

Nationella referenslaboratorier för Retrovirus (HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II)

Huvudansvarigt laboratorium

Karolinska Universitetslaboratoriet (KUL)
Funktionsområde Klinisk mikrobiologi
Funktionsområdeschef/Verksamhetschef Tobias Allander

Kompletterande laboratorium

Universitetssjukhuset Örebro
Klinisk Mikrobiologi
Verksamhetschef Jan Forslid

Omfattning

HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II.

Fördelning av uppdrag

Karolinska Universitetslaboratoriet ansvarar för HIV-1/2 medan
Universitetssjukhuset i Örebro ansvarar för HTLV-I/II.

Vid frågor kontaktas huvudansvarigt NRL, om det inte är tydligt att frågan
hanterades av kompletterande NRL.

Kontaktuppgifter och tillgänglighet

Karolinska Universitetslaboratoriet

Referensfunktioner nås genom laboratoriets ordinarie kontaktvägar för
läkarkonsultation (se <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/klinisk-mikrobiologi/kontakta-oss/>).

Måndag-fredag kl. 08:00-17:00: via Kundtjänst telefon 08-517 719 99.

Lördag, söndag och helgdag kl. 08:30-13:30: bakteriologi Huddinge telefon 08-585
811 70; bakteriologi Solna telefon 070-484 12 55; virologi telefon 08-517 735 77.

Vid mycket specialiserade förfrågningar kan omedelbart svar ej utlovas men
kontakt med specialiserad referensfunktion kan i normalfallet erhållas senast
påföljande dag.

Ledare av NRL är Anders Sönnernborg, professor, överläkare.

Universitetssjukhuset Örebro

Laboratoriet har jourbemanning under årets alla dagar avseende akut bakteriologi och virologi. Denna läkarjour kan kontaktas vid behov vardagar 08:00-16:30 respektive helgdagar kl. 08:00-14:00 på telefon 019-602 35 23 för att kunna ta frågor vidare till relevanta personer kopplade till referensfunktionen. Uppföljande diskussion med expertis inom HTLV kan då ske nästkommande vardag. Konfirmerande analyser avseende HTLV utförs inte på helg.

Ledare av NRL är Martin Sundqvist, Med Dr, Överläkare

Referensdiagnostik

Karolinska Universitetslaboratoriet

Tillgänglighet

Referensfunktioner är tillgängliga måndag-lördag med avseende på mottagande av prover och expertfrågeställningar. För akuta frågeställningar finns jourhavande virolog dagtid. Jour dygnet runt finns varannan vecka för transplantationsvirologiska frågeställningar (delas med Uppsala).

Information om förmedling/hänvisning av analyser: Information erhålls via kundservice och jourhavande läkare.

Handläggningstid

Den normala handläggningstiden för provanalys framgår av tabell 1 nedan. För akuta frågeställningar kan snabbare handläggning ske efter överenskommelse med laboratoriet. För expertstöd är handläggningstiden i real-tid. Då Karolinska Universitetssjukhuset /Karolinska Universitetslaboratoriet arbetar enligt modellen tematisk vård inom patientflödet HIV kan även expertstöd från relevant klinisk expertis från Infektionskliniken, Kvinnokliniken, Barnkliniken, Hudkliniken, Klinisk immunologi och Klinisk farmakologi erhållas med kort varsel.

Storlek på avgift

Grundtaxa framgår av tabell 1 nedan. Avgifter för akut handläggning kan tillkomma.

Ingen avgift tas för expertstöd eller annan rådgivning via telefon eller elektroniska kontakter.

Förklaring till siffrorna 1-5 i kolumnrubrikerna i tabell 1 och 2:

1. Primärdiagnostik
2. Bekräftande diagnostik
3. Kompletterande analys
4. Analys av svårbedöda

5. Ackreditering

Tabell 1 med referensdiagnostik.

Analys HIV-1	1)	2)	3)	4)	5)	Svarstid	Avgift
Anti-HIV HIV-ag	+	+	+	+	+	1-5 dagar	81 kr
HIV-1 RNA kvantifiering	+	NA	NA	+	+	1-7 dagar	1 644 kr
HIV-1 DNA	+	NA	NA	-	+	<7 dagar	1 904 kr
HIV-1 resistens Integras-hämmare	+	NA	+	+	+	3-12 dagar	3 094 kr
HIV-1 resistens ViroSeq	+	NA	+	+	+	3-12 dagar	4 523 kr
HIV-1 resistens Tillägg till ViroSeq vid låga virusnivåer	+	NA	+	+	+	3-12 dagar	1 554 kr
HIV-1 subtypning, pol gen	+	NA	+	+	-	3-12 dagar	4 523 kr*
Typning av HIV-1 eller HIV-2 av primär reaktivt prov	+	+	+	+	+	1-3 dagar	940 kr
Släktskaps-analys	+	NA	+	+	-	2-4 veckor	Debiteras enligt offert
HIV odling	+	NA	NA	+	-	2-6 veckor	3 500 kr

*Ingår i priset för ViroSeq.

Tabell 2 med referensdiagnostik.

Analys HIV-2	1)	2)	3)	4)	5)	Svarstid	Avgift
HIV-2 kvantifiering**	+	NA	NA	+	-	1-5 dagar	135 Euro
HIV-2 resistens**	+	NA	NA	+	-	1-7 dagar	300 Euro

** Skickas till annat laboratorium: Paris

Avgifter enligt avtal 2019-01-01. Dessa kan årligen höjas motsvarande landstingsindex/konsumentprisindex (LPI/KPI), eller vid behov högre efter förankring i SLIM styrgrupp.

HIV-2: Paris, Frankrike. Underleverantör av HIV-2 kvantifiering och HIV-2 resistensbestämning.

Kostnad täcks direkt av avnämaren.

Svar levereras digitalt i de fall kundens journalsystem tar emot sådana digitala svar, alternativt kan Web-svar via [LabPortalen](#) användas. Om kunder har önskemål om papperssvar kan även sådana levereras. Kunden kan sålunda själv avgöra vilken typ av svar som önskas.

Universitetssjukhuset Örebro

Tabell 3 med referensdiagnostik.

Analys	Svarstid	Avgift
Screeningtest för HTLV I/II	1-3 dagar	167 kr
Konfirmation av initial antikroppsreaktivitet med Immunoblot för HTLV I och II	1-14 dagar	1 078 kr
Digital droplet PCR för bestämning av Viral Load för HTLV I och II Digital droplet PCR för bestämning av Viral Load för HTLV I och II	1-14 dagar	1 943 kr

Avgifter enligt prislista juli 2019. Dessa kan årligen höjas motsvarande landstingsindex/konsumentprisindex (LPI/KPI), eller vid behov högre efter förankring i SLIM styrgrupp.

Svar lämnas digitalt inom Region Örebro län men på papper till externa beställare.

Referensmaterial

Karolinska Universitetslaboratoriet

Tillgänglighet:

De vanligaste analyserna förses med referensmaterial från kommersiella källor. Tillgängligheten av dessa bestäms företaget och sker genom regelbundna utskick enligt etablerade rutiner.

Information om vilka leverantörerna till referensmaterial är f.n. framgår av nedanstående tabell 4. En uppdatering sker vid eventuella förändringar liksom förmedling av denna information till relevanta laboratorier.

Storlek på avgift:

Avgiften för angivna kommersiella källor bestäms av anlitat företag/organisation och debiteras direkt från dessa till användaren.

Villkor för tillhandahållande av referensmaterial:

Avtal skall ske mellan kommersiella källor och avnämaren.

Välfungerande internationella kvalitetskontroll-paneler finns sedan länge inom HIV området och avses användas fortsättningsvis. För närvarande används följande leverantörer:

Tabell 4 med leverantörer.

Agens/Metod/Material	Leverantör
HIV-1, HIV-2, screening	Equalis, ID 31
HIV-antigen	Equalis, ID 115
HIV/HTLV-diagnostik, såväl screening- som konfirmationstester	Equalis, ID 58
HIV-1 RNA	QCMD 2017 EQA program
HIV-1 DNA	QCMD 2017 EQA program
HIV drug resistance (pol)	QCMD 2017 EQA program
HIV drug resistance (integras)	QCMD 2017 EQA program

Om behov skulle finnas för ytterligare referensmaterial kan sådant tas fram med hjälp av en mycket stor biobank av patientprover (plasma), resistenstestade och subtypade patientprover för att skapa paneler för ytterligare kvalitetssäkring.

Universitetssjukhuset Örebro

Laboratoriet i Örebro framställer material för kvalitetskontrollutskick via Equalis. Vb kan mindre volymer HTLV-positivt serum levereras för valideringsarbete i primärdiagnostiska laboratorier (debitering för detta sker beroende på provmängd och komplexitet). Utbyte av provmaterial för EQA mellan referenslaboratorierna i England och i Örebro är under uppbyggnad.

Expertstöd

Karolinska Universitetslaboratoriet

Generell kommentar: Expertkunskap används som stöd efter förfrågan för utredning av patient med misstänkt infektion, hanteringen av större och/eller oväntade spridningar av virus, rådgivning till laboratorier vid etablering, validering och kvalitetssäkring av tester, allmän eller specifik kunskapsförmedling och massmedial hantering.

Tillgänglighet

Expertstöd finns tillgängligt måndag-fredag kontorstid samt via jourhavande klinisk mikrobiolog dagtid lördag och söndag/helgdag.

Klinisk mikrobiologisk expert kan även förmedla expertstöd från relevant klinisk expertis från Infektionskliniken, Kvinnokliniken, Barnkliniken, Hudkliniken, Klinisk immunologi och Klinisk farmakologi erhållas med kort varsel.

Patientutredning

Expertstöd finns tillgängligt enligt ovan. Klinisk mikrobiologisk expert kan även förmedla expertstöd från relevant klinisk expertis från Infektionskliniken, Kvinnokliniken, Barnkliniken, Hudkliniken, Klinisk immunologi och Klinisk farmakologi då Karolinska Universitetssjukhuset /Karolinska Universitetslaboratoriet arbetar enligt modellen tematisk vård inom patientflödet hiv. Detta stöd kan erhållas med kort varsel.

Stöd kan även ges mer övergripande via det nationella kvalitetsregistret för hiv i Sverige, InfCare HIV, där representant från Klinisk mikrobiologi är ordförande i styrgrupp liksom nära samarbetspartner från Infektionskliniken Karolinska Universitetssjukhuset.

Utbrottshantering och back-up

Laboratoriehantering: utbrott inom hiv-området hanteras på laboratoriet via prioritering av tillgängliga resurser för skyndsamt diagnostik med relevanta delar av

ovan angivna metoder. Laboratoriet kan v.b. efter samråd och på initiativ av Smittskyddsläkare och/eller Folkhälsomyndigheten genomföra släktskapsanalyser av virusstammar. Detta kräver att adekvat patientmaterial erhålls via klinik och/eller Smittskyddsläkare.

Informationshantering

Verksamhetschef och/eller kontaktperson för det nationella referenslaboratoriet är primära kontaktpersoner vid utbrott om ej annat anges. Laboratoriets kontaktperson kommunicerar med relevant myndighet (FoHM, Smittskydds-enhet, annan) och är även kontaktperson för massmedia. Karolinska Universitetssjukhusets press-avdelning används för press-meddelande och ytterligare information till allmänhet om detta beslutas i samråd med berörda myndigheter.

Back-up

Laboratoriets kapacitet inom HIV-området är hög och det är ytterst osannolikt att mängden prover vid ett utbrott kommer att överskrida den kapaciteten. Om det trots detta skulle vara fallet eller om instrumenteringen går sönder kommer annat svenskt ackrediterat laboratorium att kontaktas.

Expertstöd för laboratoriets tester och metoder

Laboratoriet avser att tillhandahålla rådgivning till svenska mikrobiologiska laboratorier vid etablering, validering och kvalitetssäkring av tester och metoder om sådant behov framställs. Detta sker i första hand genom kommunikation via telefon och e-mail/annan elektronisk kommunikationsväg. Rådgivningen kan mer specifikt beröra förmedling av SOP, förslag till hur validering av metod ska gå till och förmedling av referensmaterial. Vid önskemål kan representant från referenslaboratoriet besöka annat laboratorium för exempelvis inspektion av utrymmen, råd om provflödeshantering och/eller felsökning. Vid mer omfattande rådgivning skrives avtal om detta i samband med att överenskommelse om rådgivning görs.

Spridning av information. Information om referenslaboratoriets aktivitet sprids genom ett flertal kanaler:

- Muntlig, personlig: via telefon-, email eller annan elektronisk information till enskild individ.
- Hemsida: i) via Karolinska Universitetslaboratoriets hemsida som regelbundet uppdateras; ii) viktigare nyheter via det nationella InfCare HIV kvalitetsregistrets hemsida; iii) mer framstående forskningsresultat via Karolinska Institutets hemsida.
- Artiklar: målsättning är att publicera all viktigare utveckling i internationella peer-reviewed vetenskapliga tidskrifter.

- Föredrag: målsättning är att presentationer genomförs vid vetenskapliga kongresser av viktigare utveckling / vetenskapliga fynd, inklusive vårmötet i Sverige. Föredrag kan också ges till Folkhälsomyndigheten och/eller Smittskyddsenheter om så önskas.
- Massmedia: via press-kontakter enligt ovan vid större utvecklingshändelser eller utbrott.

Universitetssjukhuset Örebro

Stöd i diskussion av val av primär-diagnostiska analyser, uppdatering av epidemiologisk information av aktuell nationell och internationell epidemiologi samt stöd i hanteringen av sjukdomsfall och uppföljning av HTLV-infekterade. Vid behov kan kontakter med internationella experter erbjudas.

Utveckling och samverkan

Karolinska Universitetslaboratoriet

Nivå av tillgänglighet

Laborerande personal vid laboratoriet finns tillgängliga vardagar kl 8.00-16:30 och lördagar kl 8.00-14.00. Jourhavande virolog finns tillgänglig mån-fre 08:00-17:30 samt lördagar/ söndagar och helgdagar kl. 08:30-13:30. Kontaktperson för referenslaboratoriet finns tillgänglig veckodagar samt vid utbrott dygnet runt.

Utveckling/utvärdering av tester

Laboratoriets seniora HIV forskare/läkare deltar i ett flertal relevanta internationella nätverk och har erfarenhet av samarbete med WHO och ECDC.

Laboratoriet har som grundprincip att utveckla nya diagnostiska tester för HIV då kliniskt behov kan identifieras. Detta sker primärt via in house metoder antingen etablerade via laboratoriets seniora HIV forskare/läkare och/eller via inhämtning av sådan kunskap från det internationella nätverket varefter metoderna kan implementeras.

Laboratoriet kan även utvärdera kommersiellt tester om det bedömes vara relevant för referenslabsfunktionen och då efter avtalskrivande med företag.

Laboratoriet är öppet för samverkan med svenska och internationella aktörer såsom andra mikrobiologiska laboratorier, ECDC, WHO, UNAIDS, biotech-företag och akademiska institutioner.

Utveckling av strategier/rekommendationer för diagnostik

Laboratoriet bidrar till en evidensbaserad hälso- och sjukvård inom HIV-området genom att överföra egna och andras forskningsresultat till praktisk vård och fortlöpande utvärdera etablerade och nya metoder. Detta uppdrag formaliseras i sjukhusets nya tematiska organisation där Klinisk mikrobiologi kommer att vara

representerat i relevanta interdisciplinära patientflödesledningsgrupper för patientflödet HIV. Genom att ett flertal av Karolinska Universitetssjukhusets kliniker har omfattande nationella (och internationella) kontaktnät/samarbeten förväntas laboratoriets aktiviteter även indirekt genom dessa kliniker ha betydelse för HIV-vård vid andra sjukhus, nationellt och internationellt.

En signifikant del av den forskning som laboratoriets forskare bedriver inom HIV-1 området är inriktat mot omvärldsbevakning av spridning av olika HIV-1 stammar, uppkomst av nya HIV-1 stammar (unique recombinant forms), identifiering och uppföljning av HIV resistenta stammar, behandlingseffekt och studier för utveckla metodik för kvantifiering och identifiering av HIV infekterade, ej diagnostiserade personer samt kartlägga i vilken utsträckning spridning sker bland migranter efter ankomst till Sverige.

Kontaktperson Prof Sönnerborg vid laboratoriet medverkar i kvalitetsäkringen av HIV vård i Sverige genom deltagande i det nationella kvalitetsregistret för HIV.

Kontaktperson Prof Sönnerborg (ordförande) och professor Jan Albert (adjungerad styrelsemedlem) är styrelsemedlemmar i Referensgruppen för Antiviral Terapi som tar fram nationella riktlinjer för antiviral terapi, även inkluderande diagnostiska aspekter behandling vid HIV infektion.

Professor Albert (ordförande) och Prof Sönnerborg (övrig styrelsemedlem) är medlemmar i Referensgruppen för Antiviral Terapis metodgrupp vars syfte är att dokumentera den diagnostik som används vid antiviralbehandling, inkluderande HIV.

Representant från laboratoriet medverkar i Referensgruppen för Klinisk Virologi.

Kontaktperson Prof Sönnerborg och professor Jan Albert är styrelsemedlemmar i [European Society for Translational Antiviral Research \(ESAR\)](#), syfte är att följa utvecklingen inom antiviral terapi med särskilt fokus på resistens-utveckling och molekylär epidemiologi.

ESAR medverkar vid framtagande av vissa rekommendationer för användandet av diagnostik vid antiviral behandling.

Kontaktperson Prof Sönnerborg och professor Albert är resurs-personer till European Center for Disease Control.

Kontaktperson Prof Sönnerborg är styrelsemedlem i HIV in Europe <http://newsite.hiveurope.eu/>. Denna organisation arbetar med att förbättra implementeringen av HIV-diagnostik på europeisk nivå.

Laboratoriet är för övrigt öppet för samverkan med svenska och internationella aktörer såsom andra mikrobiologiska laboratorier, ECDC, WHO, UNAIDS, biotech-företag och akademiska institutioner.

Kartläggning av laboratoriernas metoder/behov

Laboratoriet avser att en gång årligen inventera övriga svenska laboratoriers metoder och behov eller efter tidsschema som framtages i samråd med andra laboratorier. Modellen för hur detta ska ske praktiskt avses designas efter diskussion i Referens-gruppen för Klinisk Virologi och med övriga laboratorier som erhåller referenslabsfunktion för att harmonisera nationellt metodiken för dessa inventeringar.

Universitetssjukhuset Örebro

Laboratoriet har erfarenhet av och kan erbjuda möjligheter att samverka i kvalitetsarbeten, utvecklingsarbeten och forskningsarbeten med andra laboratorier eller kliniker. Vi medverkar i uppbyggnaden av kliniska kohorter för uppföljning av HTLV-infekterade i Sverige. Detta kan vara en möjlighet till att kunna erbjuda de drabbade nya behandlingsalternativ. Det är också ett sätt att lära mer om epidemin i Sverige och hur man ska hitta vägar att begränsa spridningen av HTLV. Under senaste året har flera initiativ tagits för att skapa möjligheter att undersöka förekomsten av HTLV via Sprutbytesprogrammen i Sverige men också i vissa grupper med förväntat högre risk för HTLV vilket kan ge möjlighet till bättre preventiva åtgärder.

Omvärldsbevakning och beredskap

Karolinska Universitetslaboratoriet

Generell kommentar: Vi bedriver omfattande omvärldsbevakning som ett led i vårt deltagande i forskning, internationella nätverk och samarbete med Folkhälsomyndigheten, European Center for Disease Control, UNAIDS och WHO.

Nivå av tillgänglighet

Jourhavande Klinisk mikrobiolog finns tillgänglig enligt ovan.

Kontaktperson för referenslaboratoriefunktion finns tillgänglig via e-mail och mobiltelefon, veckodagar samt vid utbrott dygnet runt.

Nivå av omvärldsbevakning

Seniora forskare/läkare vid laboratoriet följer regelbundet utveckling i omvärlden genom ett flertal mekanismer: läsning av publikationer i internationella peer-review granskade tidskrifter; läsning av relevant hemsidor; deltagande i internationella kongresser/ konferenser; deltagande i internationella forskningsprojekt; personliga kontakter med framstående personer inom ämnesområdet; konsult/referensperson till European Center for Disease Control, läkemedelsindustrin och biotech-industrin.

Kontaktpersonen Prof Sönnernborg är medlem i Scientific Advisory Board in Antivirals/HIV vid European Medicines Agency. Information om alla potentiella

nya läkemedel för HIV där studier planeras och/eller där registrering sökes passerar via EMA varvid relevant information om detta erhålles.

Beredskap vid utbrott och nya behov

Genom ovan beskrivna nivå av tillgänglighet och hög grad av omvärldsbevakning bedömer laboratoriet att nya utbrott och behov med snabbhet kan identifieras

Vid identifiering av utbrott och nya behov kommer klinikens ledningsgrupp i samverkan med kontaktpersonen för referenslabsfunktionen samt i samråd med relevanta myndigheter, om relevant, omprioritera resurser om akut behov av ny diagnostik eller förmedling av ny expertkunskap.

Universitetssjukhuset Örebro

Vi ser omvärldsbevakning som en naturlig del av uppdraget och avser att fortsätta med det som vi gjort hittills. Detta innebär bl.a. deltagande i internationella samarbeten och internationella sammankomster kring HTLV.