

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

Influenza A(H1N1) pandemien – evaluering av medisinsk-mikrobiologisk laboratoriediagnostikk

Forslag til bedret beredskap

Rapport utarbeidet av Per Sandven og Ingeborg S. Aaberge,
Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Oslo, 24. juni 2010

| | | |
|----|---|----|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | Innholdsfortegnelse | |
| 5 | | |
| 6 | | |
| 7 | 1. Anbefalinger..... | 3 |
| 8 | 2. Innledning..... | 5 |
| 9 | 3. Kortfattet sammendrag av spørreundersøkelsen og siste møte i Nasjonal medisinsk- | |
| 10 | mikrobiologisk beredskapskomité..... | 6 |
| 11 | 3.1. Særtrekk ved 2009 pandemien | 6 |
| 12 | 3.2. Diagnostikk og svarrutiner..... | 6 |
| 13 | 3.3. Arbeidsbelastning..... | 7 |
| 14 | 3.4. Lager av medier og reagenser | 8 |
| 15 | 3.5. Samvirke med det nasjonale influensalaboratoriet..... | 8 |
| 16 | 4. Behov for revisjon av Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa..... | 8 |
| 17 | | |
| 18 | Vedlegg 1: Medlemmer i Nasjonal medisinsk mikrobiologisk beredskapskomité..... | 10 |
| 19 | Vedlegg 2: Spørreskjema - Influenza A(H1N1) pandemien– laboratoriebelastning og | |
| 20 | diagnostikk | 11 |
| 21 | Vedlegg 3: Utdrag fra Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa | 19 |
| | 3.1. Aktørene i helsesektoren (s13-s20 | 19 |
| | 3.2. Oppgavefordeling (kapittel 7) | 19 |
| | 3.3. Virologisk diagnostikk | 20 |

1 **Anbefalinger**

2 I løpet av de senere årene har det vært en rask utvikling i medisinsk-mikrobiologi når det
3 gjelder genteknologisk påvisning av mikroorganismer. Med slike metoder (Real-time PCR)
4 kan man i løpet av timer stille en diagnose. Influensapandemien har vist nytten av rask
5 diagnostikk (f.eks. å avgjøre behov for isolasjon og spes. behandlingsopplegg, avgjøre om
6 ansatte ved sykehus, barnehage osv kan arbeide ved uklar sykdomstilstand). En viktig erfaring
7 er at det foreligger et stort behov for analyser i hele pandemifasen.
8 Mange laboratorier kan utføre genteknologisk diagnostikk, men mangler kompetanse for raskt
9 å kunne etablere nye metoder. Et annet problem er mangel på kvalifisert personell for å utføre
10 metoden ved høyt prøveantall. Laboratoriene må også ha tilstrekkelig med utstyr for å kunne
11 ta hånd om et høyt prøveantall.

- 12
- 13 • *Genteknologisk kompetanse*: Alle laboratorier (unntatt enkelte mindre laboratorier)
14 skal ha etablert genteknologisk metodikk for rask påvisning av mikroorganismer.
15 Laboratoriene bør ha egen genteknologisk kompetanse eller inngått samarbeid med
16 annet laboratorium for raskt å kunne etablere ny metodikk. Det må gis opplæring og
17 vedlikeholdsoplæring slik at flere personer på laboratoriet kan utføre metoden.
- 18 • *Opprettholde virus dyrkning*: Virus dyrkning er viktig for å kunne påvise genetiske
19 endringer i virus. Det er nødvendig at noen større laboratorier opprettholder slik
20 diagnostikk.
- 21 • *Bemanning*: Ved beslutninger om størrelsen på personalstyrken bør det tas høyde for
22 større utbrudd. Under denne aktuelle pandemien angav 75 % av laboratoriene at
23 bemanningen var utilstrekkelig, og ved en større og mer alvorlig forløpende pandemi
24 angav 88 % helt utilstrekkelig bemanning.
25 I linje med helsedirektoratets tiltaksplan for medisinsk mikrobiologi er det av stor
26 betydning at det finns kvalifisert personale på laboratoriene som har kompetanse i
27 etablering av ny metodikk i en beredskapssituasjon. En slik opprustning vil være
28 nødvendig med tanke på en ny influensapandemi, men også med tanke på større
29 utbrudd av andre infeksjonssykdommer.
- 30 • *Prioritering av analyser*: Retningslinjer for prosedyre ved nedprioritering av andre
31 mikrobiologiske undersøkelser og prioritering av pasientgrupper ved prøvetaking og
32 laboratoriebekreftelse bør inngå i pandemiplanen og besluttes på nasjonalt nivå før de
33 iverksettes. Laboratoriene må få bedre ”verktøy” for å kunne gjennomføre vedtatte
34 prioriteringer. Rekvisisjonen til laboratoriet viste seg å være uegnet som sorterings- og
35 prioriteringsinstrument.
- 36 • *Virus transportmedium*: Alle regionlaboratorier bør ha mulighet for produksjon av
37 medier til eget laboratorium og til å forsyne andre mikrobiologiske laboratoriene i
38 regionen. Virus transportmedium bør velges ut i fra hensyn til at det skal være mulig å
39 dyrke virus for karakterisering etter transport. En felles vurdering av transportmedium
40 fra ulike leverandører anbefales.
- 41 • *Sikre forsyning av viktige medier*: Det bør gis nasjonale anbefalinger, ev. inngås
42 nasjonale avtaler om forsyning av viktige medier (spes. blodkulturmedier).
43 Lagerberedskapen ved enkelte laboratorier er nede i 1-2 ukers normalforbruk. Man er
44 derfor helt avhengig av leverandørens lagerkapasitet.

- 1 • *Prøvesvar*: Rask prøvesvar er viktig. For å redusere belastningen på laboratoriene bør
2 telefonhenvendelser unngås. Det bør derfor legges til rette for elektronisk prøvesvar.
3 Eventuelt kunne rekvirent også få mulighet til å spore prøven etter innsendelse for å
4 finne estimert svar dato.
- 5 • *Rapportering*: Ukentlig rapportering av laboratoriebekreftede tilfeller til FHI er viktig
6 under en pandemi. Laboratoriene bør etablere et mer robust rapporteringssystem.
- 7 • *Serologi*: Serologi er et område der et diagnostisk behov ikke ble dekket under
8 pandemien. Det bør gjøres en ny vurdering av serologiens rolle i diagnostikken.

1. Innledning

Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) er av Helse- og omsorgsdepartementet blitt tildelt ansvar for å koordinere planleggingen av den samlede nasjonale medisinsk-mikrobiologiske beredskapen i Norge. I samarbeid med Lederforum for medisinsk mikrobiologi har FHI opprettet en rådgivende komité, ”Nasjonal medisinsk-mikrobiologisk beredskapskomité”. Denne komiteen bistår FHI i arbeidet med å koordinere beredskapsplanleggingen innen dette laboratorienettverket. Nettverket består av alle landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier. Medlemmene i komiteen representerer laboratoriene i dette nettet (vedlegg 1).

I møte 14. oktober 2009 i Nasjonal medisinsk-mikrobiologisk beredskapskomité ble håndteringen av influensapandemien diskutert. Det ble besluttet å foreta en bred evaluering av den mikrobiologiske diagnostikken med den hensikt å kunne gi tilbakemelding til myndighetene vedrørende diagnostisk kapasitet og arbeidsbelastning i forbindelse med pandemien og på grunnlag av disse erfaringene å kunne foreslå forbedringer for å stå best mulig rustet ved en pandemi med større omfang og høyere forekomst av alvorlig infeksjon.

På møtet ble det besluttet å gjennomføre en spørreundersøkelse blant landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier for å fremskaffe grunnlagsmateriale for en evalueringsrapport.

Spørreskjemaet ble sendt til laboratoriene i slutten av oktober med svarfrist i midten av november. Det viste seg imidlertid at flere laboratorier (7 laboratorier) var såpass hardt belastet at de ikke kunne prioritere å besvare dette i november. En del resultater fra spørreundersøkelsen ble presentert for Lederforum for medisinsk mikrobiologi på møtet i desember 2009 og møtet tilrådte at det ble sendt ut en ny spørreundersøkelse når pandemien var på retur. Det ble utarbeidet et utvidet spørreskjema (Vedlegg 2) som ble sendt ut til laboratoriene i mars 2010. I alt 17 av 21 laboratorier besvarte og av de resterende 4 laboratoriene var det 3 laboratorier som besvarte det første spørreskjemaet.

Tilbakemeldinger fra spørreskjemaene ble presentert på møte i beredskapskomiteen den 7. april 2009 og komiteen ba FHI utarbeide en rapport. Det gis først et sammendrag av innkomne svar på spørreundersøkelsens ulike deler. På grunnlag av erfaringer fra årets pandemi og *Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa* er det utarbeidet forslag til konkrete tiltak for å kunne møte en ny og mer alvorlig pandemi.

Rapporten er utarbeidet av Per Sandven og Ingeborg S. Aaberge med støtte fra en rekke personer ved Avdeling for virologi, FHI. Rapporten har vært sendt på høring til beredskapskomiteens medlemmer.

Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa – anbefalinger vedrørende mikrobiologisk diagnostikk

Det er utarbeidet en omfattende nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa. Tredje revidert utgave kom i 2006 (http://www.regjeringen.no/upload/kilde/hod/pla/2006/0001/ddd/pdfv/273635-beredskapsplan_pandemi.pdf). I vedlegg 3 er gjengitt en del punkter som omhandler mikrobiologisk diagnostikk.

2. Kortfattet sammendrag av spørreundersøkelsen og møte i Nasjonal medisinsk-mikrobiologisk beredskapskomité

3.1. Særtrekk ved 2009 pandemien

Når man skal evaluere den mikrobiologiske laboratoriediagnostikken i forbindelse med pandemien i 2009 er det viktig å se dette på bakgrunn av pandemiens særtrekk.

- De første varslene om en pandemi kom i slutten av april som er starten på en årstid med lite influensa/forkjølelsesaktivitet. I en tidlig fase er det viktig med økt laboratoriemessig overvåkning for å kartlegge om et nytt virus har kommet til landet og om viruset spres i befolkningen. Dette arbeidet var sannsynligvis enklere ved pandemiutbruddet i 2009 siden antall pasienter med ”influensalignende sykdom” var beskjedent.
- Siden antall syke var beskjedent i mange uker fikk man også en forholdsvis lang periode som kunne benyttes til planlegging og etablering av ny diagnostikk (Real-time PCR metodikk for påvisning av pandemisk A(H1) virus RNA.
- Etter hvert erfarte man at pandemien oftest hadde et mildt forløp. Noen klart definerte risikogrupper hadde økt sjanse for alvorlig sykdom. Dette gjorde det enklere for laboratoriene å prioritere analyse køen dersom kapasiteten var begrenset.
- Det var en lang periode med behov for mye diagnostikk under pandemiens andre bølge.
- Et særtrekk ved pandemien i Norge var også dødsfall hos unge personer uten kjente risikofaktorer.

3.2. Diagnostikk og svarrutiner.

I løpet av de senere år har utvikling av genteknologisk metodikk, Real-Time PCR (Real-time PCR), gjort at man nå har mulighet til å påvise genetisk materiale fra ulike mikroorganismer i løpet av kort tid (timer). Dette krever ekspertise og utstyr som foreløpig ikke er tilgjengelig på alle laboratorier. Når det gjelder viruspåvisning er denne metodikken langt mer sensitiv og spesifikk enn annen metodikk. Ulempen med metoden er at man ikke får tilgang til levende virus. Virus dyrkning er derfor viktig for å kunne påvise genetiske endringer i virus. Det er nødvendig at noen større laboratorier opprettholder slik diagnostikk.

Det er 3 laboratorier i tillegg til FHI som utfører virus dyrkning. Før pandemivarselet kom i april 2009 var det ca 9 laboratorier som hadde etablert Real-time PCR metodikk for influensa A. I løpet av 2009 etablerte 17 laboratorier Real-time PCR for pandemisk A(H1) virus-RNA; ca 8 laboratorier hadde diagnostikken etablert i løpet av 3 måneder, mens de resterende hadde dette på plass i løpet av september – november. For mange laboratorier tok det således lang tid før diagnostikken ble etablert. Den påståtte epidemiotoppen på ettersommeren 2009 var sannsynligvis i stor grad et artefakt pga utstrakt klinisk diagnosesetting uten tilgang til testing. Her sviktet således ikke bare den individuelle servicen, men også den samfunnsmessige.

Laboratoriene i Førde og Levanger har ikke etablert denne diagnostikken.

Mange laboratorier angir problemer med å etablere Real-time PCR metoden pga dårlig økonomi, mangel på kvalifisert personell og opplæring av personale, utstyr samt romplass (rent rom).

Begge laboratoriene som ikke har etablert Real-time PCR diagnostikk angir at årsaken er dårlig økonomi og mangel på kvalifisert personell.

Flere laboratorier fikk bevilget penger til innkjøp av utstyr. Det tok ofte lang tid før utstyret var på plass. Dette skyldes dels at penger ble bevilget sent og dels lang leveringstid på utstyr. Fem laboratorier angir at det ikke ble bevilget penger til nytt utstyr.

1 Under pandemien var det også behov for serologisk diagnostikk av pandemisk influensa, dette gjaldt
2 pasienter som søkte helsevesenet for sent til at viruspåvisning var mulig. De siste årene har stadig flere
3 laboratorier i landet måttet legge ned sin serologiske influensadiagnostikk, dels av kapasitetshensyn,
4 hvilket er en uheldig utvikling. Grunnlaget for å vurdere pandemiens utbredelse og omfang blir derved
5 dårligere.

6
7 Alle laboratoriene prioriterte prøver fra risikogrupper. Risikogrupper ble stort sett definert i henhold til
8 anbefalinger fra FHI. De aller fleste var fornøyd med de anbefalinger som ble gitt. Det er ikke
9 fremskaffet opplysninger over hvor mange prøver som *ikke* ble analysert på de ulike laboratoriene.
10 Sannsynligvis var det betydelige geografiske ulikheter mht tilgjengelighet og testkapasitet. Helse Midt
11 og Helse Nord hadde full dekning, andre steder i landet var dette dårligere. Laboratoriet i Trondheim
12 klarte f.eks. å analysere alle prøver i hele perioden, mens andre laboratorier angir at de analyserte alle
13 prøver i en periode, men måtte prioritere strengere når prøveantallet ble høyt.

14
15 Analysetiden har variert avhengig av når prøvene kom til laboratoriet. Dersom prøvene kom tidlig til
16 laboratoriet har mange klart å utføre og besvare prøven samme dag. Stor sett har alle prøver blitt
17 besvart i løpet av 1 døgn. Dersom prøvene måtte videresendes til annet laboratorium ble svartiden 2-3
18 dager (dette gjelder laboratorier som ikke utfører Real-time PCR). Prøver ble svart ut telefonisk,
19 elektronisk og skriftlig. I starten oppgir mange at de gav telefonisk svar til alle positive, etter hvert
20 var det bare mulig til enkelte prioriterte grupper slik som inneliggende pasienter, ansatte i helsevesenet
21 og enkelte polikliniske ut i fra kliniske opplysninger (immunosupprimert, gravid).

22
23 Telefonhenvendelser fra leger og pasienter ser ut til å ha vært en stor belastning for flere laboratorier:
24 Første tiden var telefonhenvendelsene mange og veldig forstyrrende for analyseprosessen. Man prøvde
25 og henvise til elektroniske svar istedenfor at rekvirenter og ansatte ringte. Dette bedret seg etter hvert
26 men var likevel et forstyrrende moment. Et hovedproblem var at pasientene til dels ringte selv fordi de
27 ikke nådde fram hos legen sin. Media ble stort sett taklet av sykehusets kommunikasjonsavdeling
28 oppgir noen. Ansvarlig(e) overlege(r) fikk svært mange henvendelser fra rekvirenter og pasienter og
29 det var stor pågang fra media både i og utenom arbeidstiden.

30 I en periode med høy analyseaktivitet var det vanskelig å skaffe prøvetakingsutstyr for
31 virusdiagnostikk. En kommersiell leverandør kunne f.eks. ikke levere virus transportmedium.
32 Laboratoriene løste dette på ulik måte. Flere oppfordret rekvirentene til å være strenge med indikasjon
33 for prøvetaking eller bare å ta nasopharynxprøve evt. ta to prøver i samme transportmedium. Andre
34 kontaktet flere forskjellige leverandører og klarte på den måten å skaffe tilstrekkelig
35 prøvetakingsutstyr. Ca fem laboratorier startet egen produksjon av transportmedium.

37 **3.3. Arbeidsbelastning**

38 Laboratoriene ble bedt om å gi en grov angivelse av bemanningssituasjonen ved laboratoriet. Av 16
39 laboratorier var det 7 (43 %) som anga at bemanningen var helt utilstrekkelig (1) eller noe
40 utilstrekkelig (6) ved normalaktivitet utenom pandemien. 6 laboratorier har en ganske tilstrekkelig
41 bemanning mens 3 laboratorier anga at bemanningen var helt utilstrekkelig. Ved en pandemi med
42 omfang som 2009 pandemien var det 12 (75 %) som anga at bemanningen var helt utilstrekkelig (4)
43 eller noe utilstrekkelig (8). Fire laboratorier hadde en ganske tilstrekkelig bemanning. Dersom en
44 pandemi skulle få større omfang eller alvorlighetsgrad er det bare 2 laboratorier som mener at
45 bemanningen er ganske tilstrekkelig. Av de øvrige 14 laboratoriene (88 %) er det 11 som mener at
46 bemanningen vil være helt utilstrekkelig og 3 som angir noe utilstrekkelig bemanning.
47 Under pandemien har flere av laboratoriene utført influensadiagnostikk på lørdager og søndager (10
48 laboratorier) og noen (6 laboratorier) hadde også kveldskift. Flere av laboratoriene har hatt en god del
49 overtidsbruk i perioder.

3.4. Lager av medier og reagenser

Ved en influensaepidemi med alvorlig syke pasienter vil prøvevolumet også for bakteriologi øke. Lagerkapasitet av medier og reagenser varierer en god del mellom laboratoriene. Noen angir å ha tilstrekkelig lager mens andre vil få problemer i en slik situasjon. de fleste angir å ha et lager av medier, tørrstoff og reagenser tilsvarer ca 1 måneds normalt forbruk. Når det gjelder forsyning av blodkulturmedier er imidlertid situasjonen egnet til bekymring. Det er to leverandører av blodkulturmedier til norske laboratorier, Puls og bioMérieux. Puls har lager på Furuset i Oslo som svarer til normalforbruk i ca. 1 - 1,5 mnd. Sannsynligvis vil produsenten kunne øke produksjonskapasiteten ved behov, men ved en større pandemi vil mange land etterspørre denne type medier. bioMérieux har et lager i Gøteborg for alle de 4 nordiske landene. Ved en større pandemi har vi ingen garanti for at Norge får leveranser. Produsenten angir imidlertid ”Vid behov kan Norge köpa ett buffert lager som vi kan hålla i Sverige för att säkerställa att varor finns tillgängliga. Detta kan ske med liten risk eftersom hållbarheten oftast är mycket god.” Laboratoriens lagerkapasitet varierer fra 1-2 ukers normal forbruk (3 laboratorier) til 1-2 måneders forbruk. Det er her behov for nasjonale føringer.

3.5. Samvirke med det nasjonale influensalaboratoriet

De aller fleste (10 laboratorier) angir at støtte og samarbeid med influensalaboratoriet ved FHI har vært svært bra. De resterende laboratoriene har ikke hatt behov for hjelp siden PCR diagnostikk ikke skulle etableres eller man har hatt tilstrekkelig ekspertise i eget laboratorium. Laboratoriene har også vært fornøyd med informasjonen fra FHI via hjemmesider og eget lukket nettverk (MikInfo). Rask etablering av den nye diagnostikken ved de regionale laboratoriene medførte at FHI kunne skifte fra rollen som primær diagnostisk laboratorium for hele landet til overvåking, før pandemien hadde kommet til dets mest kritiske periode. Laboratoriene sendte kontinuerlig inn prøver hver uke for overvåking. Prøver fra pasienter med alvorlig og fatalt utfall som var spesielt viktige å analyseres ble sendt inn med hjelp av godt samarbeide mellom samtlige aktører innom nettverket. Dette bidro bl.a. til at SMVI, FHI kunne påvise en forandring av viruset med assosiasjon til et mer alvorlig forløp.

3. Behov for revisjon av Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa

Denne pandemien har gjort at vi har fått prøvd ulike tiltak fra helsevesenet for å begrense pandemiens utbredelse, men det er viktig å være klar over at neste pandemi kan bli mer alvorlig og forløpe på en annen måte. Pandemiplanen har vært en viktig veileder for implementering av generelle retningslinjer under denne pandemien. Dokumentet ble brukt som støtte under den tidlige perioden da vi trengte raske beslutninger. Mange moment som er beskrevet i pandemiplanen var aktuelle under denne pandemien og vi kan ut fra nye erfaringer komplettere planen med råd om håndtering av de ulike situasjonene.

Det som imidlertid ikke er testet er håndtering av et virus som krever høyere biologisk sikkerhet (klasse III) på de ulike laboratoriene. Hvor mange laboratorier som kan gjøre diagnostikk på klasse III agens og hvilket volum prøver som kan bli analysert under disse betingelsene trenger å bli vurdert. Det er ikke utført en systematisk vurdering av Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa i forhold til de erfaringer som ble gjort i 2009.

En viktig endring etter 2006 er at alle laboratorier har eller bør ha mulighet for å etablere rask genteknologisk diagnostikk (Real-time PCR). Laboratoriene må imidlertid gis mulighet for raskt å kunne etablere en spesifikk analyse når det er fare for ny pandemi.

I pandemiplanen forutsetter man en forholdsvis begrenset testaktivitet når en pandemi er erklært i Norge: ”Testing kun nødvendig for et utvalg, etter behov for klinisk behandling eller for å identifisere spredning til nye områder”. Under pandemien i 2009 viste seg at det var et stort behov for diagnostikk i hele pandemifasen (ca 6 mnd). Helsetjenesten og befolkningen hadde helt andre forventninger enn det laboratoriene var i stand til å levere. Prøveantallet ved laboratoriene var høyt i store deler av

Pandemievaluering – medisinsk mikrobiologi

1 perioden og det var vanskelig for laboratoriene å prioritere ut i fra de kliniske opplysninger som var
2 angitt på rekvisisjonen. Rekvisisjonen viste seg å være uegnet som sorterings- og
3 prioriteringsinstrument.
4 Nødvendigheten av en streng prioritering hadde den konsekvens at unødvendig mange måtte
5 sykmeldes på klinisk grunnlag og blant disse var det sannsynligvis en stor andel som kunne ha blitt
6 avkreftet laboratiemessig. Retningslinjer for prosedyre ved nedprioritering av andre undersøkelser
7 og prioritering av pasientgrupper ved prøvetaking og laboratoriebekreftelse bør inngå i pandemiplanen
8 og besluttes på nasjonalt nivå før de iverksettes.
9 Det bør også legges til rette før at prøvesvar kan fås elektronisk. Eventuelt kunne rekvirent også få
10 mulighet til å spore prøven etter innsendelse til laboratoriet og kunne finne estimert svar dato. Dette
11 krever imidlertid ressurser til utvikling av slike funksjoner innen de ulike laboratoriedatasystemene.

1 **Vedlegg 1: Medlemmer i Nasjonal medisinsk mikrobiologisk beredskapskomité**

2

Medlemmer i Nasjonal medisinsk mikrobiologisk beredskapskomité

| <i>Navn</i> | <i>Adresse</i> | <i>E-post adresse</i> |
|-----------------------------------|---|--|
| Jan Egil Afset | Mikrobiologisk avdeling St Olavs Hospital HF 7030 Trondheim | Jan.Afset@stolav.no |
| Berit Djonne | Veterinærinstituttet Pb 8156 Dep. 0033 Oslo | berit.djonne@vetinst.no |
| Reidar Hjetland | Mikrobiologisk avdeling Helse Førde HF, Sentralsjukehuset 6800 Førde | reidar.hjetland@helse-forde.no |
| Halvor Rollag | Mikrobiologisk institutt Rikshospitalet HF 0027 Oslo | halvor.rollag@rikshospitalet.no |
| Per Sandven (sekretær) | Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi Nasjonalt folkehelseinstitutt | per.sandven@fhi.no |
| Gunnar Skov Simonsen | Avdeling for mikrobiologi og smittevern Universitetssykehuset i Nord-Norge HF 9019 Tromsø | gunnar.skov.simonsen@unn.no |
| Martin Steinbakk | Mikrobiologisk avdeling, Akershus Universitetssykehus HF, 1478 Lørenskog | martin.steinbakk@ahus.no |
| Gunnar Størvold | Mikrobiologisk avdeling Ullevål universitetssykehus HF 0407 Oslo | gunnar.storvold@ulleval.no |
| Inger Sofie Samdal Vik | Avdeling for virologi Nasjonalt folkehelseinstitutt | inger.sofie.samdal.vik@fhi.no |
| Astrid Wester | Avdeling for næringsmiddelbårne infeksjoner Nasjonalt folkehelseinstitutt | Astrid.Louise.Wester@fhi.no |
| Ingeborg Aaberge (leder) | Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi Nasjonalt folkehelseinstitutt | ingeborg.aaberge@fhi.no |
| Birgitta Åsjø | Avd. for mikrobiologi og immunologi Helse Bergen HF, Haukeland universitetssykehus, 5021 Bergen | birgitta.asjo@gades.uib.no |
| Vararepresentanter: | | |
| Einar Vik | Mikrobiologisk laboratorium, Helse Nordmøre og Romsdal HF, Molde, 6400 Molde | einar.vik@helsenr.no |
| Trond Ranheim | Mikrobiologisk avdeling, Akershus Universitetssykehus HF, 1478 Lørenskog | trond.ranheim@ahus.no |
| Observatør: | | |
| Janet M. Blatny | Forsvarets forskningsinstitutt P. O. Box 25 N-2029 Kjeller | Janet-Martha.Blatny@ffi.no |

1 **Vedlegg 2: Spørreskjema - Influenta A(H1N1) pandemien– laboratoriebelastning og**
2 **diagnostikk**

3
4 I møte 14. oktober 2009 i Nasjonal medisinsk-mikrobiologisk beredskapskomité ble
5 håndteringen av influensapandemien diskutert, med fokus på å kunne gi tilbakemelding til
6 myndighetene på landets reelle diagnostiske kapasitet ved en pandemi med større forekomst
7 av alvorlige klinikk.

8 På møtet ble det besluttet å innhente opplysninger fra laboratoriene for
9 a) å kartlegge hvilken arbeidsbelastning dette har vært for laboratoriene
10 b) å fremskaffe opplysninger om laboratorienes reelle beredskapskapasitet.

11
12 I tillegg skal det skaffes opplysninger om eksisterende diagnostisk tilbud.

13
14 Spørreskjemaet ble sendt til laboratoriene i slutten av oktober med svarfrist i midten av
15 november. Det viste seg imidlertid at flere laboratorier (7 laboratorier) var såpass hardt
16 belastet at de ikke kunne prioritere å besvare dette i november. En del resultater fra
17 spørreundersøkelsen ble presentert for Lederforum på møtet i desember. I referatet fra møtet
18 står det følgende vedrørende dette:

19 *”Resultata vart presentert, 7 lab. hadde ikkje svart. Fleire laboratorium hadde ikkje kapasitet til alle*
20 *prøvar eller hadde nedprioritert andre analysar, 3 lab. hadde ikkje PCR-diagnostikk for influensa.*

21 Diskusjon:

22 *Det var stemning for å sende ut ei ny, modifisert spørjeundersøking til laboratoria når aktuelle*
23 *pandemibølge er over. Utkast til spørjeskjema kan med fordel ”på høyring” før utsending. Fleire*
24 *meinte at den samla laboratoriekapasiteten for influensa PCR var for liten, noko diskusjon om dette.”*

25
26 I henhold til dette utsendes derfor spørreskjemaet på nytt. En del spørsmål er nye eller
27 omformulert (markert med gult). De laboratoriene som besvarte skjemaet i november kan
28 dersom de ønsker det nøye seg med å besvare de nye spørsmålene (utfylt skjema fra
29 november vedlegges).

30
31 Deler av spørreskjemaet vil inngå som en komponent i Folkehelseinstituttets evaluering av
32 instituttets håndtering av pandemien.

33
34 *Vennligst besvar skjemaet elektronisk (per.sandven@fhi.no). Dette letter arbeidet med å*
35 *bearbeide dataene. Skriftlige svar mottas selvsagt også med takk!*

36
37 Spørreskjemaet besvart av:

| | |
|----|---------------|
| 38 | |
| 39 | Dato: |
| 40 | |
| 41 | Navn: |
| 42 | |
| 43 | Stilling: |
| 44 | |
| 45 | Laboratorium: |
| 46 | |
| 47 | |

1
2
3

Influensadiagnostikk

Laboratoriets metodikk før A(H1N1) utbruddet

| Metodikk i bruk for påvisning av influensa | Angi navn/referanse på metoden* | Når etablert (år) |
|--|---------------------------------|-------------------|
| Antigenpåvisning (immunkromatografi) | | |
| Immunfluorescens | | |
| Dyrkning | | |
| Real-time PCR, influensa A | | |
| Real-time PCR, influensa B | | |
| Påvisning av antistoff mot influensa | | |

4

Laboratoriets metodikk 2010 (anfør kun nyetablerte eller planlagte metoder)

| Metodikk | Angi navn/referanse på nyetablert metode | Når etablert (ca. dato) | Planlagt etablert |
|--|--|-------------------------|-------------------|
| Antigenpåvisning (immunkromatografi) | | | |
| Immunfluorescens | | | |
| Dyrkning | | | |
| Real-time PCR, influensa A virus-RNA | | | |
| Real-time PCR, influensa B virus-RNA | | | |
| Real-time PCR for influensa A virus fra svin (universell svineinfluensa) | | | |
| Real-time PCR for pandemisk A(H1) virus-RNA | | | |
| Påvisning av antistoff mot influensa A og B | | | |
| Andre relevante metoder | | | |

5

1
2
3
4
5
6
7
8

Hvilke vanskeligheter eller begrensninger har påvirket innføringen av nye metoder?

Fikk man bevilget penger til nytt utstyr? Hvor lang tid tok evt. anskaffelsesprosessen?

9
10
11
12
13

Hvilke algoritmer ble brukt gjennom pandemien i 2009 for prøver med mistanke om pandemisk A(H1N1) virus? Angi ukenummer (fra-til) for bruk av ulike algoritmer.

14
15
16
17
18
19
20
21

Hvilke prøver ble evt. prioritert? Angi pasientgrupper, yrkesgrupper/arbeidsfunksjon etc.

22
23
24
25
26
27
28

Var FHI's anbefalinger/informasjon til hjelp i prioriteringen?

29
30
31
32
33
34

Hvilke anbefalinger/informasjon var til nytte?

35
36
37
38
39
40

Hvordan ble FHI's anbefalinger opplevd, generelt? Utdyp gjerne svaret. Ble anbefalingene fulgt?

41
42
43
44

Hvor raskt ble prøvene ble behandlet i laboratoriet? Besvarelsestid til rekvirentene?

1
2
3
4

Hvilke besvarelsesrutiner hadde man? Elektroniske svar/skriftlige svarrapporter? Telefonisk beskjed til hvem og i hvilken periode.

5
6
7
8

Hvordan taklet man telefonhenvendelser fra rekvirenter, pasienter og media?

9
10
11
12

Analyserte man også prøver som ikke var forskriftmessig tatt (f.eks på feil transport-medium)?

13
14
15
16

Flere opplevde å gå tom for prøvetakingsutstyr da det stormet som verst. Hvordan taklet man den situasjonen?

17
18
19
20

Hvordan fungerte innsamlingen av akutt- og rekonvalensfasesera til FHI?

21
22
23
24

Hvilke prøver videresendes til annet laboratorium, hvilke laboratorier benyttes?

25
26
27
28
29
30

Hvilke prøver videresendes til referanselaboratorium og på hvilket grunnlag velges de ut?

31
32
33
34
35

Hva slags informasjonskanaler ble benyttet lokalt for å orientere om prøvetaking og diagnostikk?

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

Arbeidsbelastning 2009

Første varsel om et mulig influensautbrudd kom 24. april.

*Ble laboratoriets åpningstid endret for å kunne analysere prøvene raskt?
Hvilke endringer i åpningstid ble gjort og når? Angi ukenummer (fra-til) for angitte endringer.*

Ble det gjennomført andre tiltak (for eksempel utvidet arbeidstid, ekstra bemanning, utsettelse/kansellering av ferie, inndratt permisjon)?

Diagnostikken var sannsynligvis en belastning for laboratoriet. Angi overtidsbruk (angi overtidstimer over "normalsituasjon", ca % økning).

Måtte annen diagnostikk på laboratoriet nedprioriteres for at H1N1-prøvene skulle kjøres?

Når gikk man tilbake til vanlig drift? Evt spesifiser hvilke ordninger som ikke er opphørt

1
2
3

Beredskap dersom det kommer en ny stor "influenسابølge" (A(H1N1) eller en annen alvorlig "slektning"):

4
5

Har laboratoriet tilstrekkelig utstyr, reagenser osv. til å møte en økt analysemengde (influensaprøver)? Angi evt. laboratoriets "kriselager" av reagenser (for eksempel antall prøver, ekstraksjonskapasitet).

6
7
8
9

Hva er den viktigste flaskehalsen som eventuelt begrenser antall prøver dere kan analysere (for eksempel bemanning, utstyr, kompetanse)?

10
11
12
13

Er det lagt planer for å endre laboratoriets drift i tilfelle analysemengden økes sterkt? Hva vil bli nedprioritert? Beskriv.

14
15
16
17
18

Er bemanningen tilstrekkelig for normalaktivitet utenom pandemi?

Kryss for det som passer best.

Helt utilstrekkelig Noe utilstrekkelig Ganske tilstrekkelig Helt tilstrekkelig

Er bemanningen tilstrekkelig for en pandemi med omfang som 2009 pandemien?

Helt utilstrekkelig Noe utilstrekkelig Ganske tilstrekkelig Helt tilstrekkelig

Er bemanningen tilstrekkelig ved en pandemi med større omfang eller alvorlighetsgrad (sanns. også større behov for bakteriologisk diagnostikk)?

Helt utilstrekkelig Noe utilstrekkelig Ganske tilstrekkelig Helt tilstrekkelig

19
20
21
22
23
24

Dersom man får en influensaepidemi med alvorlig syke pasienter vil prøvevolum for bakteriologi øke. Har man lager av nødvendige medier og reagenser?

25
26
27
28
29

Pandemieevaluering – medisinsk mikrobiologi

1
2

Hvor stort er lageret av blodkulturflasker (angi uker eller måneder med normalbruk)?

3
4
5
6
7
8

Er det planlagt å øke lageret av blodkulturflasker? Hvor stor økning?

9
10
11
12
13
14

Hvor stort er lageret av petriskåler, tørrmedier og reagenser (angi uker eller måneder med normalbruk)?

15
16
17
18
19
20

Er det behov for å øke lagerkapasiteten – og evt. mulighet for det? Beskriv hva og hvordan.

21
22
23
24
25
26
27

Har laboratoriet tilstrekkelig frysekapasitet (-20 og -70°C) til oppbevaring av prøver? Hva mangler mest frysekapasitet (-20 eller -70°C)?

28
29
30
31
32
33
34

Har erfaringer fra pandemien i 2009 bedret evnen til å håndtere en ny pandemi? I så fall: På hvilken måte?

35
36
37
38
39
40
41
42

Andre vesentlige utfordringer som ikke framgår ellers i spørreskjemaet

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

Spørsmål angående samvirke med det nasjonale influensalaboratoriet:

Hvordan har tilbudet om assistanse fra Influensalaboratoriet ved FHI til implementering av ny influensadiagnostikk på din lab vært? Er tilbudet i tilfelle blitt tatt imot – eventuelt i hvilken grad?

Har laboratoriet vært i kontakt med – eller forsøkt å komme i kontakt med Influensalaboratoriet for å få råd eller hjelp? I så fall:
- hvordan har tilgjengeligheten vært (for eksempel via vakttelefonen)?
- hvordan har responsen vært?

Hvordan fungerte de ulike informasjonskanalene (brev, epost, MikInfo, telefon)?

Var laboratoriet i stand til å opprettholde ukentlig melding om influensadiagnostikk til referanselaboratoriet ?

Fungerte laboratoriets datasystem i forhold til meldinger til MSIS og referanselaboratoriet?

Evt. forslag til forbedringer

1 Vedlegg 3: Utdrag fra Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa

2 3.1. Aktørene i helsesektoren (s13-s20)

3 Oppgaver for de ulike aktørene er beskrevet. For *Nasjonalt folkehelseinstitutt* (s 14) er det
4 anført at gi instituttet skal gi ”bistand, råd, veiledning og informasjon til kommunale, fylkeskommunale og
5 statlige institusjoner herunder helseforetakene, helsepersonell og befolkningen om smittsomme sykdommer,
6 smittevern og valg av smitteverntiltak. Under en influensapandemi vil Nasjonalt folkehelseinstitutt primært rette
7 rådgivningen mot sentrale etater, departementet og helsetjenesten.” Spesifikke oppgaver relatert til
8 mikrobiologisk diagnostikk er ikke tatt med.

9 Medisinsk mikrobiologi er tatt med under *Regionale helseforetak* (s 15-s16): ”Under en pandemi
10 vil spesialisthelsetjenestens rolle innen infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi spille en særlig viktig rolle,
11 blant annet i å behandle et stort antall pasienter og for å analysere et stort antall mikrobiologiske prøver fra
12 sykehus og fra primærhelsetjenesten. Spesialhelsetjenesten innen infeksjonsmedisin og medisinsk mikrobiologi
13 skal dessuten fungere som rådgivere for spesialist- og kommunehelsetjenesten.”

14 3.2. Oppgavefordeling (kapittel 7)

15 Kapittel 7 beskriver oppgaver og tiltak under pandemiens ulike faser.

16 3.2.1. Fase 2 -. *Nytt virus hos dyr + Norge berørt*

- 17 • Raskt sende virusstammer fra mennesker smittet med mistenkt animalsk virus til FHI (RHF, Komm)
- 18 • Gjøre nødvendige feltundersøkelser (FHI, Mattilsynet, VI)
- 19 • Vurdere risiko for smittsomhet (FHI, Mattilsynet, VI)
- 20 • Gjennomføre serologisk overvåking av mulig eksponerte personer (FHI, Komm)

21 3.2.2. Fase 3 – *smitte til mennesker*

- 22 • Oppdage smitte og kunne utelukke videre spredning mellom mennesker
- 23 • Kunne oppdage og beskrive ytterligere tilfeller (inkl. smitemåte og risiko for videre spredning)

24 3.2.3. Fase 3 – *smitte til mennesker + Norge berørt*

- 25 • Sikre raskt virologisk karakterisering og vurdering av sykdomsfremkallende evne i samarbeid med
26 WHO-sentre (FHI, RHF)
- 27 • Vurdere å pålegge laboratorier å gjøre undersøkelser (SHdir)
- 28 • Forsterke overvåking hos dyr og mennesker, inkl. oppdagelse av klynger (FHI, Mattilsynet, VI)

29 3.2.4. Fase 4 - *Begrenset smitte mellom mennesker + Norge berørt*

- 30 • Beskrive og (re) vurdere epidemiologiske, virologiske og kliniske sider av sykdommen, identifisere
31 mulige smittekilder (FHI, Komm, RHF)
- 32 • Vurdere smittsomheten fra person til person (FHI)
- 33 • Samle på og dele virusstammer og informasjon for å bedre diagnostikk og vaksineutvikling

34 3.2.5. Fase 5 - *Økende, men ikke svært smittsomt - Norge ikke berørt*

- 35 • Oppdage evt. spredning umiddelbart
- 36 • Intensivere prøvetaking av pasienter med mistenkt ny influensa (FHI)

37 3.2.6. Fase 5 - *Økende, men ikke svært smittsomt - Norge berørt*

- 38 • Overvåke og rapportere økt spredning, herunder etter IHR som en ”Public health emergency of
39 international
40 concern (PHEIC)” (FHI)
- 41 • Vurdere effekten av iversatte smitteverntiltak og justere hvis nødvendig. Dele erfaringene
42 internasjonalt. (FHI, SHdir)
- 43 • Overvåke utvikling av resistens mot antiviralia (FHI)

1 3.2.7. *Fase 6 – Pandemi*

- 2 • Ha oversikt over det epidemiologiske, virologiske og kliniske bildet, utviklingen av pandemien og dens
3 innvirkning på nasjonalt nivå, for å kunne forutsi videre utvikling og optimalisere bruken av begrensede
4 ressurser
5 • Fortsette forsterket overvåking (FHI)
6 • Prioritere virologiske undersøkelser av pasienter som har influensaliknende symptomer (Komm, RHF)

7 3.2.8. *Fase 6 – Pandemi + Norge berørt*

- 8 • Detaljovervåke den første spredningen og se på smittekontakter og geografisk spredning (FHI)
9 • Overvåke mulige endringer i epidemiologi, kliniske manifestasjoner og virologi.
10 • Overvåke andre virus og bakterier i forbindelse med alvorlige og dødelige tilfeller av sykdom (FHI)
11 • Sikre tett samarbeid mellom medisinsk-mikrobiologiske laboratorier ifm virologisk diagnostikk, herunder
12 undersøkelse av resistens hos virus og overvåking av antibiotikaresistens (FHI, RHF)

13 **3.3. Virologisk diagnostikk**

14 Det faglige underlage for beredskapsplanen er beskrevet fra side 51 og utover. Virologisk
15 diagnostikk er omtalt på sidene 81-83. Her står det blant annet:

16 *Det er avgjørende at laboratoriene bruker metoder som raskt og effektivt identifiserer influensavirus*
17 *typespesifikt (dvs. type A eller B), og at metoden for influensa A også pålitelig vil påvise ikke-humane*
18 *virusvarianter. Virusdyrking og nukleinsyrepåvisning med polymerase-kjedereaksjon (PCR) er fore-*
19 *trukne metoder, og det er viktig at slike metoder er tilgjengelig. Virusdyrking av stamme med*
20 *pandemipotensiale må imidlertid bare gjøres i laboratorier med tilstrekkelig innslutning (P3).*

21 *Alternative tester, f.eks. immunofluorescenstest (IF) eller nær-pasienten-hurtigtester kan også ha en*
22 *rolle, men har lavere sensitivitet, og egnethet bør verifiseres for aktuell stamme. Positivt funn med*
23 *slike analyser vil styrke mistanke, mens negativt funn vil måtte følges opp med mer sensitiv analyse.*

24 *Det er viktig at et adekvat diagnostisk tilbud fins i alle deler av landet.*

25 I tabell E1 i beredskapsplanen er det gitt en oversikt over diagnostikken i ulike pandemifaser:

26

Tabell E1. Diagnostikk i ulike pandemifaser

| Pandemifase | Analysestrategi |
|--|--|
| Fase 1-2 Influensa hos dyr, evt. med virus som anses farlig for mennesker, men ikke innenlands, og ingen humantilfeller | Testing av pasienter som tilfredsstillere foreliggende kasusdefinisjon for influensa med ny subtype. Alle tilfeller testes med PCR og evt. virusdyrking som kan påvise og identifisere potensielt pandemiske stammer. Analysemetode bør kunne identifisere influensa A innen 24 timer etter mottak på laboratorium, og identifisere eventuell ikke-human subtype innen 72 timer. |
| Fase 2 i tillegg virus hos dyr i Norge | Endret kasusdefinisjon |
| Fase 3 Som fase 1-2, men i tillegg enkelte humantilfeller i andre land, uten tegn til effektiv smitte mellom mennesker | Endret kasusdefinisjon. |
| Fase 4-5 Humantilfeller og noe smitte mellom mennesker. Ikke sirkulering av virus i landet | Som over, men trolig med utvidet kasusdefinisjon, f.eks. reisende fra aktuelle områder med febersykdom. Analysemetoder som over. |
| Fase 3-5; men humantilfeller i Norge | Testing av pasienter i henhold til kasusdefinisjon for influensa. Analysemetoder som over. |
| Fase 6 Pandemi, men virus ikke etablert i Norge | Som over, men influensa A tilstrekkelig indikasjon for tiltak, i påvente av subtype-identifikasjon. |
| Pandemi erklært i Norge | Testing kun nødvendig for et utvalg, etter behov for klinisk behandling eller for å identifisere spredning til nye områder. Analysemetoder som i tidligere fase for å identifisere ny økning i aktivitet etter opphold. Andre analysemetoder som er vist å være effektive kan benyttes etter individuelle medisinske behov og valg av metode tilpasset for eksempel behovet for hurtig resultat. |

- 1
- 2
- 3 Smitteverntiltak er beskrevet på sidene 87 – 102. På side 97 står følgende:
- 4 *Flere av tiltakene har bare de syke som målgruppe fordi disse er de viktigste smittekildene. Nyten av*
- 5 *tiltakene blir størst om de syke blir klare over sin status så tidlig som mulig. Derfor er det nødvendig*
- 6 *med tiltak som kan bidra til tidlig diagnose.*
- 7 *Sykdomsbildet ved influensa kan likne på sykdomsbildet ved mange andre sykdommer.*
- 8 *Sannsynligheten for at et visst sykdomsbilde virkelig skyldes influensa, øker under en pandemi når*
- 9 *influensa er veldig hyppig. Derfor kan folk selv i stor grad stille diagnosen. Hvilket sykdomsbilde som*
- 10 *skal defineres som influensa, må bestemmes når pandemien er i gang, og man ser hvordan den arter*
- 11 *seg. I utgangspunktet kan influensa defineres som akutt oppstått feber med ny hoste.*
- 12
- 13