Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: torsdag 30. mars 2023 01:24:51
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

olav.hungnes@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Influensavirus
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Folkehelseinstituttet har nasjonal referanselaboratoriefunksjon for influensa, og rollen som nasjonalt influensasenter for WHO (NIC, National Influenza Centre). Mens disse funksjonene sogner til Avdeling for virologi, seksjon for influensa og andre luftveisvirus, bidrar andre avdelinger og seksjoner ved FHI vesentlig både til referanselaboratoriets arbeid og med deltakere i referansefunksjonsgruppen. Referanselaboratoriet deltar også som nasjonalt referanselaboratorium i EU/EØS-nettverket av referanselaboratorier for influensa (ERLI-Net), koordinert av ECDC. Influensa er sykdom forårsaket av influensavirus. Influensavirus av type A og B forekommer epidemisk hos mennesker og forårsaker årvisse vinterutbrudd av varierende omfang. For de aller fleste dreier det seg om selvbegrensende febril luftveisinfeksjon. I Norge smittes flere hundre tusen personer årlig, flere tusen legges inn i sykehus og en regner med gjennomsnittlig nesten tusen influensarelaterte dødsfall, særlig hos eldre og andre som er sårbare på grunn av risikotilstander. Virusene gjennomgår hurtig evolusjon og nesten hvert år oppstår nye antigene varianter som kan reinfisere individer selv om de har immunitet etter tidligere smitte. Slike nye varianter utbrer seg globalt og fortrenger tidligere varianter. Sykdommen kan forbygges med vaksine, men gjennomsnittlig vaksineeffekt mot infeksjon er bare

60 %, og avhenger av type virus, alder og andre forhold ved den vaksinerte, samt grad av match med sirkulerende virus. Vaksineeffekten er noe bedre mot alvorlig sykdom. En vesentlig del av referanselaboratoriets oppgave er å bistå i den internasjonale overvåkingen og dermed bidra til at befolkningen til enhver tid har tilgang til oppdatert vaksine som er effektiv mot de sirkulerende variantene. Influensavirus A fins i tillegg i stort mangfold hos dyr, særlig hos fugl, men også hos andre pattedyr som f.eks. svin. Enkelttilfeller av zoonotisk smitte forekommer sporadisk i verden, med varierende sykdomsalvorlighet og som regel uten videre smitte. Med tiårs mellomrom fører slik zoonotisk smitte til at et nytt virus etablerer seg som sirkulerende virus hos mennesker. De første par årene med et slikt nytt virus er det lite immunitet i befolkningen til å begrense smitte, og vi får særlig omfattende epidemier som kalles influensapandemier. Referanselaboratoriet opprettholder og vedlikeholder diagnostisk påvisningsevne også for zoonotisk influensa, og vil i en pandemisituasjon bistå ved etablering av diagnostikk nasjonalt for pandemisk virus. Infeksjon med influensavirus kan også forebygges og behandles med antivirale legemidler. Forebyggende behandling etter mulig influensasmitte vurderes individuelt etter helsetilstand hos den eksponerte og i henhold til preparatomtale for legemiddelet. Som et ledd i pandemiberedskap har Norge et lager av slike preparater. Referanselaboratoriet driver løpende overvåkning av forekomst av resistens mot slike legemidler. De stadige endringene hos influensavirus gjør det også nødvendig å følge nøye med på om de diagnostiske testene opprettholder evnen til å påvise de aktuelle variantene. Covid-19 pandemien og de tiltak og endringer i adferd den har resultert i, globalt og nasjonalt, førte i 2020 og 2021 til en reduksjon i sesonginfluensa som savner sidestykke. I sesongene 2021-2022 og 2022-2023 var det igjen influensautbrudd av betydning i verden og i Norge.

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Referanselaboratoriet for influensa benytter i hovedsak følgende analysemetoder: -Viruspåvisning og identifikasjon utføres hovedsakelig med realtime revers transkripsjons-polymerasekjedereaksjon (rRT-PCR). • -Variantbestemmelse utføres primært ved sekvensanalyse. Hovedfokus er på genet for HA som er den viktigste antigene determinanten, samt genet for NA som er angrepspunkt for de viktigste antivirale midlene og kan romme resistensmutasjoner. For influensavirus type A er det helgenomsekvensering av alle virusets åtte gensegmenter som utføres; for type B sekvensering av HA og NA. I tillegg til sekvensering av hele eller deler av virusgenene gjøres også sekvensanalyse rettet mot viktige enkeltmutasjoner med pyrosekvensering. Ved bruk av helgenomsekvenser kan det gjøres mer nøyaktige slektskapsanalyser, resistensovervåking for andre klasser av antivirale midler enn nevraminidasehemmere, oppdagelse av eventuelle rearrangeringer av genomet, f.eks. ved reassortering av virusets gensegmenter. For zoonotiske virus analyseres det også for genetiske markører som kan endre vertstilpasning eller sykdomsfremkallende evne. -Dyrking av virus forblir en viktig aktivitet for å opparbeide virus for stammebank og fenotypisk karakterisering. Fenotypisk resistensbestemmelse gjøres ved referanselaboratoriet, mens dyptgående antigen karakterisering gjøres på stammer som oversendes til WHOs sentrale referanselaboratorium (Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza) ved Worldwide Influenza Centre, Francis Crick Institute i England. -Stammespesifikk antistoffpåvisning med hemagglutinasjonshemming (HAI) brukes til seroepidemiologi og immunstatusundersøkelser. Det utføres årlig slik analyse på en befolkningsrepresentativ samling av anonymiserte serumprøver som referanselaboratoriet mottar fra landets medisinsk mikrobiologiske laboratorier. Agensrepertoar: • Influensa A og B typespesifikk påvisning og identifikasjon; primært ved rRT-PCR men

også ved NGS sekvensering og/eller virusdyrkning. • Influensa A subtypeidentifikasjon, primært ved rRT-PCR men også ved sekvensering og/eller virusdyrkning: H1 og N1, H3 & N2, H3v (zoonotisk H3), H5 (eurasiatisk aviær influensa), H7 og N9 (eurasiatisk aviær influensa), H9 (eurasiatisk aviær influensa), øvrige subtyper ved sekvensanalyse. • Influensa B genotyping (lineage B/Victoria og B/Yamagata) ved rRT-PCR Resistensbestemmelse: • Genotypisk ved sekvensanalyse (hurtigscreening ved pyrosekvensering), samt konvensjonell (Sanger) sekvensering av NA- og evt. M2-gen. • Fenotypisk ved neuraminidasehemmingstest. • Data om resistensbestemmelse kommuniseres i referanselaboratoriets egne rapportkanaler nasjonalt og internasjonalt, samt i de årlige rapportene til RAVN-registeret (https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/ravn/). Testomfang: Det ble i 2022 utført verifiserende og utdypende analyser på 3027 oversendte materialer der influensavirus var påvist ved primærlaboratorier. Påvisning av influensavirus kunne bekreftes i 2955 av disse. 1252 influensavirus ble variantbestemt ved sekvensanalyse. Pga. covid-19-relatert arbeidsbelastning ble ingen influensavirus isolert i cellekultur ved laboratoriet. 166 virusmaterialer ble oversendt til internasjonalt WHO referanselaboratorium (Worldwide Influenza Centre, The Francis Crick Institute, UK). Referanselaboratoriet arbeider innenfor FHIs kvalitetssystem TEST170, som er kvalitetssikret og akkreditert i henhold til ISO-standard 17025. Som ledd i kvalitetssikringen deltar avdelingen i flere eksterne ringtester. Kvalitetssikringen omfatter også laboratoriets diagnostikk for aviære influensa A(H5)-, (H7)- og (H9)-virus og laboratoriet har hatt gode resultater i ringtestene. 1040 sekvenserte virus ble også undersøkt genotypisk for resistens mot neuraminidasehemmeren oseltamivir, uten funn av resistensmarkører i noen av dem. Ett influensa A(H3N2) virus fra mai hadde mutasjon som...

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

- Omtale av hendelser Etter at influensautbruddet raskt gikk over etter innføringen av omfattende tiltak mot covid-19 våren 2020 og et tilnærmet totalt fravær av influensa helt fram til slutten av 2021, knyttet det seg stor usikkerhet til om influensa kom til å arte seg annerledes enn før. Først på senvinteren 2022 ble det igjen utbrudd av noe omfang; framveksten tok for alvor til etter at de siste tiltakene mot covid-19 ble opphevet i februar. Det utviklet seg til et middelstort utbrudd som kulminerte mye senere enn vanlig, rundt påske. Utbruddet var for det meste over midt i mai. Fra midtsommers av var influensapåvisningene i landet nede på noen få titalls pr uke, og slik holdt det seg til midten av oktober. Influensavirus A(H3N2) dominerte sterkt med anslagsvis 94 %, med ca 5 % A(H1N1) og 1 % B/Victoria. Da påvist influensa tok til å øke igjen i oktober var det A(H1N1) som tok ledelsen, fulgt av A(H3N2)-virus. Influensavirus B la seg på 1-2 % med kun B/Victoria-genotypen påvist. Det ble tidlig og rask framvekst; andel testpositive krysset 10 % i uke 49 og toppet seg med 25 % av de testede i årets siste uke. Det skulle komme flere topper senere på vinteren men det blir tema for neste årsrapport. Av de fire influensavirus som har sirkulert globalt i senere år, og som er representert i influensavaksinen, var altså tre i aktivitet i Norge i 2022. Det fjerde viruset, influensavirus B genotype Yamagata, er ikke sikkert observert i den globale influensaovervåkingen siden 2020. Dette er en gruppe virus som har vært utbredt siden 1988, og som skapte et betydelig utbrudd i Norge sesongen 2017/18, men som nå kan se ut til å ha blitt helt utryddet som en konsekvens av covid-19-tiltak. Mens det på grunn av covid-19 pandemien ikke hadde latt seg gjøre å gjennomføre den årlige restsera-baserte seroprevalensundersøkelsen for influensa i 2020, ble en lavskala kartlegging gjennomført sensommeren 2021 og 2022. Andelen av befolkningen som hadde beskyttende antistoff mot de mest aktuelle influensavirusvariantene holdt seg relativt stabil fra 2021 til 2022, mens beskyttelsen var lavest hos de yngste. Høy vaksinedekning bidro trolig til at beskyttende antistoffer ble opprettholdt hos de eldre

aldersgruppene. Influensasesongene 2021/2022 og 2022/2023 og referanselaboratoriets resultater er mer utførlig dokumentert i FHIs ukerapporter for influensa (fra høsten 2022 sammen med covid-19 og andre luftveisinfeksjoner), årsrapporter og det nasjonale influensasenterets rapporter til WHOs vaksinesammensetningsmøter to ganger i året. Lenker til disse er samlet her: https://www.fhi.no/sv/influensa/influensaovervaking/ Figuren viser laboratoriepåvist influensa i Norge de siste år. (vedlegg) Høypatogen fugleinfluensa ble første gang påvist hos fugler i Norge i 2020. Siden den gang har ulike H5-virus tilhørende undergruppe 2.3.4.4b forårsaket sykdom og død hos ville fugler over hele landet. I 2022 var H5N1 mest utbredt, men H5N5 ble også påvist. Det har vært totalt fire utbrudd av H5N1 i kommersielle fjørfebesetninger, inkludert to i 2022. Alle har vært i Rogaland. H5N1 ble også påvist hos enkelte rødrev i 2022. Det er aldri påvist smitte av fugleinfluensa til mennesker i Norge.. FHI har i denne forbindelse arbeidet med risikovurdering og råd til kommuneoverlegene, veterinærmyndigheter og publikum. https://www.fhi.no/publ/2021/vurdering-av-risiko-for-smitte-til-mennesker-med-hoypatogen-fugleinfluensa--/ https://www.fhi.no/sv/influensa/fugleinfluensa/rad-for-a-forebygge-smitte-med-fugleinfluensa-til-mennesker/

- 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 influensavirus vedlegg 2022_endelig.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - Referanselaboratoriet opprettholder og utvikler en stammebank med aktivt virus, inaktiverte virus og virusderiverte materialer, spesifikke antisera for aktuelle og historiske humane influensavirus, samt influensavirus fra dyr som har zoonotisk og/eller pandemisk potensiale. Virus fra pasienter i Norge inngår i stammebanken sammen med referansevirus og reagenser mottatt fra nasjonale og internasjonale partnere. Den uvanlig store testaktiviteten under covid-

19 har gitt utfordringer for kapasiteten til å arkivere positive prøver i ultrafrysere, og det har gitt problemer med at andre laboratorier har måttet kaste prøver som senere har vist seg ønskelige for overvåking og risikovurdering. Referanselaboratorier på FHI har også støtt på begrensninger i sin arkiveringskapasitet.

- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Referanselaboratoriet er med og gir råd til norske og internasjonale helsemyndigheter – inkludert den nasjonale pandemi- og epidemikomitéen, og en medarbeider deltok som observerende representant for de nasjonale influensasentrene i møtene til rådgivningsgruppen for WHOs rammeverk for influensapandemiberedskap (PIP Advisory Group, http://www.who.int/influenza/pip/en/). FHI ved referanselaboratoriet holder regelmessige nettmøter med alle de medisinske laboratoriene i Norge med oppdatering på og råd om smittesituasjonen med influensa og SARS-CoV-2 og med gjensidig dialog. Det gis råd ved etablering av nye metoder ved laboratoriene. Dessuten sendes på oppfordring relevant prøvemateriale til bruk for validering og kvalitetssikring av metoder. Norske laboratorier får jevnlig prøvet sine tester mot aktuelle sirkulerende og potensielt zoonotiske influensavirus gjennom FHIs virologisk-serologiske ringtestprogram, og samtidig får referanselaboratoriet et godt overblikk over metodene som benyttes og deres styrker og svakheter. Som en konsekvens av covid-19 lot det seg ikke gjøre å inkludere influensa i virologisk-serologisk ringtest for 2022.
- 9. Samarbeid og forskning
    - Samarbeidet med primærlaboratorier anses som meget godt. - Alle laboratoriene som utfører influensadiagnostikk støtter aktivt opp om overvåkingen gjennom ukentlig rapportering av influensapåvisninger, nå gjennom MSIS laboratoriedatabasen. - Medisinsk mikrobiologiske laboratorier oversender et utvalg av influensapositive prøver til referanselaboratoriet. Enkelte laboratorier bistår i tillegg med primærtesting for influensavirus, SARS-CoV-2 og andre luftveisvirus

for FHIs sentinelbaserte overvåking av luftveisvirus (fyrtårnsystemet) hvor frivillige legepraksiser over hele landet sender inn prøve fra pasienter med symptomer på akutt luftveisinfeksjon. Referanselaboratoriet sender enkeltrapporter til rekvirentene med resultater som bekrefter og utdyper primærfunn. Informasjon og råd om hvilke analyser som utføres på FHI, hvilke agens som analyseres, hvilket prøvemateriale som tas og hvordan det skal sendes inn, finnes på FHIs nettsider. https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/ FHI publiserer i influensasesongen ukentlige rapporter over laboratoriebekreftede influensatilfeller, sammenstilt med annen epidemiologisk informasjon. Rapportene er basert dels på egne undersøkelser og dels på resultatene meldt inn fra landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier. Siden høsten 2022 er influensa ukerapporten slått sammen med ukerapporten for covid-19. Øvrig informasjon om sykdommen er samlet i influensaportalen https://www.fhi.no/sv/influensa/ . Her publiseres også ukentlige overvåkingsrapporter i sesongen, sesongrapporter og rapporter til WHOs halvårlige konsultasjoner for sammensetning av kommende sesongs influensavaksine. Gjennom hele året rapporteres virusforekomst ukentlig internasjonalt gjennom rapporteringssystemet TESSy til ECDC og WHO. Det foregår også et fruktbart løpende én-helse samarbeid med dyrehelsesiden (Veterinærinstituttet og Mattilsynet). Samarbeidet med internasjonal overvåking og folkehelsearbeid (WHO, ECDC) er vesentlig og omfattende. Referanselaboratoriet deltar som nasjonalt influensasenter aktivt i de relevante internasjonale influensanettverkene for overvåking og respons, i regi av WHO og ECDC. Til disse nettverkene rapporteres nasjonale influensaovervåkingsdata ukentlig, og viruskarakteriseringsdata rapporteres per virusstamme. I tillegg sendes representative virusstammer til et av WHOs internasjonale referanselaboratorier for influensa. Influensasenteret er representert i styringsgruppen for antiviral resistens under International Society for

Influenza and Other Respiratory Virus Infections (ISIRV), representerer WHOs nasjonale influensasentra i møtene til WHO Pandemic Influenza Preparedness Advisory Group (PIP-AG), og har medlem i WHO Influenza PCR Working Group. Forskning og forskningssamarbeid Influensasenteret tar også del i instituttets og det internasjonale fagmiljøets øvrige forsknings- og utviklingsarbeid. I 2022 ble det publisert tre relevante fagfellevurderte vitenskapelige arbeider der influensalaboratoriet var involvert. Listen over publikasjoner er av plasshensyn lagt i rapportens vedlegg med tabeller og figurer.

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - Laboratoriet utøver også referansefunksjon for coronavirus med alvorlig utbruddspotensiale. Mobiliseringen i forbindelse med covid-19-pandemien har stilt store krav til personell og ressurser i seksjonen og i laboratorieavdelingene for øvrig i en lang periode. Samtidig har den eksisterende strukturen for influensaarbeidet nasjonalt og internasjonalt utgjort en viktig plattform som mye av covid-19 laboratorieresponsen kunne bygge på. 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