Fra: "noreply@questback.net" <noreply@questback.net>
Sendt: fredag 24. mars 2023 20:15:51
Til: "Postmottak (Ekstern post til arkivet)" <f-arkivar@helsedir.no>
Emne: Respons på Årsrapport fra laboratorium med nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi (23/5389)

ashildkristine.andreassen@fhi.no sine svar

- 1. Navn på laboratoriet
  - Folkehelseinstituttet- TBE referansefunksjon
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
  - Tick-borne encephalitis virus (TBE) referansefunksjon
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
  - Avdeling for Virologi (SMLV) har siden 2008 vært nasjonalt referanselaboratorium for Tick-borne encephalitis (TBE)-virus. TBE-virus tilhører familien flaviviridae og er et RNA-virus som kan overføres til mennesker via flått (arbovirus) og en sjelden i gang via upasteuriserte melkeprodukter. Det er identifisert tre hovedsubtyper av viruset og 3 mulige nye subtyper, med ulik geografisk utbredelse og forskjellige hovedvektorer. Hoved subtyper • TBEV-Europeisk (TBEV-Eu eller TBEV-W) • TBEV-sibirsk (TBVE-Sib) • TBEV-Far Eastern (TBEV-FE) Mulig nye subtyper • TBEV-Baikal (TBEV-Bkl) • TBEV-178-79 • TBEV-Himalaya (TBEV-Him) Subtypene av TBE-viruset kan gi ulike kliniske manifestasjoner, der TBE-infeksjonen kan spenne fra å være asymptomatisk eller febril influensalignende sykdom som kan utvikle seg i et tofasisk forløp til alvorlig meningitt, encefalitt (skogflåttencefalitt) og meningoencefalitt. Infeksjon i sentralnervesystemet forekommer i ulik grad avhengig av subtypen, av viruset, og insidens av encefalitt er estimert til 30% av alle tilfeller av de som får febril sykdom hvorav under 1% har dødelig utgang. I Europa overføres TBE-virus i all hovedsak med skogflått og sykdommen er vanlig i områdene rundt Østersjøen, Sentral-Europa, Østerrike og Russland. I Europa har forekomsten av TBE økt de siste årene, i tillegg til at infeksjonen forekommer i stadig nye områder. I

Norge har det vært påvist humane tilfeller av TBE-virusinfeksjon på Sørlandet, fra Agder, Vestfold og Telemark og opp til Viken. SMLV, i samarbeid med Avdeling for skadedyr (SMSS), utfører årlig overvåking av TBE-virus i flått som samles inn langs kysten fra Østfold opp til og med Nordland. TBE-virus og skogflått er påvist langs hele kyststripen fra Viken til og med Nordland (Brønnøysund) (Vikse et al., 2020; Soleng et al., 2019; Hvidsten et al., 2020). Det er også påvist TBE-virus i flått fra flere nye lokaliteter de siste årene (Vikse et al., 2020). Det har fra 2018 til dags dato vært en betydelig økning i antall tilfeller fra Vestfold og Telemark.

- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Referanselaboratoriet for TBE bidrar til overvåkningen ved: FHI har godt etablerte metoder for både serologiske og molekylærbiologiske analyser. SMLV utfører serologiske undersøkelser av blod og spinalvæske på primær og referanseprøver ved klinisk mistanke om TBE i høy mengde. Avdelingen har etablert bruk av kommersielle tester for påvisning av antistoff, både med enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) og immunfluorescens (IF)-teknikk. Det ble også i 2021 utført et stort studium for validering av en erstatningsmetode for Enzygnost TBE FSME ELISA (Siemens) som gikk ut av produksjon mot fire andre kommersielle ELISA metoder. Det ble konkludert med at Serion TBE IgM/IgG var den beste metoden. Avdeling for Virologi deltok i 2 ringtester for serologisk analyse av TBE. Direkte påvisning av TBE-virus (nukleinsyre) utføres ved Real Time-Reverse Transcription (RT) polymerase kjedereaksjon (PCR)-teknikk. I tillegg er det etablert en metode for dyrking av viruset. Videre jobbes det med etablering av test for å skille mellom vaksinerte og infiserte pasientprøver, nøytralisasjonstest og helgenomsekvensering for bekreftelse av resultater fra ELISA tester. Vi har etablert en metode for helgenomsekvensering av prøver med høy mengde virus og nå jobber vi videre for å kunne genomsekvensere prøver lav mengde virus.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - Meldte TBE-tilfeller 1994-2022: Referanselaboratoriet for TBE utførte i 2022 totalt 1087 analyser fra 338 pasienter, derav 984 ved antistoffpåvisning (serologi) og 95 prøver av 103 analyser til direkte påvisning av virus med realtime RT PCR (Tabell 1). For første gang ble det påvist TBEV direkte i en serumprøve fra Helse Bergen HF. De foreløpig bekreftede meldte TBE-tilfellene 2022 (pr. 02.03.2022) er rapportert her. I 2022 (pr. 02.03.2023) var det 90 registrerte tilfeller (Tabell 2), hvorav 67 var smittet i Norge. Biologisk materiale fra 301 pasienter ble sendt til primærdiagnostikk ved FHI, i tillegg mottok laboratoriet 4 referanseprøver fra andre sykehus. Det ble påvist 13 pasienter med TBE-infeksjon som ble meldt til MSIS fra FHI. Det er meldt inn 407 TBE tilfeller til MSIS fra 1994-2022. Den årlige innmeldte ratioen har økt fra gjennomsnittlig 5 til 90 årlige tilfeller de siste årene. Tabell 2 gir en oversikt over hvilket laboratorium som har meldte tilfeller til MSIS i 2022. Antall meldte tilfeller til MSIS de siste årene viser en klar økning de siste årene med utbredelse også i nye områder som Østfold, Vestfold og Telemark samt Vestland (tabell 2). Tabell 3 gir en oversikt over antall tilfeller meldt MSIS i perioden 1994-2022 fordelt på antatt smittested (Norge/ukjent/utlandet) (Tabell 3) og tabellen viser en kraftig økning i antall smittede i Vestfold og Telemark fylke fra tidligere 5 til 37 tilfeller, særlig ser vi dette de siste 2 årene. I tabell 4 vises sesongvariasjonen over månedlig meldte tilfeller i perioden fra 1994 til 2022 som viser flest meldte tilfeller i perioden mellom juli til oktober. Avdeling for virologi, Seksjon for referansefunksjon, Avdling for Bakteriologi (Helgenom sekvensering), Avdeling for Skadedyrkontroll, Universitetet i Sørøst-Norge (USN) og Universitetet i Oslo samarbeider tett med årlig innsamlingsarbeid av flått i forbindelse med overvåkning av flått og TBEV utbredelsen langs kysten fra Østfold til og med Nordland. Vi utvikler nye analysemetoder for å forbedre diagnostikken og studerer sammenhengen mellom

genetiske varianter, klimaendringer og sesongvariasjoner av TBE virus prevalensen.

- 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)
    - Tabeller over meldte TBE tilfeller 1994-2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - SMLV har gjennom samarbeid med Folkehälsomyndigheten i Sverige, Universitetet i Østerrike (Wien), Bundeswehr i Munchen, Tyskland og Veterinary Research Institute, Tsjekkia etablert egen stammebank med Skandinaviske og Europeiske TBE virus stammer. I tillegg har vi et stort innsamlet materiale fra flått innsamlet i felt. Biologisk materiale fra prmær- og sekundær-bekreftelses-diagnostikk inngår i vår stammebank.
- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - SMLV bidrar med overvåkning av TBEV utbredelse i flått og melk og feltprøver. I samarbeid med Norges Miljø og Biovitenskaplige Universitet i Sandnes har vi gjort en eksperimentell studie der vi ser at TBE virus smitter fra sau til lam via morsmelk. Videre har vi i samarbeid med USN etablert en ny Realtime PCR metode som kan gjenkjenne TBEV både av europeiske og Sibirske genotyper. I samarbeid med Avdeling for Bakteriologi har vi utviklet en helgenom sekvenseringsmetode som kan måle TBEV i prøver fra pasienter og flått som har høy mengde virus og vi er i gang med å utvikle tilsvarende metode for prøvemateriale med lav mengde virus. Vi har pr nå indikasjon på at det er genomisk variasjon i flåttprøver fra Mandal og Larvik som korrelere til pasientprøver. SMLV deltar jevnlig i ringtester fra EVDLabNetwork og INSTAN med både serologiske og molekylærbiologiske analyser. SMLV deltar også årlig på møter med tema flått og flåttbårne infeksjoner. Disse møtene arrangeres av “The Norwegian Network of Tick Research” (NorTick), “Svenske nettverket for flåttforskere” (Snäff) og «NordTick- a Nordic conference on Ticks and Tick-borne diseases that will bring together the leading scientists

of that field in Norway, Denmark, Sweden and Finland». I tillegg deltakelse vi på internasjonale møter arranger av følgende organisasjoner: “Tick and Tick-borne Patogens” (TTP), “International Scientific Working Group on TBE” (ISW-TBE) og “International society of Tick and Tick-borne diseases” (ISTTBD). Disse møtene samler klinikere og forskere fra hele Europa som jobber med TBEV og andre flåttbårne sykdommer. Referanseliste egne publikasjoner de siste 2 årene: Marvik Å, Tveten Y, Pedersen AB, Stiasny K, Andreassen ÅK, Grude N. Low prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Norwegian blood donors, Infect Dis (Lond). 2021 Jan;53(1):44-51. doi: 10.1080/23744235.2020.1819561. Epub 2020 Sep 14. Shakya R, Tryland M, Vikse R, Romano JS, Åsbakk K, Nymo IH, Mehl R, Evander M, Ahlm C, Vapalahti O, Lwande OW, Putkuri N, Johansen W, Soleng A, Edgar KS, Andreassen ÅK. Inkoo and Sindbis viruses in blood sucking insects, and a serological study for Inkoo virus in semi-domesticated Eurasian tundra reindeer in Norway. Virol J. 2022 Jun 3;19(1):99. doi: 10.1186/s12985-022-01815-0. PMID: 35659694

- 9. Samarbeid og forskning
    - a. Avdeling for virologi (SMLV) har norsk prosjektlederansvar som ekspertpartner i EØS samarbeidsprosjektet Project no. 2018-1-0659: TBFVnet: Surveillance and Research on Tick-borne Flaviviruses (TBFV) https://www.tbfvnet.eu/ i samarbeid med avdeling for skadedyr og avdeling for bakteriologi. I dette prosjektet er vårt bidrag innenfor påvisning av TBE virus i flått og virkningsmekanismene for viruset i tillegg til metodeutvikling, opplæring og utveksling av personale (2020-2024). b. Avdelingen deltatt i samarbeidsprosjekter mellom Sykehuset i Vestfold HF, Sykehuset Telemark HF og Sørlandet sykehus HF for undersøkelse av norske blodgivere. Dette prosjektet har utgangspunkt i publikasjonen: «Low prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Norwegian blood donors», (Marvik, Å et al., 2021. Infect. Dis.) Prosjektet er finansiert av Vestfold Sykehus. I tillegg samarbeider vi med PhD student Infeksjonsmedisiner Hilde Skudal ved Telematk sykehus på hennes

prosjekt med å følge opp og se på langtidseffekter av TBE infeksjon. c. SMLV deltar i samarbeid med OUS, Ullevål sykehus, Sykehuset i Telemark HF og Sørlandet sykehus HF og Sørlandet sykehus HF på følgende prosjekter for deteksjon av TBE og metode utvikling: «TBE i blodgivere i Vestfold og Telemark», «Oppfølging av pasienter med TBE ved Telemark sykehus» og «Studie av pasienter med encefalitter og meningitter med ukjent årsak» og «utprøving av analysemetode for påvisning av TBE virus fra urin, spytt og blod». d. SMLV er medlem i EVDLab Network (Emerging Viral Diseases-Export Laboratory Network for diagnostikk av importvirus som arrangerer møter/workshops og ringtester (EQAs). EVDLab Network har erstattet det tidligere europeiske nettverket «European Network for Imported Viral Diseases (ENIVD). Vi er medlem i “International Scientific Working Group on TBE” (ISW-TBE) for diagnostikk av TBE med årlige møter i Wien. På grunn av korona situasjonen i Europa ble møtet årets møte avholdes digitalt. Det ble sendt inn søknad om et felles prosjekt for å studere genetiske endringer i forbindelse med Vaksine «escape». e. SMLV har i forbindelse med samarbeidet etablert i ScandTick og ScandTick Innovation analysert utbredelse av TBEV i den sørlige delen av Scandinavia (Øresund-Kattegat-Skagerak regionen). Videre har vi sett på sammenhengen mellom utbredelse av TBEV og klimaendringer i ØKS-regionen. f. Nylig publiserte resultater fra egen forskning: • Undersøkt dyresera for antistoffer med ELISA og nøytralisasjonstest (NT) mot TBE- og Louping-ill virus (LIV) (Paulsen et al., 2019) • Påvisning av Tick-borne encephalitis virus (TBEV) i serum og melk fra norske kyr (Paulsen et al., 2019) • Eksperimentell infeksjon av lam med TBEV og saminfeksjon med Anaplasma Phagocytophilum i sau (Paulsen et al., 2019) • Flått og TBEV utbredelse nær polarsirkelen (Soleng et al., 2018) • Oppfølgingsstudie om TBEV og flåttutbredelse i hele Norge (Vikse et al., 2020) • «Low prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Norwegian blood donors», (Marvik et al., 2021.) • Etablering av Helgenom analysemetode for høy mengde virus i 2

europeiske i høy TBEVstammer (Paulsen et al., 2021.) • Overvåking av andre encefalittvirus i mygg og reinsdyr (Shakya et al 2022) • Overvåking av TBE i reinsdyr (Lamsal et al 2022, submitted) • Overvåkning av TBEV prevalens i Sør-Skandinavia relatert til klimatiske faktorer (Lamsal et al 2023, submitted) g. Avdeling for Virologi har gjennom en årrekke hatt samarbeid med Universitetet i Sørøst-Norge (USN), Institutt for Natur, Helse og Miljø og Høyskolen i Innlandet (INN) , Institutt for bioteknologi om utdanning av Master og PhD studenter innen flåttbårne smittestoffer og metode utvikling. I 2022 avsluttet en Mastersudent ved INN sin grad og en student ved USN har leveret sin veiledetet oppgave. Vi har veiledningsansvar pr dagsdato for 2 PhD st...

- 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.