

Årsrapport för Nationella Referenslaboratoriet för *Neisseria meningitidis*, 2024

Rapporten är skriven av:

Paula Mölling (Molekylärbiolog, Docent), Sara Thulin Hedberg (Molekylärbiolog, PhD),
Josefin Bengtsson (Leg BMA), Lorraine Eriksson (Leg BMA, PhD), Susanne Jacobsson
(Leg BMA, PhD), Olof Säll (Infektionsläkare, PhD), Martin Sundqvist (Överläkare, Docent).

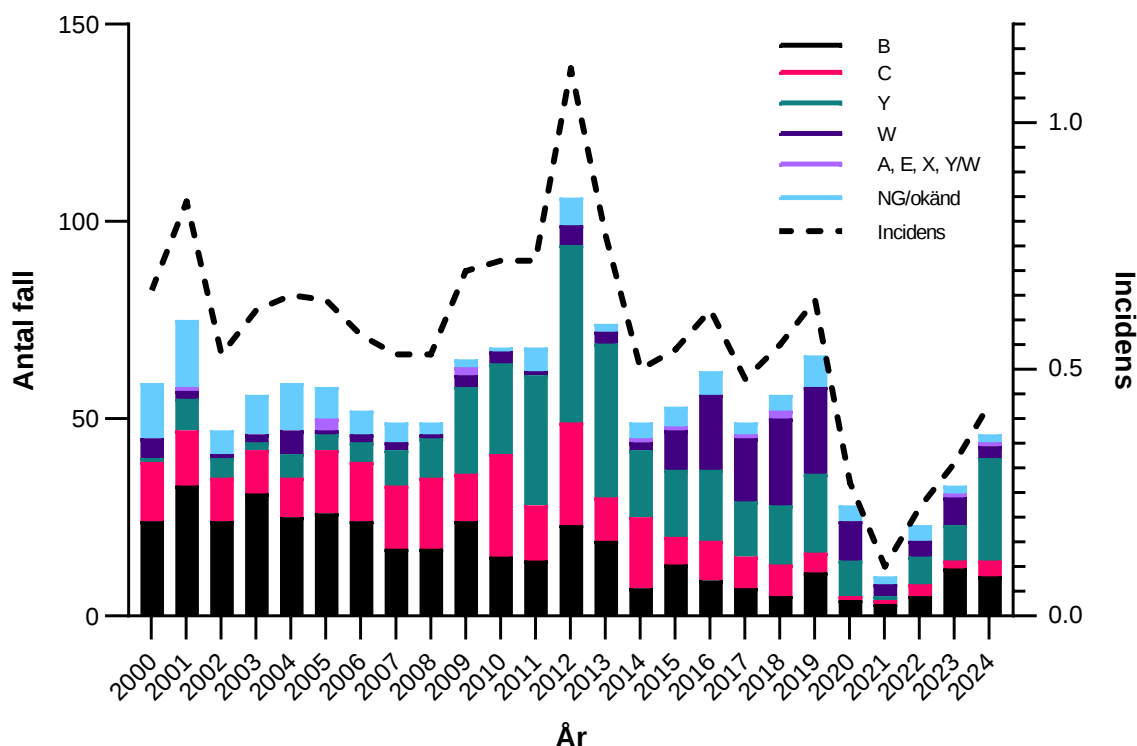
Bakgrund

Alla invasiva fall av meningokockinfektion i Sverige smittskyddsanmäls via Sminet där merparten av isolat och odlingsnegativa prov skickas till det nationella referenslaboratoriet (NRL) i Örebro. På laboratoriet följs epidemiologin nationellt och globalt samt kunskapsläget och metodutvecklingen inom området.

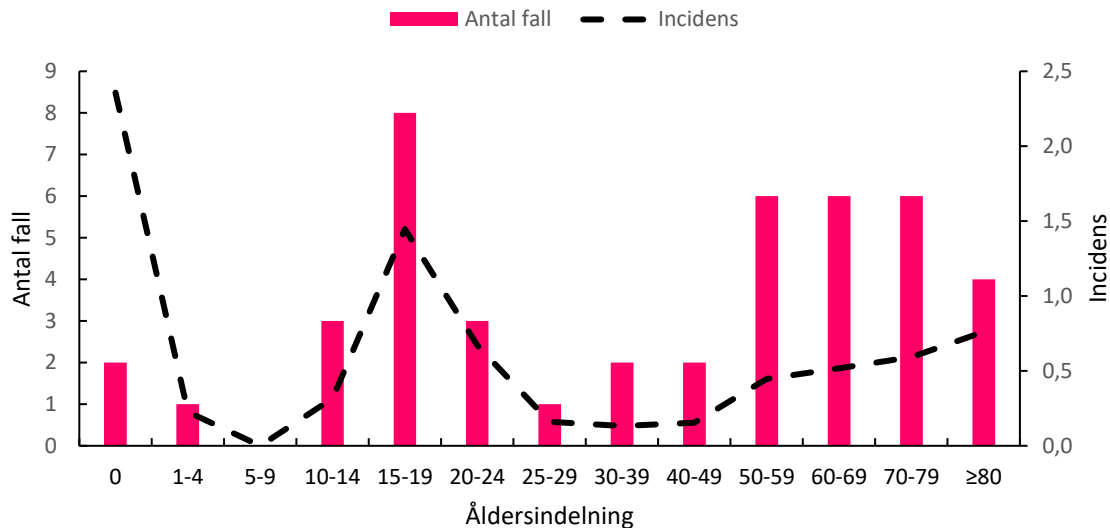
Analysen som utförs på NRL är identifiering, serologisk och/eller genetisk gruppering av samtliga invasiva *Neisseria meningitidis* samt isolat från andra lokaler vid behov. Typning utförs med helgenomsekvensering på alla odlingspositiva invasiva isolat. Verifiering sker av antibiotikakänslighet med MIC-bestämning av samtliga invasiva *N. meningitidis* samt isolat från andra lokaler vid behov. På odlingsnegativa prover från steril lokal utförs PCR-diagnostik, genogruppning och genosubtypning (inklusive Sangersekvensering).

Neisseria meningitidis epidemiologi 2024

Incidensen av invasiv meningokocksjukdom ökade ytterligare under 2024 efter några år med mycket låg incidens. Under 2024 rapporterades 46 fall av invasiv meningokockinfektion i Sverige, vilket motsvarar en incidens på 0,4 fall per 100 000 invånare, se figur 1. Medianåldern bland fallen var 50 år (spridning 0-85 år) där flest fall rapporterades i åldersgruppen 15–19 år ($n=9$), se figur 2. Könsfördelningen var jämn (46 % kvinnor). Av rapporterade fall avled två personer (4 %) (källa: Epidemiologisk årsrapport Folkhälsomyndigheten, FoHM).



Figur 1. Antal fall, serogruppsfördelning samt incidens (antal fall per 100 000 invånare) av invasiv meningokocksjukdom i Sverige under 2000-2024.



Figur 2. Fördelning av invasiv meningokocksjukdom per åldersgrupp under 2024.

Vid NRL mottogs under 2024 37 odlingspositiva *N. meningitidis* isolat samt sju odlingsnegativa likvorprov, alternativt DNA-preparationer, för Neisseriaklassifikation. Dessa härstammade från 44 fall av invasiv sjukdom. Utöver dessa rapporterades ytterligare två fall med både klinisk anmälan samt laborationsverifiering vid annat laboratorium, där inget prov skickades till NRL för vidare typning.

De invasiva isolaten kom främst från blododlingar, undantaget sex isolat som kom från likvor, ett från ledvätska och två från sekret. Serogrupperna för dessa invasiva isolat (ett per patient) var fördelade enligt följande: Y (n=25), B (n=6), W (n=3), C (n=2), X (n=1).

Sju odlingsnegativa prover verifierades och genogrupperades med PCR-baserad metod enligt följande: B (n=4), C (n=2), Y (n=1).

Alla odlingspositiva isolat har helgenomsekvenserats och laddats upp i Neisseria PubMLST databas (<http://PubMLST.org/neisseria>), som är en internationell och publik databas för molekylär typning och mikrobiell diversitet. Resultaten för fintypning med genosubtyp (*porA*) samt multilocus sequence typing (MLST) och jämförelse av likheter baserat på hela genomet, se Tabell 1 samt figur 3.

Metodförändringar

Utveckling av en snabbsekvenseringsmetod pågår med Oxford Nanopore Technology för att snabbare kunna utföra en helgenomsekvensering för bestämning av likheter mellan isolat, som kan vara av stor vikt vid utbrotsutredningar.

I och med att ett reagens för serogruppering (för serogrupp 29E) inte tillverkas längre så kommer algoritmen för serogruppering att uppdateras under 2025.

Tabell 1. Fintypning av *porA* för samtliga 37 odlingspositiva invasiva *Neisseria meningitidis* isolat inskickade till NRL.

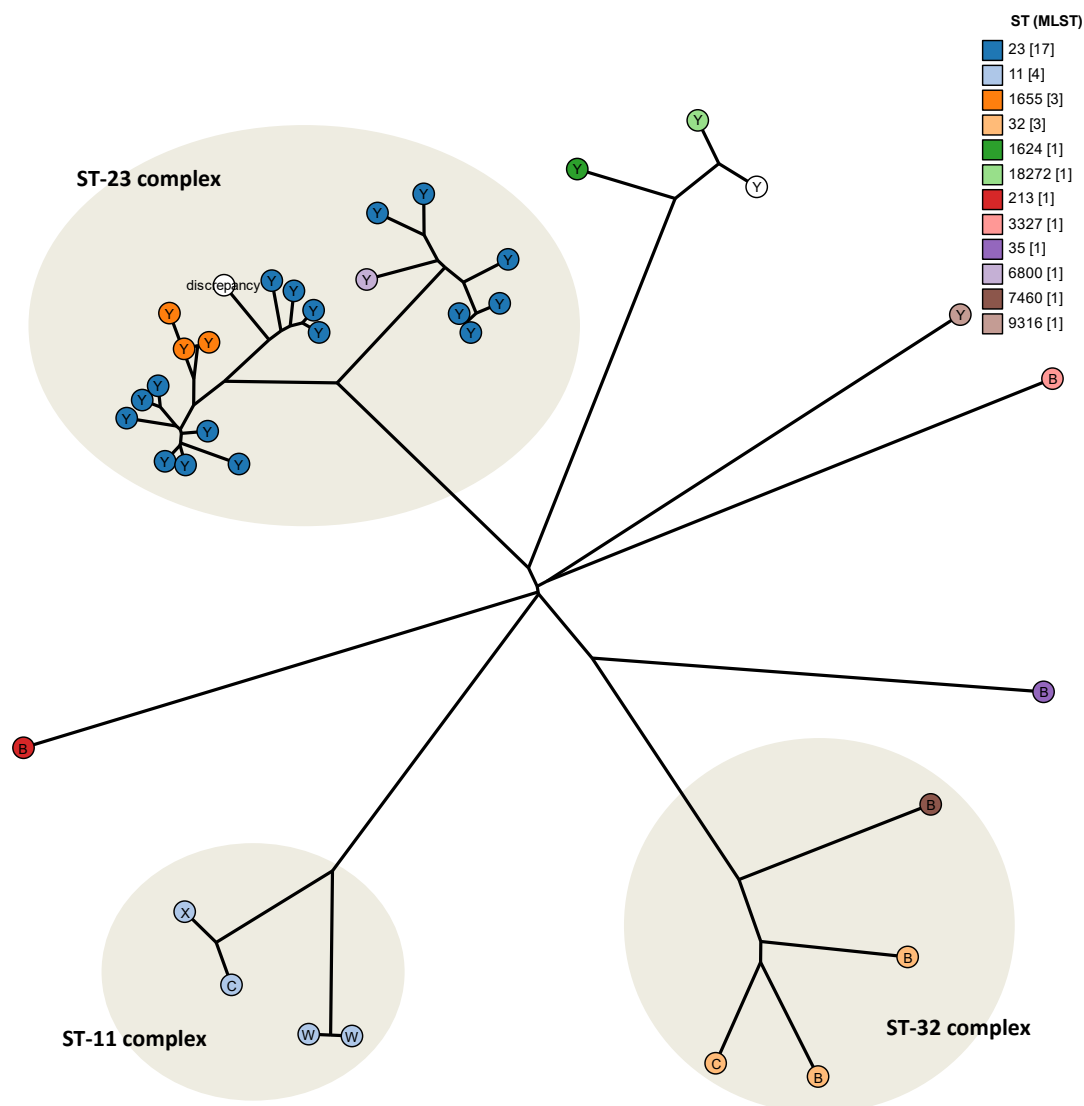
Genosubtyp	B	C	W	X	Y	Totalt
P1.5-2,10-1,36-2					11	11
P1.5-1,2-2,36-2					6	6
P1.5-1,10-4,36-2					5	5
P1.5,2,36-2		1	2	1		4
P1.5-2,10-23,36-2					2	2
P1.7,16,35	1					1
P1.7,16-29,35		1				1
P1.19,15,36	1					1
P1.21,16-36,37-1	1					1
P1.22,14,36	1					1
P1.18-1,30-1,38	1					1
P1.22-1,14,38	1					1
P1.5-1,10-1,36-2					1	1
P1.5-2,2-2,36-2			1			1
Totalt	6	2	3	1	25	37

Utbildningsinsatser

Internt har en biomedicinsk analytiker lärts upp inom *Neisseria*-diagnostiken under 2024.

Externt publiceras årligen en epidemiologisk årsrapport i samarbete med Folkhälsomyndigheten och resistensdata rapporteras till Swedres.

I övrigt har telefonkontakt förekommit med olika intressenter såsom behandlande läkare/smittskyddsläkare.



Figur 3. GrapeTree analys av samtliga helgenomsekvenserade odlingspositiva isolat ($n=37$) under 2024, <https://pubmlst.org/software/bigsdb>. Genetisk likhet illustreras av klustring och avstånd mellan grenarna där varje cirkel representerar ett isolat samt serogrupp. Färgindelning på cirklarna baseras på sekvenstyp (ST) där de tre vanligaste klonala komplexen (ST-23, ST-11, ST-32 complex) är markerade. Ingen epidemiologisk koppling mellan sjukdomsfall sågs under 2024.

Omvärldsbevakning/förändringar i epidemiologi

Antalet fall av invasiv meningokocksjukdom sjönk drastiskt under SARS-CoV-2 pandemin men har internationellt återhämtat sig, vilket vi också noterat här i Sverige. Många europeiska länder har under 2024 rapporterat en ökning av *N. meningitidis* serogrupp B, vilket vi ej ser här i Sverige då en majoritet av de invasiva svenska fallen orsakades av serogrupp Y.

NRL, genom Paula Mölling och Susanne Jacobsson har under 2024 fortsatt deltagit i det världsomfattande laboratorienätverk, Invasive Respiratory Infections Surveillance (IRIS) Initiative, ett nätverk av referenslaboratorier från 30 länder från sex kontinenter. Syftet var initialt att följa förändringar av invasiv sjukdom orsakade av *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* under COVID-19 pandemin. Projektet har nu fortsatt att följa epidemiologin av dessa agens även post-pandemiskt.

NRL deltog, genom Paula Mölling, i en internationell on-line-konferens *Global Meningococcal Initiative (GMI) 12th Regional Meeting – Meningococcal disease in Western Europe*, 19-20 mars, 2024 och presenterade där *Meningococcal disease in Sweden*.

Under 2024 har NRL deltagit i en gemensam ansökan till ECDC från 13 europeiska referenslaboratorier för bl.a. *Neisseria meningitidis* inom European meningococcal disease society (EMGM) att syftet att bli ett europeiskt referensnätverk, European Union Invasive Bacterial Diseases Laboratory Network (IBDNet).

Forskning

Inom NRL pågår fortlöpande forskning på *N. meningitidis* med samarbeten både nationellt och internationellt, exempelvis:

- Studera den förändrade epidemiologin över tid med ökad incidens av *N. meningitidis* grupp Y respektive grupp W i Sverige och globalt
- Undersöka bärarskapet av *N. meningitidis* och dess samspel med andra bakterier
- Studera *N. meningitidis* förmåga att orsaka sjukdom i möss infekterade med isolat som orsakat invasiv sjukdom respektive bärarskap
- Identifiera genetiska varianter kopplade till invasiv sjukdom eller bärarskap av *N. meningitidis*

På NRL handleds Cecilia Klanger (AT-läkare) i sitt doktorandprojekt *Genetic variants of Neisseria meningitidis linked to phenotypic outcome of infection vs carriage*.

I maj 2024 disputerade Lorraine Eriksson (Leg BMA) med sin avhandling *Exploring genomic and phenotypic differences in Neisseria meningitidis – understanding carriage and invasive disease*, ISSN: 1652-4063.

Ett aktivt forskningssamarbete bedrivs med Professor Muhamed Taha (Pasteurinstitutet, Paris, Frankrike), Professor Eva Särndahl och Docent Alexander Persson (Örebro Universitet), Docent Edmund Loh (Karolinska institutet) samt Docent Olof Herting (Karolinska Universitetssjukhus) och dess medarbetare.

Under 2024 har följande artiklar publicerats.

- Säll O, Eriksson L, Berhane IA, Persson A, Magnuson A, Thulin Hedberg S, Sundqvist M, Olcén P, Fredlund H, Stenmark B, Särndahl E, Mölling P, Jacobsson S. *Prevalence and persistence of Neisseria meningitidis carriage in Swedish university students - CORRIGENDUM*. Epidemiol Infect. 2024 Aug 22;152:e99. PMID: 39168652.
- Belayneh M, Mengesha M, Idosa BA, Fentaw S, Moges B, Tazu Z, Assefa M, Garpenholt Ö, Persson A, Särndahl E, Abate E, Säll O, Gelaw B. *CARD8 polymorphisms among bacterial meningitis patients in North-West Ethiopia*. BMC Infectious Diseases, 2024 Oct 1;24:1084. PMID: 39354402.
- Shaw D, Torreblanca RA, Amin-Chowdhury Z, et al [Jacobsson S Nr. 31] [Mölling P Nr. 51]. *The importance of microbiology reference laboratories and adequate funding for infectious disease surveillance*. Lancet Digit Health. 2024 Dec 20:S2589-7500(24)00241-3. PMID: 39709282.
- Borrow R, Campbell H, Caugant DA, Cherkaoui A, Claus H, Deghmane AE, Dinleyici EC, Harrison LH, Hausdorff WP, Bajanca-Lavado P, Levy C, Mattheus W, Mikula-Pratschke C, Mölling P, Sáfadi MA, Smith V, van Sorge NM, Stefanelli P, Taha MK, Toropainen M, Tzanakaki G, Vázquez J. *Global Meningococcal Initiative: Insights on antibiotic resistance, control strategies and advocacy efforts in Western Europe*. J Infect 2024 Nov. PMID: 106335.
- Persson A, Koivula T, Jacobsson S, Stenmark B. *Diverse proinflammatory response in pharyngeal epithelial cells upon interaction with Neisseria meningitidis carriage and invasive isolates*. BMC Infect Dis. 2024 Mar 6;24(1):286. PMID: 38443838.

Planering för kommande år

De odlingsplattor som används för att odla fram och renodla *N. meningitidis* (GCAGP samt GVCNTP) kommer ej att finnas CE märkta enligt IVDR enligt tillverkare. Beslut är därför taget om att arbeta vidare med eventuell egentillverkning alternativt byte av agarplattor. Arbetet med detta kommer pågå under 2025.

Önskemål om elektroniska odlingssvar till kunder utanför regionen för snabbare svarstider. Arbetet kommer fortsätta under 2025.

EUCAST laboratoriet kontaktade referenslaboratoriet för en diskussion om utvecklande av metod för Disk diffusion för resistensbestämning av *N. meningitidis*. Projektet har gått framåt med positiva resultat och NRL har bidragit med väldefinierade stammar. Projektet kommer avslutas under 2025.

Arbetet med att alla länder i Europa ska ladda upp data från PubMLST till EMERT-II och EpiPulse fortgår och NRL anslöts under 2024. ECDC distribuerar en månadsövervakningsrapport både nationellt och internationellt med målet att detta ska ske i real-tid för att förbättra den internationella utbrots-associerade övervakningen.

Samarbetet inom IBDLabNet och ECDC kommer fortsätta under 2025 med fokus på distribution av externa kvalitetskontroller för jämförelse av laboratorieprestanda, bedömning av behov av utbildning och kapacitetsuppbyggnad, stöd till länder, helgenomsekvensering samt identifiering av områden som behöver vidare och utökad forskning.

Kompetensutveckling

Fortsatt upplärning av befintlig personal på odlingslabb med målet att hela arbetsgruppen har behörighet för *Neisseria*-diagnostiken.