

ÅRSRAPPORT 2018



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 blant annet 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. Referanselaboratoriet skal også bidra 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 overvåkning 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 Halimeh Raz Mohammad Akbari). Frode Width Gran har også bidratt med hjelp til statistikk og IKT.

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 2018): Leder Dorthea Oma Hagen (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 Bakken 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. Et utvalg av tilsendte stammer har videre blitt genotypisk karakterisert ved hjelp av *spa*-typing. Supplerende identifikasjons-/eller karakteriseringsmetoder som MALDI-ToF MS, GeneXpert, *tuf* PCR, *mupA* PCR, *qacA/B* PCR, *cfr*-PCR, *sa442* PCR og WGS utføres ved behov. Alle tilsendte stammer lagres i referanselaboratoriets stammebank.

Detaljkarakterisering

Spa-typing med sangersekvensering har kun blitt utført på tilsendte isolater som oppfyller kravene for genotyping. *Spa*-typing utføres med alternative primere ved behov. Multi Locus Sekvens Typing (MLST) blir utført ved behov for ytterligere karakterisering.

Følgende stammer er blitt prioritert for *spa*-typing:

- Alle infeksjoner
- Invasive isolater (blodkultur, dype abcesser etc.)
- Isolater fra inneliggende pasienter på sykehus og sykehjem
- Isolater fra helsearbeidere
- Isolater fra gravide og nyfødte (under 3 mnd. gamle)
- 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)
 - Tidligere påvist LA-MRSA
- Stammer med uttalt multiresistens eller spesielle resistensprofiler (f. eks. resistens mot linezolid eller vankomycin)
- I tillegg vil det utføres genotyping av ca. 350 tilfeldig utvalgte stammer per år, de ca. 30 første per måned.

Beslutningen om å gjøre selektiv genotyping på selekterte stammer er forankret i referansegruppen for MRSA under det årlige møtet i november 2017 og tatt i samarbeid med Folkehelseinstituttet.

Helgenomanalyser (WGS, Illumina) har blitt utført på utvalgte stammer og utgjør totalt 245 stammer for 2018. Av disse var 54% relatert til prosjekter, 35% til utbrudd/smitteoppsporing, 6% til blodkultur/invasive isolater og 5% var andre stammer.

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=2725) i 2018. Fordeling (%) mellom kategoriene sensitiv (S), intermediær (I) og resistent (R) basert på innsendte mm-soner.

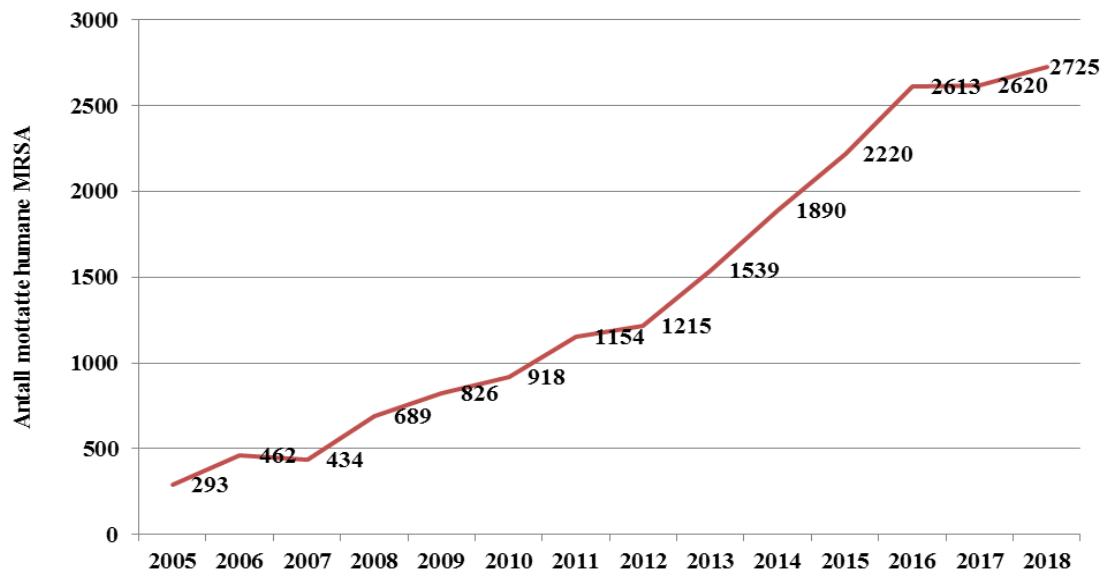
Antibiotika	Brytningspunkt	Sensitiv (S)	Intermediær (I)	Resistent (R)	Antall rapporterte
Erytromycin	$S \geq 21, R < 18$	67,5 %	0,2 %	32,3 %	2711
Klindamycin	$S \geq 22, R < 19$	89,9 %	2,0 %	8,1 %	2644
Fucidin	$R < 24$	88,9 %	-	11,1 %	2722
Trimetoprim-sulfa	$S \geq 17, R < 14$	97,4 %	1,3 %	1,3 %	2719
Tetracyclin	$S \geq 22, R < 19$	75,2 %	0,3 %	24,5 %	2722
Gentamycin	$R < 18$	88,8 %	-	11,2 %	2723
Rifampicin	$S \geq 26, R < 23$	99,0 %	0,5 %	0,5 %	2615
Mupirocin	$S \geq 30, R < 18$	96,8 %	2,5 %	0,7 %	2438
Ciprofloxacin	$R < 21$	78,5 %	-	21,5 %	2716
Linezolid	$R < 21$	100,0 %	-	-	2718
Vankomycin	$R > 2 \text{ mg/L}$	100,0 %	-	-	2695

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. 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 2017 (1). Høyest andel av resistens ble funnet for erytromycin (32,3 %) etterfulgt av tetracyclin (24,5 %) og ciprofloxacin (21,5 %).

Mottatte MRSA stammer

Referanselaboratoriet mottok i 2018 totalt 3077 humane stammer fra 2725 unike pasienter (Figur 1). I tillegg mottok MRSA referanselaboratorium 6 veterinærstammer og miljøprøver. Antallet mottatte prøver er på omtrent samme nivå som i 2017, da det ble mottatt 2875 humane stammer fra 2620 unike pasienter. Tabell 2 viser en oversikt over mottatte humane MRSA-stammer fordelt per fylke i 2018.



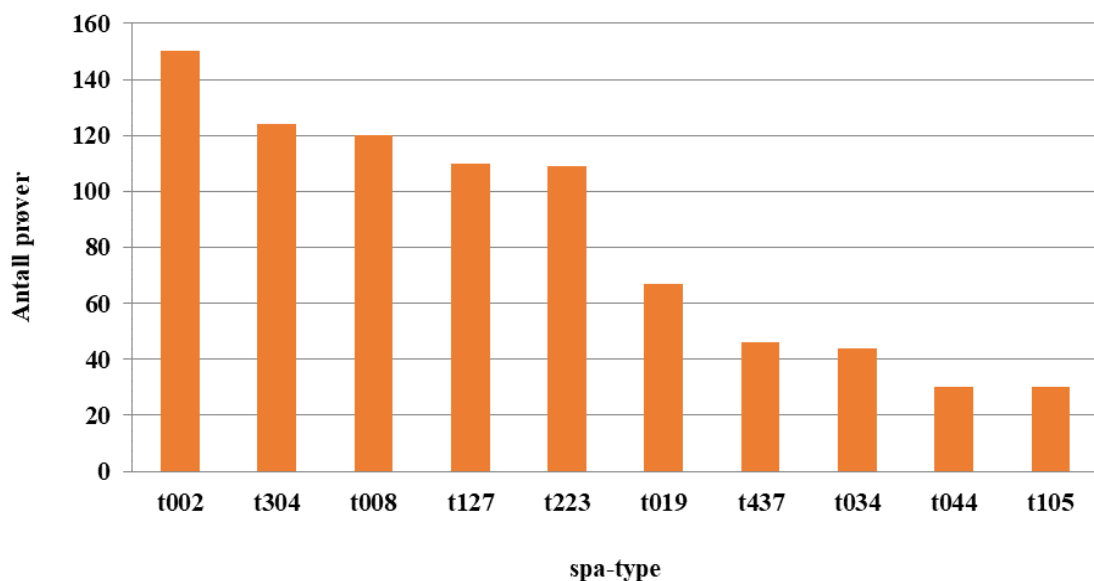
Figur 1: Antallet humane MRSA stammer mottatt årlig siden etablering av referanselaboratoriet. Antallet stammer har økt siden oppstarten i 2005, men var i 2018 på tilsvarende nivå som i 2017. Tallene viser unike pasienter.

Tabell 2: Fylkesvis oversikt over mottatte humane MRSA-stammer i 2018.

Fylkesnavn:	Antall:
Oslo	675
Akershus	344
Trøndelag	286
Rogaland	243
Hordaland	157
Buskerud	129
Østfold	115
Vestfold	110
Vest-Agder	96
Møre og Romsdal	96
Opland	89
Troms	80
Nordland	74
Telemark	69
Hedmark	65
Aust-Agder	34
Sogn og Fjordane	33
Finmark	30
Totalt	2725

Husdyr-assosiert MRSA (*PVL* negative) ble påvist i 26 humane isolater (*spa*-type t011, t034, t2876 og t18284).

I 2018 ble det blant de humane MRSA stammene påvist 344 ulike *spa*-typer, derav ble 285 *spa*-typer funnet <5 ganger. Diversiteten i *spa*-typer var lavere enn sammenliknet med i 2017, da det til sammenlikning ble påvist 429 ulike *spa*-typer. Dette har nok en sammenheng med innføringen av kriterier for genotyping. Av 2725 prøver ble 1452 prioritert for *spa*-typing, 329 var tilfeldig utvalgte stammer, mens 24 prøver ble *spa*-typet på forespørsel. De fem hyppigst forekommende *spa*-typene var t002 (10,9 %), t304 (9,0 %), t008 (8,7 %), t127 (8,0 %) og t223 (7,9 %). Figur 3 viser oversikt over de ti vanligste *spa*-typene som ble påvist i 2018. *MecC* ble påvist i 2 av de humane stammene tilsendt i 2018.



Figur 2: De ti vanligste MRSA *spa*-typer påvist i 2018.

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.

Publikasjoner og aktiviteter

Deltagelse på kurs/konferanser/møter

- AFA-møte 20.-21. mars 2018 Bergen. Hege Enger.
- Bioingeniørdagen. 10.-11. april 2018 Oslo. Ann Magritt Liberg og Torgrim Wullum.
- ISSSI København 23.-26. august 2018. Christina Gabrielsen Ås, Hege Enger og Kjersti Wik Larssen.
- AFA-møte 18. september 2018 Oslo. Ailin Falkmo Hansen.
- Metagenomics in the Diagnostic Laboratory. Groeningen, Nederland. 21.-24. oktober 2018 ESCMID Postgraduate Technical Workshop. Christina Gabrielsen Ås.
- NORM-dagen 21. november 2018. Hege Enger.
- AFA møte 22. november 2018. Gardermoen. Hege Enger.

Arrangering av kurs/ konferanser/ møter

- MRSA referansegruppemøte 20. november 2018. Gardermoen, Oslo. Hege Enger, Anette Skjærvik, Ailin Falkmo Hansen og Jostein Johansen.
- Antibiotikadagene på Gardermoen 20.-22. november 2018 (deltok sammen med andre aktører). Hege Enger.

Artikler

- Larssen KW, Nor A, Bergh K. 2018. **Rapid discrimination of *Staphylococcus epidermidis* genotypes in a routine clinical microbiological laboratory using single nucleotide polymorphisms in housekeeping genes.** J Med Microbiol doi:10.1099/jmm.0.000663.
- Petter Elstrøm, Carl Andreas Grøntvedt, Christina Gabrielsen Ås, Marc Stegger, Øystein Angen, Solfrid Åmdal, Hege Enger, Anne Margrethe Urdahl, Solveig Jore, Martin Steinbakk og Marianne Sunde. **Livestock-associated MRSA CC1 in Norway; introduction to pig farms, zoonotic transmission and eradication.** Submitted Frontiers. Publisert 2019.
- Petter Elstrøm, Elisabeth Astrup, krisitn Hegstad, Ørjan Samuelsen, Hege Enger, Frode Width gran, Oliver Kacelnik. **The fight to keep resistance at bay, epidemiology of CPOs, VRE and MRSA in Norway, 2006-2017.** Submitted PLOS ONE. Publisert 2019.

Postere

- **The evolution and relatedness of the MRSA clone t304/ST 6 in five european countries.** Bartels MD, Andersen LP, Bes M, Enger H, Gabrielsen C, Hansen TA, Holzknicht BJ, Hæggman S, Kearns A, Larssen KW, Laurent F, Makitalo B, Pichon B, Svartström O, Worning P, Westp H. P276, ISSSI 2018, Copenhagen, 23-26 August.
- **A high resolution melt-PCR to differentiate MRSA spa t304 genotypes.** Elise Størvold Damås, Christina Gabrielsen Ås, Kjersti Wik Larssen. P315, ISSSI 2018, Copenhagen, 23-26 August.
- **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC1 in pigs in Norway; introduction, zoonotic transmission and elimination.** Petter Elstrøm, Carl Andreas Grøntvedt, Christina Gabrielsen Ås, Øystein Angen, Solfrid Åmdal, Hege Enger, Marc Stegger, Anne Margrethe Urdahl, Martin Steinbakk, Marianne Sunde. NSCMID, Iceland, 19-22. august 2018.

Foredrag

- **Kurs i Molecular medical microbiology, NTNU:**
Hege Enger: “Staphylococcus aureus, clinical perspective”, 15.10.18.
Christina Gabrielsen Ås: “Staphylococcus aureus, the bacterium”, 15.10.18.
- **Kurs i resistensmekanismer:**
Hege Enger: «Methicillinresistens og glykopeptidresistens», Tromsø 25.10.18.
- **Noklus-kurs for laboratorieansvarlige:**
Torgrim Wullum: «MRSA-hva, hvor og hvordan?», Trondheim 20.11.18.
- **Internundervisninger:**
Ailin Falkmo Hansen, Christina Gabrielsen Ås og Hege Enger har hatt MRSA-relaterte artikler/tema.

Prosjekter

Egne studier/prosjekter:

- **t304 ST6/ST8.** Christina Gabrielsen Ås, Ailin Falkmo Hansen, Kjersti Wik Larssen, Hege Enger.
- **S. argenteus.** Ailin Falkmo Hansen. Christina Gabrielsen Ås.
- **Molekylære mekanismer for OS-MRSA.** Ailin Falkmo Hansen, Hege Enger.
- **Utvikling av bioinformatisk pipeline** for diagnostisk helgenomanalyse av MRSA. Christina Gabrielsen Ås, Jostein Johansen, Ailin Falkmo Hansen.

Masteroppgave:

- **Molecular mechanisms of borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus (BORSA).** Helene Marie Flatby. Veiledere: Christina Gabrielsen Ås og Jan Egil Afset.

Deltagelse i studier/prosjekter:

- **International MRSA t304/ST 6 project.** DK, Norge, Sverige, Finland, UK og Frankrike. Christina Gabrielsen Ås og Hege Enger deltar.
- **MRSA i de Nordiske landene.** Samarbeidsprosjekt Nordiske MRSA referanselaboratorier, St. Olav, SSI, Folkhälsomyndigheten, samt referanselab i Finland og Island. *Spa*-typer, PVL og geodata. Pågått over tid. Artikkel under ferdigstilling. Kjersti Wik Larssen og Frode With Gran bidrar fra Norge.
- **MRSA utbrudd ved nyfødt intensiv, UNN Tromsø 2016.** REK godkjent Helse Nord, ref 2016/2055/REK nord. Kjersti Wik Larssen og Christina Gabrielsen Ås.
- **Modelling the spread of pathogens using methicillin-resistant S.aureus as a model organism.** REK godkjent helse Sør-Øst 2011/2456. Kjersti Wik Larssen bidrar. Medforfatter på søknad og på en publikasjon i 2017 så langt.

Andre aktiviteter

Søknader om midler

- PhD prosjekt: **“Towards precision medicine in Staphylococcus aureus sepsis: influence of bacterial characteristics on clinical outcome and improved microbial diagnostics”.** Ingvild Haugan. Veileder Christina Gabrielsen Ås.
- PhD prosjekt: **Utvikling, validering og klinisk bruk av «high resolution melt-PCR» for hurtig genotyping av Staphylococcus epidermidis.** Kjersti Wik Larssen, Ailin Falkmo Hansen, Eivind Witsø, Tina Strømdal Wik og Kåre Bergh.

Referanser:

1. NORM/NORM-VET 2017. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2018. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).