

ÅRSRAPPORT for 2016



Nasjonalt referanselaboratorium
for MRSA

Generell informasjon

Helse Midt-Norge RHF ved St Olavs Hospital HF ble tildelt nasjonal referansefunksjon for diagnostikk av MRSA i 2005. Oppgaven laboratoriet fikk består i å genotypisk karakterisere og samle alle landets nye isolater av MRSA i samarbeid med landets medisinsk mikrobiologiske laboratorier. Siden 2005 har antall MRSA stammer til referanselaboratoriet økt regelmessig, se figur 1. Dagens oppgaver består i tillegg til ovennevnte å bistå NORM i overvåkning av resistens hos norske MRSA isolater, og sammen med Folkehelseinstituttet å beskrive forekomst og spredning av ulike MRSA kloner i det norske samfunnet. Det samarbeides med veterinærinstituttet om typing og vurdering av husdyrassosierte MRSA stammer. Det deltas i et Nordisk MRSA samarbeid om kvalitetskontroll, web presentasjon av data og faglig utveksling. I tillegg deltar referanselaboratoriet i et Europeisk samarbeid for epidemiologisk kartlegging av invasive MRSA og MSSA stammer, faglig oppdatering og metodeutveksling.

Referanselaboratoriet består av et fagteam med 1 forsker (Christina Gabrielsen), 1 spesialbioingeniør (Arsalan Moghen), 2 bioingeniør (Torgrim Wullum, Elise Størvold Damås), 1 IKT ansvarlig (Frode Widt Gran) og en overlege med ansvar for MRSA (Hege Enger).

MRSA referansegruppe:

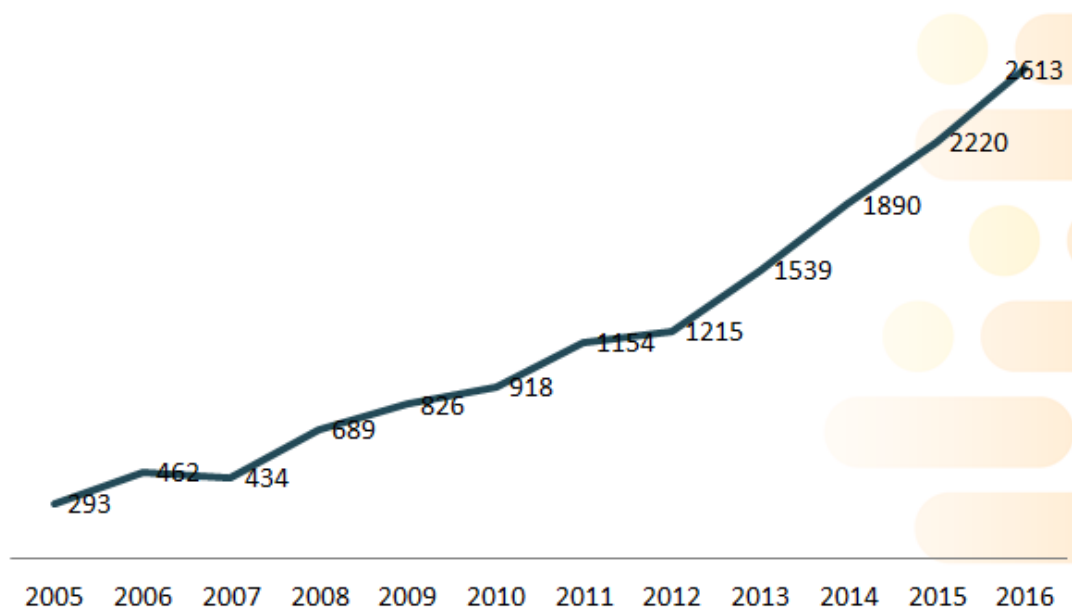
I 2013 ble det dannet en nasjonal referansegruppe for MRSA bestående av medlemmer fra helseforetakene i Norge med oppnevning hvert 4. år. Gruppen har som mandat å sikre forankring i fagmiljøene og lik tilgang til tjenesten, bidra til at referanselaboratoriet drives i tråd med målsetningene, godkjenne årlige rapportering for innsending til Helsedirektoratet, samt danne en plattform for forskningssamarbeid på tvers av helseregionene. Gruppen møtes en gang i året.

Medlemmene per 2016: Helse Nord RHF Gunnar Skov Simonsen (UNN og NORM), Helse Vest RHF: Dorothea Oma Hagen, Haukeland universitetssykehus HF, Helse Sør-Øst RHF: Truls Michael Leegaard, AHUS og AFA, Veterinærinstituttet: Marianne Sunde, Folkehelseinstituttet: Petter Elstrøm (MRSA overvåkning)

Stammebank

Laboratoriet etablerte i 2005 en stammebank for MRSA som ble komplett fra og med 2008. Alle mottatte stammer arkiveres i denne stammebanken. Stammebanken er etablert i henhold til mandat gitt fra helse og omsorgsdepartementet i forbindelse med tildeling av referansefunksjonen (rundskriv nr. I-14/2005, nå erstattet av rundskriv 1-5/2013).

Antall humane MRSA stammer



Figur 1: Antall bekreftet humane MRSA stammer mottatt årlig siden etablering av referanselaboratoriet. Tallene viser unike pasienter.

Identifisering og verifisering av innsendte isolater

Referanselaboratoriet utfører verifisering med PCR av *mecA* og *spa* av alle innsendte isolater. Isolater som er negative med *mecA* PCR undersøkes med *mecC* PCR. Dersom *spa* PCR er negativ undersøkes isolatet med *nuc* PCR. Isolaterne såes ut på blodskål. MIC testing for oxacillin og cefoxitin gjøres ved behov, sammen med eventuell utsæd på kromogent medie ut fra funn i ovennevnte undersøkelser og opplysninger gitt fra innsender. Supplerende identifikasjons /eller karakteriserings metoder som Microarray, MALDI-ToF MS, GeneXpert, *tuf* PCR, *sa442* PCR og *mecA* PCR og spatyping med alternative primere benyttes ved behov.

Detaljkarakterisering

Spatyping ved sangersekvensering og Panton Valentine Leukocidin gen (PVL) PCR gjøres rutinemessig på alle isolater. Multi Locus Sekvens Typing (MLST) blir utført ved behov for ytterligere karakterisering.

Resistensundersøkelser

Fra 2016 forespurte referanselaboratoriet alle innsenderlaboratoriene om å sende inn resistensdata sammen med MRSA isolater. Følgende utvalg av antibiotika i henhold til Eucasts lappediffusjonsmetode var foreslått: Cefoxitin, Erytromycin, Klindamycin, Gentamycin, Trimetoprim-Sulfa, Tetracyclin, Fucidin, Mupirocin, Ciprofloxacin, Rifampicin, og Linezolid, samt MIC-test for Vancomycin med gradientmetodikk. Referanselaboratoriet har utført resistenstesting ved manglende resistensdata fra innsenderlaboratoriene. I tillegg ble det utført MIC-test for GRD på alle blodkulturer og andre invasive isolater.

Kommentar

En betydelig volumøkning i tilsendte MRSA stammer de siste årene var grunnlaget for at referanselaboratoriet fra 2016 forespurte alle innsenderlaboratoriene om å sende inn resistensdata sammen med MRSA isolater. Dette var hovedsakelig for å kunne prioritere andre analyser, samt å frigi kapasitet til etablering av andre metoder (f. eks helgenomsekvensering). Gjennomføringen av innsending av resistensdata er vellykket, men på grunn av den betydelige økningen av isolater mottatt i 2016 er allerede tidsbesparelsen med å få resistensdata fra innsenderlaboratoriene borte.

I den forbindelse vil MRSA referanselaboratoriet sammen med referansegruppen vurdere å endre strategi i forbindelse med detaljkarakterisering av mottatte MRSA stammer (eg. infeksjon vs. bærerskap) fra 2018.

Mottatte MRSA stammer

Referanselaboratoriet mottok i 2016 totalt 2940 humane stammer fra 2624 unike pasienter. Dette utgjør ca. 15 % økning i forhold til antall stammer i 2015. Av disse ble 2613 bekreftet som MRSA fra 2598 ulike pasienter, se tabell 1. 15 pasienter hadde 2 ulike spa-typer. mecC ble påvist i 2 stammer (spa t528 og t1519). Det ble funnet 359 ulike spa-typer i 2016 hvorav 284 ble funnet < 5 ganger. De 5 hyppigste spa-typer var t223 (9,3 %), t002 (8,7 %), t304 (7,8 %), t127 (6,5 %) og t008 (4,4 %).

Fylkesnavn	Antall
Østfold	113
Akershus	277
Oslo	552
Hedmark	119
Oppland	71
Buskerud	116
Vestfold	98
Telemark	59
Aust-Agder	50
Vest-Agder	135
Rogaland	187
Hordaland	156
Sogn og Fjordane	61
Møre og Romsdal	102
Sør-Trøndelag	143
Nord-Trøndelag	88
Nordland	119
Troms	99
Finnmark	68
Totalt	2613

Tabell 1: Fylkesvis oversikt over mottatte humane MRSA-stammer i 2016.

I tillegg ble det mottatt 25 veterinær-/miljøstammer hvorav alle var MRSA (t034 og t127). MRSA CC398 relatert til dyrebesetninger ble funnet i 33 humane isolater i 2016 (spa t011, t034, t1451 og t1606).

Kvalitetskontroll

Metodebeskrivelser er utarbeidet i avdelingens kvalitetssystem (EQS). Avdeling for Medisinsk Mikrobiologi ble i 2011 akkreditert av Norsk Akkreditering, og referanselaboratoriet inngår i denne akkrediteringen. Et samarbeid mellom de nordiske MRSA referanselaboratorier ble opprettet i 2011 med mål om å få kvalitetssikret felles metoder. Dette er også et ledd i å tilfredsstille kravene fra Norsk Akkreditering i forhold til ekstern kvalitetskontroll. I henhold til Norsk akkrediterings forskrifter ble det også gjennomført internrevisjon i 2016. Referanselaboratoriet deltar i tillegg årlig i Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD) for spa-typing.

Metodeutvikling og forskning

- Etablering av helgenomsekvensering (WGS) for typing av MRSA. Metoden er nå etablert, men utføres foreløpig kun med prosjektbasert finansiering.
- Etablering av PCR for *cfr*-mediert linezolidresistens.
- Etablering av HRM-PCR for å skille mellom ST6/ST8 spa t304.

Studier

- Multiresistent Bengal Bay klon i Norge. AHUS/MRSA reflat/FHI
- Utbrudd av LA-MRSA t034 i Norge. VETIO/FHI/MRSA reflat/mattilsynet/SSI
- Antibiotikaresistente stafylokokker. Smitte mellom hund og menneske. (MRSA/MRSP) VETIO/MRSA reflat/FHI.
- MRSA utbrudd Nyfødt Intensiv, UNN Tromsø 2016 - utbruddsoppløring og langtidsoppfølging. MRSA referanselaboratoriet/UNN.
- MRSA surveillance in the Nordic countries. Nordic MRSA referanselaboratorier.
- Utvikling og anvendelse av metode for hurtig genotyping av *Staphylococcus epidermidis*. Kjersti Wik Larssen/Arsalan Moghen/Kåre Bergh.
- Bacheloroppgave for bioingeniørstudenter våren 2016: «Etablering og bruk av High Resolution Melt-PCR for rask genotyping av MRSA spa t304». Elise Størvold Damås/Kristine Gjertsen/Arsalan Moghen/Kjersti Wik Larssen
- Utvikling av en bioinformatisk pipeline for diagnostisk helgenomanalyse av MRSA.

Publikasjoner og aktiviteter

Artikler:

- **MRSA CC398 in humans and pigs in Norway: A "One Health" perspective on introduction and transmission.** Grøntvedt CA, Elstrøm P, Stegger M, Skov RL, Skytt Andersen P, Wik Larssen K, Urdahl AM, Angen Ø, Larsen J, Åmdal S, Løtvedt SM, Sunde M, Vildershøj Bjørnholt J. Clin Infect Dis. 2016 Aug 11. pii: ciw552. [Epub ahead of print] PMID: 27516381
- **Bengal Bay clone ST772-MRSA-V outbreak - conserved clone causes investigation challenges.** Blomfeldt A, Larssen KW, Moghen A, Haugum K, Steen TW, Jørgensen SB, Aamot HV. Journal of Hospital Infection (2017), doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.006.

- **Characterization of the virulence potential of *Staphylococcus condimentii* from a patient with severe soft tissue infection.** Christina Gabrielsen, Nicola Kols, Jan Egil Afset, Kåre Bergh. *New Microbes and New Infections (submitted)*.

Postere:

- **Emerging multi-resistant Bengal Bay clone ST772-MRSA-V in Norway – cross contamination or parallel import? A cross sectional study.** ECCMID 2016. aNita Blomfeldt, Arsalan Moghen, Hege Vangstein Aamot, Kjersti Haugum and Silje Bakken Jørgensen.
- **Whole-genome sequencing of a *Staphylococcus condimentii* isolate from a patient with severe soft tissue infection.** ECCMID 2016. Christina Gabrielsen, Nicola Kols, Jan Egil Afset, Kåre Bergh.
- **MRSA CC398 in humans and pigs in Norway – Introduction and transmission.** ISSSI 2016. Carl Andreas Groentvedt, Petter Elstroem, Marc Stegger, Robert Leo Skov, Paal Skytt Andersen, Kjersti Wik Larssen, Anne Margrete Urdahl, Oeystein Angen, Jesper Larsen, Solfrid Aamdal, Siri Margrete Loetvedt, Marianne Sunde, Joergen Vildershoej Bjoernholt

Foredrag:

- Kjersti Wik Larssen «MRSA, VRE og ESBL på sykehus». Undervisning utdanning spesialsykepleie, HIST og Høyskolen i Gjøvik (NTNU) 14.01.16.
- Kjersti Wik Larssen: «*S. epidermidis*». Internundervisning 09.02.16.
- Hege Enger: «Om antibiotika og resistens». Undervisning utdanning spesialsykepleiere, HIST og Høyskolen på Gjøvik 14.01.16
- Christina Gabrielsen: «Sekvensering». Internundervisning 16.02.16.
- Christina Gabrielsen: «From raw data to finished genomes». MOL8013 Comparative bacterial genomics (NTNU).
- Arsalan Moghen: «MRSA, Nasjonalt referanselaboratorium for MRSA», Bioingeniørkongressen 03.06.16, Oslo
- Kjersti Wik Larssen. MRSA screening-hvordan skal det gjøres. Nå og i fremtiden. Høstkonferansen 2016, Molde.
- Christina Gabrielsen: «Smittevern – gamle og nye metoder». Mikrokonferanse. 01.10.16.
- Christina Gabrielsen: «Next generation sequencing». Forelesning i MOL3003. 17.10.16.
- Hege Enger. Legeforeningens kurs i antibakterielle resistensmekanismer. Meticillin- og glykopeptidresistens hos stafylokokker. Tromsø, 20.10.2016.

Deltagelse på kurs / konferanser / møter:

- AFA møte 01.02.16 - Hege Enger.
- ESCMID postgraduate education course, 2nd course on principles of molecular microbiological diagnostics, Maastricht 20-22.01.16 - Kjersti Wik Larssen.
- IMMEM, Estoril 09-12.03.2016 - Kjersti Wik Larssen, Arsalan Moghen, Christina Gabrielsen.
- ECCMID Amsterdam 09-12.04.2016 - Christina Gabrielsen.
- MOL 8013 Bacterial Genomics, NTNU 18-22.04.16 + exam - Kjersti Wik Larssen, Arsalan Moghen.
- AFA møte 27.09.16 - Hege Enger.
- NORM 16.11.2016 Gardermoen Oslo - Frode Width Gran, Kjersti Wik Larssen, Hege Enger.
- "S. aureus virulence and resistance – state of the art" ESCMID kurs, Lyon - Christina Gabrielsen.

Arrangement av kurs/konferanser/møter

- Hospiteringsdager MRSA referanselab 05-07.09.2016. St.Olavs Hospital Trondheim
- MRSA referansegruppemøte 15.11-2016. Gardermoen Oslo.

Andre aktiviteter:

- Søkt om PhD stipendiat uten kandidat på prosjekt «Host-pathogen interactions in sepsis med *S. aureus*» fra HMN vår 2016. Ikke innvilget.
- I samarbeid med Norwegian Consortium for Microbial Genomics søkt infrastrukturprogram fra NFR.

- Lyst ut masterprosjekt «Molecular mechanisms of intrinsic beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*».
- Søkt midler LMK til prosjekt «MRSA CC1 t177, livestock associated?»
- *Staphylococcus capitis* resistenstesting med PAP-AUC