

ÅRSRAPPORT 2017



Nasjonalt referanselaboratorium
for MRSA

Generell informasjon

Nasjonal referansefunksjon for meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) ble tildelt Helse Midt-Norge RHF ved St. Olavs hospital HF i 2005. Referanselaboratoriet har ansvar for innsamling av alle nye isolater av MRSA i landet i samarbeid med landets medisinske laboratorier, samt å gjennomføre en genotypisk karakterisering av tilsendte stammer. Alle tilsendte MRSA-stammer konfirmeres for tilstedeværelse av *mecA* (alternativt *mecC*), *spa* og *PVL*. Alle tilsendte stammer har videre blitt genotypisk karakterisert ved hjelp av *spa*-typing. Multi locus sekvens typing (MLST) og helgenomanalyser (WGS) er blitt utført på utvalgte stammer og alle tilsendte stammer lagres i referanselaboratoriets stammebank.

Referanselaboratoriet bidrar til forskning og i utbruddsavklaring, og utveksler data med Folkehelseinstituttet, Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og Veterinærinstituttet: Referanselaboratoriet beskriver forekomst og spredning av ulike MRSA-kloner i Norge sammen med Folkehelseinstituttet, bistår NORM i overvåking av resistens hos norske MRSA-isolater og vurderer husdyrrelatert MRSA (LA-MRSA) sammen med Veterinærinstituttet og Folkehelseinstituttet.

Referanselaboratoriet består av et fagteam med en overlege med ansvar for MRSA (Hege Enger), en forsker (Christina Gabrielsen), en spesialbioingeniør (Ailin Falkmo Hansen), en fagansvarlig bioingeniør (Anette Skjærvik), to bioingeniører (Torgrim Wullum og Ann Magritt Liberg) og en IKT ansvarlig (Frode Width Gran).

MRSA referansegruppe:

Nasjonal referansegruppe for MRSA ble opprettet etter henvendelse fra referanselaboratoriet i 2013. Referansegruppen for MRSA består av medlemmer fra de ulike helseforetakene i Norge, i tillegg til Folkehelseinstituttet og Veterinærinstituttet. Medlemmene i referansegruppen oppnevnes hvert fjerde år, og har som mandat å sikre forankring i fagmiljøene og lik tilgang til referansetjenesten, bidra til at referanselaboratoriet drives i henhold til målsetningene, godkjenne årlig rapportering for innsending til Helsedirektoratet, samt danne en plattform for forskningssamarbeid på tvers av helseregionene. Referansegruppen møtes en gang i året.

Medlemmene i referansegruppa er (per 2017): Leder Dorthea Oma (Helse Vest RHF, Haukeland universitetssykehus HF), Karina Olsen (Helse Nord RHF, Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og NORM), Einar Nilsen (Helse Møre og Romsdal HF, Molde sjukehus), Silje Jørgensen (Helse Sør-Øst RHF, Akershus Universitetssykehus (AHUS)), Marianne Sunde (Veterinærinstituttet) og Petter Elstrøm (Folkehelseinstituttet).

Identifisering og verifisering av innsendte isolater

Alle tilsendte MRSA-isolater såes ut på blodskål, og konfirmeres med PCR for *mecA*, *PVL* og *spa*. Isolater som er negative for *mecA* undersøkes med *mecC* PCR. Dersom *spa* PCR er negativ undersøkes isolatet med alternative primere for *spa*, eventuelt *nuc* PCR. Supplerende identifiserings-/eller karakteriseringsmetoder som Microarray, MALDI-ToF MS, GeneXpert, *tuf* PCR, *mupA* PCR, *qacA/B* PCR, *cfr*-PCR, sa442 PCR utføres ved behov.

Detaljkarakterisering

Spa-typing med sangersekvensering og Panton Valentine Leukocidin gen (*PVL*) PCR har frem til 01.01.2018 blitt utført på alle tilsendte isolater. *Spa*-typing utføres med alternative primere ved behov. Multi Locus Sekvens Typing (MLST) blir utført ved behov for ytterligere karakterisering.

Stammebank

MRSA referanselaboratorium etablerte i 2005 en stammebank for MRSA der alle mottatte stammer arkiveres. Stammebanken er etablert i henhold til mandat gitt fra Helse- og omsorgsdepartementet i forbindelse med tildeling av referansefunksjonen (formalisert i 2005, og er i dag regulert av rundskriv I-5/2013). Stammebanken er komplett fra og med 2008.

Resistensundersøkelser

Fra 2016 har innsenderlaboratoriene sendt inn resistensdata til referanselaboratoriet. Følgende utvalg av antibiotika inngår i panelet, cefoxitin, erytromycin, klindamycin, gentamycin, trimetoprim-sulfa, tetracyclin, fucidin, mupirocin, ciprofloxacin, rifampicin, og linezolid (oppsatt i henhold til EUCASTs lappediffusjonsmetode), samt MIC-test for vankomycin med gradientmetodikk. Referanselaboratoriet utfører resistenstesting ved manglende resistensdata fra innsenderlaboratoriene, ved spørsmål om multiresistens (mer enn fire antibiotika vurdert som R), eller ved spørsmål om linezolidresistens.

Tabell 1: Oversikt over resistensmønster til mottatte humane MRSA isolater (n=2321) i 2017. Fordeling (%) mellom kategoriene sensitiv (S), intermediær (I) og resistent (R) basert på innsendte mm-soner.

Antibiotika	Brytningspunkt	Sensitiv (S)	Intermediær (I)	Resistent (R)	Antall rapporterte
Erytromycin	$S \geq 21, R < 18$	67,6 %	0,2 %	32,2 %	2263
Klindamycin	$S \geq 22, R < 19$	89,4 %	0,5 %	10,1 %	2200
Fucidin	$R < 24$	89,2 %	-	10,8 %	2274
Trimetoprim-sulfa	$S \geq 17, R < 14$	97,4 %	1,5 %	1,1 %	2269
Tetracyclin	$S \geq 22, R < 19$	75,2 %	0,5 %	24,3 %	2264
Gentamycin	$R < 18$	88,9 %	-	11,1 %	2274
Rifampicin	$S \geq 26, R < 23$	98,7 %	0,5 %	0,8 %	2197
Mupirocin	$S \geq 30, R < 18$	97,1 %	2,4 %	0,5 %	2037
Ciprofloxacin	$R < 21$	78,1 %	-	21,9 %	2266
Linezolid	$R < 21$	100,0 %	-	-	2274
Vankomycin	$R > 2\text{mg/L}$	100,0 %	-	-	2249

MIC-testing for cefoxitin og oxacillin gjøres ved behov, sammen med eventuell utsæd på kromogent medie ut fra funn i ovennevnte undersøkelser og opplysninger gitt fra innsender. MIC-test settes også opp ved spørsmål om linezolidresistens. MIC-test for GRD (Glycopeptide Resistance Detection) utføres på alle blodkulturer og andre invasive isolater.

Resistensmønsteret for mottatte stammer til referanselaboratoriet (Tabell 1) viser et tilsvarende resistensmønster som i 2016 (1). Høyest andel av resistens ble funnet for erytromycin (32,2 %) etterfulgt av tetracyclin (24,3 %) og ciprofloxacin (21,9 %).

Kommentar

Etter en betydelig økning i antallet tilsendte MRSA stammer (Figur 1), ble alle innsenderlaboratoriene forespurt om å sende inn resistensdata f.o.m. 2016. Formålet var å frigjøre ressurser for å kunne prioritere andre analyser og etablering av nye metoder. Gjennomføringen av innsending av resistensdata har vært vellykket, men på grunn av fortsatt økning av tilsendte isolater i 2016, er tidsbesparelsen knyttet til å få tilsendt resistensdata borte. I tillegg er en stor andel av MRSA som påvises relatert til bærerskap og ukompliserte infeksjoner, og andelen bærerskap er økende. I den forbindelse har MRSA referanselaboratorium besluttet å endre diagnostisk strategi tilknyttet genotyping (*spa*-typing). Fra 01.01.2018 er følgende stammer prioritert for *spa*-typing:

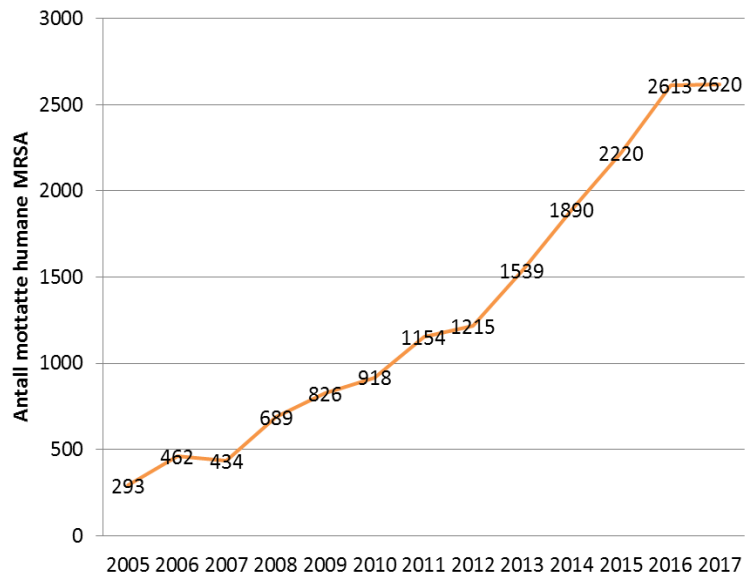
- Alle infeksjoner
- Invasive isolater
- Isolater fra inneliggende pasienter på sykehus og sykehjem
- Isolater fra helsearbeidere
- Stammer relatert til utbrudd
- Isolater fra personer med tilknytning til dyrehold
 - Bosted på gård eller yrkesmessig dyretilknytning (bonde, røkter, veterinær, arbeid i dyretransport eller på slakteri)
- Stammer med uttalt multiresistens eller spesielle resistensprofiler (f. eks. resistens mot linezolid eller vankomycin)
- Prøver fra gravide
- Det vil også utføres genotyping av ca. 350 tilfeldig utvalgte stammer per år, de ca. 30 første mottatte stammer per måned.

Beslutningen er forankret i referansegruppen for MRSA under årsmøtet i november 2017 (se vedlegg 1) og tatt i samarbeid med Folkehelseinstituttet.

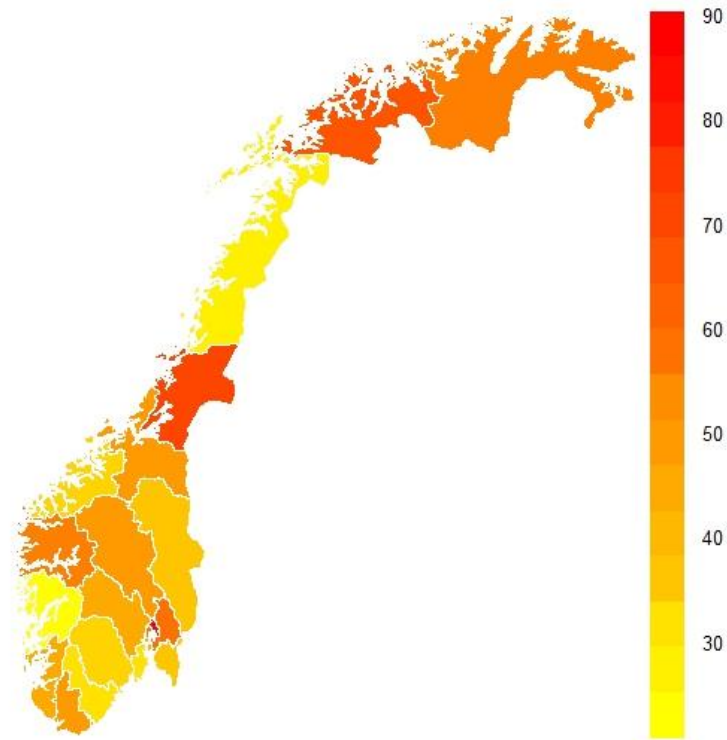
Omorganiseringen ved FHI har blant annet medført mindre ressurser til overvåking av MRSA. Når det nå i tillegg blir nødvendig med selektiv genotyping, er MRSA referanselaboratorium bekymret for at det kan bli vanskeligere å oppdage eventuelle utbrudd, spesielt i de tilfellene der prøver fra samme utbrudd er sendt til ulike laboratorier.

Mottatte MRSA stammer

Referanselaboratoriet mottok i 2017 totalt 2875 humane stammer fra 2620 unike pasienter (Figur 1). I tillegg mottok MRSA referanselaboratorium 35 veterinærstammer og miljøprøver. Antallet mottatte prøver er på omtrent samme nivå som i 2016, da det ble mottatt 2940 humane stammer fra 2613 unike pasienter. Figur 2 viser MRSA insidens fordelt per fylke i 2017. Oslo har høyest insidens (86/100 000 person-år), mens insidensen er lavest i Hordaland (25/100 000 person-år).



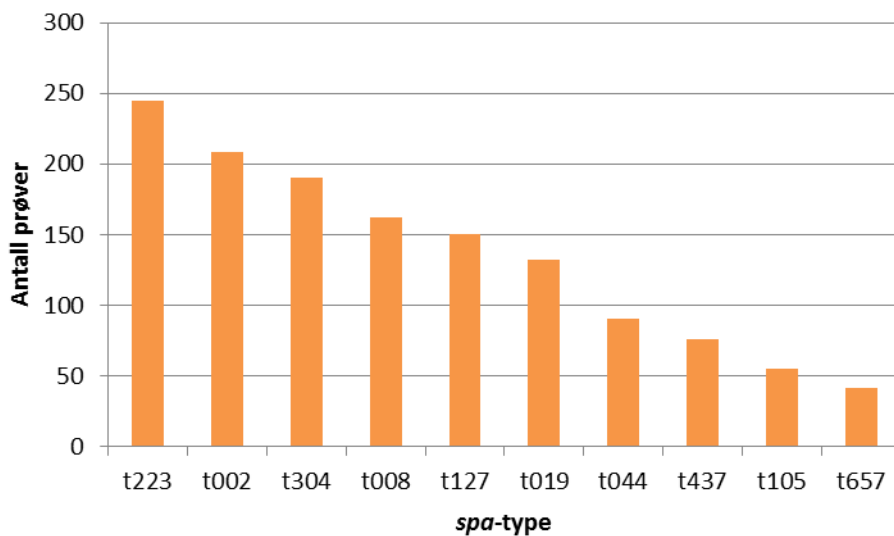
Figur 1: Antallet humane MRSA stammer mottatt årlig siden etablering av referanselaboratoriet. Antallet stammer har økt siden oppstarten i 2005, men var i 2017 på tilsvarende nivå som i 2016. Tallene viser unike pasienter.



Figur 2: MRSA insidens (no./100 000 person-år) per fylke i 2017.

De 35 veterinær-/miljøstammene som ble mottatt i 2017 var *spa*-type t034 (CC398) eller t127 (CC1). Husdyr-assosiert MRSA ble påvist i 33 humane isolater (*spa*-type t011, t034, t1451 og t1606).

I 2017 ble det blant de humane MRSA stammene påvist 429 ulike *spa*-typer, derav ble 348 *spa*-typer funnet <5 ganger. Diversiteten i *spa*-typer var høyere enn sammenliknet med i 2016, da det til sammenlikning ble påvist 359 ulike *spa*-typer. De fem hyppigst forekommende *spa*-typene var t223 (8,7 %), t002 (7,2 %), t304 (6,6 %), t127 (5,5 %) og t008 (5,4 %). Figur 3 viser oversikt over de ti vanligste *spa*-typene som ble påvist i 2017. *mecC* ble ikke påvist i noen av de humane stammene tilsendt i 2017.



Figur 3: De ti vanligste MRSA *spa*-typer påvist i 2017.

Kvalitetskontroll

Avdeling for Medisinsk Mikrobiologi ble i 2011 akkreditert av Norsk Akkreditering, og referanselaboratoriet inngår i denne akkrediteringen. Metodebeskrivelser er utarbeidet i avdelingens kvalitetssystem (EQS) og referanselaboratoriet deltar årlig i Quality Control for Molecular Diagnostics (QCMD) for *spa*-typing. Referanselaboratoriet deltar i tillegg i et Nordisk MRSA samarbeid om kvalitetskontroll, web-presentasjon av data og faglig utveksling.

Publikasjoner og aktiviteter

Deltagelse på kurs/konferanser/møter

- Bioingeniørdagen, Tromsø 29-30. Mars – Arsalan Moghen, Elise Størvold Damås, Torgrim Wullum.
- ECCMID konferanse, Wien, 22.-25. April. Christina Gabrielsen. Hege Enger, Frode W. Gran.
- AFA-møte Kristiansand 04.-05.april 2017. Hege Enger.
- MiMM, Stavanger, 8.-9. Juni. Christina Gabrielsen.
- AFA-møte Oslo. 29.august 2017. Hege Enger.
- ICCMG² konferanse, Geneve, 19-20.oktober 2017. Christina Gabrielsen.
- NORM-møte 22.11.17 Hege Enger.
- AFA-møte 23.11.17. Hege Enger.
- Nasjonalt Forum for Mikrobiologi 06.12.17. Andreas Christensen.
- National Consortium for Microbial Genomics, FHI 07.12.17. Christina Gabrielsen.

Arrangering av kurs/ konferanser/ møter

- Hospiteringsdager MRSA referanselab 04-06.09.2017. St.Olavs hospital, Trondheim.
- AFA-kurs i resistens Oslo 15.-16.november 2017. Hege Enger.
- MRSA referansegruppemøte 21.11-2017. Gardermoen Oslo.

Artikler

- Blomfeldt A, Larssen KW, Moghen A, Gabrielsen C, Elstrom P, Aamot HV, Jorgensen SB. 2017. **Emerging multidrug-resistant Bengal Bay clone ST772-MRSA-V in Norway: molecular epidemiology 2004-2014.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis doi:10.1007/s10096-017-3014-8.
- Gabrielsen C, Kols NI, Øye C, Bergh K, Afset JE, **Characterization of the virulence potential of Staphylococcus condimenti isolated from a patient with severe soft tissue infection.** New Microbes and New Infections (2017).
- Kinross P, Petersen A, Skov R, Van Hauwermeiren E, Laurent F, Voss A, Kluytmans J, Struelens MJ, Heuer O, Monnet DL and the European human LA-MRSA study group. **Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among MRSA from humans, EU/EEA countries, 2013.** Eurosurv. 2017 Nov;22(44). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.16-00696.
- **Molecular epidemiology and transmission patterns of community and healthcare associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Norway.** Submitted JHI.
- **Nordic MRSA.** Manuscript in preparation.

Postere

- **Surveillance of MRSA in the Nordic countries.** NSCMID 2017. Anders Rhod Larsen, Laura Lindholm, Sara Haegmann, Gunnsteinn Haraldsson, Kjersti Wik Larssen, Hege Enger, Christina Gabrielsen, Andreas Petersen, Jaana Vuopio, Frode Width Gran.
- **MRSA CC1 t177, livestock associated?** Carl Andreas Grøntvedt, Øystein Angen, Aina Steihaug Barstad, Solfrid Åmdal, Siri Løtvedt, Kjersti Wik Larssen, Petter Elstrøm, Marc Stegger, Robert Leo Skov and Anne Margrete Urdahl.

Foredrag

- Hege Enger: «**MRSA for mikrobiologer**», Nettundervisning 190117.
- Hege Enger: «**Antibiotikaresistens; MRSA, VRE og ESBL**». Undervisning for HIST 020217.
- Arsalan Moghen: «**MRSA – Overvåkning og utbrudd**», Bioingeniørdagen 29-30 mars, Tromsø.
- Christina Gabrielsen: «**Slektskapsanalyser**» i kurs TH-3158: Molekylærgenetiske metoder i medisinsk mikrobiologi.
- Christina Gabrielsen: «**Bruk av WGS i genotyping og overvåkning av MRSA**» ved molekylærmedisinseminaret 3. mai.
- Kjersti Wik Larssen: «**PCR for hurtig genotyping av Staphylococcus epidermidis**» ved molekylærseminaret 3.mai
- Christina Gabrielsen: «**Bruk av WGS til genotyping og ved MRSA utbrudd**» ved MiMM i Stavanger, 8-9. juni.
- Kjersti Wik Larssen: «**Hurtig genotyping av Staphylococcus epidermidis med HRM-PCR.**» FHIs årskonferanse 8. desember.

Prosjekter

- **Modelling the spread of pathogen organisms using methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a model organism.** AHUS/FHI/UIO/ MRSA referanselab. Samarbeidspartner. REK godkjent helse Sør-Øst.(Ref.nr.2011/2456). Artikkel innsendt Oktober 2017. Kjersti Wik Larssen bidrar.
- **MRSA t177, ny LA-MRSA i Norge.** VETIO/MRSA referanselab/SSI. Poster ASM-ESCMID 2015.
- **Multiresistent Bengal Bay klon i Norge.** AHUS/MRSA referanselab/FHI. Prosjektmedarbeider. REK godkjent (ref nr.2014/1710) helse Sør-Øst. Artikkel 1 publisert 2016. Artikkel 2 godkjent for publikasjon mai 2017. Kjersti Wik Larssen, Arsalan Moghen og Christina Gabrielsen bidrar.
- **MRSA utbrudd ved Nyfødt Intensiv, UNN Tromsø 2016 - utbruddsoppløring og langtidsoppfølging av MRSA bærere.** UNN/MRSA referanselab. Prosjektmedarbeider. REK godkjent. Innsamling av data pågår. Christina Gabrielsen og Kjersti Wik Larssen bidrar.
- **MRSA t304 in Norway. From HA to CA MRSA.** Investigate the molecular and clinical epidemiology of MRSA spa- t304 in Norway 2006-2008. REK søkt oktober 2017. Samarbeidspartnere AHUS og FHI. Kjersti Wik Larssen, Christina Gabrielsen, Hege Enger og Elise Damås bidrar.
- **International MRSA t304/ST6 project.** Danmark, Norge, Sverige, UK og Frankrike. Hege Enger og Christina Gabrielsen.
- **Påvisning av Oxacillin-sensitive MRSA og epidemiologisk undersøkelse av spa-typer til Staphylococcus aureus fra sår- og blodkulturisolater.** Bacheloroppgave for bioingeniørstudenter våren 2017. Guro L. R. Ødegård og Hanna Karlsen. Veiledere Arsalan Moghen og Christina Gabrielsen.
- **Molecular mechanisms of borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus (BORSA)** (masteroppgave). Student startet august 2017. Helene Marie Flatby. Christina Gabrielsen og Jan Egil Afset veiledere.
- **Molekylære mekanismer for OS-MRSA.** Arsalan Moghen, Hege Enger og Christina Gabrielsen.

- **Utvikling av en bioinformatisk pipeline for diagnostisk helgenomanalyse av MRSA.** Christina Gabrielsen.
- **Etablering av PCR for påvisning av overførbart *cf* linezolidresistens.** Elise Damås, Hege Enger og Christina Gabrielsen.

Andre aktiviteter

Søknader om midler

- **InNoRes – Spread of MDROs in hospitals India/Norge.** Søknad til NFR. FHI hovedsøker.
- **Indo-Nor-MRSA: Genome-wide analysis to elucidate virulence and transmission potential of multidrug-resistant ST772 Staphylococcus aureus - Bengal Bay clone.** Søknad til NFR. AHUS hovedsøker.
- **Personalized Sepsis Diagnostics and Treatment.** Søknad til NFR. Hovedsøker Erik Solligård. Samarbeidspartner på delprosjekt om host-pathogen interactions in sepsis with Staphylococcus aureus.
- **MRSA t304 in Norway. From HA to CA MRSA.** Søknad til LMK.

REK

- **MRSA t304 in Norway. From HA to CA MRSA.** Søkt REK oktober 2017.
- **MRSA utbrudd ved nyfødt Intensiv, UNN Tromsø 2016 - utbruddsopklaring og langtidsoppfølging.** Søkt REK endringsmelding september 2017.

Referanser:

1. NORM/NORM-VET 2016. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2017. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).