

# Nasjonal mikrobiologisk overvåkningsdatabase

Oppsummering fra kartleggingsfasen  
3. mars 2021

# Bakgrunn og hensikt

- Helgenomsekvensering av bakterier og andre mikroorganismer er «state of the art» metodikk for å kartlegge grad av likhet (klonalitet/varianter) innen en art.
- Slik typing er et viktig verktøy for overvåking av utbrudd av mikroorganismer i sykehus og helseinstitusjoner.
- Norge har i dag intet IKT-system som tillater innsamling og sammenlikning av mikrobielle helgenomsekvenser for overvåkningsformål.
- Erfaring fra tidligere utbrudd viser at hyppig overføring av pasienter mellom sykehus gjør det svært vanskelig å få oversikt over infeksjonsutbrudd.
- Norge trenger derfor en nasjonal overvåkingsdatabase for mikrobielle genomer.

*Hensikten er å etablere en nasjonal database som tillater innsamling av mikrobielle helgenomdata, kvalitetssikring av rådata, sammenlikning av sekvenser med tanke på mulig klonalitet, grafisk fremstilling av slektskap og overvåking med tanke på forekomst av identiske mikroorganismer i tid og rom, det vil si infeksjonsutbrudd.*

# Datainnsamling ved bruk av kartleggings skjema

- For å kunne beskrive dagens situasjon, tjenestetilbud og arbeidet innenfor mikrobiologi og mikrobielle helgenomsekvensering ble det utviklet et kartleggings skjema som ble sendt til sykehus med mikrobiologiske og infeksjonsmedisinske avdelinger
- Innen fristen mottok prosjektsekretariatet sju (7) utfylte kartleggings skjema fra helseforetakene listet nedenfor
  - HSØ
    - AHUS
    - SIHF
    - SOHF
  - HV
    - SUSHF
    - HUSHF
  - HMN
    - STO
  - HN
    - ingen

# Oppsummering

## Tilbud

- Det er kun universitetssykehusene som i dag tilbyr rutinemessig helgenomsekvensering for mikrober (bakterier/virus)
  - SØHF har nylig etablert helgenomsekvensering av bakteriestammer (*S. dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (2018-NORM stammer)
- Diagnostikken er sentralisert på mikrobiologiske avdelinger
- Antall analyser varierer fra 20 /år (AHUSHF) til 600 /år (STOHF)
- Helgenomsekvensering utføres for
  - VRE og Klebsiella-ESBL
  - Legionella
  - HPV
  - *S. dysgalactiae* ssp. *Equisimilis*
  - SARS-CoV-2

## Organisering

- NGS diagnostikk er på helseforetakene sentralisert på «Laboratorieklinikk» og enten lokalisert på mikrobiologiske eller genetiske avdelinger

## Personell

- Følgende profesjoner deltar i NGS diagnostikk
  - Spesialbioingeniører
  - Ingeniør
  - Bioinformatiker
  - Stipendiater
  - Leger med NGS som del av rutineansvar
  - Molekylærbiolog
- Personell utfører også andre oppgaver i avdelingen

# Oppsummering

## MTU/teknologi

- Det er tilgang til og benyttes følgende MTU/teknologi
  - Nanopore sekvensering (Minlon, Gridlon)
  - WGS bakterieisolater/ekstrahert virus
  - Illumina plattform (MiSeq, NextSeq)
  - Ion Torrent

## Sertifisering/kvalitetsprogram

- Alle avdelinger er sertifisert
  - NGS diagnostikk er kun sertifisert på HUS
- Kun SUS - Legionella deltar vi på SLP som koordineres av ECDC, og som lages til og sendes ut av UK Neqas. Vi fullgenom sekvenserer også SLP for MALDI-TOF som sendes ut av QCMD.

## IKT

- Sekvensdata overføres til Linux PC for analyser (SUS og AHUS)
- Lagring av sekvensdata på dedikert server som driftes av Helse-Vest IKT (HUS)
- Epi2Me – skybasert, nanoporesekvensering (AHUS)
- Ion Torrent Suite, med ulike Plug-Ins, inkludert Spades. Online bioinformatikk verktøy (genom-annotering med RAST, MLST-typing med Ridom SeqSphere+, emm-typing ved nukleotide Blast-søk mot emm-type-databasen fra CDC, identifisering av resistensgener ved ResFinder, av bakteriofagsekvenser med PHASTER, og fylogenetiske analyser med BEAST). (StO)
- Lagringskapasitet vurderes som tilstrekkelig

# Oppsummering

## Kommunikasjon med LIMS

- Sekvensdata overføres kun i begrenset grad til LIMS
- Helseforetak som overfører data gjør dette via krysslister – kodelister/nøkkel-ID

## Rapport/svar til klinikk/henviser

- Ingen standard rapport til klinikk – under etablering
- Rapporteres som utført og med svarkommentar i LIMS.(StO)
  - Svarkommentar avhenger av spesifikk problemstilling

## Databaser

- PubMLST for MLST.
- ResFinder og CARD for identifikasjon av AMR-gener for øvrige species.
- LRE-finder
- PlasmidFinder
- PAVE – Papillomavirus genome database
- NCBI – National Center for Biotechnology Information

## Lagring av sekvenser

- Alle helgenomsekvenser lagres i FASTQ format.
- Til dels også søkbare CSV filer med noe informasjon (read length, GC, species, MLST) lagres også.
- Ingen kobling mot LIMS

# Utfordringer og muligheter

Helseforetak	Utfordringer	Muligheter
SUSHF	Etablering og vedlikehold av bioinformatikk pipelines. Tilgang til Linux. Lagring av NGS data. Koble svar til LIS. Besvaring av isolater tilhørende utbrudd i LIS	Real-time overvåking av nøkkel mikrober på utsatte avdelinger og/eller av sårbare pasientgrupper. Sekvensering direkte fra prøvemateriale. Metagenomikk.
HUSHF	Tilgang til bioinformatikkompetanse. Etablering og vedlikehold av bioinformatikk pipelines	Real-time overvåking av nøkkel mikrober på utsatte avdelinger og/eller av sårbare pasientgrupper. Felles system for deling av helgenom sekvensdata og felles overvåking mellom helse-foretakene regionalt og nasjonalt. Metagenomisk sekvensering direkte fra prøvemateriale og 16S dypsekvensering som diagnostisk tilbud.
SIHF	Det har ikke vært prioritert pga økonomiske utfordringer, derfor har vi ikke spesifikk kompetanse på dette området og heller ikke utstyr, andre fasiliteter eller areal.	Avdeling for medisinsk mikrobiologi har et stort ønske om å utvikle seg innen NGS-diagnostikk da vi vet at NGS blir mer og mer brukt i rutinen og at det er nødvendig for å kunne ha et likeverdig tilbud til Innlandets pasienter i fremtiden. I første omgang forsøker vi å øke kompetansen på området gjennom å få til et forsknings samarbeid innen NGS og antibiotikaresistens. Målet er å få utlyst en doktorgradsstipendiat-stilling som skal jobbe med et prosjekt innen dette feltet. Utover dette foreligger det ingen konkrete planer i SI for konkretisering av utstyrsinnkjøp, areal eller ansettelse av personer med kompetanse innen NGS og mikrobiologi og infeksjonsmedisin.
AHUSHF	Utfordringer med bioinformatisk kompetanse/analyse, tilgang til kraftige nok datasystemer (tungregning) og lagringskapasitet	Mulighet for bruk av nanoporesekvensering direkte på prøvemateriale (metagenomics) i utvalgte tilfeller og helgenomsekvensering av bakterieisolater og SARS-CoV-2 i smitteoppsporing. Nasjonalt referanselaboratorium for HPV jobber videre med standardisering av NGS for genotyping, samt metodeutvikling for HPV helgenomsekvensering for et utvidet antall genotyper. Lagring og analyse planlegges overført til TSD men det sees også på løsninger for dette lokalt.
STO	Kostbare instrumenter og serviceavtaler, manglende kompetanse i Hemit (IKT, linux og prosesseringsbehov), uklare regler for deling av mikrobielle genomdata (GDPR). Behov for kompetanseheving både hos leger, bioingeniører og andre, særlig innen bioinformatikk. Ingen takster/inntekter på NGS gjør at det er kostbart å opprettholde tilbudet.	Oppskalering av antall analyser per år, utvidelse av analysetilbudet (e.g. nanopore sekvensering, targeted og shotgun metagenomikk, virus genotyping). Arbeid med optimalisering av arbeids- og dataflyt (automatisering, integrasjon og fjerne manuelle prosesser). Oppgradere og etablere flere bioinformatiske pipelines. Etablere bedre systemer for lagring (søkbart, sporbart og oppdaterbart) og deling av data.
SØHF	Se over- I tillegg , tilgang til bioinformatikk kompetanse	Vi vil kunne karakterisere mikrobers resistens- og virulensgener, samt slektskapsanalyser for epidemiologi (smittevern). Forskningsprosjekter (metagenomics)

# Innmeldte ressurspersoner til videre arbeid

Helseforetak	Navn	Yrkesgruppe	Kontaktinfo
SUSHF	Eva Bernhoff	Spesialbioingeniør	eva.bernhoff@sus.no
SUSHF	Marit Andrea Klokkhammer Hetland	Bioinformatiker	marit.andrea.klokkhammer.hetland@sus.no
HUSHF	Randi Nygaard Monsen	bioingeniør	randi.nygaard.monsen@helse-bergen.no.
HUSHF	Christoffer Lindemann	Lege	Paul.christoffer.lindemann@helse-berge.no
HUSHF	Øyvind Kommedal	Lege	oyvind.kommedal@helse-bergen.no
SIHF	Tine Smedsund Dons	Lege	tine.smedsund.dons@sykehuset-innlandet.no
AHUSHF	Hege Vangstein Aamot	Forsker	<a href="mailto:hege.vangstein.aamot@ahus.no">hege.vangstein.aamot@ahus.no</a>
STO	Christina G. Ås	Molekylærbiolog	<a href="mailto:christina.gabrielsen@stolav.no">christina.gabrielsen@stolav.no</a>
STO	Jan Egil Afset	Lege	<a href="mailto:jan.afset@ntnu.no">jan.afset@ntnu.no</a>
STO	Kjersti Haugum	Spesialbioingeniør	<a href="mailto:kjersti.haugum@stolav.no">kjersti.haugum@stolav.no</a>
SØHF	Martin Steinbakk	Lege	<a href="mailto:Martin.steinbakk@so-hf.no">Martin.steinbakk@so-hf.no</a>
SØHF	Birgitte B. Trinborg	Molekylærbiolog	<a href="mailto:Birgitte.bekker@so-hf.no">Birgitte.bekker@so-hf.no</a>
SØHF	Christine M. Jonassen	Molekylærbiolog	<a href="mailto:Christine.monceyron.jonassen@so-hf.no">Christine.monceyron.jonassen@so-hf.no</a>



# Forslag videre arbeid

- Etablering av et undernettverk som skal arbeide med TO-BE fasen (utviklingsfasen)
- Følgende behov bør dekkes – kortsiktig, mellomlangsigtig og langsigtig
  1. Akutt behov i forbindelse med lagring og deling av sekvensdata for SARS-CoV-2
  2. Lagring og deling av sekvensdata for mikroorganismer generelt
    - a) Lagring og deling av sekvensdata for mikrober som er kjent smittevernmessig (ESBLcarba, MRSA etc.)
    - b) Øvrige mikrober
  3. Integrasjon med forskningsdata, klinisk data, humangenomiske data
  4. Integrasjon i utredningsarbeid for nasjonalt genomsenter

# Forslag organisering av undernettverk

