

ÅRSRAPPORT MRSA REFERANSELABORATORIUM 2020



Nasjonalt referanselaboratorium
for MRSA

Generell informasjon

St. Olavs hospital fikk tildelt referansefunksjon for methicillinresistente gule stafylokokker (MRSA) i 2005. Oppgavene til referanselaboratoriene er beskrevet i rundskriv I-5/2013 fra Helse- og omsorgsdepartementet, og omfatter referansediagnostikk, innsamling av bakteriestammer, vitenskapelig råd og støtte, samarbeid og forskning, overvåkning, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer.

En viktig del av arbeidet består i å samle inn alle nye MRSA-isolater i samarbeid med landets medisinske laboratorier, samt genotyping av disse stammene. Pga. økende antall mottatte stammer ble selektiv genotyping etter bestemte kriterier innført fra 2018. Referanselaboratoriet mottar informasjon om resistens fra innsenderlaboratoriene.

Referanselaboratoriet mottar også enkelte andre stafylokokk-isolater ved spesielle problemstillinger, f. eks. *mecA*-positive *Staphylococcus argenteus* og *Staphylococcus lugdunensis*, og spørsmål om uvanlig resistens. Vi har også bidratt med utbruddsoppklaring ved utbrudd av andre stafylokokker enn MRSA (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus*).

Referanselaboratoriet utveksler data med Folkehelseinstituttet, Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og Veterinærinstituttet.

Referanselaboratoriet består av følgende personer:

Spesialbioingeniør Torunn Gresdal Rønning, forsker Christina Gabrielsen Ås, fagansvarlig bioingeniør Anette Skjærvik, bioingeniørene Kirsti Sandnes Sæbø og Anna Matilde Toftemo, samt overlege Hege Enger. Frode Width Gran bidrar 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 2020: Leder Silje Bakken Jørgensen (Helse Sør-Øst RHF, Akershus Universitetssykehus), Karina Olsen (Helse Nord RHF, Universitetssykehuset i Nord-Norge), Kyriakos Zaragkoulias (Helse Midt-Norge RHF, Sykehuset Levanger), Ingerid Skarstein (Helse Vest RHF, Haukeland universitetssykehus), Marianne Sunde (Veterinærinstituttet) og Petter Elstrøm (Folkehelseinstituttet).

Identifisering og konfirmasjon av innsendte isolater

Alle tilsendte isolater konfirmeres som MRSA med PCR for *mecA* og *spa*-genet. I tillegg kartlegges tilstedeværelse av genet for PVL. Isolater som er negative for *mecA* undersøkes med *mecC* PCR. Supplerende analyser som MALDI-ToF MS, GeneXpert, *mupA* PCR og *cfr*-PCR utføres ved behov. Alle tilsendte stammer lagres i referanselaboratoriets stammebank.

Genotyping

Spatyping med Sanger-sekvensering har blitt utført på tilsendte isolater som oppfyller kravene for genotyping. Spatyping utføres med alternative primere ved behov. Helgenomsekvensering (WGS) blir utført ved behov for ytterligere karakterisering.

Følgende stammer er prioritert til spatyping:

- Isolater fra alle infeksjoner inkl. invasive isolater
- 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), evt. tidligere påvist LA-MRSA
- Stammer med uttalt multiresistens (≥ 4 antibiotikagrupper i tillegg til cefoxitin) 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 ble forankret i referansegruppen for MRSA under det årlige møtet i november 2017 og ble tatt i samarbeid med Folkehelseinstituttet.

Helgenomsekvensering

Helgenomsekvensering (WGS, Illumina) har blitt utført på utvalgte stammer og utgjør totalt 511 stammer for 2020. Av disse var 44,6% relatert til prosjekter, 19,2% til utbrudd/smitteoppsporing, 3,1% til blodkultur/invasive isolater, og 33,1% var andre stammer med behov for ytterligere karakterisering (f.eks. MLST, problemer med spatyping, ringtester, spørsmål om spesiell virulens/resistens).

Inkludert i tallmaterialet er helgenomsekvensering utført på andre stafylokokker enn MRSA relatert til utbrudd/smitteoppsporing (*S. epidermidis* og *S. lugdunensis*) og karakterisering (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus* og *S. lugdunensis*).

Følgende stammer er prioritert til helgenomsekvensering:

- Stammer knyttet til utbrudd/mistenkt smitte
- Invasive infeksjoner (blodkultur, spinalvæske, m. fl.)
- Stammer med spesiell/sjelden resistensprofil/fenotype/genotype (f. eks. resistens/nedsett følsomhet mot mupirocin, daptomycin, linezolid eller vankomycin, multiresistens, OS-MRSA, *mecC*, BORSA)
- LA-MRSA
- MRSA med ny spatype
- Stammer hvor annen typingsmetodikk ikke gir tilstrekkelig svar
- *mecA*-positive *S. argenteus* som oppfyller overnevnte kriterier for genotyping

- Utvalgte stammer av spesiell interesse eller etter avtale

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.

Antibiotikaresistens

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/norfloxacin, rifampicin, og linezolid (opsatt i henhold til EUCAST lappediffusjonsmetode), samt MIC-test for vankomycin med gradientmetodikk eller evt. buljongfortynning. Referanselaboratoriet utfører supplerende resistenstesting ved spørsmål om multiresistens (≥ 5 antibiotikagrupper vurdert som R inkludert cefoxitin), ved spørsmål om linezolidresistens, evt. annen sjelden forekommende resistens. Det utføres også resistenstesting etter visse kriterier når det mangler resistensdata fra innsenderlaboratoriene.

Test for GRD (Glycopeptide Resistance Detection) utføres på blodkulturer og andre invasive isolater.

Oversikten over antimikrobiell resistens for alle humane MRSA-isolater mottatt av referanselaboratoriet i 2020 (Tabell 1) viser et tilsvarende mønster som tidligere år, hvor høyest andel av resistens ble funnet for erytromycin (32,3%), etterfulgt av ciprofloxacin (24,8%) og tetracyclin (24,2%).

Tabell 1: Oversikt over følsomhet for utvalgte antibiotika for alle mottatte humane MRSA-isolater (n=2025) i 2020. Fordeling (%) mellom kategoriene sensitiv (S), intermediær (I) og resistent (R) er basert på innsendte mm-soner.

Antibiotika	Brytningspunkt (mm)	Andel av isolater (%)			Antall rapporterte
		Sensitiv (S)	Intermediær (I)	Resistent (R)	
Erytromycin	S \geq 21, R<18	67,3	0,3	32,3	2009
Klindamycin	S \geq 22, R<19	91,3	1,4	7,3*	1985
Fucidin	R<24	86,7	-	13,2	2018
Trimetoprim-sulfa	S \geq 17, R<14	97,5	1,4	1,0	2025
Tetracyclin	S \geq 22, R<19	75,5	0,2	24,2	2023
Gentamycin	R<18	87,2	-	12,8	2024
Rifampicin	S \geq 26, R<23	98,4	0,5	1,0	1968
Mupirocin	S \geq 30, R<18	96,7	2,5	0,6	1862
Ciprofloxacin**	R<21	0,0	75,2	24,8	1952
Linezolid	R<21	100	-	0,0	2019
Vankomycin	R>2mg/L	100	-	0,0	1993

*Viser konstitutiv klindamycinresistens, ikke total.

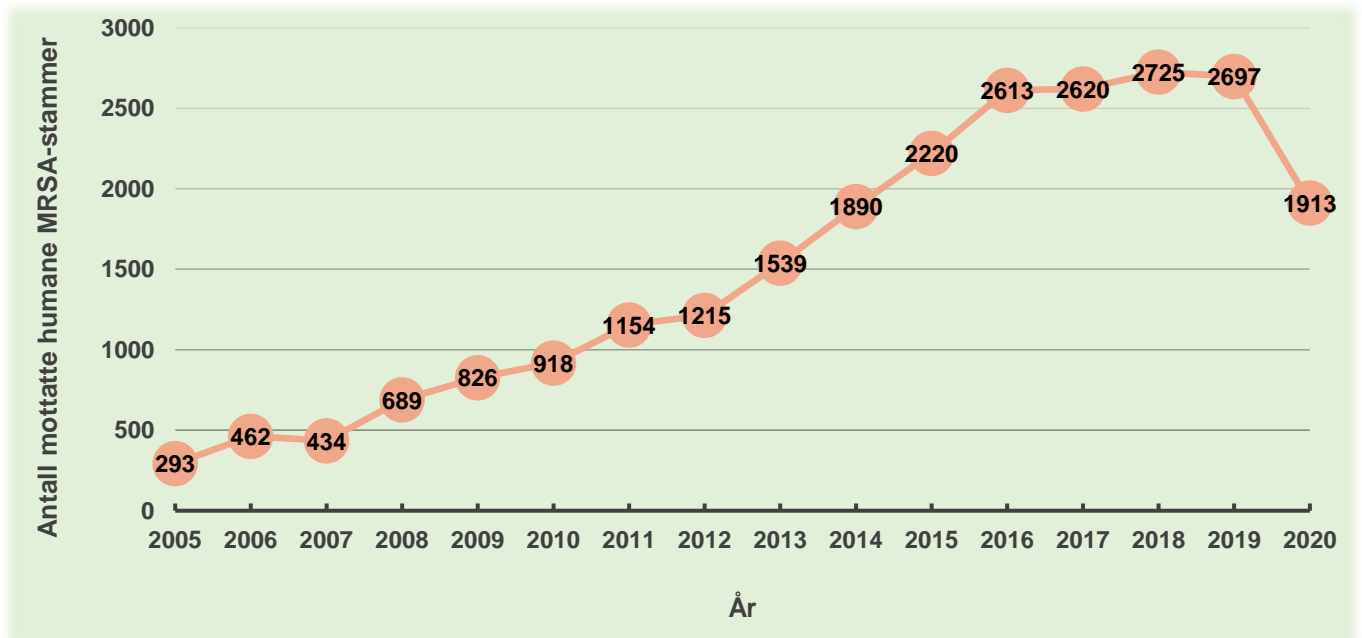
**Pga. ny definisjon for S-I-R-kategorisering, vil isolater som tidligere kom i S-kategori for ciprofloxacin fra 2020 være plassert i I-kategori.

Mottatte MRSA-stammer

Referanselaboratoriet mottok i 2020 totalt 2183 humane MRSA-isolater fra 1913 unike pasienter (Figur 1). Husdyr-assosierte spatyper ble påvist hos 41 humane stammer (spatypen t034 n=30, t011 n=6, t1451 n=2, t571 n=1, t1793 n=1 og t8290 n=1). 17 av disse var PVL negative (t011 n=4, t034 n=11, t571 n=1 og t1451 n=1). I tillegg mottok MRSA referanselaboratorium 3 stammer fra Veterinærinstituttet, tilhørende CC5 (t002, kanin), CC22 (t032, hund) og CC30 (t019, hund).

MecC ble påvist i to av de humane stammene tilsendt i 2020. Disse to stammene tilhørte spatype t843 (CC130) og t6292 (CC425).

Fram til 2016 var det en årlig økning i totalt antall mottatte stammer, mens det har vært en utflating fra 2016, og i 2020 har det vært en betydelig nedgang som trolig skyldes corona-pandemien (Figur 1).



Figur 1: Antall humane MRSA stammer mottatt årlig.

Tabell 2 viser en oversikt over mottatte humane MRSA-stammer fordelt per fylke i 2020.

Tabell 2: Fylkesvis oversikt over mottatte humane MRSA-stammer i 2020.

Fylkesnavn:	Antall:
Viken	437
Oslo	466
Innlandet	101
Vestfold og Telemark	117
Agder	111
Rogaland	145
Vestland	148
Møre og Romsdal	68
Trøndelag	189
Nordland	58
Troms og Finnmark	73
Totalt	1913

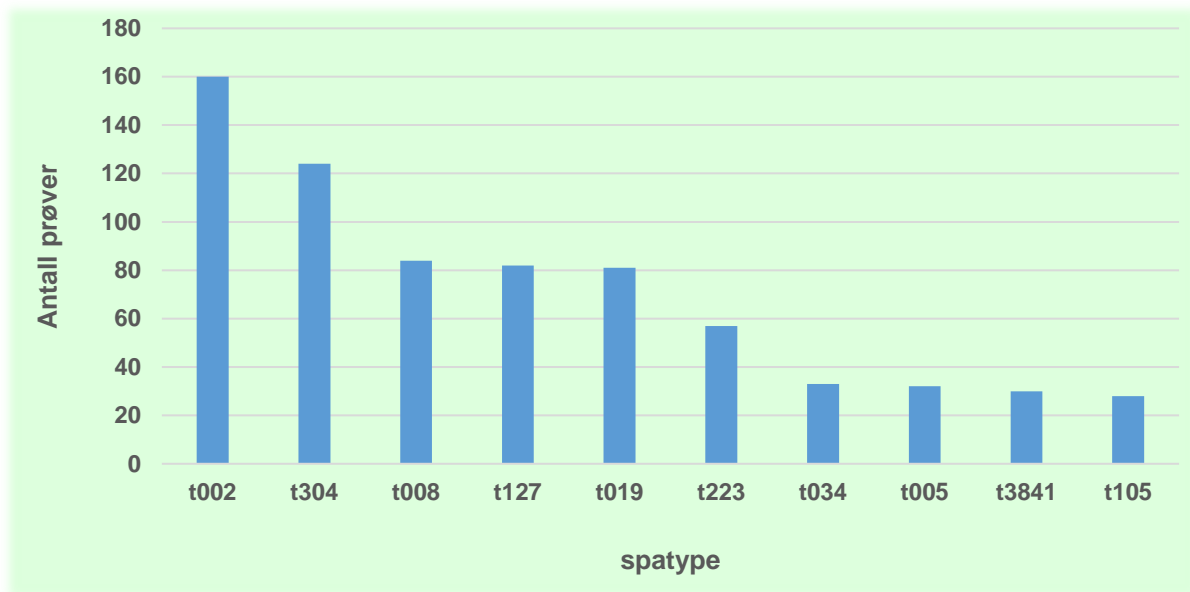
I 2020 ble det blant humane MRSA stammer påvist 255 ulike spatyper (17,7% av totalt antall spatypede isolater), tilsvarende tall for 2019 var 319 (17,0%).

206 spatyper ble funnet <5 ganger (14,3% av totalt antall spatypede isolater), noe som er høyere andel enn i 2019 (6,8%).

Av totalt 2186 mottatte prøver (inkludert 3 stammer fra Veterinærinstituttet) ble 1083 prioritert for spatyping på bakgrunn av overnevnte kriterier, 348 var tilfeldig utvalgte stammer, mens 7 prøver ble spatypet på forespørsel. De fem hyppigst forekommende spatypene var t002 (11,1% av totalt antall spatypede isolater), t304 (8,6%), t008 (5,8%), t127 (5,7%) og t019 (5,6%).

Figur 2 viser oversikt over de ti vanligste spatypene som ble påvist i 2020, hvor t002 er den hyppigste med 11,1% av alle spatypede isolater, mot 8% av alle i 2019. Åtte av de ti vanligste spatypene for 2020 var på topp 10-lista også i 2019.

Tabell 3 viser oversikt over de ti vanligste clonal complex (CC) i 2020. Det er stor overensstemmelse med tilsvarende tabell for 2019.



Figur 2: De ti vanligste MRSA spatyper i 2020.

Tabell 3: De ti vanligste clonal complex (CC) i 2020.

CC	spatyper gruppert i CC*	Antall isolater	% av isolater genotypet
5	t002 (160), t105 (28), t688 (11), t311 (8), t045 (7)	260	18,1
30	t019 (81), t021 (21), t363 (12), t318 (7), t2982 (7)	163	11,3
8	t008 (84), t1476 (25), t024 (20), t4549 (8), t068 (7)	180	12,5
22	t223 (57), t005 (32), t309 (6), t790 (6), t032 (4)	146	10,2
1	t127 (82), t386 (11), t657 (7), t5388 (7), t177 (6)	137	9,5
6	t304 (124), t701 (16), t121 (7), t9736 (3), t711 (2)	159	11,1
88	t690 (22), t325 (9), t2526 (4), t186 (3), t086 (3)	64	4,5
398**	t034 (30), t011 (6), t1451 (2), t571 (1), t1793 (1)	41	2,9
45	t1081 (11), t026 (8), t069 (5), t015 (4), t362 (2)	41	2,9
672	t3841 (30), t12219 (3), t8020 (2), t315 (1), t564 (1)	39	2,7

*De fem mest vanlige spatyper i hver CC (n). **Alle isolater fra pasienter med dyreassosiert MRSA er genotypet, i tillegg til andre CC398 stammer (både PVL positive og negative).

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 spatyping.

Aktiviteter 2020

Publikasjoner

Repeated introduction and spread of the MRSA clone t304/ST6 in Northern Europe. Bartels M et al CMI. (CGÅ, HE)

Deltagelse på kurs/møter

- Webinar: Reviderte anbefalinger for bruk av antibiotika i sykehus. 03.09.20. Arr. av KAS. HE
- Webinar: Hvilken kunnskap fra pandemien kan vi bruke i arbeidet mot resistens? Arr. av KAS. HE
- Antibiotikauka. 17.11.20. HE
- AFA-møte 26.11.20. TGR, CGÅ, HE

Arrangering av kurs/møter

MRSA referansegruppemøte 20.11.20(digitalt). Alle

Bidrag til eksterne foredrag/kurs

- Methicillinresistens og glykopeptidresistens hos stafylokokker. Kurs i resistensmekanismer, arr. av KRES okt 2020
- AFA-møte 25.-26.nov. Presentasjoner om 10-årsmaterialet, OS-MRSA og utbruddsopklaring. TGR, CGÅ
- S. aureus the bacterium. MOL3023. Kurs i molekylær mikrobiologi. CGÅ

Egne studier/prosjekter:

- MRSA t304 i Norge 2008-2016: fra HA-MRSA til CA-MRSA. Christina Gabrielsen Ås, Kjersti Wik Larssen, Hege Enger
- 10-årsmateriale 2008-2017. TGR, CGÅ, HE, Jan Egil Afset
- Multiresistente MRSA. CGÅ, TGR, HE, JEA
- 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. Christina Gabrielsen Ås, Hege Enger

Deltagelse i studier/prosjekter:

- MRSA i de Nordiske landene. Samarbeidsprosjekt Nordiske MRSA referanselaboratorier, St. Olav, SSI, Folkhälsomyndigheten, samt referanselab i Finland og Island. Spatyper, PVL og gendata. Artikkel under ferdigstillelse. Kjersti Wik Larssen, Frode Width Gran og Hege Enger bidrar fra Norge. Submitted
- 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

Bacheloroppgave:

- Linezolidresistens. Omgjort til teoretisk oppgave pga. corona-pandemien

Søknader:

- 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. Godkjent 2021
- 10-årsmateriale 2008-2017. REK-godkjent 2021
- Multiresistente MRSA. REK-søknad planlegges