- 1. Navn på laboratoriet
    - Folkehelseinstituttet
- 2. Oppgi hvilket agens det dreier seg om
    - Salmonella
- 3. Innledning der smittestoffet kort omtales
    - Salmonella inndeles i tyfoide og non-tyfoide serovarianter, hvor hovedtyngden klassifiseres som non-tyfoide. Non-tyfoide Salmonella er nummer to blant årsakene til de registrerte tilfellene av bakteriell diarésykdom i Norge. Salmonellose fører i all hovedsak til akutt gastroenteritt, men kan i sjeldne tilfeller gi bakteriemi. Mer enn 2500 forskjellige serovarianter av non-tyfoide Salmonella er beskrevet, og de vanligste er Salmonella Enteritidis (S. Enteritidis) og Salmonella Typhimurium (S. Typhimurium). En høy andel av de norske pasientene er smittet i utlandet (65-80%), og det endemiske nivået av non-tyfoide Salmonella i Norge er lavt. Kun S. Typhimurium er endemisk og knyttet til smitte fra småfugl og piggsvin (https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/salmonellose---veileder-for-helsepe/). Tyfoide Salmonella gir alvorlig systemisk infeksjon, men er sjeldent påvist hos norske pasienter og er i all hovedsak importtilfeller. Det nasjonale referanselaboratoriet for Salmonella er lokalisert på Folkehelseinstituttet (FHI). Referanselaboratoriet innførte helgenomsekvensering (WGS) av Salmonella i 2018. I tillegg ble noe tradisjonell metodikk beholdt for raskt å påvise tyfoide Salmonella. Dette muliggjør den pasientrettede delen av referansefunksjonen. Det gis endelige konklusjoner i medisinsk-mikrobiologisk diagnostikk, og resultatene kan få følger for behandling, smittevern og oppfølging av den enkelte pasient. Referanselaboratoriets løpende detaljkarakterisering representerer samtidig en overvåking av forekomst av ulike Salmonella, og er viktig for å bekrefte utbrudd og for å bidra til oppklaring av slike, dvs. for å ivareta den folkehelserettede delen av referansefunksjonen.
- 4. Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)
    - Identifisering, verifisering og detaljkarakterisering I 2022 mottok referanselaboratoriet 723 Salmonella isolater, herav 24 oppfølgingsprøver. Av disse ble 694 påvist som non-tyfoide Salmonella og 29 som tyfoide Salmonella. Av de non-tyfoide Salmonella-tilfellene, hvor reiseinformasjon var tilgjengelig, hadde 61 % vært utenlands før infeksjon. Tilsvarende tall for tyfoide Salmonella var 90 % hvor smittested var utenlands. Alle innsendte Salmonella-isolater verifiseres spektrofotometrisk med MALDI-TOF og undersøkes serologisk for tyfoide Salmonella. I tillegg benyttes en PCR for påvisning av d-tartrat (som skiller S. Paratyphi B fra S. Paratyphi B Java). I 2018 ble helgenomsekvensering (WGS) innført for molekylærepidemiologisk overvåking av alle Salmonella-isolater fra tilfeller

smittet i Norge eller der smittested ikke var kjent. I tillegg ble invasive Salmonella-isolater, med unntak av tyfoide Salmonella, helgenomsekvensert. Salmonella-isolater fra utenlandssmittede tilfeller ble helgenomsekvensert fra februar til juni 2018. Fra januar 2019 og fremover har alle Salmonella-isolater mottatt på referanselaboratoriet blitt helgenomsekvensert. Serovar, sekvenstype (ST) og klustertype (CT) bestemmes fra WGS-data https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/agens-a-a/salmonella2/. Multilokus VNTR-analyse (MLVA) utføres kun som et supplement til WGS ved mistanke om utbrudd eller under utbrudd for raskt å kunne avklare om et isolat tilhører utbruddet eller ikke. MLVA er en genotype metode som gir lavere oppløselighet enn WGS, men den kan gjennomføres på kortere tid enn WGS og er derfor et nyttig redskap under utbrudd. Resistensbestemmelse Referanselaboratoriet ved FHI gjenopptok fenotypisk antimikrobiell resistenstesting for Salmonella i 2019 og parallelt begynte å bygge opp kompetanse for antimikrobiell resistenstesting basert på WGS-data. Resultatene fra overvåkingen inngår i den årlige NORM-NORM/VET-rapporten https://www.fhi.no/publ/2022/norm-og-norm-vet-usage-of-antimicrobial-agents-and-occurrence-of-antimicrob/ Resistensresultater for Salmonella rapporteres også til ECDC, som sammen med den europeiske matmyndigheten EFSA utgir den årlige fellesrapporten om antibiotikaresistens hos zoonotiske bakterier. https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7666 I tillegg rapporteres resistensresultatene for et selektert utvalg av antibiotika til WHO gjennom det globale overvåkingssystemet for antibiotika resistens (GLASS). Kvalitetskontroll I samarbeid med flere av referanselaboratoriene ved FHI sender referanselaboratoriet godt karakteriserte stammer til andre medisinske mikrobiologiske laboratorier i forbindelse med bakteriologiske ringtester, og utarbeider ringtestrapporter når det gjelder enteropatogene bakterier, deriblant Salmonella. Referanselaboratoriet er kvalitetssikret gjennom kvalitetssystemet TEST170. Det benyttes skriftlige metodebeskrivelser (elektronisk i TEST170) og disse oppdateres ved behov. Som ledd i kvalitetssikringen deltar referanselaboratoriet i eksterne kvalitetssikringsprogrammer (ringtester) i regi av Community Reference Laboratories (CRL) i EU/EØS. Deltagelse i eksternt kvalitetsprogram i 2022 ¬ 8 Salmonella enterica ssp. enterica-stammer for antimicrobial susceptibility testing. Oppdragsgiver: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Arrangør: Statens Serum Institut, Denmark. Eighth External Quality Assessment (EQA-8-AST) for antimicrobial susceptibility scheme for Salmonella in 2022. ¬ 12 Salmonella enterica ssp. enterica-stammer for serotyping og 10 Salmonella enterica ssp. enterica-stammer for cluster analysis (WGS). Oppdragsgiver: European Centre

for Disease Prevention and Control (ECDC), Arrangør: RIVM | Centre for Infectious Disease Control (CIb), Netherlands. External Quality Assessment (EQA) scheme for typing of Salmonella enterica ssp. enterica in 2022.

- 5. Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer
    - 7-12 % av Salmonella-stammene analysert på referanselaboratoriet i 2018-2022 (10,2 % i 2022) var fra blodkultur (64 i 2018, 79 i 2019, 58 i 2020, 30 i 2021 og 74 i 2022). Under Covid-19 pandemien var det en betydelig nedgang i antall mottatte Salmonella-isolater ved referanselaboratoriet, spesielt for Salmonella-isolater fra tilfeller smittet i utlandet. I 2022 så vi en oppgang i mottatte isolater og vi nærmet oss situasjonen før pandemien. Av de 222 mottatte S. Enteritidis i 2022 ble 214 (96,4%) sekvenstypet til ST11, 5 til ST183 og en av hver for henholdsvis ST112, ST1925 og ST3233. Av de 62 S. Typhimurium mottatt ble 48 (77,4%) sekvenstypet til ST19, åtte (12,9 %) til ST36 og resterende seks isolater til andre sekvenstyper. Av de 73 monofasiske S. Typhimurium ble 69 isolater (94,5 %) sekvenstypet til ST34, 1 til ST19 og 1 til ST5301. Når det gjelder tyfoide serovarianter mottatt i 2022 ble seks S. Typhi-isolater (60%) sekvenstypet til ST1 og fire S. Typhi-isolater til ST2. Ti S. Paratyphi A isolater ble sekvenstypet til ST85 og tre til ST129. Alle seks S. Paratyphi B isolater ble sekvenstypet til ST86. Detaljkarakteriseringen av isolater som ledd i vår løpende overvåking, har i 2022 bidratt til identifisering av en rekke utbrudd/klustere med Salmonella-infeksjon. I tillegg har den bidratt til å vurdere smitteverntiltak for enkeltpasienter. Salmonella Blockley (ST52, CT9583) Det ble påvist 21 tilfeller knyttet til dette nasjonale utbruddet, hvor 20 av tilfellene ble syke mellom november 2021 og februar 2022. Det siste tilfellet, med prøvedato i mars 2022, hadde hatt symptomer i lengre tid. Det var 13 kvinner og 8 menn i alderen 1-80 år (median 38 år). Tilfellene var geografisk spredd i Norge. Utbruddsetterforskningen pekte mot ulike grønt produkter, men smittekilden ble blitt funnet. Multinasjonalt utbrudd med monofasisk Salmonella Typhimurium (ST34, CT4132 og CT10106) Det multinasjonale utbruddet inkluderte over 400 tilfeller i 15 europeiske land samt enkelte tilfeller i Canada og USA. De fleste tilfellene var barn under 10 år. Det var to ulike stammer involvert i utbruddet. Ett norsk tilfellet, prøvetatt 24. februar 2022, ble bekreftet å tilhøre utbruddet. Den internasjonale utbruddsetterforskningen viste at smittekilden var kindersjokoladeprodukter fra Belgia og disse ble trukket fra markedet globalt 8. april 2022. Sannsynlig monofasisk Salmonella Typhimurium (ST34, CT12057) Det var 21 bekreftede tilfeller i dette nasjonale utbruddet. Tilfellene ble syke i perioden juni til august 2022. Det var 13 menn og 8 kvinner, i alderen 1-87 år. De var bosatt i Vestland (8), Møre og Romsdal

(7), Trøndelag (2), Troms og Finnmark (2), Rogaland (1) og Innlandet (1). Utbruddsetterforskningen pekte mot importert vannmelon som sannsynlig smittekilde i utbruddet. Salmonella Agona (ST13, CT15744) Det ble påvist 89 tilfeller i dette utbruddet. Tilfellene ble prøvetatt fra november 2022 til februar 2023, hvor hovedtyngden ble syke i oktober til desember 2022. Det var også meldt om tilfeller med samme utbruddsstamme i Sverige, Nederland og Storbritannia i tilsvarende periode. Tilfellene i Norge var i alderen 1-91 år (median 36 år) og begge kjønn var representert. De var bosatt i Viken (20), Vestland (19), Vestfold og Telemark (19), Oslo (8), Innlandet (6), Møre og Romsdal (5), Troms og Finnmark (4), Trøndelag (4), Rogaland (3) og Nordland (1). Den nasjonale og internasjonale utbruddsetterforskningen pekte mot enkelte partier agurk importert fra en spansk leverandør som trolig smittekilde i utbruddet.

- 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_1_Salmonella_2022.docx
- 7. Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser
    - (Fortsettelse fra paragraf 5) Salmonella Infantis (ST603, CT9965) Fem tilfeller ble bekreftet å tilhøre klusteret. Tilfellene var prøvetatt fra februar til april 2022 og var i alderen 2-64 år. Det var tre kvinner og to menn og de var bosatt i Oslo (3) og Viken (2). Ingen utbruddsetterforskning ble igangsatt. Salmonella Braenderup (ST22, CT14361) Fem tilfeller ble bekreftet å tilhøre dette klusteret og de var prøvetatt i september 2022. Tilfellene var en kvinne og fire menn i alderen 23-61 år. De var bosatt i Innlandet (1) og Viken (4). Ingen utbruddsetterforskning ble igangsatt. Internasjonalt utbrudd med ulike Salmonella enterica serotyper Referanselaboratoriet har også vært sentrale i påvisning av ulike Salmonella enterica serotyper hos tilfeller i Norge knyttet til et internasjonalt utbrudd hvor sesamprodukter fra Syria ble funnet som smittekilde. Utbruddet har pågått fra 2019 og har totalt involverte seks europeiske land i tillegg til USA og Canada. Per oktober 2021 var det 121 bekreftede tilfeller tilknyttet dette utbruddet internasjonalt, hvor Norge rapporterte fem tilfeller; to med S. Mbandaka, to med S. Orion og ett tilfelle med S. Havana (https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ROA_S%20Mbandaka_S%20Havana_UI-716_14-October-2021.pdf). Mattilsynet trakk tilbake bestemte sesamfrøprodukter fra markedet i august 2021. I februar 2022 ble det i tillegg påvist to tilfeller til med S. Senftenberg (ST217 og CT8943) knyttet til dette utbruddet i Norge og i april 2022 trakk Mattilsynet på nytt aktuelle sesamfrøprodukter fra

markedet (https://www.matportalen.no/verktoy/tilbaketrekkinger/sesamfroprodukter_alburj_halva_trekkes_fra_markedet). Internasjonalt utbrudd med Salmonella Ball (ST3502, CT7691) Totalt ble det påvist 69 tilfeller knyttet til dette utbruddet i 10 europeiske land og USA. Frankrike hadde flest tilfeller. Tilfellene var prøvetatt fra juli til oktober 2022. Norge meldt om to tilfeller tilhørende dette utbruddet, hvor begge hadde vært på reise til Spania forut for infeksjon. Smittekilden ble ikke funnet. I tillegg oppdaget vi flere reiserelaterte klustere med ulike Salmonella serovarianter, men for ingen av disse klusterne ble en utbruddsetterforskning igangsatt. Ved mistanke om utbrudd varsler referanselaboratoriet avdelingen for Smittevern og Beredskap på FHI og bidrar til oppklaringen med mikrobiologiske- og genotype-data. Ved mistanke om internasjonale utbrudd varsles «the European surveillance portal for infectious diseases» (EpiPulse)(https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epipulse-european-surveillance-portal-infectious-diseases) i ECDC. Referanselaboratoriet melder i tillegg alle meldingspliktige Salmonella-isolater til MSIS. Referanselaboratoriet innehar og vedlikeholder nasjonal stammebank for Salmonella. Det blir foretatt løpende lagring og registrering av alle mottatte isolater. I tillegg, vedlikeholdes en samling av referansestammer. Ved forespørsel sender referanselaboratoriet stammer til primærlaboratorier og andre til bruk i metodeutvikling og forskning.

- 8. Vitenskapelig råd og støtte
    - Som del av referansetjenestene bidrar referanselaboratoriet også med råd og anbefalinger om påvisningsmetoder til landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier, herunder bidrag som til MikInfo (et lukket nettverk for ansatte ved medisinsk-mikrobiologiske laboratorier i Norge), deltagelse i strategimøter og Nasjonal medisinsk mikrobiologisk beredskapskomité, samt arbeidsgrupper nedsatt ad hoc. Dette arbeidet har som hovedmål å sikre kvaliteten i den medisinsk mikrobiologiske primærdiagnostikken i landet. Rapportering nasjonalt og internasjonalt Referanselaboratoriet gir løpende svarrapport til rekvirentene, internt ved Folkehelseinstituttet, nasjonalt og internasjonalt: ¬ Løpende melding og varsling til MSIS-registeret ¬ Fra høsten 2021 har det gått kopi av svarrapporter til MSIS laboratoriedatabasen ¬ Varsling i ECDCs lukkede, nettbaserte varslings- og kommunikasjons-system (EpiPulse) om nasjonale utbrudd eller uvanlig økning ¬ Varsling til avdeling for Smittevern og beredskap på FHI ved mistanke om utbrudd ¬ Rapportering til NORM (årlig) ¬ Rapportering til ECDC (antimikrobiell resistens) (årlig) ¬ Tilbakemelding i form av løpende besvarelser, med eventuelle medisinsk-

faglige fortolkninger og kommentarer til rekvirent ¬ Varsling av laboratorienettverket ved utbrudd der det er viktig at flere laboratorier er informert

- 9. Samarbeid og forskning
    - Resultat av referanselaboratoriets analyser av alle innsendte Salmonella-isolater blir fortløpende rapportert skriftlig til innsendende laboratorium. Henvendelser knyttet til tolkning av prøvesvar og metodiske spørsmål blir besvart med faglig begrunnelse. I veileder for mikrobiologiske laboratorieanalyser (https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/) på FHI sin hjemmeside gis en oversikt over hvilke prøver som ønskes innsendt fra primærlaboratoriene og hvilke analyser som tilbys ved referanselaboratoriet. I 2017 fikk FHI innvilget søknad sendt til Horizon2020 som del av i samarbeid med Med-Vet-Net (European Network of Excellence on zoonosis research), innenfor programmet mattrygghet, bærekraftig landbruk og skogbruk, innvilget. Dette er et én-helseprosjekt, dvs. det handler om å se humanmedisin og veterinærmedisin i sammenheng for å oppnå bedre helse for mennesker og dyr. Prosjektet jobber bl.a. med å utvikle bedre overvåkingsverktøy og nye metoder for utbruddsetterforskning for mat og vannbårne infeksjoner, samt etablere felles plattformer for analyse og deling av data. Disse prosjektene ble avsluttet i 2022 (https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/smitte-fra-mat-vann-dyr/flere-artikler/tidenes-storste-en--helse-satsing-finansiert-fra-eus-horisont-2020/). Referanselaboratoriet deltar i et nytt prosjekt (FWD AMR-RefLabCap) i regi av ECDC som vil gå over en 4-års periode (2021-2024). En rekke europeiske referanselaboratorier deltar i nettverket som har som mål å bygge kapasitet og modernisere metoder, inkludert ta i bruk helgenomsekvensering, for overvåking av antimikrobiell resistens hos humane Salmonella og Campylobacter isolater. Referanselaboratoriet har deltatt på en ringtest (EQA) knyttet til prosjektet samt bidratt med utgivelse av en FWD AMR-RefLabCAP WGS protokoll i 2022 (https://www.fwdamr-reflabcap.eu/). Metode utvikling og forskning: I 2020 og 2021 har Referanselaboratoriet også gjennomført en systematisk sammenlikning av fenotypisk og genotypisk resistens, basert på WGS data, for ca. 500 Salmonella isolater mottatt i 2019. En rapport som oppsummerer funnene er utarbeidet. Videreutdanning/kunnskapsformidling Referanselaboratoriet har deltatt aktivt i veiledning av studenter, samt kandidater tilknyttet det europeiske treningsprogrammet i folkehelsemikrobiologi (EUPHEM). Publikasjoner 2022 ¬ Multi-country outbreak of monophasic Salmonella Typhimurium sequence type 34 linked to chocolate products – first update. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-outbreak-assessment-multi-country-salmonella-outbreak-first-update ¬ Investigation of an international outbreak

of multidrug-resistant monophasic Salmonella Typhimurium associated with chocolate products, EU/EEA and United Kingdom, February to April 2022. https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/27/15/eurosurv-27-15-1.pdf?expires=1679565918&id=id&accname=guest&checksum=F896264E1805A297C1E0B14AB111E4C2 ¬ Proposed protocol for whole genome sequencing-based analysis for detection and tracing of epidemic clones of antimicrobial resistant Salmonella and Campylobacter. July 2022. FWD AMR RefLabCAP https://www.fwdamr-reflabcap.eu/-/media/arkiv/projekt-sites/fwdamrreflabcap/resources/protocols-and-guidelines/fwd-amr-reflabcap-wgs-protocol-8-july-2022.pdf Rapporter 2022 ¬ Overvåkning av infeksjonssykdommer som smitter fra mat, vann og dyr, inkludert vektorbårne sykdommer. Årsrapport 2021. Folkehelseinstituttet. https://www.fhi.no/publ/2022/arsrapport-2021---overvakning-av-infeksjonssykdommer-som-smitter-fra-mat-va/ ¬ NORM/NORM-VET 2021. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2022. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). https://www.fhi.no/publ/2022/norm-og-norm-vet-usage-of-antimicrobial-agents-and-occurrence-of-antimicrob/ ¬ EFSA, The European Union One Health 2021 zoo...

- 10. Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift
    - 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.

Salmonella