Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: torsdag 23. mars 2023 09:59:08
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

carolinevestby.knudsen@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinsituttet (FHI)
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Pneumokokker
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Pneumokokksykdom er forårsaket av Streptococcus pneumoniae (pneumokokker). Bakterien kan forårsake symptomløst bærerskap, lokaliserte infeksjoner eller invasive infeksjoner. Mest alvorlig er systemisk sykdom. Pneumokokker er en av de hyppigste årsaker til bakteriemi/septikemi og purulent meningitt. Bakterien er en hovedårsak til bakteriell øvre luftveisinfeksjon (otitt, sinusitt) hos barn. Den er også en hovedårsak til nedre luftveisinfeksjoner (pneumoni) hos eldre. Systemisk pneumokokksykdom (bakteriemi, septikemi og meningitt) rammer særlig små barn og eldre, men personer i alle aldersgrupper kan rammes. Personer med annen underliggende grunnsykdom er spesielt utsatt. Personer som har fjernet milten eller har dårlig miltfunksjon har økt risiko for alvorlige pneumokokkinfeksjoner, ofte med rask utvikling av septikemi og alvorligere prognose. Flere virulensfaktorer er kjent; av disse er polysakkaridkapselen viktigst. De aller fleste pneumokokkisolater fra sykdomstilfeller er kapsulære. Kapselens antigenstruktur varierer, og gir grunnlaget for minst 97 ulike immunologiske serotyper. Noen av serotypene er hyppigere årsak til sykdom enn andre, og det er en viss forskjell på hvilke serotyper som dominerer i ulike aldersgrupper og ulike geografiske områder. Antistoff mot kapsel er beskyttende mot systemisk sykdom. En 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine

(PPV23) har vært tilgjengelig i Norge fra 1983 og har vært anbefalt til definerte risikogrupper og eldre ≥ 65 år fra 1996. En 7-valent konjugert pneumokokkvaksine (PCV7) ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. I april 2011 ble denne vaksinen erstattet med en 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (PCV13). PCV7/PCV13 gir svært god beskyttelse mot systemisk pneumokokksykdom, og vaksinesvikt har vært svært sjelden i Norge. Systemisk pneumokokksykdom har vært meldingspliktig til MSIS siden 1977. Tilfeller der pneumokokker isoleres eller påvises fra normalt sterilt område skal meldes. Fra 1977 til 1993 var kun sepsis og meningitt meldingspliktig. Infeksjon og bærerskap med penicillin-resistente pneumokokker (MIC > 2) er også meldepliktig.

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Vi utfører identifikasjon, serotyping og molekylærepidemiologisk karakterisering basert på helgenomsekvensering (NGS) på alle invasive stammer. På enkelte isolater utføres også Quellung. Resistensbestemmelse utføres med mikrobuljongfortynning (BMM). Antistoffpåvisning utføres med in house ELISA. Prøvesvar rapporteres til rekvirent, MSIS og labdatabasen. Identifisering, verifisering og detaljkarakterisering: For identifikasjon, serotyping og MLST-profil benyttes helgenomsekvensering (NGS). NGS er en metode som benyttes til å kartlegge baserekkefølgen av hele genomet til bakterien som blir sekvensert. Det finnes ulike sekvenseringsplattformer som benyttes til helgenomsekvensering, FHI benytter Illumina-plattformer, som er basert på dyp parallell sekvensering av korte DNA-fragmenter (150-600bp). Det er etablert en analyse pipe-line med utgangspunkt i en publisert metode, SeroBA (Epping Microbial genomics 2018). For barn under seks år eller ved mistenkt vaksinesvikt utføres Quellungs-reaksjon med spesifikke antisera (SSI Diagnostica, Danmark) for raskt svar. Dersom vaksineserotype påvises, sendes midlertidig svar elektronisk til MSIS og laboratoriedatabasen mtp videre oppfølging av eventuell

vaksinesvikt. Telefonisk varsling til rekvirent og eventuelt midlertidig svarbrev sendes, dersom ønskelig fra rekvirent. I 2022 har prøvemengden økt igjen sammenlignet med lave år grunnet pandemien. Totalt prøveantall presenteres i tabell 1. For noen pasienter er det mottatt 2 eller flere prøver, både med likt og ulikt prøvemateriale. Det er verdt å merke seg at totalantallet for 2019 var høyere enn tidligere år grunnet utbrudd av serotype 4. Resistensbestemmelse: Vi resistenstester alle systemiske pneumokokk-isolater (innsendingsplikt), samt tilbyr kvalitetssikring av resistensbestemmelse på spesielt resistente isolater fra andre prøvematerialer. Alle isolater ble undersøkt med BMM (gullstandard resistensmetode) fra 01.01.2022. MIC-verdier for følgende midler ble bestemt: penicillin G, cefotaksim, ceftriakson, erytromycin, klindamycin, tetracyclin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfa, og norfloksacin. I en periode med leveringsproblemer på 3 måneder ble resistensbestemmelse utført med gradient agardiffusjonsmetoden (Etest), Tilfeller med økt penicillin-resistens (>MIC 0,06) ble retestet med BMM. Resultater av resistensbestemmelse ved systemisk infeksjon i blodkultur eller spinalvæske blir rapportert, totalt 546 isolater. MIC > 0.064 for penicillin ble påvist hos 55 (10%) isolater (5 isolater med MIC > 2), MIC >0.5 for erytromycin ble påvist hos 27 (5 %) isolater. Vi mangler resistensresultater for 2019 og deler av 2018 og har en halvering i antall isolater i 2020 og 2021, så grunnlaget for å sammenligne er for lite. Resultater fra resistensbestemmelse av systemiske pneumokokkisolater videresendes til NORM og resultater presenteres i NORM-rapporten for 2022. Antistoffpåvisning: Antistoffundersøkelse kan være aktuelt for å vurdere behov for revaksinering av enkelte risikogrupper, og ved utredning av immunsvikt. I 2022 ble 402 prøver fra 373 pasienter analysert for IgG antistoffer mot pneumokokker med in-house ELISA-metode for vaksinasjonsrådgivning. Dette er en liten nedgang sammenlignet med 2021 hvor vi mottok 458 prøver fra 428 pasienter. For 2020 var tallene 672 prøver fra 622 pasienter Kvalitetskontroll: Det benyttes

skriftlige metodebeskrivelser (elektronisk i Folkehelseinstituttets kvalitetssikringssystem). Disse oppdateres ved behov. Ekstern kvalitetskontroll for serotyping av pneumokokker gjennomføres to ganger årlig i samarbeid med WHO referanselaboratorium for pneumokokker, Statens Seruminstitut, Danmark (SSI), Scottish Haemophilus Legionella Meningococcus & Pneumococcus Reference Laboratory, UK (PHE) og National Reference Lab. Israel.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - Referanselaboratoriet har tett kontakt med smittevernavdelingene ved FHI, både mtp utbruddsoppklaring og vurderinger rundt barnevaksinasjonsprogrammet. Referanselaboratoriet bidrar i arbeidet med å med å tolke og vurdere endringer i insidens av invasiv pneumokokksykdom, serotypefordeling og antibiotikaresistens i Norge, samt å utrede tilfeller av mulig vaksinesvikt hos barn. Referanselaboratoriet bidrar også i arbeidet med FHIs årlige rapportering til ECDC gjennom overvåkingssystemet TESSy. Både serotype og antibiotikaresistens rapporteres for tilfeller av invasiv pneumokokksykdom. Invasiv pneumokokksykdom (IPD) Tilfeller av IPD meldes til MSIS. I 2022 ble det meldt 538 tilfeller av IPD. Det er en betydelig økning fra pandemiårene 2020 (294 tilfeller) og 2021 (319 tilfeller), men ikke fullt så mye som i årene før pandemien (2019: 600 tilfeller). Vi regner med at de omfattende kontaktreduserende tiltakene som har vært brukt for å begrense spredning av covid-19 epidemien er en hovedårsak til den lave insidensen i 2020 og 2021, og at vi nå opplever en økning av IPD ettersom de kontaktreduserende tiltakene er avviklet og samfunnet er tilbake i en mer normal situasjon. I 2018 og 2019 mangler serotyperesultat for henholdsvis 41 % og 42 % av de meldte tilfellene av IPD. Det er nå iverksatt tiltak for å gjøre karakterisering av disse isolatene, slik at vi i løpet av våren 2023 vil få god oversikt også over serotypefordelingen for 2018 og 2019. I 2022 mangler kun serotyperesultat for 14 (2,6 %) tilfeller. Disse er meldt til MSIS, men bakterieisolatet er ikke sendt FHI

eller isolatet har ikke latt seg typebestemmes. De fem hyppigst forekommende serotypene i 2022 var serotypene 8, 22F, 3, 9N og 23B. Disse typene utgjorde 283 (54 %) av tilfellene med tilgjengelig serotyperesultat. Dette er de samme fem serotypene som var vanligst i 2021, og de utgjorde også i 2021 54 % av IDP. Antibiotikaresistens-overvåkning Resistensbestemmelse av systemiske pneumokokkisolater inngår som en del av resistensovervåking i NORM, og resultater fra resistensbestemmelse rapporteres årlig.

- 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)
    - Figurer årsrapport pneumokokker 2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - Alle mottatte stammer, også de som er innhentet i forbindelse med prosjekt, blir arkivert i nasjonal stammebank med kvalitetssikret identifikasjon. Det har ikke vært noen ekstern forespørsel om pneumokokkstammer i 2022.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - FHI utfører konfirmerende og supplerende diagnostikk på invasive pneumokokkisolater (innsendingsplikt) og på forespørsel på isolater fra andre prøvematerialer. Alle stammer er frosset i stammebank og kan tas opp ved behov. I tillegg utføres primærdiagnostikk i form av antistoffanalyser. Prøvesvar blir rapportert til rekvirent, MSIS og labdatabasen. Referansegruppen i bakteriologi vurderer årlig hvilke agens som skal inngå i ringtester til de mikrobiologiske laboratoriene. På grunnlag av svar fra laboratoriene lages rapporter med oppsummering og anbefalinger av analysestrategi. Det ble sist sendt ut ringtest som gjaldt pneumokokker i 2021. Pneumokokker har utfyllende kapittel i Smittevernveilederen og Vaksinasjonsveilederen for helsepersonell som er lett tilgjengelig via Folkehelseinstituttet sine hjemmesider; www.fhi.no. Det diagnostiske repertoaret ved referanselaboratoriet er beskrevet på fhi.no med informasjon om prøvemateriale- og forsendelse. I 2022 ble det startet et arbeid for å

lage en ny og noe mer omfattende laboratoriehåndbok, den planlegges ferdig i løpet av 2023.

- 9. Samarbeid og forskning
    - Samarbeid med prim.lab se over. Her beskrives forskningsaktivitet. Overvåkning av systemisk pneumokokksykdom etter introduksjon av PKV i BVP Arbeidet med å overvåke systemisk pneumokokksykdom etter introduksjon av konjugert pneumkokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet ble videreført. Sentralt i dette arbeidet har vært å beskrive både den direkte og den indirekte effekten av vaksinasjonsprogrammet. Forskningsresultater ble rapportert i publikasjoner og ved deltakelse i møter/konferanser. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study - PubMed (nih.gov) Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe - PubMed (nih.gov) International links between Streptococcus pneumoniae vaccine serotype 4 sequence type (ST) 801 in Northern European shipyard outbreaks of invasive pneumococcal disease - PubMed (nih.gov) Nymark LS et al, 2022 Cost-utility analysis of the universal pneumococcal vaccination programme for older adults in Norway, Human Vaccines & Immunotherapeutics, DOI: 10.1080/21645515.2022.2101333 Lyngstad TM et al, Estimation of the incidence of hospitalization for non-invasive pneumococcal pneumonia in the Norwegian population aged 50 years and older. Epidemiology & Infection. 1-21, 2022 Apr 04. Pneumokokk-genomikk og penicillin resistens (pågående prosjekt) Førstevalet for behandling av pneumokokkinfeksjonar er penicillin, men penicillinresistens er eit aukande problem. Vi veit at penicillinresistens er kostbart for bakterien, då dei for å bli resistens er avhengig av relativt dramatiske endringar i viktige gener. Resistens er med andre ord ein fordel om bakterien blir eksponert for penicillin, men kan gå utover «fitness» når penicillin ikkje er tilstades. I dette prosjektet leiter vi etter gener som er endra i pneumokokkkar som er

resistente mot penicillin. Vi heilgenomsekvenserer (kartlegg alt arvematerialet) i ei stor stammebank FHI har samla frå norske pasienter sidan midten av 1980-talet. Ein del av desse er resistente mot penicillin, og ved å kombinere bioinformatiske analysar med molekylærbiologiske metodar, er målet å påvise gener som er viktige for penicillinresistens og fitness. I tillegg ønsker vi å kartlegge den norske pneumokokkpopulasjonen i ein global kontekst, for betre å forstå opphavet til resistente bakteriar i Noreg. På sikt vil denne kunnskapen bidra til betre behandling og nye antibiotika, samt identifisere risikofaktorar for utvikling og spreiing av resistens. Molecular and epidemiological characterization of Streptococcus pneumoniae serotype 24F – an emerging serotype in Norway 2004-2023 (EUPHEM-prosjekt) Karakterisering av Streptococcus pneumoniae serotype 24F. Serotype 24F dekkes ikke av vaksinene som i dag benyttes mot pneumokker i Norge, og internasjonalt rapporteres det om økende antall infeksjoner av serotype 24F. Vi ønsker derfor å studere forekomst over tid, samt alvorlighetsgrad og mikrobiologiske karakteristika av invasive infeksjoner med serotype 24F i Norge. Dette er planlagt utført ved å koble epidemiologiske data fra MSIS med laboratoriedata for serotype 24F. Studien vil utelukkende benytte data som er innsendt som del av meldeplikten knyttet til invasive infeksjoner med pneumokokker. Av biologisk materiale benyttes utelukkende bakterieisolater av S. pneumoniae som er innsendt til referanselaboratoriet ved Folkehelseinstituttet. De bakterielle dataene om serotype og virulens blir koblet til epidemiologiske data for å forstå forekomst, betydning og alvorlighet av infeksjon med 24F. Dette kan informere vaksinestrategi.

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - I 2017 ble det startet et arbeid for å utvikle og implementere helgenomsekvensering (NGS) som hovedmetode for referansefunksjoner i bakteriologi med målsetning om å modernisere driften av referansefunksjonene. Etter overgang til NGS som

hovedmetode i mars 2018 ble det ikke utført rutinemessig fenotypisk resistensbestemmelse av pneumokokker. Grunnet svekket kapasitet i laboratoriet og et pågående arbeid med å etablere ny metode (overgang fra Quellung til NGS) ble rundt 40% av isolatene fra 2018 og 2019 ikke serotypet. Fra 2020 ble alle pneumokokkprøver besvart med funn fra NGS. Fenotypisk resistensbestemmelse ble gjeninnført 01.01.2020 med gradient agardiffusjonsmetoden (Etest). Fra og med 2022 ble resistensbestemmelse utført med mikrobuljongfortynningsmetoden (gullstandard metode). Under koronapandemien har det vært en krevende ressurssituasjon, i tillegg sluttet medisinskfaglig- og faglig ansvarlig for pneumokokker like før sommerferien 2022, og ble ikke erstattet før 4-5 måneder senere. Pneumokokk-isolater ble analysert fortløpende, men prøvesvar ble forsinket i denne perioden. Da dette hovedsakelig er overvåkningsprøver, vurderes det at dette ikke har hatt konsekvenser for pasientbehandling. Antistoff-undersøkelser ble utført og svart ut som vanlig. I forbindelse med at det skal gjøres valg av ny pneumokokk-vaksine til barnevaksinasjonsprogrammet i 2023, er det behov for en god oversikt over hvilke serotyper som sirkulerer i befolkningen og blant barnepopulasjonen, som utgjør hovedandelen av bærere og dermed er det største smittereservoaret. Optimalt sett burde det utføres en bærerstudie, som det ble gjort ved forrige valg av ny pneumokokk-vaksine, men det er ikke funnet midler til å gjennomføre en slik studie. Derimot er det funnet midler til å ta opp og analysere de systemiske isolatene fra 2018/2019 som ikke ble serotypet den gang i løpet av våren 2023. Dette vil gi et bedre grunnlag for valg av vaksine enn vi har i utgangspunktet. I forbindelse med pågående prosjekt rundt genotypisk resistenstesting på avdelingen, planlegges det å se på bedre utnyttelse av NGS-data med genotypisk resistensprediksjon ved anledning. 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