Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: tirsdag 28. mars 2023 09:02:01
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

tone.johansen@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Corynebacterium diphtheriae
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Difteri skyldes et toksin (giftstoff) som dannes av bakterien Corynebacterium diphtheriae. I sjeldne tilfeller kan C. ulcerans, og enda sjeldnere C. pseudotuberculosis, også være toksinproduserende og gi et difterilignende sykdomsbilde. Stammer som ikke produserer toksin kan også forårsake sykdom, men mindre alvorlig og uten behov for oppfølgende smitteverntiltak. Bakterien sprer seg ved kontakt- eller dråpesmitte. Difteri kan forekomme som luftveisdifteri eller huddifteri. Luftveisdifteri forløper vanligvis som en akutt infeksjon i øvre luftveier med dannelse av en fastsittende membran som kan føre til luftveisobstruksjon. Huddifteri kan gi langvarig infeksjon begrenset til sår. Bakterietoksinet kan gi celleskade i organer som hjertemuskulatur, nervevev, lever og nyrer. Dødeligheten for luftveisdifteri angis å være 5-10%, hvorav halvparten skyldes myokarditt. Siden 1960 har det stort sett bare forekommet enkelttilfeller av difteri i Norge, hovedsakelig knyttet til utenlandske smittekilder. I 2022 var det et europeisk utbrudd blant migranter (både hals- og huddifteri), der man også påviste syv tilfeller av huddifteri forårsaket av C. diphtheriae hos personer bosatt i asylmottak i Norge. Tilsvarende ble rapportert fra flere europeiske land. Sykdommen er fortsatt endemisk i store deler av verden og hadde på 1990-tallet et kraftig oppbluss i store deler tidligere Sovjetunionen, blant annet i

Russland. Toksinproduserende difteri er meldingspliktig til MSIS og varslingspliktig (gruppe A-sykdom).

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Identifisering og toksinpåvisning utføres ved referanselaboratoriet. Alle mottatte isolat blir undersøkt for tilstedeværelse av toksin-gen med real- time PCR. Ved mottak av flytende kultur utføres PCR direkte fra mottatt prøve. Laboratoriet utfører en kvalitativ real-time PCR for påvisning av toksingen (tox), samt identifikasjon av C. diphtheriae og C. ulcerans, basert på publisert metode (De Zoysa et al 2016 og Badell et al. 2019). Modifisert Elek-test (immundiffusjonsteknikk på Elek agar) utføres for å påvise at stammen produserer toksinet når genet er påvist, siden det finnes enkelte stammer som ikke uttrykker toksinet. I 2022 har laboratoriet hatt avvik med Elek testen pga batch av serum som ikke fungerte. Laboratoriet fikk råd av WHO referanselaboratoriet for difteri i UK, og fikk lukket avviket. I tillegg utføres biokjemisk identifikasjon med API CORYNE V4.0 fra Biomérieux for endelig artsidentifikasjon (påviser mange Corynebacterium species) og bestemmelse av biovar av C. diphtheriae. Helgenomsekvensering for å bestemme sekvenstype er for tiden under validering ved laboratoriet. Referanselaboratoriet utfører ikke resistensbestemmelse. Laboratoriet mottar også blodprøver for påvisning av toksinnøytraliserende antistoff i serum (benytter Vero-celler som er følsomme for difteritoksin). Dette med tanke på vaksinerespons og beskyttelse mot difteri, hos enkelte personer. Det er spesielt de med påvist eller mistanke om immunsvekkelse, som blir undersøkt. Skriftlige metodebeskrivelser er utarbeidet i Folkehelseinstituttets kvalitetssikringssystem. Alle ansatte som arbeider med levende difteribakterier, er vaksinert og antistoff-nivå er kontrollert.
- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer

- Karakterisering av C. diphtheriae og påvisning av toksinproduksjon er sentralt for å avklare behov for antitoksin og smitteverntiltak. Referanselaboratoriet bidrar med denne avklaringen gjennom å analysere mottatte stammer hurtig. Laboratoriet har rutiner for løpende kontakt med sykdomsansvarlige ved smittevernavdelingene ved Folkehelseinstituttet og med smittevernvakten ved behov for varsling og råd til helsetjenesten om smitteverntiltak. Ved mistanke om utbrudd vil det iverksettes epidemiologisk etterforskning. I 2022 mottok referanselaboratoriet 20 isolat fra 18 personer, fordelt på 15 sårsekret, 3 luftveisprøver og 2 andre prøver. Totalt 8 isolat fra 7 personer var toksinproduserende, og alle tilfellene var knyttet til et europeisk utbrudd blant migranter. Av de toksinproduserende isolatene, var 7 isolert fra sår, mens 1 var fra hals (fra tilfelle som også hadde positiv prøve fra sår). Sistnevnte hadde ikke klinisk tegn på halsdifteri. Ingen fikk påvist organaffeksjon av toksinet og det ble ikke gitt antitoksin. Av de toksinproduserende isolatene ble det påvist C. diphtheriae biotype mitis (n=6) og C. diphtheriae biotype gravis (n=2) ved analyse med API CORYNE. Isolatene tilknyttet utbruddet ble også sekvensert, og tre ulike sekvenstyper (MLST377, 384 og 574) ble påvist fra isolatene knyttet til utbruddet. De samme sekvenstypene ble også påvist blant tilfeller i andre europeiske land. Av ikke-toksinproduserende isolater ble det påvist C. diphtheriae biotype gravis (n=6), C. diphtheriae biotype mitis (n=2), C. diphtheriae biotype belfanti (n=2), samt C. pseudodiphtheriticum (n=1). Se tabell 1 for oversikt over antall mottatte prøver for bakteriologisk analyse siste fire år og tabell 2 for antall mottatte prøver for påvisning av toksinnøytraliserende antistoff i serum siste fire år.

- 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_Tabell_årsrapport difteri_2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser

    - Alle mottatte stammer arkiveres i nasjonal stammebank med kvalitetssikret identifikasjon. Ingen laboratorier har i 2022 anmodet om C. diphtheriae kontrollstammer.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Laboratoriet bidrar med vitenskapelig råd og støtte ved behov.
- 9. Samarbeid og forskning
    - Referanselaboratoriet samarbeider med primærlaboratorier ved behov. Laboratoriet bidrar også til gjennomføring av det nasjonale ringtestprogrammet i bakteriologi. I 2022 ble det sendt ut en ringtest der Corynebacterium ulcerans (ikke toksinproduserende) var inkludert. Hensikten var å sette fokus på oppmerksomhet rundt tilstedeværelse av toksin også hos andre arter enn C. diphtheriae, potensiale for smitte fra dyr og det nylige utbruddet blant migranter.
- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - Generell kommentar for alle referansefunksjonene ved FHI: 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