

Nationella referenslaboratorier för Mykobakterier

Huvudansvarigt laboratorium

Folkhälsomyndigheten
Avdelningen för mikrobiologi
Avdelningschef Karin Tegmark Wisell

Kompletterande laboratorier

Karolinska Universitetslaboratoriet (KUL)

Funktionsområde Klinisk mikrobiologi
Funktionsområdeschef/Verksamhetschef Tobias Allander

Länssjukhuset i Kalmar

Diagnostiskt centrum, Avdelningen för Klinisk Mikrobiologi
Verksamhetschef Liselott Kolterjahn Sjöholm

Region Östergötland

Diagnostikcentrum, Klinisk Mikrobiologi
tf verksamhetschef Martina Nylander

Fördelning av uppdrag

Uppdraget omfattar diagnostiskt, metodologiskt och tolkningsmässigt stöd avseende laboratorieanalyser för mykobakterier och omfattar nu förutom diagnostik av *M. tuberculosis* även övriga mykobakterier (så kallade icke-tuberkulösa mykobakterier; NTM) samt immunologiska tester för detektion av latent tuberkulos.

Folkhälsomyndigheten är huvudansvarigt NRL och ansvarar för utvidgad resistensbestämning samt epidemiologisk typning av bekräftade isolat av *M. tuberculosis*.

Karolinska Universitetslaboratoriet ansvarar för och är kompletterande NRL för primärdiagnostik av *M. tuberculosis* samt primärdiagnostik och resistensbestämning av NTM.

Region Östergötland är kompletterande NRL och har en kompletterande funktion till KUL för primärdiagnostik av *M. tuberculosis* och NTM särskilt avseende helgenomsekvensering, metodutveckling och kliniskt tolkningsstöd inom primärdiagnostik.

Länssjukhuset i Kalmar ansvarar för och är kompletterande NRL för immunologisk för detektion av latent tuberkulos.

Vid frågor kontaktas huvudansvarigt NRL, om det inte är tydligt att frågan hanteras av kompletterande NRL som t.ex. vid kliniska frågor om primärdiagnostik för mykobakteriella infektioner respektive immunologisk för detektion av latent tuberkulos.

Kontaktuppgifter och tillgänglighet

Folkhälsomyndigheten

Kontakt nås via kundtjänst på 010-205 24 44, måndag-fredag kl. 09:30-12:00 samt kl. 13:00-15:30 och vid brådskande behov utanför kontorstid kan fråga anmälas till KMiB 010-205 24 00 för vidareförmedling till NRL med svar under kontorstid.

Folkhälsomyndigheten kontaktas för utvidgad resistensbestämning samt epidemiologisk typning av bekräftade isolat av *M. tuberculosis*.

Ledare av NRL är Jim Werngren, mikrobiolog (PhD), utredare.

Karolinska Universitetslaboratoriet

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

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

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

Karolinska Universitetslaboratoriet kan kontaktas vid frågor om primärdiagnostik av *M. tuberculosis* och icke-tuberkulösa mykobakterier, inklusive primär resistensbestämning.

Ledare av NRL är Christian Giske, professor, överläkare och Erja Chryssanthou, docent, mikrobiolog.

Region Östergötland

Referensfunktioner nås genom laboratoriets ordinarie kontaktvägar.

Måndag-fredag kl. 08:00-17:00 samt helgtid kl. 08:00-15:00 via kundtjänst på 010-103 26 15.

Karolinska Universitetslaboratoriet skall i första hand kontaktas vid frågor om primärdiagnostik av *M. tuberculosis* och icke-tuberkulösa mykobakterier inklusive primär resistensbestämning. Linköpings Universitetssjukhus kan vid behov bistå, särskilt kring frågor om tolkning av resistensbestämning, artbestämning med helgenomsekvensering eller PCR-screening av misstänkt tuberkulos med Xpert MTB/RIF Ultra.

Ledare av NRL är Thomas Schön, docent och överläkare i infektionsmedicin/klinisk mikrobiologi och Michaela Jonsson Nordvall, biolog.

Länssjukhuset i Kalmar

Referensfunktioner nås genom laboratoriets ordinarie kontaktvägar för läkarkonsultation.

Måndag-fredag kl. 08:00-17:00 samt helgtid kl. 10:00-12:00 på 0480-814 41.

Ledare av NRL är Thomas Schön, docent och överläkare i infektionsmedicin och klinisk mikrobiologi.

Referensdiagnostik

Folkhälsomyndigheten

Bekräftande och utvidgad resistensbestämning samt epidemiologisk typning av *M. tuberculosis* utförs genom följande ackrediterade metoder.

Tabell 1 med referensdiagnostik.

Analys	Svarstid	Avgift
MDR <i>M. tuberculosis</i> epidemiologisk typning med helgenomsekvensering inom nationellt övervakningsprogram	14 dagar	0 kr
<i>M. tuberculosis</i> epidemiologisk typning med helgenomsekvensering (övriga isolat)	14 dagar	2 290 kr
<i>M. tuberculosis</i> utvidgad resistensbestämning (inkluderar även vissa MIC-bestämningar samt molekylär resistenskaraktärisering med helgenomsekvensering)	6-10 dagar	9 355 kr
<i>M. tuberculosis</i> MIC-bestämning per preparat (4 konc)	6-10 dagar	2 205 kr
<i>M. tuberculosis</i> resistensbestämning per preparat	6-10 dagar	830 kr

Avgifter enligt avtal 2019-07-01. Dessa kan årligen höjas motsvarande landstingsindex/ konsumentprisindex (LPI/KPI), eller vid behov högre efter förankring i SLIM styrgrupp. Folkhälsomyndigheten svarar ut på papper eller elektroniskt via [LabPortalen](#).

Karolinska Universitetslaboratoriet

Primärdiagnostik av mykobakterier (*M. tuberculosis* samt icke tuberkulösa mykobakterier) inklusive primär resistensbestämning utförs genom följande ackrediterade metoder.

Tabell 2 med referensdiagnostik.

Analys	Svarstid	Avgift
Mikroskopi för förekomst av mykobakterier	Nästkommande vardag	*
Odling av mykobakterier från kliniska prov	Positiva svar lämnas vanligen inom 2-4 veckor, negativa svar efter 7 veckor.	764 kr
Resistensbestämning av isolat tillhörande M. tuberculosis-komplexet för förstahandsmedel samt amikacin och ofloxacin	Vanligen ca 2 veckor efter att M. tb har växt fram	764 kr
Påvisning av resistensmutationer hos M. tuberculosis-komplexet mot isoniazid och rifampicin samt kinoloner och aminoglykosider från direktprov alternativt isolat med line-probe teknik	Vanligen nästkommande onsdag	650 kr/ resistens
Påvisning av M. tuberculosis-komplexet DNA genom PCR-metodik inklusive INH och RIF-mutationer (BD-Max)	Nästkommande vardag	1 050 kr
Artbestämning av icke-tuberkulösa mykobakterier med hybridisering (HAIN)	Vanligen inom en vecka efter att isolatet har växt fram	1 492 kr
Artbestämning av icke-tuberkulösa mykobakterier med 16S rDNA sekvensering	Vanligen inom en vecka efter att isolatet har växt fram	3 790 kr
Resistensbestämning med mikrobuljongspädningsteknik (Sensititre)	Vanligen inom en vecka efter att isolatet har växt fram	1 019 kr
Molekylär resistensbestämning av icke-tuberkulösa mykobakterier	Vanligen inom en vecka efter att isolatet har växt fram	1 300 kr

*Ingår i avgift för odling.

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

Universitetssjukhuset i Linköping

Primärdiagnostik av mykobakterier utförs genom följande ackrediterade metoder*.

Tabell 3 med referensdiagnostik.

Analys	Svarstid	Avgift
Artbestämning med helgenomsekvensering (MGIT-rör eller bakteriekoloni)	Inom en vecka	2 075 kr
Molekylär detektion av M. tuberculosis-komplexet med Xpert MTB/RIF Ultra i likvor och luftvägsprover	Inom ett dygn från att provet anländer	1 300 kr

* Universitetssjukhuset i Linköping utför också sedvanlig primärdiagnostik för mykobakterier men sådana analyser utförs i första hand av KUL.

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

Länssjukhuset i Kalmar

Diagnostik avseende immunsvaret mot *M. tuberculosis*-komplexet utförs med ackrediterad interferon-gamma release assay (IGRA)-metod.

Tabell 4 med referensdiagnostik.

Analys	Svarstid	Avgift
Quantiferon PLUS	1-3 dagar	625 kr

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

Referensmaterial

Folkhälsomyndigheten

I första hand kommer vi att hänvisa till ackrediterade kollektioner avseende referensmaterial (t.ex. ATCC, CCUG, NTCC). I de fall de inte har stammarna kan vi tillhandahålla dessa mot avgift. Vi kommer också att tillhandahålla extern kvalitetskontroll för resistensbestämning av relevanta första- och andrahandspreparat via årliga WHO-panelutskick innehållande 20 väl karakteriserade kliniska isolat med varierande resistensmönster. För dessa paneler finns samlad konsensusbedömning baserad på samtliga laboratorieresultat inom WHO nätverket för supranationella referenslaboratorier.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Laboratoriet kan, vid särskilda frågeställningar, bistå mikrobiologiska laboratorier inom landet med begränsat antal kliniska NTM-isolat t.ex för utprovning av nya diagnostiska metoder.

Universitetssjukhuset i Linköping

Laboratoriet kan, vid särskilda frågeställningar, tillhandahålla spädningsserier med känd CFU-nivå av kvalitetskontrollstam (*M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294) samt poolat normalsputum spikat med kända koncentrationer av *Mtb* H37Rv eller vanliga NTM-arter.

Länssjukhuset i Kalmar

Laboratoriet kan, vid särskilda frågeställningar, tillhandahålla diagnostiska paneler för jämförelser av metoder och vid felsökning.

Expertstöd

Folkhälsomyndigheten

Vi kommer att tillhandahålla metod- och kvalitetsstöd såsom rådgivning kring kvalitetssäkring och implementering av nya fenotypiska

resistensbestämningsmetoder och helgenomsekvensering för epidemiologisk typning samt expertstöd för tolkning av resistensbestämningsresultat för M. tuberculosis-komplexet. Vidare kommer vi att delge information kring ny kunskap om nya och etablerade resistensbestämningsmetoders tillförlitlighet och relevans.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Vi förmedlar expertstöd vid medicinska konsultationer kring provtagning, diagnostik och behandling av tuberkulos och infektioner orsakade av NTM i olika kliniska ronder inom vårt upptagningsområde. Vi ger också rådgivning kring implementering och kvalitetssäkring av nya metoder för primärdiagnostik av tuberkulos och NTM. Bakteriologisk kompetens på överläkarnivå finns alltid tillgänglig under laboratoriets öppettider och expertkompetens på primärdiagnostik av mykobakterier finns i allmänhet tillgänglig vid behov av akut/halvakut konsultation, dock inte systematiskt under helger.

Universitetssjukhuset i Linköping

I första hand skall frågor kring primärdiagnostik avseende mykobakteriella infektioner riktas till KUL enligt ovan. Vid behov kan laboratoriet ge råd kring provtagning, diagnostik och behandling av tuberkulos och infektioner orsakade av NTM. Vi kan också erbjuda visst metodutvecklingsstöd vad gäller helgenomsekvensering i primärdiagnostik. Kompetens på överläkarnivå finns som regel tillgänglig under laboratoriets öppettider.

Länssjukhuset i Kalmar

Vi förmedlar expertstöd vid medicinska konsultationer kring immunologiska metoder för detektion av latent tuberkulos avseende provtagning, diagnostik och ställningstagande till behandling (tolkning av resultat). I detta ingår informationsspridning av ny kunskap om nya och tillgängliga testers tillförlitlighet och relevans. Vi erbjuder också rådgivning vid implementering och metodologiska frågor. Kompetens på överläkarnivå finns som regel tillgänglig under laboratoriets öppettider.

Utveckling och samverkan

Folkhälsomyndigheten

Genom att vi deltar i internationella nätverk inhämtas och kommuniceras internationella rekommendationer avseende resistensbestämning av M. tuberculosis. Även fortsättningsvis avser vi att samverka med exempelvis WHO och EUCAST-AMST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Antimycobacterial Susceptibility Testing) för att bedriva forskningsprojekt i syfte att kartlägga resistensutveckling mot nya läkemedel, karakterisera fenotypisk och genotypisk resistens samt etablera referensmetodik för t.ex. MIC-bestämningar. På samma sätt avser vi att bidra i utformandet av framtida strategier

och rekommendationer som exempelvis revisionen av nationella rekommendationer för preventiva insatser av tuberkulos. Vartannat år anordnar Folkhälsomyndigheten en TB-dag som riktar sig till alla som arbetar med tuberkulos i Sverige. Vi har även årliga möten inom det svenska TB-laboratorienätverket som utgör en viktig del av laboratoriesamverkan på nationell nivå. Vi ser att nätverket också fortsatt i hög grad utgör ett viktigt forum för återkommande diskussioner kring referensfunktioner som t.ex. kvalitetsstöd och metodutvärdering. Folkhälsomyndigheten kommer som NRL för M. tuberculosis i möjligaste mån verka för att i samverkan med TB-laboratorienätverket gemensamt utveckla den tillgängliga TB-diagnostiken i landet.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Genom vårt deltagande i olika nationella och internationella nätverk (EUCAST och ESCMID) kommer vi bedriva omvärldsbevakning och diskussioner om diagnostiska behov. Giske har en stor möjlighet att följa detta genom den samordnande rollen som ordförande för EUCAST. Vårt samarbete med infektionskliniken och farmakologen om terapeutisk monitorering och behovet av MIC-bestämning för att skraddarsy behandling utifrån farmakokinetiska/farmakodynamiska principer blir central. Karolinska Universitetslaboratoriet bildar även nu en Clinical genomics-enhet och kommer att jobba med next-generation sequencing. Vi kommer här även undersöka möjligheter för att använda dessa tekniker i primärdiagnostiken av M. tuberculosis. Vi kommer att följa utvecklingen inom art- och resistensbestämning av icke-tuberkulösa mykobakterier, samt implementering av europeiska brytpunkter för användning i resistensbestämning.

Universitetssjukhuset i Linköping

Aktiv forskning samt bevakning av nationella och internationella konferenser och litteratur sker kontinuerligt och systematiskt av lokalt NRL-ansvariga (TS och MJN). Flera lokala, nationella och internationella utvecklings- och forskningsprojekt drivs vad gäller primärdiagnostik och resistensbestämning av mykobakterier. TS deltar som vetenskaplig sekreterare i EUCAST subgrupp för mykobakterier (AMST) i utveckling av referensmetodik och utveckling av kliniska brytpunkter för mykobakterier. Det finns sedan länge ett etablerat forsknings- och utvecklingsamarbete med Folkhälsomyndigheten och KUL.

Länssjukhuset i Kalmar

Aktiv forskning samt bevakning av nationella och internationella konferenser och litteratur sker kontinuerligt och systematiskt av lokalt NRL-ansvarig (TS). Medicinskt ansvarig överläkare ansvarar för frågor om analysen, föreläser både nationellt och internationellt om IGRA-tester samt driver och har drivit nationella och internationella kliniska studier vad gäller gränsvärden och nationella svarsriktlinjer för Quantiferon-analysen.

Omvärldsbevakning och beredskap

Folkhälsomyndigheten

Folkhälsomyndigheten får via sitt IHR uppdrag tidigt ta del av en rad olika internationella utbrottsvarningar (t.ex. EWRS, ECDC- och WHO kommunikation). Verksamhetschefen är dessutom national microbiological focal point för ECDC och myndigheten får dagliga uppdateringar från ECDC om aktuella internationella smittskyddsrelevanta händelser. Vi omvärldsbevakar nya rekommendationer och riktlinjer och vetenskaplig litteratur med inriktning på resistensmetodik för *M. tuberculosis* samt utgör stöd vid utbrottsutredningar både nationellt och internationellt. Det nationella mikrobiella övervakningsprogrammet i kombination med myndighetens avgiftsbelagda typning utgör en viktig plattform för att upptäcka eventuell nationell spridning.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Vi kommer bevakar nya nationella och internationella rekommendationer och riktlinjer för diagnostik och behandling av tuberkulos både genom de nätverk vi är med i, genom att bevakar vetenskapliga konferenser, och genom att systematiskt följa litteraturen på området. Både Chryssanthou och Giske kommer att ansvara för detta, med stöd av bl a Robert Dyrdak, specialistläkare vid KUL.

Universitetssjukhuset i Linköping

Genom EUCAST subgrupp för mykobakteriell resistensbestämning (EUCAST-AMST) kommer ny referensmetodik och brytpunkter för NTM och *M. tuberculosis* snabbt att kunna bevakas och implementeras. Både TS och MJN som NRL-ansvariga kommer att bevakar aktuell litteratur och konferenser inom området.

Länssjukhuset i Kalmar

Nya nationella och internationella rekommendationer och riktlinjer för diagnostik av latent tuberkulos med immunologiska metoder kommer att bevakas både genom de forskningsnätverk vi deltar i, genom att bevakar vetenskapliga konferenser, och genom att systematiskt följa litteraturen på området. Medicinskt ansvarig överläkare kommer att ansvara för detta.