Increase in Echovirus 30 detections in Denmark, the Netherlands, Norway and Sweden, July 2018, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Eeva K Broberg, et al and EU/EEA countries, April to September, 2018. Eurosurveillance. Harvala H. et al. (2018). Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. Journal of Virology 101. Hayes, A., et al. (2019). A European multicentre evaluation of detection and typing methods for human enteroviruses and parechoviruses using RNA transcripts. J Med Virol. 2020 Aug;92(8):1065-1074. doi: 10.1002/jmv.25659 Bubba, L., et al. (2020). Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a

retrospective surveillance study. Lancet Infect Dis 20(3): 350-361. Benschop KSM, et al. (2021). The molecular epidemiology and evolutionary trajectory of echovirus 30 associated with its recent emergence in Europe. Emerging Infectious Diseases (Accepted 07-Mar-2021) Benschop KSM, et al. Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021. Rapid communication, Eurosurveillance, Nov 2021.

- 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.

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