

Ringtest for bakteriologi, mykologi og parasittologi 1/2019



Siri L. Feruglio
Polina Katsioulari
Didrik F. Vestrheim

Forsiden

Antibiotika som kunst.

Før oppdagelsen av antibiotika tappet man blod og serum fra dyr for å behandle difteri.
Her i Marburg, Tyskland.

Bilde av Fritz Gherke.

Bildet er en del av NLM (US National Library of Medicine) sin utstilling; From DNA to Beer.

Tillaging og kontroll prøvematerialer:

Overingeniør Lene Haakensen Kolstad, Avdeling for bakteriologi og molekylærbiologi, FHI.

Ringtestlaboratoriet ved Avdeling for bakteriologi

Overingeniør Gina Ilaug Guldahl og Lene Haakensen Kolstad, Avdeling for bakteriologi og molekylærbiologi, FHI.

Forespørsler om ny prøve og andre praktiske henvendelser rettes til:

bakt.ringtest@fhi.no

RINGTEST FOR BAKTERIOLOGI, MYKOLOGI OG PARASITTOLOGI 1/2019

RESULTATER OG KOMMENTARER

Kommentarer til prøvene ved:

**Siri L. Feruglio
Polina Katsioulari
Didrik F. Vestrheim**

**Rapporten er utarbeidet av:
Lene H. Kolstad**

**Smittevern, miljø og helse
Folkehelseinstituttet**

*Ingen deler av denne rapporten må offentliggjøres uten forutgående samtykke av forfatterne.
Kommentarene representerer forfatternes personlige syn.*

PRØVE 659

I. Resultater

| TABELL 659.1 PRØVE 659: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON | | | | | |
|---|--|---------------------|--|--|---|
| PASIENT | 28 år gammel kvinne | INNELIGGENDE | | POLIKLINISK | X |
| MATERIALE | Fæces | ØNSKET UNDERSØKELSE | | Tarmpatogene | |
| KLINIKK | Diaré, feber og magesmerter. Ikke vært ute og reist. | | | | |
| MIKROBER | <i>Yersinia enterocolitica</i> O9 | | | | |
| LAB. NR. | LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER | | | KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN | |
| Lab. 1 | <p>Yersinia dyrkning: <i>Y. enterocolitica</i> serogruppe O9 påvist</p> <p>Funn av <i>Yersinia enterocolitica</i> O9 serovariant som er en av de vanligste humapatogene serotypene.</p> <p>Resistensbestemmelsen er utført. Vennligst kontakt laboratoriet for resultatet dersom antibiotikabehandling er indisert.</p> <p>For veiledning i kontroll og oppfølging av pasienter med tarminfeksjoner, se kapittel 19 i Smittevernveilederen, FHI.</p> <p>Nominativ meldepliktig!</p> <p>Stammen er videresendt til referanselaboratorium</p> <p>Salmonella dyrkning: negativ</p> <p>Shigella dyrkning: negativ</p> <p>Campylobacter dyrkning: negativ</p> | | | | |
| Lab. 2 | Prøven videresendes annet laboratorium for undersøkelse. | | | | |
| Lab. 3 | <p>Shigella + Enteroinvasiv E. coli (EIEC) DNA: Negativ</p> <p>Campylobacter DNA: Negativ</p> <p>Salmonella DNA: Negativ</p> <p>Yersinia DNA: Positiv</p> <p>Prøven vil dyrkes, separat svar følger senere. Smitteverntiltak må iverksettes og behov for kontrollprøver må vurderes; se «smittevernveilederen - kapittel 19»</p> <p>Funnet er meldepliktig til MSIS. MSIS-skjema finnes på FHIs nettsider under fanene "Helse i Norge/Helseregistre/Meldesystem for smittsomme sykdommer" eller www.fhi.no/publ/2014/msis-meldingsskjema.-nominativ-meld</p> <p>Det vises til telefonsvar</p> <p><i>Yersinia dyrkning</i></p> <p>Påvist: <i>Yersinia enterocolitica</i></p> | | | <p>Alle prøver undersøkes i BD MAX (Extended Enteric Bacteri Panel). Positive prøver dyrkes mhp aktuelt funn for isolering og sending til referanselab.</p> <p>Resistensbestemmelse utføres ikke på polikliniske pasienter ved funn av <i>Yersinia enterocolitica</i>. Stammen fryses i tilfelle rekvirenten kontakter oss og ber om resistensbestemmelse.</p> | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|--|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|----------------|-------------|---------------|-------------|---------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------------|--------|--------------------------|-------------|----------------|-------------|--------------------------------|-------------|--------------------------|-------|---|
| | <p>Ifølge analyser vi har utført tilhører stammen <i>Yersinia enterocolitica</i> complex gruppen.</p> <p>Stammen er sendt Folkehelseinstituttet for nærmere identifikasjon.</p> <p>Angående kontroll og oppfølging av pasienter med tarminfeksjoner, kfr. www.fhi.no (smittevernveilederen, kap. 19)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lab. 4 | <table border="0"> <tr> <td>Adenovirus DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Norovirus genogruppe 1 RNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Norovirus genogruppe 2 RNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Astrovirus RNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Rotavirus RNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Entamoeba histolytica DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Cryptosporidium DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Giardia lamblia DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td><i>Yersinia enterocolitica</i> DNA</td> <td>Påvist</td> </tr> <tr> <td><i>Campylobacter</i> DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Salmonella DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Tarmpatogen <i>E. coli</i> DNA</td> <td>Ikke påvist</td> </tr> <tr> <td>Dyrkning <i>Yersinia</i></td> <td>Vekst</td> </tr> </table> <p>Identifikasjon: <i>Yersinia enterocolitica</i> serogruppe 9 (YEENT9) <i>Kontrollprøve er vanligvis ikke nødvendig, og i alle fall ikke så lenge det foreligger diaré. Etter sympto</i> <i>pasienten tilhører en smittefaregruppe. Se Folkehelseinstituttets hjemmesider (www.fhi.no) for detaljer</i> <i>pasienter med tarminfeksjon.</i></p> <p>Meldepliktig til MSIS.</p> | Adenovirus DNA | Ikke påvist | Norovirus genogruppe 1 RNA | Ikke påvist | Norovirus genogruppe 2 RNA | Ikke påvist | Astrovirus RNA | Ikke påvist | Rotavirus RNA | Ikke påvist | Entamoeba histolytica DNA | Ikke påvist | Cryptosporidium DNA | Ikke påvist | Giardia lamblia DNA | Ikke påvist | <i>Yersinia enterocolitica</i> DNA | Påvist | <i>Campylobacter</i> DNA | Ikke påvist | Salmonella DNA | Ikke påvist | Tarmpatogen <i>E. coli</i> DNA | Ikke påvist | Dyrkning <i>Yersinia</i> | Vekst | <p>Resistensbestemmelse gis rutinemessig ikke ut på polikliniske prøver, men utføres likevel (i tilfelle det etterspørres)</p> <p>Vi har PCR-basert standarddiagnostikk og ville første dag ha svart ut prøven sånn: «Påvist DNA fra <i>Yersinia enterocolitica</i>. Funnet har usikker klinisk betydning inntil det er avklart hvorvidt stammen anses å være patogen. Prøven vil bli dyrket for videre identifikasjon og typing. Tilleggssvar kommer.»</p> <p>Når dere først tar opp <i>Yersinia</i> kan dere kommentere at referanselaboratoriet stadig sender MSIS-melding på apatogene <i>Y. enterocolitica</i>. Vi er veldig glade for at melding av disse</p> |
| Adenovirus DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Norovirus genogruppe 1 RNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Norovirus genogruppe 2 RNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Astrovirus RNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rotavirus RNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entamoeba histolytica DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cryptosporidium DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Giardia lamblia DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> DNA | Påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Campylobacter</i> DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Salmonella DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tarmpatogen <i>E. coli</i> DNA | Ikke påvist | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dyrkning <i>Yersinia</i> | Vekst | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lab. 5 | Prøven blir videresendt til et annet mikrobiologisk laboratorium, da undersøkelse på tarmpatogene i fæces ikke utføres på laboratoriet her. Se egen svarrapport. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lab. 6 | <p><i>Yersinia enterocolitica</i>, serogruppe O9</p> <p>Funnet er nominativt meldepliktig til MSIS.</p> | Vi tester for ciprofloksacin, kloramfenikol og trim-sulfa rutinemessig ved serogruppe O3 eller O9, men gir ikke dette ut til rekvirent med mindre det er en svært dårlig pasient og rekvirenten planlegger behandling. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lab. 7 | <p><i>Yersinia enterocolitica</i> DNA påvist.</p> <p>Dyrkning utføres. Ved vekst av <i>Yersinia</i> utføres endelig identifisering og resistensbestemmelse. For kontroll og oppfølging av yersiniainfeksjoner vises det til kapittelet om "Yersiniose" i Smittevernveilederen, tilgjengelig på www.fhi.no. Funnet er nominativt meldepliktig til MSIS. Meldingsskjema kan lastes ned fra www.fhi.no (søk etter "MSIS meldingsskjema").</p> <p>Dyrkning: <i>Yersinia enterocolitica</i> påvist. Sendes referanselaboratorium for videre analyse.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lab. 8 | <p>Vekst av <i>Yersinia sp.</i></p> <p>Prøven sendes Folkehelseinstituttet.</p> <p>Ikke O:3 serotype eller O9 <i>Y. enterocolitica</i>. Sendes FHI for videre identifikasjon/ serotyping. Serotypen som dominerer blant</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|---------|---|--|
| | patogene <i>Yersinia enterocolitica</i> påvises ikke (O:3). Apatogene <i>Y. enterocolitica</i> finnes. Klinik må vektlegges i vurderingen. | |
| Lab. 9 | <p>Yersinia enterocolitica DNA påvist</p> <p>Campylobacter DNA ikke påvist</p> <p>EIEC + Shigella DNA ikke påvist</p> <p>Salmonella DNA ikke påvist</p> <p>ETEC DNA ikke påvist</p> <p>Cryptosporidium DNA ikke påvist</p> <p>Entamoeba histolytica DNA ikke påvist</p> <p>Giardia lamblia DNA ikke påvist</p> <p>Adenovirus DNA ikke påvist</p> <p>Sapovirus RNA ikke påvist</p> <p>Norovirus RNA ikke påvist</p> <p>Rotavirus DNA ikke påvist</p> <p>Yersinia dyrkning: Yersinia enterocolitica serogruppe O9</p> <p>Ukompliserte Salmonella-, Yersinia- og Campylobacter-enterocolitter skal vanligvis ikke antibiotikabehandles. Enkelte pasientgrupper kan ha behov for kontrollprøver, jmf FHIs Smittevernveileder. Ved indikasjon for kontrollprøver skal første prøve tas tidligst 48 timer etter symptomfrihet.</p> <p>Nominativt meldepliktig til MSIS. Prøven er sendt til referanselaboratorium</p> | <p>Fecesprøver går først til en generell PCR for aktuelle gastroenterittagens, inkl Yersinia ail- og gyrB-gener. Dersom denne blir positiv med CT-verdi 32 eller lavere, går prøven videre til dyrkning. Kolonier på CIN-skål som identifiseres med Maltitof som <i>Yersinia enterocolitica</i>, svares ut per telefon på inneliggende pasienter. Parallelt rekvireres ny spesifikk gyrB- og ail-PCR. Dersom positiv for både ail og gyrB-gener gjøres agglutinasjon på O3 og O9, dessuten sukkerforgjæring på rhamnose og sucrose.</p> <p>Resistens gis ikke ut på polikliniske prøver. Hvis inneliggende og resistenspanel, hadde følgende kommentar blitt lagt til: Tetrasyklinresistens er ikke påvist. Klinisk effekt av Doksisyklin kan påregnes</p> |
| Lab. 10 | <p>Vekst av <i>Yersinia enterocolitica</i></p> <p><i>Meldepliktig sykdom - gr. A.</i></p> <p><i>Skjema finnes på MSIS nettside: www.fhi.no/msis</i></p> | <p>Siden det er en poliklinisk pasient, gis det ut kun Ciprofloxacin og Trim Sulfa. Cefotaxim, ceftazidim og meropenem er ESBL-markører</p> |
| Lab. 11 | <p><i>Yersinia enterocolitica</i> type 9.</p> <p>Meldeliktig sykdom ved smittervernslegen.</p> | |
| Lab. 12 | <p><i>Yersinia enterocolitica</i>.</p> <p>Nærmere gruppebestemmelse mislykket pga spontanagglutinerings. Stammen er oversendt Folkehelseinstituttet for nærmere karakterisering, vurdering av den kliniske betydning er avhengig av dette.</p> | <p>I tillegg vekst av <i>Bacillus cereus</i>: vurderast som irrelevant funn.</p> |
| Lab. 13 | <p>Patogene tarmbakterier utføres ikke her. Sendt annet laboratorie.</p> | <p>Alle fecesprøver til tarmpatogene og parasitter sendes videre til mikrobiologisk avdeling ved annet sykehus.</p> |
| Lab. 14 | <p>Vekst av <i>Yersinia enterocolitica</i></p> <p>Shigella IKKE påvist</p> <p>Salmonella IKKE påvist</p> <p>Campylobacter IKKE påvist</p> | <p>Det foreløpige prøvesvaret om at prøven sannsynligvis inneholder <i>Yersinia enterocolitica</i> ville blitt ringt ut til rekvirenten 14/3. Vi ville sendt isolatet til Referanselaboratoriet FHI for serotyping 15/3 og foreløpig svar ville blitt sendt til rekvirenten</p> |

| | | |
|---------|---|---|
| | <p>Det er foreløpig usikkert om stammen er patogen eller apatogen. Stammen sendes Folkehelseinstituttet for videre identifisering. Endelig svar kommer senere.</p> <p>Bakteriefunn, yrke, barnehagesituasjon med mer avgjør om kontrollprøver er anbefalt. For informasjon, se https://labhandbok.unn.no/mikrobiologi/tarmpatogene-bakterier-article1673-821.html eller https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/19.-kontroll-og-oppfolging-av-pasie/</p> | <p>Samtidig. Endelig svar fra FHI tar vanligvis opptil 2-3 uker og først da blir prøvesvaret sendt ut som et endelig svar.</p> |
| Lab. 15 | <p><i>Yersinia enterocolitica</i> DNA påvist</p> <p>Foreløpig undersøkelse tyder på at påviste <i>Yersinia enterocolitica</i> er humanpatogen. Prøven er videresendt Folkehelseinstituttet for nærmere undersøkelse. <i>Yersinia</i>-infeksjon skal vanligvis ikke antibiotikabehandles. Helsepersonell og personer i næringsmiddelvirksomhet kan ha behov for kontrollprøver, jmf FHI's Smittevernveileder kapittel 19.</p> | <p>Resistensbestemmelse gis ikke ut rutinemessig, kun etter spesifikk henvendelse fra rekvirent/kliniker. Endelig svar gis ut når funnet er bekreftet av FHI. I besvarelsen vil det for øvrig fremkomme at prøven er negativ for <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, EHEC, ETEC, EIEC, EPEC, <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Giardia lamblia</i> og <i>Cryptosporidium</i> (inkludert i det primære PCR oppsettet)</p> |
| Lab. 16 | <p><i>Yersinia enterocolitica</i></p> <p>Behandles vanligvis ikke med antibiotika.</p> <p>Sendt referanselaboratorium for verifisering.</p> <p>NOMINATIVT MELDEPLIKTIG FUNN! Meldeskjema for elektronisk utfylling hentes på Folkehelseinstituttets hjemmeside: https://www.fhi.no/publ/2014/msis-meldingsskjema.-nominativ-meld/</p> <p>For informasjon om tiltak ved enkelttilfeller eller utbrudd, kontroll og oppfølging, henvises det til Smittevernveilederen ved www.fhi.no.</p> <p>Antibiotikabehandling er bare indisert ved akutt, alvorlig sykdom. Komplikasjoner som reaktiv artritt er sannsynligvis immunologisk betinget, og antibiotikabehandling vil ikke ha noen effekt.</p> <p><i>Campylobacter</i> PCR: Negativ <i>Salmonella</i> PCR: Negativ EPEC PCR: Negativ EHEC PCR: Negativ EIEC/<i>Shigella</i> PCR: Negativ Astrovirus PCR: Negativ Norovirus PCR: Negativ Adenovirus PCR: Negativ Rotavirus PCR: Negativ <i>Giardia Lamblia</i> PCR: Negativ Cryptosporidier PCR: Negativ</p> | <p>Det er utført en resistensbestemmelse men denne oppgis vanligvis ikke til rekvirent uten videre.</p> |

| | | |
|---------|--|---|
| Lab. 17 | <p>Vekst av Yersinia enterocolitica O9. Nominativt meldingspliktig til MSIS. Ville blitt sendt Fhi.</p> <p>Ingen vekst av Salmonella</p> <p>Ingen vekst av Shigella</p> <p>Ingen vekst av Campylobacter</p> | Resistensbestemmelse rapporteres ikke til polikliniske pasienter. |
| Lab. 18 | <p>PCR:</p> <p>Yersinia enterocolitica påvist</p> <p>Genmateriale fra Yersinia enterocolitica påvist.</p> <p>Behandles vanligvis ikke med antibiotika</p> <p>NOMINATIVT MELDEPLIKTIG. Meldeskjema sendes MSIS med kopi til kommunelegen i pasientens bostedskommune.</p> <p>For informasjon vedrørende oppfølging, indikasjon for kontrollprøver og tiltak knyttet til spesielle smittefaregrupper henvises det til «Smittevern boka, Folkehelseinstituttet 2009. Denne finnes også tilgjengelig som E-bok på www.fhi.no.</p> <p>Dyrkning:</p> <p>Yersinia enterocolitica.</p> <p>Serogruppe O9.</p> <p>Behandles vanligvis IKKE m/antibiotika.</p> <p>Stammen er sendt Nasjonalt folkehelseinstitutt (referanselaboratorium) for videre undersøkelser.</p> | |
| Lab. 19 | Fæcesprøver sendes samarbeidende laboratorium. | Ønsket undersøkelse utføres ikke på laboratoriet sendes samarbeidende laboratorium. |
| Lab. 20 | <p>Campylobacter: Ingen vekst</p> <p>Salmonella: Ingen vekst</p> <p>Shigella: Ingen vekst</p> <p>Yersinia: Vekst av Yersinia species.</p> <p>Sannsynlig Yersinia enterocolitica</p> <p>Våre tester angir ikke om dette er en apatogen eller patogen stamme. Isolatet sendes til Folkehelseinstituttet for nærmere identifisering. Svar ventes om ca. 1 uke. Funnet er meldt telefonisk til rekvirenten. Funnet er nominativt meldepliktig til FHI. MSIS meldeskjema finner dere under www.fhi.no</p> | |
| Lab. 21 | Prøven er videresendt til annet laboratorium. | |
| Lab. 22 | <p>Yersinia enterocolitica serogruppe O9</p> <p>Antibiotikabehandling av ukomplisert infeksjon med Y. enterocolitica anbefales ikke.</p> <p>Funnet er Nominativt meldepliktig til MSIS</p> | Resistensbestemmelse gis normalt ikke ut til kliniker |
| Lab. 23 | PCR pos: Yersinia enterocolitica. Genmateriale fra Yersinia enterocolitica påvist. | |

| | | |
|--|---|--|
| | PCR neg: Campylobacter, Salmonella, Vibrio, Cl. difficile, Shigella/EIEC, EHEC, EPEC, ETEC, EAEC Yersinia dyrkning: Vekst av Yersinia enterocolitica, serogruppe O9. Gir infeksjon som vanligvis ikke skal antibiotikabehandles. Stammen er frosset dersom det er ønskelig med resistens. Stammen sendes referanselab. for endelig identifikasjon. Nominativt meldepliktig sykdom. Meldes til MSIS | |
|--|---|--|

II. Kommentarer til prøve 659

Prøvemateriale var fæces fra en 28 år gammel kvinne som ikke hadde vært ute og reist før infeksjon. Opplysninger om pasients symptomer: Diare, feber og magesmerter. Pasienten var poliklinisk. Ønsket undersøkelse oppgitt som undersøkelse for «Tarmpatogene bakterier».

Prøven var denne gangen tilsatt en *Yersinia enterocolitica* serogruppe O:9.

Yersiniose er vanligvis en næringsmiddelbåren zoonose som forårsakes av bakteriene *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*) eller *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pseudotuberculosis*). Yersiniose er spesielt vanlig i land med kjølig klima som i Norden. I Norge forekommer *Y. enterocolitica* hyppigst og er nummer fire blant årsakene til de registrerte tilfellene av bakteriell diare sykdom. De vanligste humanpatogene *Y. enterocolitica* serogruppene er O:3, O:9 og O:5,27. Hovedsakelig dominerer serogruppe O:3 i Norge og i store deler av Europa, mens O:9 forekommer hyppig i bl.a. Finland, Belgia og Nederland. I Nord-Amerika er sykdommen sjeldnere forekommende, og da gjerne som utbrudd av serogruppe O:8. Bakterien kan formere seg ved kjøleskapstemperatur. *Y. pseudotuberculosis* er svært sjelden i Norge, men er vanligere i Finland og Nordvest-Russland.

I løpet av 2018 har det nasjonale referanselaboratoriet (FHI) bidratt til identifisering av to nasjonale utbrudd med *Y. enterocolitica*. Det største utbruddet, med 20 tilfeller, foregikk sommeren 2018 og var forårsaket av *Y. enterocolitica* O:9. Tilfellene var bosatt i 10 ulike fylker. Smittekilden var trolig ferdigvasket bladsalat fra en spesifikk produsent i Norge. Det andre nasjonale utbruddet, med 6 tilfeller, foregikk i desember 2017 til januar 2018 og var forårsaket av *Y. enterocolitica* O:3. Tilfellene var bosatt i 6 ulike fylker, og smittekilden ble ikke funnet.

En oversikt over «Svar til kliniker» med metoder er vist i tabell 659-2.

| Tabell 659-2 Oversikt over svar til kliniker med metoder | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|----------------------------|---------------------|----------------|----------------|---|
| Lab nr. | Svar til kliniker | Screening-metode | Anvendte medier | Kommersielt ID-system | Agglutinerings | 3 rør | motilitet 20°C | motilitet 35°C | Tilleggster |
| 1 | Yersinia enterocolitica O:9 | Dyrkning | CIN,XLD,Laktose,CCDA | MALDI-TOF | O:9 pos | | | | |
| 2 | Prøve videresendt | | | | | | | | |
| 3 | Yersinia enterocolitica | PCR | CIN | BD MAX(Extended Enteric Bacteria Panel), MALDI-TOF | O:3 neg | | | | |
| 4 | Yersinia enterocolitica O:9 | PCR | CIN | MALDI-TOF | O:9 pos | | | | |
| 5 | Prøve videresendt | | | | | | | | |
| 6 | Yersinia enterocolitica O:9 | PCR | CIN/Yersinia skål | MALDI-TOF | O:3 neg, O:9 pos | Ja | pos | neg | |
| 7 | Yersinia enterocolitica | PCR (Seegene Allplex GI-panel) | Laktose, CIN, Selenitt-buljong | MALDI-TOF | O:3 neg, O:9 pos | | | | |
| 8 | Yersinia species (O:3 neg, O:9 neg) | Dyrkning | Niaproof(N4), CIN, CCDA, Selenitt-buljong | MALDI-TOF (scor:183), Vitek 2 (Y. frederiksenii/Y. enterocolitica) | O:3 neg, O:9 neg | | | | |
| 9 | Yersinia enterocolitica O:9 | PCR | CIN | MALDI-TOF | O:3 neg, O:9 pos | | | | Rhamnose neg, Sucrose pos |
| 10 | Yersinia enterocolitica | PCR Light Cycler 480 | CIN | MALDI-TOF, Vitek MS | O:9 pos | | | | |
| 11 | Yersinia enterocolitica O:9 | Dyrkning | Desoxycholatcitrat agar, Salmonella kromagar, CIN,Rappaport buljong (RSV), Campylobacter agar, CCDA | MALDI-TOF | O:9 pos | | | | |
| 12 | Yersinia enterocolitica (spontanagglutinerende) | Dyrkning | XLD, Campylobacter blood-free selective agar base, Yersinia skål (30°C), Selenittbuljong (35°C)→XLD+CLED, Selenittbuljong (rom temp.)→Yersinia skål,Tetrathionatbuljong(BBL)→XLD+CLED | MALDI-TOF | spontanagglutinasjon | Ja | | neg | |
| 13 | Prøve videresendt | | | | | | | | |
| 14 | Yersinia enterocolitica | Dyrkning | Blå, XLD, LSU, CIN, CCDA, Selenitt, TTR | MALDI-TOF | O:3 neg, O:9 pos, NaCl neg | | | | |
| 15 | Yersinia enterocolitica (humanpatogen) | PCR (LightMix Modular kit) Roche (Magnapure, LightCycler) | CIN, McConkey | MALDI-TOF | O:3 neg, O:9 pos, NaCl neg | | | | |
| 16 | Yersinia enterocolitica | PCR | Selenitt-buljong, CIN, Columbia | MALDI-TOF, Microscan | O:3 pos, O:9 pos | | | | |
| 17 | Yersinia enterocolitica O:9 | Dyrkning | XLD, DCL, Campylobacter blood-free, CIN, Selenitt buljong | MALDI-TOF | O:9 pos | | | | Esculin hydrolysis neg, Hajna rør |
| 18 | Yersinia enterocolitica O:9 | PCR (Ridagene) | Laktose, CIN | MALDI-TOF | O:5 neg, O:9 pos | Ja (LDC, ODC, ONPG) | | | |
| 19 | Prøve videresendt | | | | | | | | |
| 20 | Yersinia species. Sannsynlig Yersinia enterocolitica | Dyrkning | XLD, CIN, CCDA, Selenitt-buljong | MALDI-TOF, Phoenix.100(BD) | | | | | |
| 21 | Prøve videresendt | | | | | | | | |
| 22 | Yersinia enterocolitica O:9 | Dyrkning | Laktose, LSU, Desoxy, Tetrathionat-buljong, Selenitt-buljong, Campylobacter skål | MALDI-TOF | O:9 pos, O:3 neg, O:8 neg | | | | |
| 23 | Yersinia enterocolitica O:9 | PCR, Bergman (Seegene) | CIN | MALDI-TOF | O:3 neg, O:9 pos | | | | Kongo agar:usikker, Indol:-, Esculin:-, Salicin:- |

Det er fem laboratorier som angir at en slik fæcesprøve vil bli videresendt til samarbeidende laboratorium, uten selv å gjøre noen analyser.

Av de resterende 18 laboratoriene er det 9 laboratorier som påviser «*Y. enterocolitica* serogruppe O:9» som patogen mikrobe til kliniker, 7 laboratorier som besvarer «*Y. enterocolitica*» til kliniker, ett laboratorium som besvarer «*Yersinia species*. Sannsynlig *Y. enterocolitica*», og ett laboratorium som besvarer «*Yersinia species*. Ikke O:3 eller O:9 *Y. enterocolitica*».

Laboratoriet 10 besvarer «*Yersinia enterocolitica*» til kliniker, selv om de har agglutinert i O:9 ,og de skriver ikke om de sender stammen til ref.lab. Laboratoriene 14 og 15 besvarer også «*Y. enterocolitica*» til kliniker, selv om de har agglutinert i O:9, mens laboratoriet 15 kommenterer at foreløpig undersøkelse tyder på at påviste *Y. enterocolitica* er humanpatogen.

Det er totalt 10 laboratorier som benytter en molekylær metode som første trinn i fæcesdiagnostikken. Laboratoriet 9 beskriver at de benytter *Yersinia ail-* og *gyrB-* gener i PCR diagnostikken som markører for patogene *Y. enterocolitica*. Når det gjelder *ail-*genet er dette et kromosomalt beliggende virulensgen som regnes å være stabilt til stede hos patogene *Y. enterocolitica*. Genet *gyrB* koder for B delen av DNA-gyrase og viser stor variasjon mellom species. Dette genet kan brukes til å differensiere species og genera fylogenetisk. PCR-påvisning av *ail-* og *gyrB* medfører høy sannsynlighet for *Y. enterocolitica*. Viktige virulensmarkører for *Y. enterocolitica* er de kromosomalt beliggende genene *ail*, *ystA*, *ystB*, *inv* og *myfA* og de plasmidlokalisererte *yadA* og *virf*. En studie av 140 *Y. enterocolitica* isolater [5] viste at « the predominant genotype was *ystA⁺ ail⁺ yadA⁺ virF⁺* (lacking *ystB*) for serotype O:9 (32 out of 48, 67%) as well as for serotype O:3 (14 out of 30, 47%). Three strains of serotype O:3 had weakly positive results for *ystB*, and one strain of serotype O:3 was positive for *virF* but not for *yadA*».

Når det gjelder identifikasjonsmetoder bruker alle 18 laboratoriene som undersøker prøven MALDI-TOF MS. I tillegg benytter to laboratorier Vitek, ett Phoenix.100 BD, ett Microscan og ett laboratorium benytter BD MAX. Det er 17 laboratorier som agglutinerer stammen, og 6 laboratorier som bruker biokjemi i tillegg.

Svar til kliniker og ulike råd er vist i tabell 659-3.

| Tabell 659-3 Svar til kliniker og ulike råd | | | | | | |
|---|---|---|------------|----------------|------------|---------------|
| Lab nr. | Svar til kliniker | Kan isolatet tilhøre smitterisikogruppe 3 | Smittevern | Kontrollprøver | Meldeplikt | Sende ref-lab |
| 1 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | | Råd | Råd | Nom | Ja |
| 2 | Prøve videresendt | | | | | |
| 3 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | | Råd | Råd | Nom | Ja |
| 4 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Råd | Råd | Nom | |
| 5 | Prøve videresendt | | | | | |
| 6 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Nei | | | Nom | |
| 7 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Nei | Råd | Råd | Nom | Ja |
| 8 | <i>Yersinia species</i> (O:3 neg, O:9 neg) | | | | | Ja |
| 9 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Råd | Råd | Nom | Ja |
| 10 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | | | | Nom | |
| 11 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | | | | Nom | |
| 12 | <i>Yersinia enterocolitica</i> (spontanagglutinerende) | | | | | Ja |
| 13 | Prøve videresendt | | | | | |
| 14 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ja | Råd | Råd | | Ja |
| 15 | <i>Yersinia enterocolitica</i> (humanpatogen) | Nei | Råd | Råd | | Ja |
| 16 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | | Råd | Råd | Nom | Ja |
| 17 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | | | Nom | Ja |
| 18 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Nei | Råd | Råd | Nom | Ja |
| 19 | Prøve videresendt | | | | | |
| 20 | <i>Yersinia species</i> . Sannsyelig <i>Yersinia enterocolitica</i> | | | | Nom | Ja |
| 21 | Prøve videresendt | | | | | |
| 22 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Nei (men prøven behandles i P3-lab) | | | Nom | |
| 23 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | | | | Nom | Ja |

Ni laboratorier svarer på spørsmål om vurdering av om isolatet kan tilhøre smitterisikogruppe 3. Fem angir «Nei», mens de øvrige fire angir «Ja».

Laboratoriet 4 skriver at «referanselaboratoriet stadig sender MSIS-melding på apatogene *Y. enterocolitica*». Dette er riktig. Alle *Yersinia*-svar som er PCR og/eller dyrknings-positive legges inn som mistenkt i MSIS, det vil si de kommer ikke ut på MSIS.no. Når svaret fra referanselaboratoriet blir apatogen, meldes dette til MSIS og meldingen i MSIS slettes (avkrefte). Laboratoriene bruker ikke samme metoder for deteksjon av *Yersinia*, så alle de mistenkte prøvene meldes på forskjellige måter (f.eks. *Y. enterocolitica*, *Y. enterocolitica* O:9, *Yersinia species* osv). Hvis man er sikker på at det er en apatogen variant, er det unødvendig å sende stammen inn til referanselaboratoriet. Er man sikker på at det er en patogen variant av

Y. enterocolitica skal den sendes inn av overvåkningsgrunner. Er man usikker på eventuell patogenitet, bør stammen sendes inn til undersøkelse.

Resistensbestemmelse er vist i tabell 659-4.

| Tabell 659-4 Oversikt over resistenstesting | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------|-----------|------------|------------|-----------|---------------|-----------|---------------|------------|-------------|------------|
| Lab nr. | Svar til kliniker | Res. Utført? | AB tilbakeholdenhet anbefalt? | ampicillin | amoxicillin | amoxicillin/clavulansyre | cefotaxim | ceftazidim | ceftriaxon | cefotixin | ciprofloxacin | meropenem | kloramfenikol | trim-sulfa | tetracyclin | gentamicin |
| 1 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | Resultatene gis ikke på arbeidskort | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Prøve videresendt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ikke utført (stammen fryses) | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | R | | R | S | S | S | | S | S | S | S | | |
| 5 | Prøve videresendt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | | | | | | | | S | | S | S | | |
| 7 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ja | | | | | S | S | | R | S | S | | S | | |
| 8 | <i>Yersinia species</i> (O:3 neg, O:9 neg) | Ikke utført | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | | | | | | | | S | | | S | S | |
| 10 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ja | | | | | S | S | | | S | S | | S | | |
| 11 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ikke utført | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | <i>Yersinia enterocolitica</i> (spontanagglutinerende) | Ja | | | | | S | S | | | S | S | | S | | |
| 13 | Prøve videresendt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ja | | | | | S | | | | S | | S | S | | S |
| 15 | <i>Yersinia enterocolitica</i> (humanpatogen) | Ja | Ja | | | | S | S | | | S | | | S | | |
| 16 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ja | Ja | | | | | | | | S | | S | S | | |
| 17 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | | | | S | S | S | | S | | | S | | |
| 18 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | | | | S | S | | | S | S | S | S | | |
| 19 | Prøve videresendt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | <i>Yersinia species</i> . Sannsynlig <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ikke utført | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | Prøve videresendt | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ja | Ja | | R | | | | | | S | | | S | | |
| 23 | <i>Yersinia enterocolitica</i> O:9 | Ikke utført (stammen fryses) | | Ja | | | | | | | | | | | | |

Fra de laboratoriene som undersøker prøven er det fem som ikke utfører resistensbestemmelse (lab.3 spesifiserer at resistensbestemmelse utføres ikke på polikliniske pasienter ved funn av *Y. enterocolitica* og stammen fryses. Lab.23 fryser også stammen i tilfelle det er ønskelig med resistensbestemmelse i etterkant).

Vanligvis kreves ingen spesifikk behandling ved yersiniose. Sykehusinnleggelse og antibiotikabehandling anbefales bare ved akutt og alvorlig sykdom.

Referanselaboratoriet innførte helgenomsekvensering (WGS) av humanpatogene *Y.enterocolitica* og alle *Y.pseudotuberculosis* i 2018. Alle innsendte *Yersinia*-isolater verifiseres spektrofotometrisk med MALDI-TOF MS og humanpatogene *Y.enterocolitica* bekreftes ved hjelp av salicin. WGS benyttes til serotyping og molekylærepidemiologisk typing av humanpatogene *Y.enterocolitica* og *Y.pseudotuberculosis*.

<https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/agens-a-å/yersinia>

Multilokus VNTR-analyse (MLVA) utføres kun som et supplement til WGS ved mistanke om eller under utbrudd for raskt å kunne avklare om et isolat tilhører utbruddet eller ikke. MLVA er en genotype metode som gir lavere oppløselighet enn WGS, men den kan gjennomføres på kortere tid enn WGS og er derfor et nyttig redskap under utbrudd.

Referanser

1. Manual of Clinical Microbiology, volume 1, 11th edition 2015: James H. Jorgensen, Michael A.Pfaller, Karen C. Carroll, Guido Funke, Marie Louise Landry, Sandra S. Richter, David W. Warnock.
2. Bakteriologisk fecesdiagnostikk, Strategimøte nr 29, 2015, Strategirapport 2018, FHI.
3. Folkehelseinstituttet: Nettpublikasjoner, Smittevernveilederen, Yersiniose-veileder for helsepersonell.
4. Sabina, Y., Rahman, A., Chandra Ray R, C.R., Montet, D. *Yersinia enterocolitica*: Mode of transmission, molekular insight of virulence, and pathogenesis of infection. J. Pathog. 2011, 429069.
5. Thoerner P., Bin Kinkombe CI, Bogli-Stuber K., Bissig-Choisat B., Wassenaar TM., Frey J., Jemmi T: PCR detection of virulence genes in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* and Investigation of virulence gene distribution. Applied and environmental mikrobiology 2003, 69 (3):1810-1816.
6. Bancercz-Kisiel A., Pieczywek M., Lada P. and Szweda W. The most important Virulence Markers of *Yersinia enterocolitica* and their Role during Infection. Genes 2018, 9, 235.

PRØVE 660

I. Resultater

| TABELL 660.1 PRØVE 660: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON | | | | | |
|---|---|---------------------|---|-------------|--|
| PASIENT | 40 når gammel kvinne | INNELIGGENDE | x | POLIKLINISK | |
| MATERIALE | Positiv blodkultur, 4 av 4 flasker | ØNSKET UNDERSØKELSE | | | |
| KLINIKK | Høy feber, hodepine og nedsatt almenntilstand. Under oppfølging via LAR. | | | | |
| MIKROBER | Bacillus cereus | | | | |
| LAB. NR. | LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER | | KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN | | |
| Lab. 1 | <p>Aerob dyrkning: <i>Bacillus cereus</i> 4 av 4 blodkulturflasker</p> <p>Konferer telefonsamtale med rekvirent. Ny prøve anbefales for å utelukke prøvetakingsforurensning.</p> <p>Resistensbestemmelse vurdert etter artsuavhengige brytningspunkter.</p> <p>Anaerob dyrkning: lik vekst aerobt og anaerobt</p> | | | | |
| Lab. 2 | <p>Funn 1: <i>Bacillus cereus</i>. Det er ikke etablert brytningspunkter for tolkning av MIC-verdiene for denne mikroben. Basert på lave MIC-verdier og litteratursøk, anbefales følgende midler: Klindamycin, Vankomycin eller Ciprofloksacin.</p> <p>Funn 2: <i>Enterococcus faecium</i>. Van B gen påvist.</p> <p>Det er påvist vankomycinresistente enterokokker (VRE) . Ta kontakt med Avdeling for smittevern for smitteverntiltak.</p> <p>Funnet er nominativt meldepliktig til MSIS (Meldesystem for smittsomme sykdommer). Det sendes kopi av svarbrev til MSIS ved Folkehelseinstituttet.</p> <p>Meldeskjema fylles ut i elektronisk pasientjournal, skrives ut og sendes MSIS.</p> <p>Meldeskjema kan også lastes ned på Folkehelseinstituttets nettsider: http://www.fhi.no/helseregistre/msis</p> | | | | |
| Lab. 3 | <p>Vekst av <i>Bacillus species</i> i 4 av 4 blodkulturflasker.</p> <p><i>Bacillus anthracis</i> kan ikke utelukkes. Telefonisk beskjed gitt rekvirent samt kommunelege. Stammen blir sent til Folkehelseinstituttet for videre undersøkelser. Tilleggssvar vil bli sendt.</p> <p>Ta kontakt med mikrobiolog eller infeksjonsmedisiner for råd vedrørende empirisk antibiotikabehandling. Smittevernpersonale er kontaktet.</p> | | <p>I og med at vi ikke kan utelukke <i>B. anthracis</i> har vi ikke satt opp resistensbestemmelse på bakterien.</p> <p>Isolatet ville blitt sendt til Folkehelseinstituttet med transport for biologisk materiale gruppe A.</p> | | |
| Lab. 4 | <p>Dyrkning aerob flaske: Vekst</p> <p>Identifikasjon: <i>Bacillus cereus (BACERE)</i></p> <p>Det foreligger ikke artsspesifikke brytningspunkter for tolkning av resistensanalyser for denne mikrobearten.</p> <p>For resistensanalyser der tolkning (S/ I/ R) av MIC-verdi er angitt, er dette basert på farmakokinetiske og farmakodynamiske</p> | | <p>Arbeidet med isolatet i P3-lab fra da vi så den var non-hemolytisk. Pga bevegelig stamme og positiv kløverblad konkluderte vi med <i>B.cereus</i>. Hadde det vært en ekte pasient hadde vi sannsynligvis svart den ut som <i>B.cereus</i> til kliniker, men likevel sendt den til ref.lab for bekreftelse.</p> | | |

| | | |
|--------|--|--|
| | <p>egenskaper for det aktuelle preparatet og er avhengig av dosering. For nærmere råd om dosering kan spesialist i infeksjonsmedisin eller medisinsk mikrobiologi konsulteres.</p> <p>For resistensanalyser som er besvart bare med MIC-verdi uten tolkning (S/ I/ R), foreligger det ikke nok data om de farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskapene til det aktuelle middelet til å kunne gi en sikker tolkning av MIC-verdien.</p> | |
| Lab. 5 | <p>Direktemikroskopi, anaerob blodkultur: Funn av Gram positive staver</p> <p>Blodkultur, anaerob flaske Alarmert positiv flaske:</p> <p>Vekst av <i>Bacillus</i> sp.,</p> <p>Stammen sendes for nærmere identifikasjon og resistensbestemmelse til et annet laboratorium.</p> <p>Endelig svar kommer siden. Se merknader.</p> <p>Anaerob dyrkning: Ingen vekst av anaerobe bakterier</p> | <p>Ved alarm om positiv blodkultur, ringes rekvirent hele døgnet.</p> <p>Ved funn i grampreparat ringes rekvirent om funn dagtid (07.30-1600) mandag-lørdag.</p> <p>Nye opplysninger om id eller resistens ringes fortløpende dagtid (07.30-1600) mandag-lørdag.</p> <p>Stammen er ikke hemolytisk. Kan være <i>Bacillus anthracis</i>. Vi har nylig laget en prosedyre for håndtering av prøver med mistanke om <i>Bacillus anthracis</i>; men vi mangler fortsatt bevegelighetsmedium for å finne ut om stammen er bevegelig. Derfor velger vi å sende stammen uten ytterligere undersøkelser. Vi har en egen prosedyre for pakking og sending av smittefarlig biologisk materiale kategori A. Kliniker og eventuelt FHI kontaktes angående funnet./</p> |
| Lab. 6 | <i>Bacillus cereus.</i> | |
| Lab. 7 | <p>Vekst av <i>Bacillus</i> spp.</p> <p>Isolatet sendes referanselaboratorium for endelig identifikasjon og resistensbestemmelse. Tilleggsvar følger.</p> | <p>OBS! <i>Bacillus anthracis</i> kan ikke utelukkes (pga klinikk samt funn i mikroskopi/ kolonimorfologi). Alt arbeid med prøven skal utføres i sikkerhetskabinett. Laboratoriet har ikke P3 Lab, men en oppgradert P2 lab. Skåler ble åpnet på benk og det ble utført Mald-TOF før skålene ble tatt inn i sikkerhetskabinett. Resterende tester utført i sikkerhetskabinett.</p> <p>Det ville blitt tatt kontakt med kliniker for utfyllende informasjon om klinikk og beredskapsvakt FHI ville blitt kontaktet for avtale om sending av blodkulturflasker/ isolat for identifikasjon.</p> <p>Videre arbeid med isolatet ville blitt innstilt til svar fra FHI foreligger.</p> |
| Lab. 8 | <p>Vekst av <i>Bacillus</i> sp., non-anthraxis.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkt for denne mikroben. SIR kategoriseringen som er oppgitt på enkelte antibiotika er basert på artsuavhengige brytningspunkt. Det eksisterer ikke artsuavhengige brytningspunkt for øvrige antibiotika.</p> | |

| | | |
|---------|---|--|
| Lab. 9 | Gram positive staver ved mikroskopi. Prøven er sendt til referanselaboratorium (FHI) for identifikasjon på grunn av fare for laboratoriesmitte. Bacillus anthracis kan ikke utelukkes på lokalt laboratorium. Svar følger. | Kliniker ringes samme dag, funnet diskuteres opp mot klinikk og risiko. Aktuelle empiriske midler i tilfelle Bacillus anthracis er betalaktam-antibiotika, inklusiv penicillin evt. fluoroquinoloner eller tetracycliner ved mistenkt penicillin-allergi. |
| Lab. 10 | Vekst av Bacillus cereus group | Resistens avleses fra: PKPD (artsuavhengige) brytningspunkter fra EUCAST kliniske brytningspunkter v. 9.0, NordicAST v. 9.0, 2019-01-14 Vi ringer alle ut alle funn i blodkultur til kliniker, med anbefalinger til valg av antibiotika |
| Lab. 11 | Bacillus spp. Resistensbestemmelse utføres ikke da stammen er sendt til Folkehelseinstituttet. Bacillus anthracis kan ikke utelukkes. | |
| Lab. 12 | Bacillus cereus. Mest sannsynlig B. cereus. Vi kan imidlertid ikke utelukke B. anthracis, men resistens mot penicillin taler mot dette. For ordens skyld isolatet er oversendt Folkehelseinstituttet for nærmere undersøkelse | |
| Lab. 13 | Vekst av Bacillus cereus group. Artsuavhengig vurdering av MIC, usikker klinisk effekt. | Alle funn i blodkultur ringes ut til rekvirent med anbefaling til valg av antibiotika. |
| Lab. 14 | Vekst av: Bacillus cereus. Det er ikke definerte brytningspunkter for denne arten, men vil trolig ha klinisk effekt av ciprofloxacin, gentamicin og vancomycin. Soppdyrking: Negativ | Vi betraktet funnet av Bacillus cereus i 4 blodkulturflasker som en patogen bakterie, følgelig resistensbestemte vi denne og svarte den ut med bakteriefunn og resultat av resistensbestemmelsen. Kliniske opplysninger om oppfølging under LAR behandling indikerte sannsynlig intravenøs stoffmisbruk noe som styrket mistanken om at aktuelle agens kunne være årsak til bakteriell endokarditt. I følge NordicAST/EUCAST finnes det ikke brytningspunkter på denne bakteriearten. Vi resistensbestemte vha MIC gradienttester og kommenterte mulig behandlingseffekt på de gitte antibiotika ut ifra PK/PD-artsuavhengige brytningspunkter (gentamicin, imipenem og meropenem), samt for de øvrige antibiotika (klindamycin, kloramfenikol og vancomycin) ut ifra EUCAST MIC distribusjon for å se om vår MIC verdi ligger innenfor villtype-populasjonen. Ut ifra disse betraktninger antydte vi at pasienten sannsynligvis kunne ha klinisk |

| | | |
|---------|--|---|
| | | effekt av ciprofloxacin, gentamicin, meropenem og vancomycin, der behandling med vancomycin vil være spesielt anbefalt ved endokarditt. |
| Lab. 15 | <p><i>Bacillus cereus</i></p> <p>Vekst i alle 4 flasker øker sannsynligheten for at det er et reelt funn. Kan ikke utelukke forurensing, men alvorlige infeksjoner kan forekomme ved immunsvekkelse og evt ved injeksjoner av kontaminerte midler eller kontaminert brukerstyr.</p> <p>For dette funnet finnes det ikke klare retningslinjer for kategorisering som følsom eller resistent. Vurdering er derfor gjort skjønsmessig basert på MIC-bestemmelse og litteratur.</p> | Vi kan ikke sikkert skille <i>B. cereus</i> fra andre <i>B. species</i> . Men ved fenotypiske metoder er <i>B. anthracis</i> utelukket. <i>B. cereus</i> er den mest sannsynlige konklusjonen, og det å skille <i>B. cereus</i> fra andre <i>B. non-anthraxis</i> har liten klinisk betydning. |
| Lab. 16 | <p><i>Bacillus cereus</i></p> <p>Funnet er vanligvis å anse som en miljømikrobe som i noen tilfeller må tillegges klinisk vekt særlig når den vokser i prøver fra sterile prøvematerialer kombinert med utsatte pasientgrupper.</p> <p>Det er ikke utviklet brytningspunkter for mikroben slik at lave MIC verdier kan antas å tilsi følsomhet.</p> <p>For nærmere råd om behandling og dosering kan spesialist i infeksjonsmedisin eller medisinsk mikrobiolog konsulteres.</p> <p>Stammen sendes FHI for endelig identifikasjon.</p> | Laboratoriet mottar normalt ingen blodkulturer. Men vi mottar rikelig med sårprøver fra aktuell poulasjon. Dersom dette var et virkelig klinisk funn ville laboratoriet kontaktet Smittevernvakta, FHI og diskutert muligheten for rask PCR avklaring tidlig i forløpet. |
| Lab. 17 | <p>Vekst av <i>Bacillus cereus</i> gruppen</p> <p><i>Bacillus anthracis</i> kan ikke utelukkes. Stammen sendes Folkehelseinstituttet for supplerende undersøkelser.</p> <p>Det finnes ikke etablerte brytningspunkter for resistensbestemmelse av denne bakterien. Resistensbestemmelsen er derfor kun veiledende.</p> <p>Det finnes ikke artsuavhengige brytningspunkt for klindamycin, tetracyclin eller vankomycin.</p> | |
| Lab. 18 | <p><i>Bacillus species</i></p> <p>Oppvekst av <i>Bacillus species</i>, ikke <i>Bacillus anthracis</i>.</p> <p><i>Bacillus</i>-arter kan gi bakteremi og endokarditt hos IV-stoffmisbrukere.</p> <p>Det er ikke etablert brytningspunkter for mikroben, men generelt kan man anta at lav MIC-verdi tilsier følsomhet. Artsuavhengige brytningspunkter er benyttet der dette foreligger. Disse er kun veiledende.</p> | Prøven behandlet på BSL3-lab |
| Lab. 19 | <p><i>Bacillus cereus</i>. Det finnes ikke kliniske brytningspunkter for denne mikroben. Lave MIC-verdier er vanligvis ensbetydende med klinisk følsomhet.</p> | Vekst av <i>B. cereus</i> dominerte på skålene. Det ble utført subkultur med diagnostiske lapper for å se om det fantes vekst som ble skjult under <i>B. cereus</i> , ingen funn ble gjort. I direkte gram var det kun funn av gram-positive staver. Telefonsvar ved positivblodkultur blir gitt rekvirent så fort grampreparat er undersøkt. |
| Lab. 20 | Vekst av <i>Bacillus cereus</i> | <i>Bacillus cereus</i> kriterier: |

| | | |
|---------|--|--|
| | <p><i>Bacillus cereus</i> isolater er assosiert med nosokomiale og oppoturnistiske infeksjoner, spesielt hos immunkompromitterte pasienter, intravenøse narkotikabrukere og pasienter med iboende eller implanterte enheter. De fleste <i>B.cereus</i> isolater produserer batalaktamaser og er resistente mot penicilliner og cephalosporiner.</p> <p>Anbefaler behandling med clindamycin eller ciprofloxacin ev. ta kontakt med laboratoriet angående behandling.</p> | <p>Biosafety level: 2, hemolyse: JA, bevegelighet: JA/NEI, følsom for penicillin: NEI</p> <p><i>Bacillus anthracis</i> kriterier: Biosafety level: 3, hemolyse: NEI, bevegelighet: NEI, følsom for penicillin: JA</p> <p>Avlesning med artsuavhengige brytningspunkt (NordicAST):</p> <p>Penicillin, Cefotaxime og Ciprofloxacin</p> <p>Avlesning med bruk av villtype MIC distribusjon (NordicAST):</p> <p>Clindamycin, Vancomycin, Chloramphenicol</p> |
| Lab. 21 | <p>Bacillus sp.</p> <p>Mulig Bacillus anthracis, men andre basillusarter er også mulig pga urent brukerstyr/ injisert stoff. Sendt til FHI for videre identifikasjon og resistensbestemmelse.</p> <p>Dersom mistanke om B. anthracis anbefales at penicillin og ciprofloxacin inngår i behandlingen i påvente av svar fra FHI., kontakt evt inf. medisiner.</p> | <p>Ut fra disse funnene kan man ikke utelukke B. anthracis. Vi vil ikke bruke Maldi-TOF til identifikasjon siden sporer kan gjøre at leverandør ikke vil åpne maskinen senere for service/ reparasjon.</p> <p>Siden vi ikke har P3 fasiliteter ville vi sendt denne stammen til ref. lab for nærmere identifikasjon og evt res. bestemmelse</p> |
| Lab. 22 | <p>Bacillus spp.</p> <p>Mikroben er non-hemolytisk og ubevegelig. Sanns. Bacillus cereus- art, men B. anthracis kan ikke utelukkes. Kulturen sendes Beredskaps laboratoriet ved FHI for endelig identifikasjon og resistensbestemmelse.</p> | |
| Lab. 23 | <p>Aerob dyrkning: Vekst av <i>Bacillus cereus</i> gruppen. Best forenlig med <i>B. cereus</i>. Ingen vekst av <i>B. anthracis</i>.</p> <p>* Følsomhetskategorisering ble utført etter artsuavhengige brytningspunkt.</p> <p>** Brytningspunkt ikke etablert.</p> <p>Anaerob dyrkning: Ingen vekst av anaerobe bakterier.</p> | <p>Tlf. beskjed til rekvirenten skulle gis snarest etter at blodkultur slår ut som positiv i tilfelle at resultatet fra direkte identifikasjon er valid. Det skulle sjekkes bevegelighet av bakterien direkte fra våtpreparat laget fra blodkultur buljong for å utelukke preliminært <i>B. anthracis</i>. Funn av alle 4 positive blodkultur flasker skulle kommenteres som signifikant funn som krever behandling. Oppmerksomhet rundt produksjon av bredspektrede betalaktamaser og derfor resistens mot alle penicilliner, cefalosporiner og penicillin + inhibitor kombinasjoner. Imipenem eller gentamicin er empirisk første valg for behandling av bakteriemi. Hos iv. rusmisbrukere obs endokarditt. Videre tlf. kontakt med kommune smittevernlege og karlegging av eventuelt utbrudd. Ved isolasjon</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | av samme bakterie fra en annen pasient (også fra rusmisbruker miljø) skulle FHI varsles om mulig utbrudd. |
|--|--|---|

II. Kommentarer til prøve 660

Hensikten med denne utsendelsen var å fokusere på biosikkerhet. Vi ønsket å kartlegge hvordan mistanken om mulig funn av *Bacillus anthracis* håndteres i primærlaboratoriene, gitt aktuell sykehistorie, med vekst av gram positive staver i blodkultur hos en injiserende rusmisbruker. Spørsmållstillingen kan virke noe sær, men situasjonen kan oppstå, og er beskrevet tidligere blant injiserende rusmisbrukere både i Norge og andre land (Anthrax Infection Among Heroin Users in Scotland During 2009–2010: A Case-Control Study by Linkage to a National Drug Treatment Database *Clinical Infectious Diseases*, Volume 55, Issue 5, 1 September 2012, Pages 706–710, <https://doi.org/10.1093/cid/cis511>)

Bacillus anthracis kan brukes som biologisk stridsmiddel, og kategoriseres som et «kategori A» biologisk våpen i USA <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist.asp>.

Etter andre verdenskrig ble bakterien produsert av både USA, Sovjetunionen, Japan og andre land i Vest-Europa (og andre steder?) med tanke på biologisk krigføring. I 1979 var det et uhell ved en biovåpenfabrikk i Sverdlovsk (dagens Jekaterinburg) i Russland. Uhellet førte til luftsmitte med anthrax og (minst) 66 personer døde. I 2001 ble det i USA sendt ut flere «pulverbrev» som inneholdt anthrax sporer. Totalt ble 22 syke og 5 av disse døde etter å ha inhalert sporene. I Ringest for bakteriologi 1/2006 ble det sendt ut et «pulverbrev» for å teste laboratorienes prøvebehandling rundt denne problemstillingen.

Bacillus anthracis er en sporedannende gram-positiv stav. Sporene er svært levedyktig og kan ligge inaktive i jordsmonnet i flere tiår for så å utløse sykdom ved kontakt med mennesker eller dyr. Tilstanden var en av de fremste årsakene til ukontrollert død blant planteetere som storfe, sau, geit, hest og gris før effektiv dyrevaksine og antibiotika ble tilgjengelig mot midten av 1900-tallet. Sykdommen er fortsatt enzootisk i de fleste afrikanske og asiatiske land, foruten i flere områder i østlige Europa, Australia og Amerika. Utbrudd blant dyr kan være forårsaket av at gamle dyregraver med miltbrannkadavre blir blottlagt slik at beitende dyr blir eksponert for sporer. Smittede dyr vil normalt dø raskt, og i de fleste tilfeller kan man se post mortem typiske blødninger fra naturlige åpninger.

Mennesker smittes hovedsakelig gjennom direkte kontakt med kontaminert bein, hud, dyrehår/ull eller dyreskrotter/kjøtt. Inntak av kjøtt fra dyr som har hatt miltbrann kan gi alimentær miltbrann. Human sykdom kan være kutan, gastrointestinal (eller orofaryngeal), pulmonal eller injeksjonsmiltbrann. Alle sykdomsbildene reflekterer smittestoffets inngangsport. Hudmiltbrann gir oftest lokale symptomer, men kan utvikle seg til alvorlig sykdom der disseminering skjer. De andre formene gir få symptomer i inkubasjonstiden. Deretter følger et raskt forløpende stadium med generelle influensalignende symptomer som hurtig utvikles til septikemi, toksemi, koagulasjonsforstyrrelser, sjokk, multiorgansvikt og hemoragisk meningitt. Ved manifest sykdom er dødeligheten høy. Behandling er intravenøs antibiotika og human anthrax immunoglobulin (Anthraxil) som i dyreforsøk har

vist seg å kunne redusere mortaliteten ved systemisk miltbrann. Indikasjon for bruk og utlevering av Anthrasil avtales med beredskapsvaktende lege ved FHI.

Ved eksponering for anthrax er antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin eller doksisyklin, evt. Anthrasil ved sterk mistanke om reell eksponering. Den profylaktiske behandlingen med antibiotika skal normalt pågå i 60 dager (selv om denne behandlingens lengde ikke er basert på noe god dokumentasjon), og kan seponeres dersom det senere viser seg at pasienten ikke var eksponert for miltbrannbakterien. Vaksinerings før eller like etter eksponering reduserer behovet for antibakteriell posteksponerings profylakse til 28 dager.

Miltbrann er i smittevernloven definert som en allmennfarlig smittsom sykdom. Den er meldingspliktig til MSIS, gruppe A-sykdom. Kriterier for melding er et klinisk forenlig tilfelle med epidemiologisk tilknytning **eller** laboratoriepåvisning av *B. anthracis* i klinisk prøvemateriale ved:

- isolering *eller*
- nukleinsyreundersøkelse

Kliniske kriterier for hudmiltbrann er minst én av følgende symptomer: papulær eller vesikulær lesjon, svart "eschar" med omgivende ødem. Gastrointestinal miltbrann: feber og minst én av følgende symptomer: kraftige magesmerter, diaré. Lungemiltbrann: feber og minst én av følgende symptomer: akutt respiratorisk stress, radiologiske tegn på utvidet mediastinum. Meningeal miltbrann: feber og minst én av følgende symptomer: kramper, bevisstløshet, meningisme. Symptomer og tegn på sepsis.

Med epidemiologisk tilknytning menes overføring fra dyr til mennesker, eksponering for en felles kilde eller eksponering for forurenset mat eller vann.

Lege, sykepleier, jordmor eller helsesykepleier som mistenker eller påviser et tilfelle med miltbrann, skal umiddelbart varsle kommuneoverlegen, som skal varsle videre til fylkesmannen og Folkehelseinstituttet. Dersom kommuneoverlegen ikke nås, varsles Folkehelseinstituttets døgnåpne Smittevern vakt direkte (tlf. 21076348).

Så til selve prøven!

Stammen vi sendte ut var en *Bacillus cereus*, som hos oss var non-hemolytisk og ubevegelig. Hensikten var å teste om disse fenotypiske egenskapene ga mistanke om at *B. anthracis* **ikke sikkert** kunne utelukkes. Vårt hovedbudskap er: ved klinisk og mikrobiologisk mistanke om *B. anthracis* skal ikke arbeid utføres utenfor sikkerhetskabinett og stammen bør sendes videre til beredskapslaboratoriet ved FHI for nærmere karakterisering. Vi har referansefunksjonen for dette agenset. For å skille *B. anthracis* fra andre *Bacillus* spp. bruker vi fenotypiske karakteristika, mens endelig karakterisering baserer seg på molekylærbiologisk påvisning av kromosomal målsekvens (*dhp61*) og virulensplasmider (PXO1 og PXO2). Vi har gått helt bort fra hurtigtester, men bruker FilmArray til å kjøre høypatogen/bioterror panelet ved behov for hurtig deteksjon og ved «utfordrende» matrikser slik som jord og pulverprøver.

Ikke alle laboratoriene utførte fenotypisk identifikasjon (noen sender prøven til annet laboratorium ved klinisk mistanke), men der det ble utført testing var det en **betydelig variasjon** i testenes resultat, se Tabell 660.2 for oppsummering (kun de som har testet er tatt med i denne oversikten).

Tabell 660.2: Hemolyse og bevegelighet

| Alternativ | | Antall lab. |
|------------|-----------------|--------------|
| 1 | Ikke hemolytisk | 11 |
| 2 | Hemolytisk | 3+2(usikre) |
| 3 | Bevegelig | 6+1 (usikre) |
| 4 | Ikke bevegelig | 5 |

Den store variasjonen i angivelse av disse fenotypiske karakteristika viser at disse testene ikke er enhetlige og enkle å tolke. Bevegelighet kan være vanskelig å avgjøre og denne egenskapen er ikke alltid lett å påvise, eventuelt kan den også gå tapt etter flere subkultiveringer. Man bør vurdere «ubevegelighet» med en porsjon skepsis, mens påvisning av «bevegelighet» er sikrere. På denne prøven ble det nesten en 50/50 fordeling på bevegelighetsangivelsen.

Hemolyse bør være enklere å avgjøre (skal vurderes **etter 24 h**), men også her var det flere som anga bakterien for å være hemolytisk (5/17). Kun noen få laboratorier testet penicillinresistens (ikke tatt med i oversikten). *B. anthracis* er i utgangspunktet penicillin sensitiv, men ingen sannhet er absolutt. Fra både USA og India er det kommet meldinger om penicillin resistente stammer; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62103-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62103-4). Ved et utbrudd på storfe i Sverige, så man at stammen muterte og ble resistent mot penicillin etter introduksjon av forbyggende antibiotikabehandling.

Basert på fenotypiske analyser og mikroskopi ble følgende diagnoser stilt (Tabell 660.3):

Tabell 660.3: Diagnoser fra de ulike laboratoriene

| Alternativ | Diagnose | Antall lab. |
|------------|---|-------------|
| 1 | <i>Bacillus</i> sp. | 9 |
| 2 | <i>Bacillus</i> sp., <i>B. anthracis</i> kan ikke utelukkes>videresendt FHI | 10 |
| 3 | <i>Bacillus</i> sp. non anthracis | 3 |
| 4 | Gram+ staver/ <i>B. anthracis</i> kan ikke utelukkes>videresendes ref. lab | 1 |

Også her en betydelig variasjon i hva de respektive laboratoriene ville gjort. Nesten halvparten ville sendt stammen til referanselaboratorium for endelig identifikasjon, og det synes vi er fint. Vi har etablert en god diagnostikk hos oss for *B. anthracis*, og deltar i årlige SLPer for å teste vår deteksjon og beredskapsevne. Vi har også implementert resistanstesting basert på mikrobuljongfortynningsmetoden.

Et av laboratoriene fant en *Enterococcus faecium* med Van B gen påvist. Det har vi ikke sendt ut så der må det ha dukket opp en kontaminant på veien.

Mange har også kjørt stammen på MALDI-TOF. Her er et varsko fra oss; inaktiveringsrutiner for MALDI-TOF inaktiverer ikke sporer!

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669126/>

Man må derfor ikke utføre denne metoden ved mistanke om *B. anthracis*. Det er heller ikke mulig å skille *B. anthracis* fra andre andre agens i *B. cereus* gruppen ved massepektrometri. Motsatt vei, så kan *B. cereus*, eller andre medlemmer av gruppen, også gi resultatet «påvist *B. anthracis*» ved analyse. Det er altså essensielt å være sikker på at det ikke er miltbrann som har gjort pasienten syk før man kjører denne metodikken.

Vi har også vurdert biotrygghetsrutiner og bruk av sikkerhetskabinett i denne besvarelsene. 18/23 svarte ja på om isolatet kan tilhøre smitterisikogruppe 3. Disse har brukt sikkerhetskabinett inntil hemolyse- og bevegelighetsresultatene forelå eller alternativt videresendt stammen til ref. lab. 3/23 har ikke svart og 2/23 har svart nei. Det er veldig fint at så mange har vurdert biotrygghet og har jobbet i kabinett/BSL3 lab fram til man har ansett det som forsvarlig å ta prøven videre. Vi kan jo ikke sende ut ringtest med høypatogene agens, så dette er det nærmeste vi kommer å teste biosikkerhet på.

Vi håper laboratoriene også har gode rutiner for å sende høypatogene stammer videre til analyse hos oss. Vi planlegger nytt transportkurs til høsten, så de som ikke har det på plass er hjertelig velkomne til oss da! Kursdato og informasjon om påmelding legges ut på MikInfo.

PRØVE 661

I. Resultater

| TABELL 661.1 PRØVE 661: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON | | | | |
|---|--|--|-------------|---|
| PASIENT | 5 år gammel jente | INNELIGGENDE | POLIKLINISK | X |
| MATERIALE | Nasopharynx | ØNSKET UNDERSØKELSE | Bakt. us | |
| KLINIKK | Febril. | | | |
| MIKROBER | <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> | | | |
| LAB. NR. | LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER | KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN | | |
| Lab. 1 | Funn1: <i>Streptococcus pneumoniae</i> (med nedsatt følsomhet for penicillin) Funn2: <i>Haemophilus influenzae</i> Funn3: <i>Moraxella catarrhalis</i> Kommentar: Både <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> og <i>M. catarrhalis</i> kan kolonisere øvre luftveier hos friske barn. Mikrobene har også patogen potensiale og kan være årsak til f.eks. otitis media, sinusitis eller NLI. Dyrkningsfunnet skal derfor alltid tolkes i klinisk sammenheng. Resistensbestemmelsen er utført. Vennligst kontakt laboratoriet for resultatet dersom antibiotikabehandling er indisert. | | | |
| Lab. 2 | Funn 1: <i>Strep. pneumoniae</i> , rik vekst. Tilhører normalflora. Usikker klinisk betydning. Funn 2: <i>Haemophilus influenzae</i> , rik vekst. Tilhører normalflora. Usikker klinisk betydning. | | | |
| Lab. 3 | A: Moderat vekst av <i>Haemophilus influenzae</i> . Funnet kan representere kolonisering uten etiologisk betydning. Resultatet av isolatets følsomhet for ampicillin kan overføres til amoxicillin. B: Rik vekst av Pneumokokker. Funnet kan representere kolonisering uten etiologisk betydning. Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre betalaktam-antibiotika enn de som er angitt i svaret. SIR- kategorisering er doseavhengig. Ved MIC 0,125-0,5 mg/L bør benzylpenicillin doseres 1,2 g x 4, ved MIC 1 mg/L 2,4 g x 4 eller 1,2 g x 6 og ved MIC 2 mg/L bør doseringen være 2,4 g x 6. Erytromycin er grupperepresentant for makrolider. | Preparater i rødt gis ikke ut til rekvirent. | | |
| Lab. 4 | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , rikelig vekst. Bakterien har nedsatt følsomhet for penicillin, peroral behandling med penicillin er ikke anbefalt. Stammen er følsom for makrolider og klindamycin. <i>Haemophilus influenzae</i> , rikelig vekst <i>Moraxella catarrhalis</i> , sparsom vekst, usikker klinisk betydning. | | | |

| | | |
|--------|---|--|
| | <p><i>Alle mikrobene er vanlige kolonisatorer hos barn i barnehagealder. Funnet har usikker klinisk betydning og må ses i lys av klinikken.</i></p> | |
| Lab. 5 | <p>Rikelig vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i> Stammen har nedsatt følsomhet for penicillin. Ved MIC for benzylpenicillin 0,125-0,50 mg/L bør dosering være 1,2 x 4. Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre cephalosporiner., karbapenemer og/eller penicilliner enn de som angis i svaret. Resultatet for ampicillin gjelder også amoxicillin. Resultatet for erytromycin gjelder alle makrolider. Stammen sendes for nærmere undersøkelse til Folkehelseinstituttet. Endelig svar kommer siden.</p> <p>Moderat vekst av <i>Haemophilus influenzae</i> Usikker klinisk betydning. <i>Haemophilus</i> er som regel intermediært følsom eller resistent for makrolider.</p> <p>Moderat vekst av <i>Moraxella catarrhalis</i> Usikker klinisk betydning. <i>Moraxella catarrhalis</i> produserer vanligvis betalaktamase. Resultatet for ampicillin gjelder også amoxicillin. Resultatet for erytromycin gjelder alle makrolider.</p> | <p>På grunn av lite kliniske opplysninger, at pasienten er et barn og ingen mulighet for å kontrollere med rekvirent, rapporteres funn B og C med kommentar «Usikker klinisk betydning». Ellers vil mengden, som ikke er dominerende i denne prøven, ikke blitt rapportert med id eller resistens, men som «Moderat vekst av vanlig nese flora» Vitek settes vanligvis ikke opp ved disse funnene, men noen ganger hvis det er tvil eller som i dette tilfelle ekstra dag med isolering, for å eventuelt spare noe tid. Ciprofloksacin og tetracyklin rapporteres ikke til barn.</p> |
| Lab. 6 | <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokokker), rik vekst, renkultur. Tilhører også normalflora i nasofarynks hos barn. Funnet må derfor vurderes opp mot klinikk. Nedsatt følsomhet for penicilliner. Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre cefalosporiner og /eller penicilliner enn de som angis i svaret.</p> | <p>Vi mottar sjelden nasofarynksprøver fra barn til bakteriologisk dyrkning. Ikke anbefalt av pediaterne.</p> |
| Lab. 7 | <p>Rikelig vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i>, nedsatt penicillinfølsomhet Moderat vekst av <i>Haemophilus influenzae</i> Moderat vekst av <i>Moraxella catharralis</i></p> <p>Mindre barn under skolealder er hyppig kolonisert med potensielt luftveispatogene bakterier. Funn i luftveisprøver av <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i> og <i>M. catarrhalis</i> skal derfor alltid vurderes opp mot relevant klinikk. Pneumokokkstamme med nedsatt penicillinfølsomhet (PIP = penicillin intermediærfølsom pneumokokk). Slike stammer vil være resistente mot penicillin V og ved meningitt også mot penicillin G. Brytningspunkter for øvrige infeksjoner: SIR-kategorisering er doseavhengig. Ved MIC for bensylpenicillin 0.12-0.5 mg/L bør bensylpenicillin doseres 1.2 g x 4, ved MIC 1 mg/L doseres 2.4 g x 4 eller 1.2 g x 6 og ved MIC 2 mg/L bør doseringen være 2.4 g x 6.</p> | |

| | | |
|---------|---|--|
| | <p>Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre cefalosporiner og/eller penicilliner enn de som angis i svaret</p> <p>Kontakt laboratoriet for supplerende resistensbestemmelse dersom det er klinisk indikasjon for behandling med andre antibiotika enn de som inngår i rapporten.</p> | |
| Lab. 8 | <p>Rikelig vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p>Rikelig vekst av <i>Haemophilus influenzae</i>.</p> <p>Vekst av <i>Moraxella catarrhalis</i>.</p> <p>Bakteriologiske prøver fra øvre luftveier har ikke diagnostisk nytteverdi ved nedre luftveisinfeksjoner hos barn. Utfyllende kliniske opplysninger er nødvendige for å vurdere prøven.</p> | <p>Vi ville ikke svart ut resistensbestemmelsene på denne prøven.</p> |
| Lab. 9 | <p>Dyrkning nasopharynx:</p> <p>Haemophilus influenzae, moderat vekst</p> <p>(Moraxella catarrhalis, moderat vekst)</p> <p>Streptococcus pneumoniae, redusert følsomhet for penicillin, rikelig vekst</p> <p>Kan være koloniseringsflora uten patogen betydning.</p> <p>Friske barn er hyppig kolonisert med potensielt luftveispatogene mikrober som pneumokokker, Haemophilus og Moraxella. Slike funn er derfor ikke alene indikasjon for antibiotikabehandling. Se antibiotikaiaallmennpraksis.no for vurdering av klinisk indikasjon.</p> <p>Fritekst: Ved luftveisinfeksjoner med pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicilliner må doseringen av benzylpenicillin tilpasses MIC-verdien (og eventuelt kroppsvekt): MIC = 0,125 - 0,5 mg/L: Dosering 2 mill IE x 4 iv</p> | <p>Moraxella catarrhalis svares etter vår prosedyre ikke ut til kliniker fordi den ikke dominerer eller er i renkultur.</p> <p>Resistenspanel: Vi svarer kun ut perorale midler unntatt ciprofloxacin, på polikliniske prøver.</p> |
| Lab. 10 | <p>Massiv vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i> stamme A</p> <p>Rik vekst av <i>Moraxella catarrhalis</i> stamme B</p> <p>Usikker patogen betydning.</p> <p>Begge stammer kan være normalflora.</p> | <p>Tetracyclin gis ikke ut til barn</p> <p>Vi gir ut begge funn med resistensbestemmelse, men legger på kommentar om at det er klinisk usikkert. Her har vi ikke andre kliniske opplysninger enn feber. Det kommer ikke frem om det er mistanke om infeksjon i øvre eller nedre luftveier etc.</p> |
| Lab. 11 | <p>A: <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre penicilliner, cefalosporiner og/eller karbapenemer enn de som angis i svaret. Stammen kan ikke behandles med benzylpenicillin ved meningitt.</p> <p>OBS! Behandling ved førsteklassifikasjon er doseavhengig, kontakt med infeksjonsmedisiner anbefales.</p> <p>B: <i>Haemophilus influenzae</i></p> | |
| Lab. 12 | <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>, rikeleg vekst. Isolatet har nedsatt penicillin følsomhet.</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>, sparsomt vekst.</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i>, sparsomt vekst.</p> | |

| | | |
|---------|---|---|
| Lab. 13 | <p>Stamme A: Rikelig vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Stamme B: Rikelig vekst av <i>Haemophilus influenzae</i> Usikker klinisk betydning. Begge stammer kan være normalflora.</p> | <p>Her gir vi ut begge funn med resistensbestemmelse, selv om klinisk betydning er usikker. Vi får kun oppgitt feber som klinisk opplysning, og ikke om man evt mistenker nedre luftveisinfeksjon etc.</p> |
| Lab. 14 | <p>Rik vekst av: A: Pneumokokker Rik vekst av: B: <i>Haemophilus influenzae</i></p> <p>Funnet kan representere normalflorabakterier, har lav diagnostisk prediktiv verdi og må sees i sammenheng med klinisk sykdomsbilde.</p> | <p>Her har de som har utarbeidet Ringtest-oppgaven ønsket å kartlegge hvordan de ulike laboratoriene svarer ut aktuelle funn inkludert resistensbestemmelsen i henhold til AFA's nye anbefalinger om kommentering og selektiv utsvaring av resistensbestemmelser ved luftveisprøver fra primærhelsetjenesten. Avdeling for mikrobiologi og smittevern ved UNN Tromsø er ikke kommet igang med selektiv utsvaring av resistensbestemmelse av anbefalte type prøver ihht AFA. Vi ville helt klart ha kommentert funnet i lys av pasientens alder (barn) og at bakteriefunnene kan representere normalflora. Antibiotika der kategoriene S-I-R er angitt i rødt, ville blitt svart ut.</p> |
| Lab. 15 | <p><i>Haemophilus influenzae</i> (rikelig vekst) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin intermediær) (rikelig vekst) Pneumokokker/<i>H. influenzae</i> er vanlig forekommende hos friske barn. Antibiotikabehandling er vanligvis kun aktuelt ved overbevisende bakteriell infeksjon. For <i>H. influenzae</i>: Amoksicillin-sensitivitet forutsetter høy dose. Vurder alternativt middel ved alvorlig infeksjon. Pneumokokk stammer intermediært følsom for Penicillin G er resistente for Pencillin V.</p> | |
| Lab. 16 | <p>A: <i>Haemophilus influenzae</i>, rikelig vekst. Stammen danner ikke penicillinase. B: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, rikelig vekst. Stammen har nedsatt følsomhet for penicillin. Pneumokokker, <i>Haemophilus influenzae</i> og/eller <i>Moraxella catarrhalis</i> koloniserer ofte neselinnen hos barn. Funn i nese må derfor tolkes med forsiktighet. Kontakt laboratoriet for supplerende resistensbestemmelse dersom det er klinisk indikasjon for behandling med andre antibiotika enn de som inngår i rapporten. Se nasjonale antibiotikaretningslinjer for vurdering av behandlingsindikasjon og valg av antibiotika.</p> | <p>Det er utført resistensanalyse på begge funn. Følgende antibiotika oppgis primært i henhold til nye AFA rutiner: <i>H. influenzae</i>: Amoksicillin, trim sulfa. Øvrige skjules. Pneumokokk: Fenoxymetylpenicillin. Sekundærmidler åpnes for rekvirert siden det er nedsatt følsomhet for penicillin: amoxicillin, trim sulfa, erytromycin, klindamycin.</p> |

| | | |
|---------|--|--|
| | | Tetracyklin holdes skjult (obs barn). |
| Lab. 17 | <p>Rik vekst av Streptococcus pneumoniae Kan ha utsagnsverdi ved klinisk sikker pneumoni. Dårlig prediktiv verdi ved andre kliniske problemstillinger</p> <p>Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre penicilliner, cefalosporiner og/eller karbapenemer enn de som angis i svaret.</p> <p>I tillegg rik vekst av vanlig flora.</p> <p>Små barn er ofte kolonisert med S.pneumoniae, M.catarrhalis eller H.influenzae i øvre luftveier. Funn av disse mikrobenes har lav prediktiv verdi i de fleste sammenhenger.</p> | |
| Lab. 18 | <p>Rik vekst : Streptococcus pneumoniae Isolatet har redusert følsomhet for penicillin. Penicillin G(benzylpenicillin) kan likevel benyttes ved andre diagnoser enn meningitt, forutsatt dosering 1.2 g(2 millioner IE) x4 i.v.</p> <p>Rik vekst : Moraxella catarrhalis Rik vekst : Haemophilus influenzae</p> <p>Usikker klinisk betydning. Pneumokokker, H.influenzae og Moraxella catarrhalis koloniserer ofte neselimhinnen hos barn.</p> | Vi ville ikke nødvendigvis satt opp res på alle disse funnene på en rutineprøve uten bedre kliniske opplysninger. Ringtesteffekt? |
| Lab. 19 | <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>. Tilhører normalflora hos barn. Klinisk betydning usikker. Mikroben har nedsatt følsomhet for penicillin.</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>. Tilhører normalflora hos barn. Klinisk betydning usikker.</p> | EUCAST kliniske brytningspunkter er brukt for vurdering av resistensbestemmelsen. Oksacillin hadde sone på 8-10mm, og derfor rapporteres ampicillin, amoxicillin, piperacillin+tazobactam, cefotaxim og ceftriaxon som sensitive. |
| Lab. 20 | <p>Stamme A: Rikelig vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Stammen har nedsatt følsomhet for Penicillin.</p> <p>I tillegg: Stamme B: Sparsom vekst av <i>Haemophilus influenzae</i>. Stamme C: Sparsom vekst av <i>Moraxella catarrhalis</i>.</p> <p>Vurdering av klinisk betydning for stamme B og C bør gjøres på bakgrunn av sykdomsforløp. Soppdyrking: Ingen vekst.</p> <p>Kommentar: Kliniske opplysninger mangler!</p> | <p>3 dager totalt før svarutgivelse pga. renspredding av to av stammene.</p> <p>Kommentaren "kliniske opplysninger mangler" legges ved dersom det ikke er tilstrekkelig informasjon til å vurdere betydning av funn i en prøve.</p> <p>Ved telefonisk kontakt mellom Mikrobiolog og rekvirerende lege ville det blitt anbefalt behandling med Amoxicillin, og ved behandlingssvikt bytte til Amox.-clavulansyre.</p> |
| Lab. 21 | <p>S. pneumoniae, rikelig vekst. H. influenzae, moderat vekst.</p> | Resistensbestemmelse: |

| | | |
|---------|---|---|
| | Pneumokokker/H.influenzae er vanlig forekommende hos friske barn. Bakteriologisk prøve fra øvre luftveier er derfor villedende mtp nedre luftveisinfeksjoner hos barn og funnet må derfor tolkes med forsiktighet. Antibiotikabehandling er vanligvis kun aktuelt ved overbevisende bakteriell infeksjon. | S. pneumoniae: Ville gitt ut amoxicillin, trim- sulfa, erytromycin og klindamycin H. influenzae: Ville gitt ut amoxicillin og trim- sulfa. |
| Lab. 22 | Streptococcus pneumoniae Rik vekst (stamme med nedsatt følsomhet for penicillin). Haemophilus influenzae Moderat vekst Usikker klinisk betydning. Begge mikrobenene koloniserer ofte neselimplinnen hos barn. Ta kontakt med laboratoriet om resistensbestemmelse ønskes. | Som rutine gjøres resistensbestemmelse, men mange prøver svares ut bare med kommentar om mulig betydning av funn (ofte uten res). I luftveisesongen skjeler vi ofte til ev. funn av luftveivirus i annen prøve tatt samtidig. |
| Lab. 23 | Aerob dyrkning: Vekst av <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Stammen har nedsatt følsomhet for penicillin. | Det skulle sjekkes om en nasopharynx prøve er sendt til virus PCR luftveisagens og om noen av resultatene er kommet ut som positive. |

II. Kommentarer til prøve 661

Denne utsendelsen var en gjentakelse av prøve 630 fra 2017. Prøve 630 ble sendt ut i forkant av strategimøte nr 31 i 2017 (Selektiv resistensrapportering ved urin- og ØNH/luftveisinfeksjoner i primærhelsetjenesten), og ble brukt til å se på hvordan laboratoriene håndterte funn av blandingskultur tilhørende normalflora i luftveisprøver, med sparsomme kliniske opplysninger. Med å sende prøven ut påny ønsket vi å se om praksis for håndtering og rapportering er endret etter strategimøtet.

Prøven inneholdt en blanding av *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis*. Denne gangen ble pneumokokkene isolert av alle 23 laboratorier (mot 22 i prøve 630), *H. influenzae* av 20 (mot 18 i prøve 630), og *M. catarrhalis* av 11 (mot 9 i prøve 630). Som for prøve 630 bruker de fleste laboratorier Maldi-TOF for identifikasjon av *H. influenzae* og *M. catarrhalis*, mens optochin fremdeles er hovedmetode for identifikasjon av pneumokokker. Den diagnostiske usikkerheten ved prøvefunnet ble påpekt av 19 laboratorier (mot 15 i prøve 630).

Tabell 661.2. Funn, og oppsummering av kommentarer til prøven.

| Laboratorium | Funn | | | Kommentarer til rekvirent | | Kommentar til arbeidsgruppen |
|--------------|----------------------|----------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | A | B | C | Klinisk usikker betydning | Selektiv resistensbestemmelse | Om resistensbestemmelse |
| 1 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | Ja | |
| 2 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | |
| 3 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | Ja |
| 4 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | |
| 5 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | Ja |
| 6 | <i>S. pneumoniae</i> | | | Ja | | |
| 7 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | Ja | |
| 8 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | Ja |
| 9 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | | | Ja |
| 10 | <i>S. pneumoniae</i> | | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | Ja |
| 11 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | | | |
| 12 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | | | |
| 13 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | Ja |
| 14 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | Ja |
| 15 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | |
| 16 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | Ja |
| 17 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | |
| 18 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | Ja |
| 19 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | |
| 20 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | <i>M. catharrhalis</i> | Ja | | |
| 21 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | Ja |
| 22 | <i>S. pneumoniae</i> | <i>H. influenzae</i> | | Ja | | Ja |
| 23 | <i>S. pneumoniae</i> | | | | | |

Resistensbestemmelse, resistenspaneler og besvarelser

Pneumokokken som ble sendt ut denne gangen har nedsatt følsomhet for penicillin. Med unntak av ett laboratorium ble dette funnet av alle som utførte resistensbestemmelse.

De fleste laboratorier oppgir resultater fra resistensbestemmelse. Midlene det testes mot varierer. Som ved utsendelsen av prøve 630 i 2017 var det også denne gangen to laboratorier som kommenterte at antibiotikabehandling vanligvis kun er aktuelt ved overbevisende bakteriell infeksjon. Ved denne utsendelsen var det imidlertid 11 laboratorier som hadde kommentarer til arbeidsgruppen om praksis for rapportering av resistensbestemmelse. Ett laboratorium har kommentert til rekvirent at resistensbestemmelse er utført og tilgjengelig på forespørsel, mens ett laboratorium har kommentert til rekvirent at supplerende resistensbestemmelse er tilgjengelig på forespørsel.

Elleve laboratorier kommenterte til arbeidsgruppen hvordan besvarelse av resistensbestemmelse ville blitt begrenset. Noen av kommentarene er listet her:

- *For S.pneumoniae ville vi gitt ut erytromycin, klindamycin, penicillin G, og trim-sulfa. For H.influenzae ville vi gitt ut trim-sulfa og ampicillin*
- *Vi ville rapportert resistens for dominerende mikrobe, men ikke for H. influenzae og M. catarrhalis*
- *Vi ville ikke svart ut resistensbestemmelsen for denne prøven*
- *Vi svarer kun ut perorale midler unntatt ciprofloxacin, på polikliniske prøver*
- *Vi gir ut begge funn med resistensbestemmelse, men med kommentar om at det er klinisk usikkert funn.*
- *Som rutine vil (jf nye AFA-retningslinjer) fenoksymetylpenicillin utgis for pneumokokker, men pga nedsatt følsomhet for penicillin gis også amoxi, trim-sulfa, erythromycin og klindamycin. For H.influenzae gir vi ut amoxicillin og trim-sulfa.*
- *Vi ville ikke satt opp resistensbestemmelse på alle funnene i en rutineprøve. Ringtesteffekt?*
- *Som rutine gjøres resistensbestemmelse. Mange prøver svares ut uten res*

Tabell 661.3. Resistensbestemmelse

| Laboratorium | <i>S. pneumoniae</i> | | | | | | Laboratorium | <i>H. influenzae</i> | | | | | Laboratorium | <i>M. catharrhalis</i> | | | | |
|--------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|----------------------|-------------|------------|-------------|---------------|--------------|------------------------|-------------|------------|-------------|---------------|
| | Penicillin | Amoxicillin | Erytromycin | Clindamycin | Tetracyclin | Trim-Sulfa | | Trim-Sulfa | Amoxicillin | Amoxi-klav | Tetracyclin | Ciprofloxacin | | Trim-Sulfa | Erytromycin | Amoxi-klav | Tetracyclin | Ciprofloxacin |
| 1 | | | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | |
| 2 | I | | S | | | S | 2 | S | | | S | S | 2 | | | | | |
| 3 | I | | S | S | | S | 3 | S | | S | S | S | 3 | | | | | |
| 4 | I | | S | S | | S | 4 | S | S | | S | | 4 | | | | | |
| 5 | I | | S | S | | S | 5 | S | S | S | | | 5 | S | S | S | | |
| 6 | I | | S | S | S | S | 6 | | | | | | 6 | | | | | |
| 7 | I | S | | | | S | 7 | S | S | | | | 7 | S | S | | | |
| 8 | I | | S | S | | | 8 | S | S | S | S | | 8 | I | S | | S | S |
| 9 | | | | | | | 9 | | | | | | 9 | | | | | |
| 10 | I | | S | S | S | S | 10 | | | | | | 10 | S | I | | S | S |
| 11 | I | | S | S | S | S | 11 | S | S | | S | S | 11 | | | | | |
| 12 | I | | S | S | S | S | 12 | S | S | | S | S | 12 | | | | | |
| 13 | I | | S | S | | S | 13 | S | | S | | | 13 | | | | | |
| 14 | S | | S | S | S | S | 14 | S | | | S | S | 14 | | | | | |
| 15 | I | S | | | S | S | 15 | S | S | | S | S | 15 | | | | | |
| 16 | I | S | S | S | S | S | 16 | S | S | | S | S | 16 | | | | | |
| 17 | I | | S | S | S | S | 17 | | | | | | 17 | | | | | |
| 18 | I | | S | S | S | S | 18 | S | | | S | | 18 | S | S | | S | S |
| 19 | I | S | S | S | | S | 19 | S | | | S | S | 19 | | | | | |
| 20 | I | S | S | S | S | S | 20 | S | | | S | S | 20 | | | | | |
| 21 | I | S | S | S | S | S | 21 | S | S | | S | S | 21 | | | | | |
| 22 | I | S | | | | | 22 | | | | | | 22 | | | | | |
| 23 | I | | S | S | S | S | 23 | | | | | | 23 | | | | | |

| | |
|--|---------------------|
| | Førstehåndsmidler |
| | Andrehåndsmidler |
| | Reservemidler |
| | Feil kategorisering |
| | Mikrobe ikke funnet |

De fleste laboratorier har utført resistensbestemmelse mot første- og andrehåndsmidler. For *H. influenzae* og *M. catarrhalis* er det flere laboratorier som også har testet mot reservemiddelet ciprofloxacin, mens flere ikke har testet for amoxicillin-klavulanat. Det er stor variasjon i hvilke midler som testes, og/eller rapporteres i ringtetrappporten.

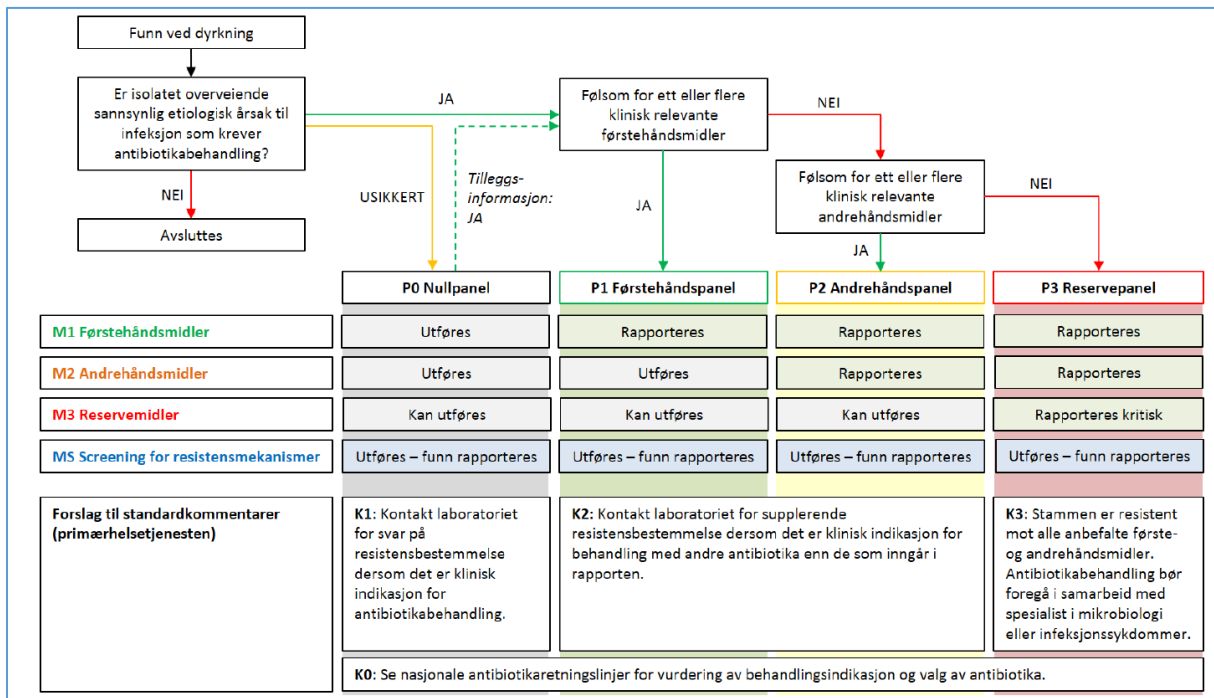
AFAs anbefalinger for selektiv resistensbestemmelse

I rapporten fra strategimøtet om selektiv resistensbestemmelse (2017) anbefales det at « (...) resistensbestemmelse som hovedregel skal utføres og rapporteres når det ut fra kliniske opplysninger og mikrobiologiske funn vurderes som overveiende sannsynlig at det aktuelle isolatet er etiologisk årsak til infeksjon som krever antibiotikabehandling.

Dersom resistensbestemmelse utføres ved funn av usikker klinisk betydning, bør resistensbestemmelse som hovedregel ikke rapporteres primært.»

I denne utsendelsen var de kliniske opplysningene sparsomme. Det var 19 laboratorier som kommenterte at funnet har usikker klinisk betydning. Så godt som alle har utført resistensbestemmelse, men flere har kommentert til arbeidsgruppen, eller til rekvirent, at resultatene ikke svares ut. Men det er ingen ensartet praksis, og stort sprik i hvordan denne vurderingen gjøres på laboratoriene. Funnet i denne prøven kan være årsak til infeksjon som krever antibiotikabehandling, men det er usikkert. I strategirapporten anbefales det i dette tilfellet å utføre resistensbestemmelse for første- og andrehåndsmidler, men å kun besvare til rekvirent etter forespørsel. Se figur 661.3.

Figur 661.1. Algoritme for utførelse og rapportering av resistensbestemmelse. Fra AFAs anbefalte resistenspaneler, versjon 4.0.



Som en ekstra finurlighet i denne prøven var pneumokokken intermediært følsom for penicillin. I dette tilfellet bør nedsatt følsomhet for penicillin rapporteres primært (resultat av screening for resistensmekanismer). Dersom funnet vurderes som sannsynlig årsak til infeksjon som krever behandling, ville det i dette tilfellet være riktig å rapportere SIR-kategorisering for både første- og andrehåndsmidler.

Figur 661.3. AFAs anbefalte resistenspaneler for primærhelsetjenesten, ØNH og luftveier. Fra AFAs anbefalte resistenspaneler, versjon 4.0.

| Midler og resistensmekanismer | Pneumokokker | Beta-hemolytiske streptokokker | Haemophilus influenzae | Moraxella catarrhalis |
|--|----------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Fenoksymetylpenicillin | M1 | M1 | - | - |
| Amoksisillin | M2 | - ^x | M1 | - |
| Amoksisillin-klavulansyre ^G | - ^x | - ^x | M2 | M2 |
| Trimetoprim-sulfametoksazol ^G | M2 | M2 | M1 | M1 |
| Ciprofloxacin ^G | - | - | M3 | M3 |
| Erytromycin ^G | M2 | M2 | - | M1 |
| Azitromycin | - ^x | - ^x | M3 | - ^x |
| Klindamycin ^G | M2 | M2 | - | - |
| Doksisyklin ^{F,G,K} | M2 | M2 | M2 | M2 |
| Linezolid ^{F,G,S} | M3 | M3 | - | - |
| Parenterale midler ^P | M3 | M3 | M3 | M3 |
| PRP (penicillinresistente pneumokokker) | MS | - | - | - |

^F Barn: Særlige forsiktighetsregler gjelder. Vurder om middelet er klinisk relevant før eventuell rapportering
^G Ved opplysninger om graviditet eller amming: Vurder klinisk relevans og behov for rapportering av flere midler
^K Vurder rapportering som førstehåndsmiddel ved opplysninger om KOLS
^P Vurder rapportering av relevante parenterale midler ved resistens mot alle klinisk relevante perorale midler
^S Spesiell indikasjon
^x Rapportering anbefales ikke, selv om middelet kan kategoriseres som virksomt i henhold til tolkningskriteriene i brytningspunkttabellen

På strategimøtet 2017 var det en del diskusjon om hvor tilbakeholden man skal være med å utføre dyrkning av luftveisprøver når det er usikkert indikasjon for prøvetaking. I strategirapporten henvises det til retningslinjer og veiledere, og det skrives følgende om indikasjon for dyrkning:

«I henhold til Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten kan dyrkning av nasofarynsprøve være indisert ved behandlingssvikt eller residiv av akutt mellomørebetennelse hos barn (mens dette ikke anbefales i Akuttveileder i pediatri fra Norsk barnelegeforening). Andre indikasjoner kan være residiverende eller kompliserte tilfeller av akutt tonsillitt og skarlagensfeber, ved tilfeller av akutt sinusitt (forekommer sjeldent hos små barn), samt ved mistanke om etmoiditt og periorbital cellulitt/flegmone.

Bakteriologiske prøver fra øvre luftveier har ikke diagnostisk nytteverdi ved nedre luftveisinfeksjoner hos barn. Hos voksne kan dyrkning av prøve fra nasofarynx være indisert ved akutt mellomørebetennelse, ved pneumoni og ved hyppige eksaserbasjoner av KOLS. Nyttet verdien begrenses av lav sensitivitet og lav positiv prediktiv verdi, men ved sikker klinisk diagnose og klar behandlingsindikasjon kan resistensbestemmelse veilede i valg av antibiotika. Ved pneumoni kan også dyrkning av purulent ekspektorat være aktuelt.»

Det er flere laboratorier som viser til selektiv rapportering i sine kommentarer, men praksis ser ut til å sprike. Det kan være utfordrende å sette tydelige begrensinger for analyseaktivitet når informasjon om pasient og klinikk er sparsom, og en helt ensartet praksis kan ikke ventes. Det er mer overraskende å se en stor variasjon i hvilke midler de ulike mikrober testes mot.

Referanser:

Strategimøte nr 31, 2017 Selektiv resistensrapportering Ved urin- og ØNH/luftveisinfeksjoner i primærhelsetjenesten.

https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/strategirapporter/strategirapport-nr-31-selektiv-resistensrapportering_publicert.pdf

AFA's anbefalte resistenspaneler, versjon 4.0, 2018-10-01 ISBN 978-82-92345-41-2.

<https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20sentre%20og%20fagråd/AFA%20-%20arbeidsgruppen%20for%20antibiotikaspørsmål/Resistenspaneler/AFA%20anbefalte%20resistenspaneler%20versjon%204.pdf>

PRØVE 662

I. Resultater

| TABELL 662.1 PRØVE 662: RESULTATER AV ISOLASJON OG IDENTIFIKASJON | | | | | |
|---|--|---------------------|--|--------------------|--|
| PASIENT | 38 år gammel kvinne | INNELIGGENDE | x | POLIKLINISK | |
| MATERIALE | Tykk- og tynndråpe | ØNSKET UNDERSØKELSE | | Parasittmikroskopi | |
| KLINIKK | Opprinnelig fra Nigeria, bosatt i Norge. Vært og besøkt slektninger. Feber og kroppssmerter etter hjemkomst, ingen fokale symptomer. Innlagt til observasjon; BT 110/70, puls 91, tmp 36,4, Spo2 97%. Mottakende lege bestiller malaria og dengue hurtigtest, samt T/T dråpe. | | | | |
| MIKROBER | Plasmodium falciparum Parasitemigrad ca 1,5% | | | | |
| LAB. NR. | LABORATORIETS SVAR TIL REKVIRENT + EVT. MELDINGSRUTINER | | KOMMENTARER TIL ARBEIDSGRUPPEN | | |
| Lab. 1 | Ikke utført, prøvene er videresendt til det nærmeste laboratoriet som har malariadiagnostikk. | | | | |
| Lab. 2 | Tynne, gracile trophozoitter, forenlig med Plasmodium falciparum. Ingen gametocytter påvist. Parasitemigrad <5% | | Vi utfører malariahurtigtest (Binax Now Malaria, Binax inc | | |
| Lab. 3 | Påvist Plasmodium falciparum. Parasitemigrad 1 %. Funnet meldes MSIS. Funnet er ringt ut til rekvirenten. | | Avdelingen har følgende hurtigtester: Malaria: BinaxNOW Dengue: SD BioLine Dengue Duo | | |
| Lab. 4 | Plasmodium falciparum. Ringformer, ca 1 % parasitemi. Meldepliktig til MSIS. | | Malariadiagnostikk: Vi har nettopp byttet hurtigtest til CareStart Malaria (Pan) som påviser Malaria histidinrikt protein 2 og laktat dehydrogenase. Denguediagnostikk: Hurtigtest: Dengue Duo rapid test (SD Bioline), som påviser NS1-antigen, IgG og IgM. ELISA-test utføres i tillegg dersom hurtigtest er påvist (Euroimmun IgM og IgG) PCR: tilleggundersøkelse ved mistanke om aktuell dengue-infeksjon/infeksjon tidlig i sykdomsforløpet (Kjøres sammen med zikavirus og chikungunyavirus i en egen MYGGPCR, kit fra Fast-track diagnostics. | | |
| Lab. 5 | Tynndråpe, malariamikroskopi: Sparsomt med Plasmodium falciparum. Tykkdråpe, malariamikroskopi: Rikelig med Plasmodium falciparum. | | Malaria hurtigtest: BinaxNOW, ref. 66005, Alere, immunkromatografi kvalitativ test for EDTA fullblod. Dengue-hurtigtest utføres ikke. I tykk- og tynnpreparatet ser man ved mikroskopi kun ringformen. I tykk preparatet er det rikelig med ringer. I tynnpreparat var det vanskelig å | | |

| | | |
|--------|---|---|
| | | <p>vurdere mengde pga svak farging. Enkelte ringer hadde en kromatin og andre hadde to. Vi så noen ringer som var accolé'. I enkelte erythrocyter ser man flere ringer.</p> <p>Andre plasmodieformer er ikke sett. Erythrocyttene var ikke forstørret.</p> <p>Derfor konkluderte vi at det dreier seg om Plasmodium falciparum</p> |
| Lab. 6 | <p>Plasmodium falciparum</p> <p>Parasittemigrad vurdert til < 1% (0,5-1 %) i tynn dråpe.</p> <p>Funnet er nominativt meldepliktig til MSIS.</p> <p>Merknad: vi utfører ikke (og svarer ikke ut) malariamikroskopi rutinemessig. Se under identifisering.</p> | <p>infeksjonsmedisin har egen lab hvor hurtigtester for Dengue og Malaria utføres. Kan videreformidle kontaktinformasjon dersom dere vil ha detaljer rundt testene. Vi har ikke disse testene på MIK. Vi gjør heller ikke rutinemessig malaria-mikroskopi. Dette utføres også alltid ved infeksjonsmedisinsk avdeling. Vi utfører malaria PCR – både generell og spesifikk.</p> <p>Når det gjelder denne ringtesten, ble først tykk dråpe vurdert hvor det ble sett rikelig med ringformer.</p> <p>Parasittemigrad skal alltid vurderes fra tynn dråpe, og selv om det var påfallende få parasitter i tynn dråpe, er det ikke tegn til koagulasjon som kunne vært en alternativ forklaring.</p> |
| Lab. 7 | <p>Trophozoiter av Plasmodium falciparum påvist.</p> <p>Parasittemigrad: 1-2%</p> | <p>Undersøkelsen gjøres ikke i rutinen ved laboratoriet. Utføres av spesialist i infeksjonsmedisin ved sykehuset, eller sendes avtalelaboratorium. Preparatene ble likevel sett på av utdanningshensyn.</p> <p>Avd for medisinsk biokjemi utfører hurtigtest for malaria pga døgnkontinuerlig bemanning. CareStart Malaria Rapydtest 30 tests Leverandør er Montebello Diagnostics.</p> |
| Lab. 8 | <p><i>Plasmodium falciparum</i> påvist. <1 % parasittemi</p> | <p>Utføres malariahurtigtest: CareStart Malaria Rapydtest fra Apacor</p> <p>Utføres dengue hurtigtest (Bioline Dengue Duo fra Standard Diagnostics) , og videresender til FHI.</p> |
| Lab. 9 | <p>ikroskopi av tynn og tykkdråpe: Plasmodium falciparum, parasittemi-grad ca 1%</p> | <p>Malariahurtigtest: Malaria Ag P.f./Pan Bio LINE Standard Diagnostics INC, Alere</p> |

| | | |
|---------|---|--|
| | | Dengue hurtigtest: Dengue NS1 Ag+Ab Combo fra SD Bio LINE. |
| Lab. 10 | Plasmodium falciparum. 1-2% parasitemi. | Tykk og tynn dråpe: Ringform, mange med dobbel chormatin, noen erythrocytter med flere parasitter. Geografisk (Nigeria) passer det godt med PF. |
| Lab. 11 | Plasmodium falciparum. Parasitemi ~1,4% Meldepliktig sykdom ved smittevernslegen. | |
| Lab. 12 | Plasmodium falciparum. 2% parasitemigrad . Funnet er meldepliktig til MSIS. | |
| Lab. 13 | Utføres ikke her. Sendt annet laboratorie. | Undersøkelse for blodparasitter sendes mikrobiologisk avdeling ved annet sykehus. |
| Lab. 14 | Plasmodium falciparum. Det sees trophozitter. Parasitemi på ca. 1% Funnet meldes til MSIS | Tykk-og tynn dråpe Malaria hurtigtest: CareStart Malaria Rapidtest fra Apacor. Testen blir alltid utført ved spørsmål om malaria Dengue hurtigtest: Dengue Duo fra Bioline. Testen blir utført ved aktuell reisehistorikk og relevant klinikk. |
| Lab. 15 | Utføres av infeksjonsmedisiner | Mikroskopi mhp malaria parasitter utføres av infeksjonsmedisiner, og besvares derfor ikke her. Hurtigtest for Malaria (Alere BinaxNow) utføres av vakthavende bioingeniør ved medisinsk biokjemi. Hurtigtest for Dengue (SD Bioline Dengue Duo) utføres på mikrobiologisk seksjon i åpningstid, men prøven videresendes alltid uansett svar til FHI for bekreftende diagnostikk |
| Lab. 16 | Analysen utføres ikke. Prøven videresendes til samarbeidende laboratorium. | |
| Lab. 17 | Påvist malaria. Rikelig med ringformer i tykk dråpe. Funn forenelig med Plasmodium Falciparum i tynn film. Parassitterigrad 1-2% | |
| Lab. 18 | Plasmodium falciparum. Tykk dråpe påvisning av ringformer av Plasmodium falciparum. Påvist plasmodium falciparum ringformer og trofozitter i Tynn dråpe av ca 1% parasitemi Nominativt meldepliktig til MSIS, Gruppe A. | Hos oss er det infeksjonsleger som er ansvarlig for mikroskopi av malariapreparater. TLMB lager disse. Hadde vi fått et preparat for undersøkelse til avdelingen ville vi ringt ut svaret samme dag. Det finnes en hurtigtester både for malaria og dengue i akuttmottaket og på infeksjonsavdelingen. Det er legene på disse avdelingene som utfører testene. Ikke underlagt mikrobiologisk avdeling. |

| | | |
|---------|--|--|
| Lab. 19 | Prøve sendes samarbeidende laboratorium. | Ønsket undersøkelse utføres ikke på laboratoriet sendes samarbeidende laboratorium. |
| Lab. 20 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pasienten har høy parasittisme av ringformet fra Plasmodium falciparum 2. Pasienten må legges inn på Intensiv.avd og behandles direkte med Chinin og Tetracyklin eller Atovaquon/Proguanil eller Artemether/Lumefantrin 3. Datoer mangler: Hvor lenge har pasient vært bosatt i Norge før hun besøkte slektninger i Nigeria? 4. Nigeria har en høy forekomst (85%) av Malaria tropica hele året og høy resistensutvikling av malaria behandlingsmidler. 5. Har pasienten tatt profylakse? 6. Sannsynligvis har pasienten antistoffer mot malaria. Derfor samsvarer de kliniske verdiene ikke med den høye konsentrasjonen av plasmodier og alvorlighetsgraden av sykdommen 7. I tillegg anbefales påvisning av antistoff mot malaria for å kunne vurdere pasientens sykdomstilstand nå. | |
| Lab. 21 | Ikke undersøkt. | Vi har dengue hurtigtest. Den heter Dengue Duo, Dengue NS1 Ag + Ab Combo, Standard Diagnostics |
| Lab. 22 | Plasmodium falciparum ringformer. Parasitemigrad 2-3% Ingen schizonte eller gametocytter påvist. | Malaria hurtigtest : Binax NOW med egen test for P. falciparum og kombitest for P. vivax, ovale og malariae Dengue hurtigtest: Dengue NS1 + Ab Combo fra Standard Diagnostics |
| Lab. 23 | Malariaplasmodier påvist. Morfologi forenelig med <i>P. falciparum</i> . Parasitemigrad: <0,5%. Prøven videresendes for endelig identifikasjon (Malaria PCR) | CareStart Malaria Rapydtest (malaria antigen hurtigtest) Biomerieux : SD Dengue Duo kit |

II. Kommentarer til prøve 662

Opplysningene og prøvene stammer fra infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS, Ullevål. Hensikten med utsendelsen var å teste parasittdiagnostikk basert på mikroskopi av tykk og tynn dråpe. Som mange ganger tidligere ble det sendt ut tykk og tynn dråpe med falciparum malaria, denne gangen med relativt høy parasittemi (ca. 1,5%). Dette funnet ble så bekreftet på mikrobiologisk avdeling, Ullevål med PCR. Det preparatet som er sendt ut egner seg kun til mikroskopibasert diagnostikk, som fortsatt er viktig, men som suppleres mere og mere av hurtigtester og molekylærbiologisk diagnostikk.

Malaria skyldes infeksjon med protozoer som benevnes plasmodier. Fem ulike plasmodier kan gi sykdommen malaria, og *Plasmodium falciparum* dominerer i Afrika, men finnes også i Sør og Mellom-Amerika samt i Asia og Oceania. Infeksjon med *P. falciparum* er årsaken til de aller fleste dødsfall av malaria. 90 prosent av alle malariadødsfall finner sted i Afrika.

I Norge er malaria en sjelden importsykdom. Vanligste smitteland i perioden 2011-2018 var ved turisme/forretningsreiser/ langtidsopphold: Ghana (18 tilfeller), Nigeria (11), Uganda (10), Demokratiske republikk Kongo (11) og Sierra Leone (8), for besøk i tidligere hjemland Nigeria (29), Kamerun (19), Sierra Leone (18), Ghana (15), Uganda (15) og Kenya (10) og for smittet før ankomst til Norge Eritrea (76), Etiopia (21), Sudan (19), Uganda (15) og Afghanistan (15).

Antall *P. falciparum* tilfeller i landet vårt har vært rundt 40 de siste årene. Det er jo ikke mange, men mange nok til at man kan møte på problemstillingen på de fleste sykehus her i landet!

Malaria bør alltid vurderes ved febertilstander etter opphold i malariaområder. Ved mistanke om malaria skal det rekvireres tykk og tynn dråpe (Giemsa farging). Tykk dråpe brukes for å påvise tilstedeværelsen av parasitter; den «oppkonsentrerende» effekten er svært nyttig ved lav parasittemi. Tynn dråpe brukes til å estimere grad av parasittemi og species-identifikasjon. Det viktigste ved primær-diagnostikken er å skille falciparum-malaria fra de andre typer av malaria. Ringformene er grase ved falciparum-malaria, mens de er tykkere ved de «benigne» formene.

I tillegg finnes det malaria hurtigtester som detekterer malaria-antigen i blod. Disse testene er raske, enkle og relativt billige. Det finnes mange forskjellige tester på markedet, og de kan vanligvis skille mellom *P. falciparum* og *P. vivax/ovale/malariae*. Disse ble omtalt under ringtestprøve 623 (2016-3). De fleste laboratorier som har svart på spørsmålet har slike hurtigtester tilgjengelig. Det er bra!

I tilsendt preparat var det angitt parasittemi på ca 1,5% (relativt høyt) med opptil flere inklosjoner per erytrocytt (tegn på høy parasittemi).

Denne gangen var det fulltreff for alle som utfører mikroskopi: **17/17 angir funn av *Plasmodium falciparum***. Veldig bra alle sammen, dette kan dere! Angitt parasittemi varierte noe, men de fleste anga nivå 1-2%, mens noen få anga lavere parasittemi (2/17).

Ikke like fulltreff på MSIS meldinger, men det er en gjenganger. Kun 7/17 angir at de melder til MSIS. Kanskje det er noe med skjema vårt... jeg regner jo med at dere alle er flinke til å melde når det er snakk om malaria. Må gjenta meg selv her: Malaria er meldingspliktig til MSIS, gruppe A. Kriterier for melding er et klinisk forenlig tilfelle **og** laboratoriepåvisning av *Plasmodium sp.* i blod ved mikroskopi, nukleinsyre- eller antigenundersøkelse.

Men: dette var strålende gjennomført alle sammen, og trenger ikke flere kommentarer!