Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: mandag 27. mars 2023 09:27:34
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

anne.vatland.krovel@sus.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger Universitetssjukehus
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Legionella
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Det er til nå beskrevet mer enn 60 arter av Legionella og 70 undergrupper (serogrupper). Minst 20 arter kan gi sykdom hos mennesker. Den viktigste arten er Legionella pneumophila som deles inn i 19 serogrupper, hvorav serogruppe 1 er mest vanlig som årsak til legionærsykdom. Av andre arter er L. longbeachae, L. bozemanii, L. dumoffii, L. anisa og L. micdadei de mest vanlige. Legionellose kan manifestere seg som to ulike sykdomsbilder: Legionærsykdom som kan gi alvorlig pneumoni med høy dødelighet (opp til 10%) og Pontiac-feber som gir et mildt influensalignende sykdomsbilde og som ikke trenger behandling. De samme bakterieartene kan forårsake både legionærsykdom og Pontiac-feber. Legionellabakterien ble første gang dyrket på kunstige medier og navngitt etter et sykdomsutbrudd på årsmøtet til legionærer i Philadelphia i 1976. Retrospektive undersøkelser har vist at samme bakterie var blitt isolert på marsvin i 1943 og hadde gitt utbrudd siden 1965. Legionellabakterier finnes naturlig i lav konsentrasjon i søle og ferskvann og de formerer seg intracellulært i amøber. Mennesker blir smittet etter inhalasjon av aerosoler fra menneskeskapte vannsystemer som kjøletårn, boblebad, dusjer m.m., eller ved aspirasjon av bakterieholdig vann. Avdeling for medisinsk mikrobiologi, Stavanger Universitetssjukehus (SUS) har hatt delt

ansvar for Nasjonal referansefunksjon for Legionella sammen med Folkehelseinstituttet (FHI) siden 2005. SUS overtok referansefunksjonen i sin helhet fra 01.08.2021.

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Ved SUS utføres diagnostikk av Legionella i pasientprøver. Avdelingen mottar legionellaisolater til karakterisering fra hele landet. Etter avtale kan avdelingen også motta nedre luftveisprøver til diagnostikk på Legionella fra andre sykehus. Til primærdiagnostikk brukes urin antigentest (L. pneumophila serogruppe 1), PCR-test direkte i prøvemateriale (L. pneumophila DNA og Legionella species DNA) og dyrkning på spesialmedium. Ny prøveflyt ved laboratoriet fra 1. november 2022, hvor alle pasientprøver først analyseres ved PCR og kun PCR-positive prøver dyrkes. Dyrkning og PCR (Legionella species DNA) diagnostiserer alle Legionella-arter. Etablert analyse for påvisning av antistoff i serum mot Legionella (L. pneumohila serogruppe 1-6) ble avsluttet i november 2021 pga terminering av kit fra leverandør. Ny analyse mot antistoff i serum mot L.pneumophila serogruppe 1-7, er etablert og ble operativ i juli 2022. Ved vekst av Legionella artsbestemmes mikroben med MALDI-TOF og sekvensering. Avdelingen utfører serologisk gruppebestemmelse av L. pneumophila (serogruppe 1 og 2-14) og kan i spesielle tilfeller utføre serologisk subgruppering av L. pneumophila serogruppe 1 med monoklonale antistoff (Dresden panelet). Avdelingen utfører helgenomsekvensering av Legionella sp, med påfølgende genotypisk karakterisering (sekvensbasert typing, SBT) basert på 7 genfragmenter etter internasjonale anbefalinger for genotyping av L. pneumophila. Slektskapsanalyser utføres på helgenomsekvens ved behov f.eks. i smittesporing og utbruddsanalyse. Avdeling for medisinsk mikrobiologi, SUS, ble akkreditert av Norsk Akkreditering 19.08.2016. Metodene tilknyttet identifikasjon av Legionella omfattes av akkrediteringen. Analyse av Legionella species id og SBT bestemmelse ved helgenomsekvensering ble akkreditert juli 2022.

Avdelingen deltar i flere eksterne kvalitetskontrollprogram: - QCMD (Quality Control for Molecular Diagnostics), der avdelingen får tilsendt prøvemateriale til PCR-undersøkelse for påvisning av L. pneumophila (1 panel årlig). - Lab Quality, der avdelingen får tilsendt prøvemateriale til undersøkelse av Legionella urin antigen (2 panel årlig) – ECDC/NEQAS, der avdelingen får tilsendt 5 kliniske prøver til Legionella-dyrkning og helgenomsekvensering, samt 5 prøver til undersøkelse av Legionella urin antigen (1-2 panel årlig). Nytt av året er samarbeid med Centre national de Référence des Légionelles i Lyon, Frankrike om et gjensidig EQA-program der vi utveksler 4 serumprøver årlig. Avdelingen sluttet i 2020 å ta imot vann- og miljøprøver til Legionella-dyrkning. I stedet oppfordres rekvirent til å sende slike prøver til egnet miljølaboratorium.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - Det har ikke vært rapportert utbrudd av legionellose i Norge i 2022. Alle humane legionellafunn ble meldt til MSIS. Totalt har 17 pasienter testet positivt for Legionella ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, SUS, enten i primærprøve eller tilsendt isolat, ved ulike analysemetoder. To pasienter (SUS) har hatt positiv urinantigentest, den ene ble bekreftet som L. pneumophila med PCR, mens den andre ble bekreftet med PCR og dyrkning. En pasient fra SUS hadde positiv PCR for L. species men ingen vekst ved dyrkning, og nærmere artsidentifisering var derfor ikke mulig. To pasienter (Sørlandet sykehus og SUS) hadde positiv PCR for L. pneumophila, men ingen vekst ved dyrkning, og nærmere karakterisering var derfor ikke mulig. En av pasientene fra SUS med påvist L. pneumophila ble syk etter å ha vært innlagt på SUS i lengre tid. Videre karakterisering viste L. pneumophila serogruppe 2-14, sekvenstype 93. Det ble initiert et større smittesporingsarbeid der referanselaboratoriet var tungt involvert, sammen med smittevern og drift på sykehuset. Analysene viste at det ble påvist L. pneumophila serogruppe 2-14, sekvenstype 93 i vannsystemet på sykehuset. Videre sammenligning av

helgenomsekvensene viste at pasientstamme og miljøisolat var veldig like og at det derfor er sannsynlig at pasienten har blitt smittet ved SUS. Av tilsendte kliniske isolat fra 10 pasienter (Oslo Universitetssykehus, St. Olavs Hospital, Drammen sykehus og Universitetssykehuset Østfold) var fire stk. L. pneumophila serogruppe 1 og seks Legionella spp, henholdsvis L. micdadei (3), L. longbeachae (1) og L. bozemanae (2). Alle L. pneumophila-stammer har blitt helgenomsekvensert, og sekvenstype er bestemt. Det ble funnet sekvenstypene 9, 42, 222 og 500. Alle isolatene i overført stammebank fra FHI (n=99) har også blitt helgenomsekvensert og L. pneumophila isolatene (n=87) sekvenstypet til 51 ulike sekvenstyper Frem til vi gikk over til sekvenstyping ved helgenomsekvens (juni 2021) ble isolater sekvenstypet vha Sanger-sekvensering. Frem til september 2022 aksepterte ikke Legionella-SBT-databasen lokalisert hos UKHSA (UK Health Security Agency, tilsvarende FHI i England) helgenomdata som grunnlag for å tildele nye alleler eller sekvenstyper. Referanselaboratoriet hadde derfor en del isolater i sin stammebank som ikke hadde fått tildelt sekvenstype. Disse fikk i løpet av høsten tildelt sekvenstypene 3138,3139, 3140, 3141, 3142, 3161, 3162 og 3163.

- 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)
    - Tabell 1_2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - SUS oppbevarer alle pasientrelaterte legionellaisolat i stammebank. Ved forespørsel sender referanselaboratoriet stammer til primærlaboratorier og andre til bruk i metodeutvikling og kvalitetssikring. I forbindelse med overtagelsen av hele referansefunksjonen har 99 legionella-isolat, fordelt på 64 kliniske og 35 miljø-isolat fra perioden 2011-2018 blitt overført fra FHI sin stammebank til SUS.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte

    - Det ytes rådgivning om legionelladiagnostikk og tolking av genotyping, både til medisinsk personell og andre. Avdelingen sendte positive prøver til ett annet sykehus til bruk som kontrollmateriale ved etablering av ny analyse i 2022. Alle pasientrelaterte legionellaisolater skal sendes til referanselaboratoriet for videre karakterisering. Vi ønsker også å øke samlingen av positive serumprøver og har oppfordret sykehusene til å sende slike prøver til referanselaboratoriet. Informasjon om hvilke prøver som ønskes tilsendt og hvilke analyser som tilbys finnes på nettsiden vår: https://helse-stavanger.no/avdelinger/klinikk-for-medisinsk-service-og-abk/avdeling-for-medisinsk-mikrobiologi/nasjonalt-referanselaboratorium-for-legionella
- 9. Samarbeid og forskning
    - Det gis råd ved etablering av nye metoder ved andre laboratorier. På forespørsel sendes prøvemateriale til bruk for verifisering og kvalitetssikring av diagnostiske metoder. Vi har ikke klart å finne et tilfredsstillende kommersielt tilgjengelig tilbud for SLP for serumanalyse av legionella. Har derfor inngått en avtale med referanselaboratoriet for Legionella i Lyon, Frankrike om et samarbeid der vi utveksler 4 serumprøver årlig. SUS har løpende rapportering av enkeltsvar til innsenderne av prøver og stammer. Alle pasientrelaterte L. pneumophila-isolater blir helgenomsekvensert og videre genotypet med SBT. De fleste L. species-isolater helgenomsekvenseres, og alle isolatene er tilgjengelige for slik analyse fra avdelingens stammebank. Referanselaboratoriet er medlem av ESGLI, TESSy og er Operational Contact Point (OCP) for Legionellosis – Microbiology i Norge inn mot ELDSnet og ECDC. FHI er nasjonalt kontaktpunkt for Legionella mot ECDC. Vi samarbeider tett med FHI om rapportering til ECDC. Referanselaboratoriet har som hovedfokus å utvikle bedre og raskere referansediagnostikk ved bruk av ulike sekvenseringsmetoder. Vi har mål om å lede egne forskningsprosjekter og å være samarbeidspartner i andres. I 2021 deltok referanselaboratoriet i en oppfølgingsstudie på Legionella i kommunale dusjanlegg i Stavanger

kommune sammen med NORCE – Norwegian Research Centre. Resultatene fra prosjektet ble publisert februar 2022 I tidsskriftet Microorganisms: Microorganisms | Free Full-Text | Legionella pneumophila in Municipal Shower Systems in Stavanger, Norway; A Longitudinal Surveillance Study Using Whole Genome Sequencing in Risk Management (mdpi.com) I 2022 har vi hatt et prosjekt omkring bestemmelse av mompS, ett av de syv genene brukt til sekvensbasert typing. MompS finnes i to kopier i legionella-genomet og når disse to kopiene er ulike har det vist seg å være utfordrende å gjøre sekvensbasert typing fra Illumina short-read sekvenser. Foreløpige resultater fra prosjektet ble presentert i form av poster på The 10th International conference on Legionella, 20-24/9 2022, Japan. Dette var en hybridkonferanse der to personer fra referanselaboratoriet deltok online. Poster: Nanopore sequencing as a solution to the mompS challenge in L. pneumophila SBT from short-read data (2022). Krøvel, A.V, Bernhoff, E., Soma, M.A., Hetland, M.A.K., Romstad, M.R. and Löhr, I.H. Videre deltok to personer fra avdelingen på de første Norwegian Bioinformatics Days på Sundvolden, 28-30 september 2022. En fin arena for nettverksbygging for sekvensering og sekvensanalyse på nasjonalt nivå. Avdelingen har også hatt fokus på å styrke bioinformatikk-kompetansen på avdelingen ved kompetanseheving i form av ulike kurs.

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - Referansefunksjonen for Legionella ble i sin helhet overført til Avdeling for medisinsk mikrobiologi ved SUS og Helse Stavanger/Helse Vest fra 01.08.2021. Det er ansatt en molekylærbiolog med ansvar for å ivareta Legionella referansefunksjon. Avdelingen mottar prøver og svarer på telefonhenvendelser knyttet til legionelladiagnostikk. Nettside med informasjon både på norsk og engelsk er et annet medium for

kommunikasjon med referanselaboratoriets brukere og samarbeidspartnere.

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