

# ÅRSRAPPORT 2019



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 Ås), en spesialbioingeniør (Torunn Gresdal Rønning), en fagansvarlig bioingeniør (Anette Skjærvik), to bioingeniører (Torgrim Wullum og Kirsti Sandnes Sæbø). 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 2019): Leder Dorthea Oma Hagen (Helse Vest RHF, Haukeland universitetssykehus HF), Karina Olsen (Helse Nord RHF, Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) og NORM), Erik Otte (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 identifiserings-/eller karakteriseringsmetoder som MALDI-ToF MS, GeneXpert, *tuf* PCR, *mupA* PCR, *qacA/B* PCR, *cfr*-PCR, *sa442* PCR utføres ved behov. Alle tilsendte stammer lagres i referanselaboratoriets stammebank.

### Detaljkarakterisering

*Spa*-typing med sangersekvensering har blitt utført på tilsendte isolater som oppfyller kravene for genotyping. *Spa*-typing utføres med alternative primere ved behov. Multi Locus Sekvens Typing (MLST) eller helgenomsekvensering (WGS) 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 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 322 stammer for 2019. Av disse var 60% relatert til prosjekter, 19% til utbrudd/smitteoppsporing, 7% til blodkultur/invasive isolater og 14% var andre stammer med behov for ytterligere karakterisering (E.g. MLST, problemer med *spa*-typing, spørsmål om spesiell virulens/resistens).

### 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.

## Undersøkelser av antimikrobiell resistens

Fra 2016 har innsenderlaboratoriene sendt inn resistensdata til referanselaboratoriet.

Følgende utvalg av antibiotika inngår i panelet som alle stammer testes for følsomhet mot: cefoxitin, erytromycin, klindamycin, gentamycin, trimetoprim-sulfa, tetracyclin, fucidin, mupirocin, ciprofloxacin, rifampicin, og linezolid (opsatt i henhold til EUCASTs lappediffusjonsmetode), samt MIC-test for vankomycin med gradientmetodikk.

Referanselaboratoriet utfører supplerende resistentesting ved manglende resistensdata fra innsenderlaboratoriene, ved spørsmål om multiresistens (mer enn fire antibiotika-grupper vurdert som R), eller ved spørsmål om linezolidresistens.

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.

Oversikten over antimikrobiell resistens for alle humane MRSA isolater mottatt av referanselaboratoriet i 2019 (Tabell 1) viser et tilsvarende mønster som tidligere år (1), hvor høyest andel av resistens ble funnet for erytromycin (33,0 %) etterfulgt av tetracyclin (25,9 %) og ciprofloxacin (24,8 %).

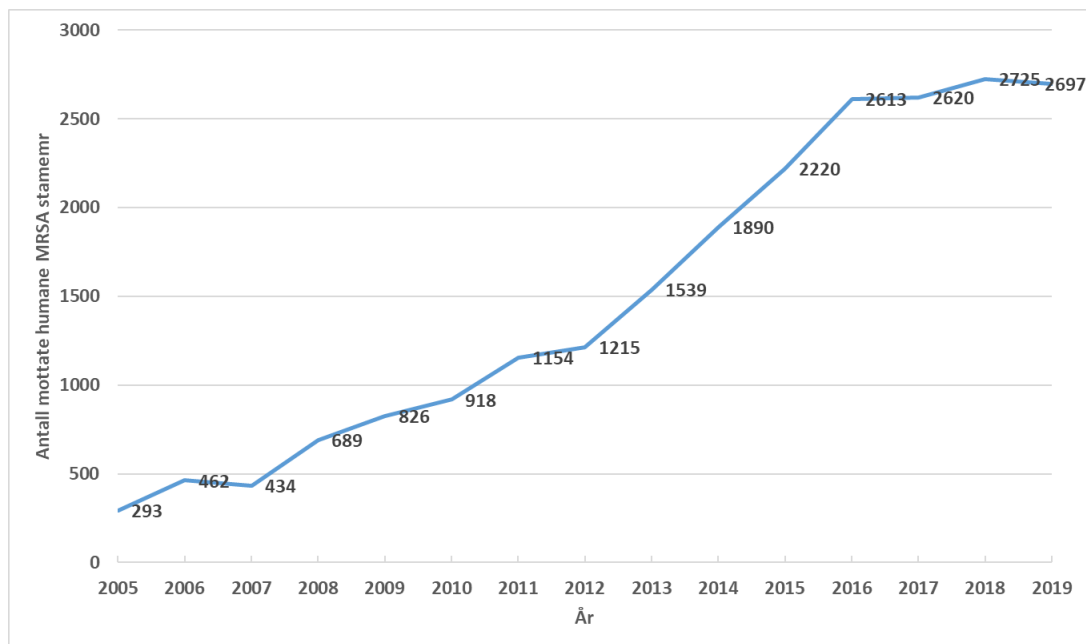
**Tabell 1: Oversikt over følsomhet for utvalgte antibiotika for alle mottatte humane MRSA isolater (n=2976) i 2019. Fordeling (%) mellom kategoriene sensitiv (S), intermediær (I) og resistent (R) basert på innsendte mm-soner.**

Antibiotika	Brytningspunkt	Sensitiv (S)	Intermediær (I)	Resistent (R)	Antall rapporterte
Erytromycin	$S \geq 21, R < 18$	66,6 %	0,4%	33,0 %	2954
Klindamycin	$S \geq 22, R < 19$	73,7 %	2,1 %	24,2 %	2873
Fucidin	$R < 24$	88,5 %	-	11,5 %	2976
Trimetoprim-sulfa	$S \geq 17, R < 14$	97,2 %	1,7 %	1,1 %	2971
Tetracyclin	$S \geq 22, R < 19$	73,6 %	0,5 %	25,9 %	2972
Gentamycin	$R < 18$	86,7 %	-	13,3 %	2976
Rifampicin	$S \geq 26, R < 23$	98,6 %	0,9 %	0,6 %	2873
Mupirocin	$S \geq 30, R < 18$	96,6 %	2,9 %	0,5 %	2714
Ciprofloxacin	$R < 21$	75,2 %	-	24,8 %	2969
Linezolid	$R < 21$	100 %	-	0,0 %	2974
Vankomycin	$R > 2\text{mg/L}$	100 %	-	0,0 %	2941

## Mottatte MRSA stammer

Referanselaboratoriet mottok i 2019 totalt 2952 humane stammer fra 2697 unike pasienter (Figur 1). I tillegg mottok MRSA referanselaboratorium 21 veterinærstammer og miljøprøver. Tretten av disse tilhørte CC398 (spatypen t011; n=6, t034; n=7), mens åtte tilhørte CC130 (spatypen t843). Det ser ut som vi har hatt en utflating av antall mottatte prøver siden 2016

(Figur 1). Tabell 2 viser en oversikt over mottatte humane MRSA-stammer fordelt per fylke i 2019.



**Figur 1:** Antallet humane MRSA stammer mottatt årlig siden etablering av referanselaboratoriet. Antallet stammer har økt siden oppstarten i 2005, men var i 2019 på tilsvarende nivå som i 2018. Tallene viser unike pasienter.

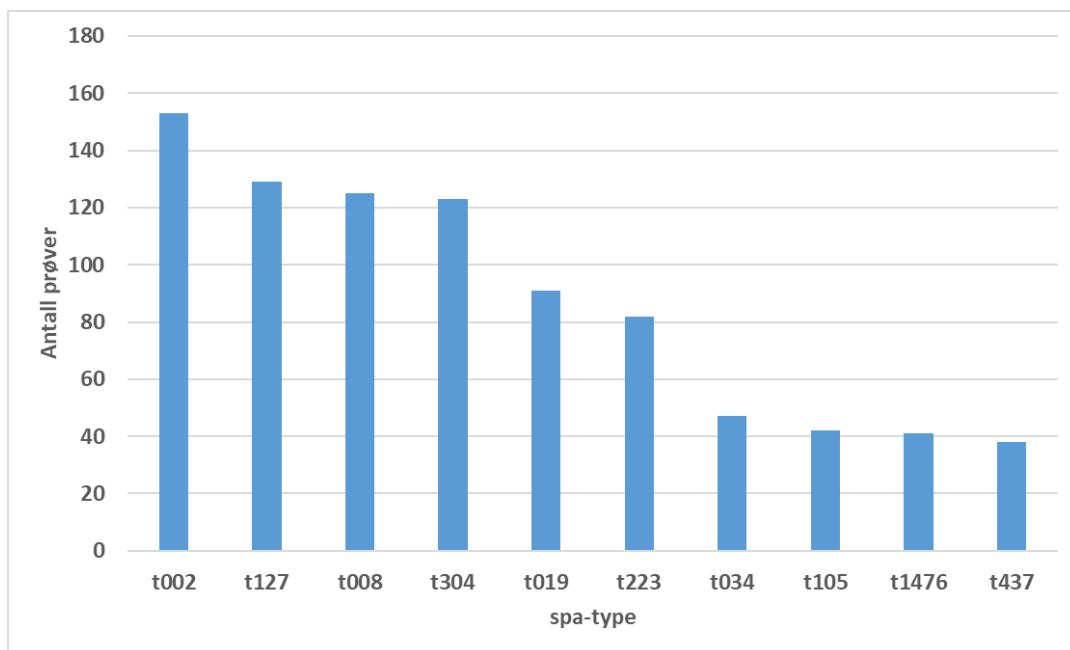
**Tabell 2:** Fylkesvis oversikt over mottatte humane MRSA-stammer i 2019.

Fylkesnavn:	Antall:
Oslo	672
Akershus	341
Trøndelag	288
Rogaland	269
Hordaland	156
Buskerud	147
Østfold	138
Vestfold	95
Vest-Agder	95
Møre og Romsdal	99
Opland	88
Troms	76
Nordland	125
Telemark	79
Hedmark	90
Aust-Agder	47
Sogn og Fjordane	50
Finnmark	93
<b>Totalt</b>	<b>2952</b>

Husdyr-assosierte spa-typer ble påvist hos 21 humane isolater (*spa*-type t011 n=7, t034 n=13, og t1344 n=1, alle PVL negative).

I 2019 ble det blant humane MRSA stammer påvist 319 ulike *spa*-typer, derav ble 128 *spa*-typer funnet <5 ganger. Diversiteten i *spa*-typer var lavere enn i 2018, da det til sammenlikning ble påvist 344 ulike *spa*-typer.

Av 2955 prøver totalt ble 1517 prioritert for *spa*-typing på bakgrunn av overnevnte kriterier, 354 var tilfeldig utvalgte stammer, mens 5 prøver ble *spa*-typet på forespørsel. De fem hyppigst forekommende *spa*-typene var t002 (8,0 %), t127 (6,8 %), t008 (6,5 %), t304 (6,4 %) og t019 (4,8 %). Figur 2 viser oversikt over de ti vanligste *spa*-typene som ble påvist i 2019. *MecC* ble påvist i tre av de humane stammene tilsendt i 2019. Disse tre stammene tilhørte *spa*-type t843, CC130 (n=2) og *spa*-type t19020, ST2496 (tilhører ingen kjente klonale kompleks).



Figur 2: De ti vanligste MRSA *spa*-typer påvist i 2019.

## 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 26.3.-27.3.19. Tromsø. HE
- Bioingeniørdagene 24.05.19. Tromsø. TGR
- Norsk smittevernforum 24.10.-25.10.19. Stavanger. TGR
- Norwegian Consortium for Microbial Genomics. Oslo. TGR
- NSCMID. 12.09 – 15.09.19. Trondheim. TGR, HE, KWL

### Arrangering av kurs/ konferanser/ møter

- NSCMID 12.9.-15.9.19 (inkl MRSA symposium). Nordisk konferanse for infeksjonsmedisinere og mikrobiologer i Trondheim. HE, KWL
- MRSA referansegruppemøte 19.11.19. Gardermoen. TGR, HE, KWL, JJ

### Artikler

- “Livestock-associated MRSA CC1 In Norway; introduction to pig farms, zoonotic transmission and eradication”. PLOS ONE. Jan 2019. Petter Elstrøm et al. CGÅ og HE medforfattere.
- “The fight to keep resistance at bay, epidemiology of CPOs, VRE and MRSA in Norway, 2006-2017”. Frontiers. Jan 2019. Elstrøm et al. HE medforfatter.

### Foredrag:

- Antibiotikaresistens og problembakterier på sykehus. HIST. 070119. HE
- Artikkelpresentasjon MRSA-tema på egen avd. 280219. AFH
- Internundervisning *S. aureus* toksiner 190319. HE
- Molekylærepidemiologiske metoder. Genteknologikurset. Mars 2019. KWL
- LA-MRSA. Molekylærmedisinsk møte, Labklinikken, St Olav. 150519. HE
- Genetic characterization of *S. epidermidis*-relevant for treatment and patient outcome? NSCMID 120919. KWL
- Resistens hos gule stafylokokker. AFA-kurs. 221019. HE

### Egne studier/prosjekter:

- **MRSA t304 i Norge 2006-2016: fra HA-MRSA til CA-MRSA.** Christina Gabrielsen Ås, Ailin Falkmo Hansen, Kjersti Wik Larssen, Hege Enger.
- **Forekomst og patogenet potensiale av feilklassifiserte meticillin-resistente *S. argenteus*.** Ailin Falkmo Hansen, Torunn Gresdal Rønning, Christina Gabrielsen Ås, Hege Enger
- **Molekylære mekanismer for OS-MRSA.** Ailin Falkmo Hansen, Christina Gabrielsen Ås, Hege Enger.
- **Utvikling av bioinformatisk pipeline for diagnostisk helgenomanalyse av MRSA.** Christina Gabrielsen Ås, Jostein Johansen, Ailin Falkmo Hansen, Torunn G Rønning.

### Deltagelse i studier/prosjekter:

- **International MRSA t304/ST 6 project.** DK, Norge, Sverige, Finland, UK og Frankrike. Christina Gabrielsen Ås og Hege Enger deltar. Submitted januar 2020.
- **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.
- **Livestock-associated MRSA CC1 in Norway.** VI, FHI og MRSA referanselab. Publisert januar 2019. CGÅ og HE medforfattere.

### Studentoppgaver:

- **Bacheloroppgave vår 2019:** Utvikling av real-time PCR for påvisning av mecC-genet. Bioingeniørstudenter. Veilere: AFH og HE

### Søknader om midler/prosjekter

- 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 Hanssen, Eivind Witsø, Tina Strømdal Wik og Kåre Bergh.
- Forskerprosjekt: **Reducing the impact of antibiotic resistance in vulnerable patients – REDRES.** FHI hovedsøker. HE og CGÅ prosjektdeltakere.

### Referanser:

1. NORM/NORM-VET 2018. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2019. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).