

Nationella referenslaboratorier för Antibiotikaresistens

Huvudansvarigt laboratorium

Centrallasarettet Växjö
Klinisk mikrobiologi för Kronoberg och Blekinge
Verksamhetschef Oskar Ekelund

Kompletterande laboratorier

Karolinska Universitetslaboratoriet (KUL)

Funktionsområde Klinisk mikrobiologi
Funktionsområdeschef/Verksamhetschef Tobias Allander

Folkhälsomyndigheten

Avdelningen för mikrobiologi
Avdelningschef Karin Tegmark Wisell

Fördelning av uppdrag

Centrallasarettet Växjö ansvarar för fenotypisk resistensbestämning av bakterier med referensmetoderna buljongspädning för MIC-bestämning och lappdiffusion enligt EUCAST. Laboratoriet är också ansvarigt för metodutveckling av metoder rekommenderade av EUCAST.

Karolinska Universitetslaboratoriet ansvarar för agarspädning för MIC-bestämning framför allt mot anaeroba bakterier men även i vissa andra situationer kan det behövas (t ex enstaka antibiotika som mecillinam och fosfomycin).

Folkhälsomyndigheten ansvarar för genotypisk resistenskaraktärisering med helgenomsekvensering.

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

Kontaktuppgifter och tillgänglighet

Centrallasarettet Växjö

Laboratoriet har öppet alla dagar. Akuta frågor utanför normal arbetstid handläggs av jourhavande läkare (telefonnummer via lasarettets växel 0470-58 80 00).

Kontaktuppgifter till KmKB finns tillgängliga på <http://www.mikrobiologi.org> och kontaktuppgifter till EDL:s personal även på <http://www.nordicast.org/> och

<http://www.eucast.org>. Laboratoriet tar emot frågor via på 0470-58 74 60, eller 070-984 46 85). Frågor via e-mail får oftast svar inom 1-3 arbetsdagar, men komplicerade ärenden kan ta längre tid.

Ledare av NRL är Gunnar Kahlmeter, överläkare, samt Erika Matuschek, mikrobiolog.

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 på 08-517 719 99.

Lördag, söndag och helgdag kl. 08:30-13:30: bakteriologi Huddinge på 08-585 811 70; bakteriologi Solna på 070-484 12 55; virologi på 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 Christian Giske, professor, överläkare, (chairman of EUCAST).

Folkhälsomyndigheten

Kontakt med NRL går 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.

Ledare av NRL är Petra Edquist, PhD, utredare.

Referensdiagnostik

Tabell med referensdiagnostik.

Analys	Svarstid*	Lab	Avgift*
Enterobacterales panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	815 kr
Staphylococcus panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	715 kr
S. enterococcus panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	535 kr
Pseudomonas panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	615 kr
Acinetobacter panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	615 kr
Streptococcus panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	800 kr

Analys	Svarstid*	Lab	Avgift*
Haemophilus panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	580 kr
Utvidgad Gram-negativ panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	615 kr
Utvidgad Gram-positiv panel, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	535 kr
Multipla paneler, MIC-bestämning med buljongspädningsteknik	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	990 kr
MIC-bestämning av bakterie för vilken formell metod och brytpunkt saknas	Normalt inom 2-3 arbetsdagar	CV**	1 650 kr
Resistensbestämning med lappdiffusionsteknik samt planering av felsökning vid kvalitetsproblem	Normalt inom 3 arbetsdagar; felsökning i samförstånd med laboratorium	CV**	Efter ök.
Anaeroba bakterier, fem antibiotika: MIC-bestämning, agarspädningsmetoden	Normalt inom 3-4 arbetsdagar	KUL***	1 500 kr
Genotypisk resistensresistenskaraktärisering efter helgenomsekvensering, M. tuberculosis	Analys 2 ggr/vecka; svarstid 5-10 dagar	F****	2 290 kr/ isolat
Genotypisk resistensresistenskaraktärisering efter helgenomsekvensering, övriga bakterier	14 dagar	F****	2 290 kr/ isolat

* Inskick av orena isolat kan förlänga svarstiden och öka arbetsbelastning och kostnad.

** Centrallasarettet Växjö

*** Karolinska Universitetslaboratoriet

**** Folkhälsomyndigheten

Avgifter enligt avtal 2019-07-01. Dessa kan årligen höjas motsvarande landstingsindex/ konsumentprisindex (LPI/KPI), eller vid behov högre efter förankring i SLIM styrgrupp.

Telefonsvar på begäran för akuta fall. Centrallasarettet utsvavar elektroniskt inom länet och på papper till övriga avnämare. Karolinska Universitetslaboratoriet skickar svar elektroniskt eller på papper; om elektroniskt svar ska skickas måste mottagande enhet vara anknuten till laboratedatasystemet.

Folkhälsomyndigheten svarar ut på papper eller elektroniskt via [LabPortalen](#).

Centrallasarettet Växjö

Laboratoriet erbjuder MIC-bestämning med buljongspädningsteknik (ackrediterad referensmetodik) samt resistensbestämning med lappdiffusionsteknik (ackrediterad referensmetodik) av kliniskt relevanta bakterier mot kliniskt relevanta antibiotika.

Tillgängliga antibiotikapaneler, priser för MIC-bestämning med buljongspädningsteknik samt remiss för beställning finns på

<http://www.nordicast.org/metoder> och kan även nås via länk på

<http://www.mikrobiologi.org/>

Karolinska Universitetslaboratoriet

MIC-bestämning med agarspädningsteknik (internationell referensmetodik) av kliniskt relevanta bakterier mot kliniskt relevanta antibiotika. De medel vi har tillgängligt kontinuerligt är metronidazol, meropenem, piperacillin-tazobactam, bensylpenicillin och klindamycin.

Folkhälsomyndigheten

Helgenomsekvensering och analys av helgenomdata för genotypisk resistenskaraktärisering. Vid förekomst av ovanliga resistensfenotyper kommer genetisk karaktärisering ske utifrån bedömning av dess konsekvens och ske inom ramen för den nationella mikrobiella övervakningen och då utan avgift för insändande laboratorium.

Myndigheten är ackrediterad för resistensgenpåvisning för *Enterococcus faecium* och *faecalis* och kommer inom en snar framtid att söka ackreditering för fler analyser. Myndigheten kan även ta emot sekvensdata från andra laboratorier för analys. De mjukvaror och databaser som behövs för analys av ett antal olika frågeställningar finns uppsatta på myndigheten. De egenutvecklade mjukvarorna identifierar inte bara själva genen som ger upphov till resistensen utan även mutationer i gener som kodar för strukturer (t.ex. protonpumpar) som har effekt på bakteriens resistens. För övriga bakterier utför vi artidentifiering, släktskapsanalys med SNPs, och matchning mot databaserna ResFinder och Plasmidfinder.

Smittämnen som i dag analyseras med WGS där det finns artspecifik mjukvara utvecklad för mappning till etablerade typningssystem (ex resistens- och virulensmarkörer, serotyper, MLST mm) med tillhörande referensdatabas finns listade under uppdragsbeskrivning för NRL för "Epidemiologisk typning av bakterier".

Referensmaterial

Rekommenderade referensstammar tillhörande ackrediterade kollektioner (ATCC, NTCC, CCUG, m fl) beställs av användarna direkt från kuratorn för respektive kollektion.

Centrallasarettet Växjö

Karakteriserade kliniska isolat med speciella resistensmekanismer och/eller fastställda MIC-värden kan, under särskilda omständigheter (resistensens stabilitet, ägandeförhållande mm) tillhandahållas efter överenskommelse och då till självkostnadspris (500-1 000 kr per isolat).

Karolinska Universitetslaboratoriet

Referenskollektion av bakterier med kända resistensmekanismer och/eller fastställda MIC-värden är under uppbyggnad och kan, under särskilda

omständigheter (stabilitet, ägandeförhållande mm) tillhandahållas till självkostnadspris.

Folkhälsomyndigheten

Bakterier med kända resistensmekanismer och/eller fastställda MIC-värden kan, under särskilda omständigheter (stabilitet, ägandeförhållande mm) tillhandahållas till självkostnadspris. Vid fynd av nya varianter av resistensgener kommer dessa tillgängliggöras genom publika databaser.

Expertstöd

Centrallasarettet Växjö

Laboratoriet tillhandahåller probleminventering inom området fenotypisk resistensbestämning (problemlösning för laboratorier med problem inom området resistensbestämning med fenotypiska metoder).

KmKB meddelar råd till både kliniska kolleger och laboratoriepersonal inom området antibiotika och resistensbestämning. Vi är behjälpliga i metodologisk felsökning och vi åtar oss att testa material (plattor, antibiotikalappar mm) där man misstänker kvalitetsbrister i tillverkning, lagring mm.

KmKB organiserar återkommande kurser i fenotypisk resistensbestämning för laboratoriepersonal. Kurserna erbjuds till självkostnadspris (2019-07-01 är kostnaden 1 200 kr per person). Information om dessa kurser samt ansökningsformulär finns på <http://www.nordicast.org/workshops> (Teoretisk och praktisk utbildning i EUCASTs lappdiffusionsmetod). Laboratoriet tar också kostnadsfritt emot läkare, mikrobiologer och BMA för 1 - 14 dagars upplärning i resistensbestämningstekniker.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Laboratoriet tillhandahåller probleminventering inom området fenotypisk resistensbestämning (problemlösning för laboratorier med problem inom området resistensbestämning med fenotypiska metoder).

KUL meddelar råd till både kliniska kolleger och laboratoriepersonal inom området antibiotika och resistensbestämning. Vi är behjälpliga med att verifiera ovanliga resistenser och kommer bygga upp kompetens även för att påvisa viktiga resistensmekanismer. Bakteriologisk kompetens på överläkarnivå finns alltid tillgänglig under laboratoriets öppettider och expertkompetens på antibiotikaresistens (ej begränsat till anaerober) finns i allmänhet tillgänglig vid behov av akut/halvakut konsultation. Laboratoriet har även öppet på helger och har alltid läkarbemanning.

Folkhälsomyndigheten

Myndigheten kan bistå landets hälso- och sjukvård med expertstöd med analyser av sekvensdata för genotypisk resistenskaraktärisering, oberoende av sekvenseringsplattform. Detta innefattar påvisning av resistensgener, bestämning av resistensmutationer, utredning av resistensmekanismer, och hantering och uppdatering av databaser. Myndigheten hanterar även identifiering och karaktärisering av nyupptäckta resistensgener, mekanismer och mutationer.

Utveckling och samverkan

Centrallasarettet Växjö

EDL är ansvarigt för ett globalt nätverk av laboratorier med specialkunskap inom området resistensbestämning. Noderna i nätverket har särskilda kunskaper och är ofta specialiserade på ett område (agarspänningsmetod, *Listeria monocytogenes*, anaeroba bakterier, *Neisseria gonorrhoeae* etc).

EDL samverkar med flera organisationer i världen, exempelvis Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI (USA), för att utarbeta och vidmakthålla referensområden för typstammar med och utan definierade resistensmekanismer (http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/qc_tables/). Ett bra exempel är framtagandet av en särskild referensstam för säkrandet av resistensbestämning av kolistin. Detta gjordes i samverkan med The Public Health Laboratory (Colindale), London.

Tillsammans med EDL bevakar vi metodologiska problem. Vi publicerar på EUCASTs och NordicASTs hemsidor varningar och annan information om tester eller material som av olika skäl inte bör användas. På EDL pågår konstant arbete med utveckling av nya metoder och förbättringar av befintliga metoder. På laboratoriers vägnar, kommunicerar vi med leverantörer om undermåliga produkter. Vi samverkar med både andra referenslaboratorier samt laboratorier inom klinisk mikrobiologi i olika projekt. Vi uppdaterar årligen nordiska laboratorier på NordicASTs workshop.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Genom vårt deltagande i olika nationella och internationella nätverk 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. Specifikt samverkar vi med Avdelningen för klinisk mikrobiologi i Odense, Dr Ulrik Justesen och Växjö om att utveckla resistensbestämningsmetodik för anaerober. Vi kommer bli jobba med fenotypiska tester och långsiktiga anpassningar av agarspänningsmetoden för att göra den mer tillgänglig för andra rutinlaboratorier och därigenom öka kvaliteten i resistensbestämning av anaerober. Vid behov kommer vi även kunna resistensbestämma mot mecillinam och fosfomycin.

Folkhälsomyndigheten

Myndigheten utför redan idag utveckling och validering av nya analyser när ett nationellt behov föreligger. Kunskapsbasen inom analys och tolkning av sekvenseringsresultat utvecklas kontinuerligt genom våra nationella övervakningsprogram, nationella studier, och deltagande i nationella och internationella nätverk. Myndigheten har en viktig roll inom nationell samverkan kring genotypisk resistenskaraktärisering med helgenomsekvensering, och deltar också i ett stort antal internationella samverkansgrupper.

Omvärldsbevakning och beredskap

Centrallasarettet Växjö

KmKB och EDL har, eftersom man driver den internationella utvecklingen och valideringen av fenotypisk resistensbestämning, en självklar omvärldsbevakning inom området. KmKB har alltid en medlem i EUCAST Steering Committee, två personer är adjungerade till NordicAST (den Nordiska metodgruppen inom resistensbestämning) och en person är medlem i CLSI:s arbetsgrupp i kvalitetskontroll inom resistensbestämning.

Karolinska Universitetslaboratoriet

Klinisk mikrobiologi har genom Giskes centrala plats i europeisk mikrobiologi en självklar bevakning av aktivitet på området. KUL har för närvarande en representant i EUCAST Steering Committee, en person i NordicAST (den Nordiska metodgruppen inom resistensbestämning) och en person som är rådgivare för CLSI, inklusive Working group for anaerobes.

Folkhälsomyndigheten

Databaser över genetiska resistensmarkörer och mjukvaror som används för att analysera sekvenseringsdata uppdateras kontinuerligt genom strukturerad omvärldsbevakning. De mikrobiella övervakningsprogrammen är en viktig plattform för att upptäcka nationell spridning av resistenta bakterier. Myndigheten utför kontinuerlig omvärldsbevakning för att säkerställa att nyupptäckta resistensmekanismer ingår i analyserna som utför på myndigheten.