

Rapport for 2016 fra Det nasjonale referanselaboratorium for medisinske soppsykdommer, Mikrobiologisk avdeling, OUS - Rikshospitalet, Helse Sør-Øst RHF

Det nasjonale referanselaboratorium for medisinske soppsykdommer ble formelt opprettet ved Mikrobiologisk institutt, RR-HF etter vedtak i Helse- og omsorgsdepartementet 3/12-05. Referanselaboratoriet utfører undersøkelser på prøver og isolater som er tilsendt og på prøver fra OUS Rikshospitalet.

Referanselaboratoriet identifiserer og utfører resistensbestemmelse mot antimykotika for ulike sopparter av medisinsk betydning, og er hjelpelig med primærdiagnostikk ved ulike soppinfeksjoner. Vi søker derfor å tilby oppdaterte diagnostiske metoder for påvisning av sykdom, fortrinnsvis infeksjoner, forårsaket av sopp.

Leger og bioingeniører tilknyttet referansefunksjonen utfører oppgavene ved siden av sine oppgaver ved Avdeling for mikrobiologi da referansefunksjonen aldri har mottatt noen særskilt finansiering. Lonny Margrethe Kløvfjell er fagansvarlig bioingeniør, Cecilie Torp Andersen er fagansvarlig overlege for referanselaboratoriet og er norsk representant EUCASTs Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST). Førsteamanuensis Jørgen Vildershøj Bjørnholt er forskningsansvarlig overlege.

Vi samarbeider med ulike forskningsgrupper, som avdelingens PBS-gruppe (parasitter, bakterier og sopp), forskningsnettverket Turning the Tide of Antimicrobial resistance (TTA) i OUS, og det nasjonale nettverket av mikrobiologer, infeksjonsmedisinere og pediatere i Norwegian Fungal Network. Vi har dessuten hatt nært forskningssamarbeid med Regionalt forskningsnettverk for sopp-infeksjoner i Helse Sør-Øst ledet av professor Peter Gaustad. (Invasive fungal infections: epidemiology, resistance mechanisms and host-pathogen interactions).

Nedenfor følger en redegjørelse for aktiviteten i 2016 i henhold til de punkter som er satt opp i rundskrivet som fulgte tildelingsbrevet.

1. Påvisning.

Alle gjærsoppisolater fra blodkultur fra alle norske mikrobiologiske laboratorier sendes til Det nasjonale referanselaboratorium for medisinske soppsykdommer for endelig identifikasjon og resistensbestemmelse. Referanselaboratoriet rapporterer årlig til NORM og forvalter nasjonal stammebank for candidemi-isolat. I 2016 mottok Referanselaboratoriet 248 candida-isolat fra blodkultur fra 220 candidemi-episoder hos 211 pasienter. 224 av isolatene var fra *en* definert candidemiepisode, hvorav 3 episoder med > 1 candida-art i samme blodkultur og 4 episoder med recurrent candidemi.

De medisinske mikrobiologiske laboratoriene sender også ved behov gjærsoppisolater fra andre lokalisasjoner enn blod til nærmere identifikasjon eller resistensbestemmelse. I 2016 mottok vi 146 mot 191 slike isolat i 2015. Vi antar at

den registrerte nedgangen beror på bedre identifikasjonsmuligheter (**Maldi-TOF**) ved andre laboratorier og oppfordringen fra oss om ikke å sende isolat fra antatt normalflora til nærmere undersøkelser. Vi mottar likevel mange candidaisolat fra luftveier, hud og slimhinner og må innstendig be om at henvisende laboratorier *ikke rutinemessig* sender slike isolat til oss da dette er tidkrevende og oftest en unødvendig undersøkelse av normalflora.

Antallet tilsendte muggsoppisolat er stabilt (78), *A.fumigatus* utgjør 32 % av isolatene. Vi ønsker å få tilsendt alle invasive isolat og muggsoppisolat fra potensielt systemiske infeksjoner og isolat fra pasienter hvor kliniker planlegger behandling med antifungale midler.

Vi registrerer et vedvarende lavt antall tilsendte dermatofyttisolat til identifikasjon; 17 isolat i 2016 mot 32 isolat i 2015, en tendens vi antar har sammenheng med økende bruk av dermatofytt PCR ved andre laboratorier. Vi utfører fortsatt noen få primære dermatofytt dyrkninger, især ved uventet negativ PCR. Det er viktig å huske på at soppdyrking fortsatt er viktig ved overfladiske soppinfeksjoner med andre sopparter enn dermatofytter.

Vi har følgende påvisnings- og identifiseringsmetoder:

- a) **Mikroskopi:** Vi har en stab på 3 bioingeniører og 1 lege som har bred erfaring med mikroskopi. I tillegg mikroskoperer våre LIS leger prøver fra rutinen.
- **Calcofluorwhite farging:** Ved direkte mikroskopi av prøvematerialet brukes denne fargemetoden for påvisning av soppelamenter i vev (BD diagnostics). Dette er en rask og relativ sensitiv metode. Alle biopsier, aspirat, puss og bronkialskyllvæsker fra immunsupprimerte med klinisk mistanke om soppinfeksjon bør mikroskoperes med denne eller en annen egnet fargemetode. Antallet undersøkelser med Calcofluorwhite mikroskopi er stabilt, 169, mot 166 året før.
 - **Pneumocystis immunfluorescens mikroskopi** utføres rutinemessig på alle PCP PCR positive prøver som kommer i kategorien "moderat" eller "sterkt positiv" med Ct verdi hhv ≥ 22 til < 28 og < 22 . Antallet er fortsatt økende fra 179 i 2015 til 218 i 2016.
 - **Giemsa farging** kan benyttes til påvisning av dimorf sopp i benmarg, men benyttes lite hos oss.
 - **KOH mikroskopi:** da vi fortrinnsvis benytter DNA påvisning ved mistanke om dermatofyttinfeksjoner benyttes denne fargemetoden lite og eventuelt sammen med Calcofluorwhite.
- b) **Dyrkning med identifisering:** Primær dyrkning av muggsopp-prøver utføres på Sabouraud (SAB) skåler som inkuberes ved 28 og 37 °C i 5-30 dager avhengig av problemstilling. For gjærsoppdyrkning fra slimhinner og overfladiske prøver benyttes inkubering i 37 °C i 2 døgn. Til dermatofytt dyrkning benyttes SAB skål og mycobiotic agar m/0,04 % cycloheximid som inkuberes aerobt i 28-30°C i fire uker.

Til identifikasjon av soppisolat benyttes følgende metoder:

- **Massespektrometri (Maldi-TOF):** Dette er nå hovedmetoden for identifikasjon av gjærsopp som sammen med morfologi og farge på **kromogen agar** danner grunnlaget for artsidentifikasjonen. Vekstmorfologi på **PAL** agar benyttes unntaksvis.
- **Vekstbetingelser, morfologi og mikroskopi:** For identifikasjon av dermatofytter og muggsopp er vekstbetingelser, morfologi og mikroskopi fortsatt viktige, men tidkrevende hjelpemiddel.
- **Tapepreparat fra kulturer:** Ved identifikasjon av dermatofytter og annen filamentøs sopp er mikroskopi med bomullsblått (**bromthymol-cotton-blue**) fortsatt viktig for riktig artsidentifikasjon, eventuelt benyttes tilsvarende farging av nålepreparat.
- **Biokjemiske metoder** brukes kun unntaksvis.
- **Sekvensering av soppisolat.** Vi utførte 84 sekvenseringer av soppisolat i 2016. ITS2 sekvensering på kulturer benyttes ved vanskelig eller ikke entydig identifisering av ulike sopparter, i tillegg benyttes andre målområder av soppgenomet som D1D2 for bedret artsidentifikasjon.
- **Massespektrometri (Maldi-TOF) av filamentøs sopp og dermatofytter** er et nyttig supplement til annen identifisering av filamentøse sopp, enten ved direkte metode eller etter inkubering i flytende medium.

c) Påvisning av sopp DNA:

Spesifikke PCR analyser til bruk direkte på prøvematerialet:

- **Påvisning av *Aspergillus sp* DNA og *Aspergillus fumigatus* DNA ved PCR:** Denne in-house metoden ble tatt i bruk i 2013 og økte fra hhv 664 og 661 til 1024 og 1017 utførte analyser i 2016. Begge PCR undersøkelsene gjøres vanligvis parallelt og utføres fortrinnsvis på sterilt materiale, men kan især hos immunsupprimerte og transplanterte pasienter også gjøres i luftveismateriale som BAL som et supplement til galaktomannan. Vi *kan* utføre analysene kvantitativt i serum, men denne metoden er foreløpig lite brukt da påvisning av *Aspergillus* (galaktomannan)-antigen synes å være en mer sensitiv og mer reproducerbar analyse i blod.
- **Påvisning av *Dermatofytt* DNA:** Dette utføres i hovedsak i polikliniske prøver fra vår region. Metoden har i økende grad erstattet dyrkning som diagnostikk av dermatofyttinfeksjoner og utføres nå av flere laboratorier i regionen vår. Antallet utført hos oss er fortsatt fallende til 842 mot 990 i 2015, mer enn halvering sammenlignet med antallet i 2012.
- **Påvisning av *Mucorales* DNA:** Dette er en in-house PCR som påviser DNA fra hhv *Rhizomucor sp*, *Lichtheimia sp* og hhv *Mucor sp* eller *Rhizopus sp* direkte i prøvematerialet. Analysen ble innført i 2015 og ble utført på 84 prøver i 2016. Positiv PCR korrelerer godt med funn enten ved mikroskopi og/eller ved dyrkning. Analysen kan gjøres parallelt med påvisning av *Aspergillus sp* DNA og *Aspergillus fumigatus* DNA i BAL, spinalvæsker, biopsier og annet fortrinnsvis sterilt vev og vil bli testet ut i serum.
- **Påvisning av *Pneumocystis jirovecii* DNA:** Vi utførte 1255 analyser i 2016 mot 898 analyser i 2015. Undersøkelsen tilbys alle hverdager og besvares som en "semikvantitativ" analyse. Prøver med Ct verdi ≥ 28 anses som

svak positive, ≥ 22 til < 28 som moderat positive og < 22 som sterk positive. Påfølgende IF mikroskopi er forbeholdt moderat positive og sterkt positive prøver.

- **Påvisning av sopp DNA direkte i prøvematerialet:** Der sopp *ikke* påvises ved hjelp av spesifikke PCR analyser kan sopp DNA påvises direkte på prøvematerialet ved hjelp av påvisning av ulike målgener som er felles for de fleste sopparter, men som også har en variabilitet som muliggjør artsidentifikasjon. Tidligere benyttet vi målgenene 18S rDNA og ITS1 rDNA til PCR og eventuell sekvensering, i 2014 byttet vi til målgenene ITS2 og D1D2. Dersom sopp DNA påvises gjøres en sekvensering og gensekvensene sammenlignes med tilsvarende sekvenser i internasjonale databaser for sopp, fortrinnsvis ISHAM og NCBI BLAST. Dette er en arbeidskrevende metode og da DNA fra *alle* eventuelle sopparter i prøven oppformeres bør undersøkelsen IKKE utføres på materialer der sopp inngår som en del av normalfloraen. Antallet analyser kunne reduseres fra 440 i 2016 til 395 i 2016 takket være innføring av nye spesifikke og mer sensitive PCR-undersøkelser.

d) Serologi:

Presipiterende antistoffer mot Aspergillus

- Vi påviser presipiterende antistoffer mot *Aspergillus fumigatus*. Positive prøver titreres. Metoden er tidkrevende og blir av mange erstattet med IgG påvisning mot *A.fumigatus* og andre sopparter.
- Ved mistanke om allergisk alveolitt kan vi også påvise antistoff mot fugleantigener (due, høns, undulat) i tillegg til Aspergillus antistoffer med samme metode.

Presipiterende antistoffer mot dimorfe sopparter.

- Vi påviser antistoff mot *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* og *Coccidioides immitis*. Slike infeksjoner er importsykdommer vi sjelden ser i Norge, men de kan sees som akutte infeksjoner etter reiser i endemiske områder eller i forbindelse med reaktivering ved immunsvikt. Metoden påviser presipiterende antistoff mot disse agens.

e) Antigenpåvisning

Galaktomannan (Aspergillus antigen) påvisning.

- ELISA test for påvisning av antigen (Bio-Rad Laboratories AB). Analysen svares ut som tallverdi, indeks, som angir ratio i forhold til en intern kontroll. Cut off er 0,5.
- Antallet prøver øker fortsatt, 2543 i 2016 mot 2179 i 2015.
- Metoden er godt innarbeidet som screeningstest mtp invasiv aspergillose i serum for utvalgte høyrisikopasienter og benyttes som «surrogatmarkør» for invasiv aspergillusinfeksjon i serum, BAL og spinalvæske. Analysen er også et nyttig supplement til annen utredning ved mistanke om *invasiv* aspergillose hos immunsupprimerte pasienter. Hos pasienter *uten*

nøytropeni er samtidig undersøkelse av BAL spesielt viktig da galaktomannan i serum ofte er negativ og *ikke* utelukker invasiv aspergillose hos disse pasientene

- Analysen benyttes fortrinnsvis på pasienter som er immunosupprimert, og utføres kun unntaksvis uten kliniske opplysninger.

Kryptokokkantigen:

- Vi påviser Kryptokokkerantigen med 2 ulike metoder, enten ved hjelp av immundiffusjon (IMMY) i serum, spinalvæske og eventuelt BAL eller ved hjelp av en agglutinasjonstest for påvisning av antigen i spinalvæske eller serum (Orion Diagnostica, Espoo, Finland). Analysen utføres på referanselaboratoriet som en ø.hjelpsanalyse og ble utført i 163 prøver i 2016.
- Alle positive prøver titreres og vi kan motta positive prøver fra andre laboratorier for verifisering og titrering.

Tabell 1: Analyser utført på tilsendte isolater og prøver i 2016 sammenlignet med analyser fra 2015,2014, og 2013 ved Det nasjonale referanselaboratorium for medisinske sopp sykdommer:

Antall isolat eller analyse	2013	2014	2015	2016
Gjærsoppisolat fra blod til identifisering og resistensbestemmelse (unike isolat)	195 (195)	262 (209)	240 (203)	248 (220)
Gjærsoppisolat fra andre lokalisasjoner	133	183	191	146
Tilsendte muggsoppisolat	63	73	79	78
Dermatofytter: Tilsendte isolater	32	27	32	17
Dermatofytt dyrkning (ikke tilsendte isolat)	28	54	13	28
Langtidsdyrkning sopp	198	246	149	128
Calcofluorwhite mikroskopi	132	218	166	169
Bromthymol-cotton-blue mikroskopi	231	212	239	279
Pneumocystis IF mikroskopi	129	126	179	218
<i>Pneumocystis jiroveci</i> PCR	833	796	898	1255
Dermatofytt PCR	1438	1270	990	842
<i>Aspergillus sp</i> PCR	87	337	664	1024
<i>A.fumigatus</i> PCR	86	333	661	1017
Mucorales PCR			11	224
Direkte sopp-påvisning i materialet (ITS2+D1D2 rDNA og sekvensering)	526	572	440	395
<i>A. fumigatus</i> (presipiterende) antistoff	98	112	141	178
Antistoff mot fugleantigen	7	8	9	12
Antistoff mot dimorfe sopparter	31	21	39	37
Galaktomannan	2016	1911	2179	2543
Kryptokokkantigen	134	111	130	163

2. Detaljkarakterisering av stammer:

C.albicans er fortsatt hyppigste agens ved soppinfeksjoner og utgjorde vel 62 % av candedemi-isolatene vi mottok i 2016, mot 67,8 % året før. Andelen *C.glabrata* stiger

sakte og utgjør nå vel 17 %, mens andelen av andre candidaarter er liten, *C.parapsillosis* (8 %) og *C.tropicalis* (5 %). I 2016 mottok vi bare 2 non-Candida soppisolat fra blod. For å kunne følge med eventuell resistensutvikling under behandling sendes også gjentatte isolat tatt < 4 uker etter det første candidemiepisode, men disse telles ikke som unike candidemiisolat. Vi mottok 25 slike isolat i 2016. Arbeid med videre karakterisering av *C. albicans* pågår for å se på kloner som forekommer ved residiverende candidemier og ved lokale utbrudd.

Artsfordeling ved candidemi i isolat mottatt i 2016:

ART	ANTALL	% av isolatene	ANTALL pr candidemi-episode	% av candidemiene
<i>C.albicans</i>	140	62,50	137	62,27
<i>C.glabrata</i>	39	17,41	39	17,27
<i>C.parapsillosis</i>	17	8,04	16	7,73
<i>C.tropicalis</i>	12	5,36	11	5
<i>C.dubliniensis</i>	6	2,68	5	2,27
<i>C.kruseii</i>	3	1,34	3	1,36
andre <i>Candida spp</i>	7	2,68	7	2,73
Blanding av ulike candidaarter			3	1,36
	224		220	

Ved usikker identifikasjon eller for endelig identifikasjon av invasive muggsoppisolat utføres ITS2 sekvensering eller D1D2 sekvensering av isolatet for identifikasjon til artsnivå. Molekylærbiologien har endret tradisjonell mykologi og systematikk, og selv en slik sekvensering er ikke nok til en entydig karakterisering av nært beslektede arter innen for eksempel *A.fumigatus*-komplekset. Vi samarbeider med vår utviklingsseksjon om innføring av nye målsekvenser som betatubulin for bedret identifikasjon av ulike arter innen *A.fumigatus*-komplekset.

3. Resistensundersøkelse:

Resistensundersøkelse utføres i samsvar med krav fra og i samarbeid med NORM. Alle systemiske soppisolater blir resistensbestemt. For isolat fra candidemier blir resultatene av resistensbestemmelsen rapportert i NORM/NORM-VET årlig. Metodene som benyttes er MIC-gradienttest (E-test) og i noen grad buljongfortynning (mikrotiterplateteknikk) som er EUCASTs referansemetode. Inntil denne metoden er implementert i rutinen ved referanselaboratoriet og i påvente av egen metodikk for verifisering av genetisk echinocandinresistens hos candidaarter samarbeider vi med Statens Serum institutt i København for verifisering av antatt ervervet resistens hos Candida. Referanselaboratoriet har deltatt i arbeidet for standardisering av brytningspunkter for soppmidler gjennom EUCAST, og vi har nasjonal representant i EUCAST-AFST.

Påvisning av azolresistens hos *Aspergillus fumigatus*. Metode for genetisk påvisning av azolresistens ved hjelp av sekvensering av CYP51 genet hos *Aspergillus* sp. ble implementert i 2015. De vanligste genvariantene ved azolresistens er TR₃₄/L98H og TR₄₆/Y121F/T289A. I forbindelse med innføring av metoden har vi funnet begge variantene i kliniske *Aspergillus fumigatus* isolat. Vi vurderer å innføre en fenotypisk *screeningtest* for azolresistens på våre *Aspergillus* isolat, og dersom slik resistens ikke bare er en raritet bør vi vurdere en nasjonal screening slik de har innført i Danmark.

4. Stammebank for sopp

Det er etablert en diagnostisk stammebank ved candidemier. I tillegg samles alle andre tilsendte soppisolater i stammebanken sammen med våre egne isolat med antatt klinisk betydning.

5. Kvalitetskontroll

I 2007 ble de fleste soppundersøkelsene ved laboratoriet akkreditert. Laboratoriet deltar i ekstern kvalitetskontroll gjennom UK NEQAS, QCMD og INSTAND. Vi har deltatt i et nordisk samarbeid om galaktomannan kvalitetskontroll, men håper nå at en etablert SLP leverandør tar over stafettspinnen. Vi deltar dessuten i et nordisk samarbeid med kvalitetskontroll av *Pneumocystis* immunfluorescens mikroskopi.

6. Reagens og stammeforsyning til brukere/laboratorier:

Vi har samarbeidet med andre laboratorier vedr kontrollstammer for dermatofytt PCR.

7. Metodeutvikling og forskning:

Referanselaboratoriet jobber for å implementere EUCAST buljongfortynning som referansemetode ved resistensbestemmelse av gjærsopp. Vi samarbeider dessuten med andre seksjoner, både seksjon for virologi og infeksjonsimmunologi (VIM) og utviklingsseksjonen for kontinuerlig forbedring av vår soppdagnostikk.

Innføring av metode for påvisning av 1,3 beta-3 glukan: Innføring av metoden har av IT-tekniske årsaker blitt forsinket, men verifisering av analysen er påbegynt i 2016. 1,3 beta-3 glukan er en "pan-sopp" markør i serum som kan brukes som en indikasjon på eller fravær av soppinfeksjon hos risikopasienter. Påvisning av 1,3 beta-3 glukan vil dessuten sammen med semi-kvantitativ PCR og IF mikroskopi ved *pneumocystis* infeksjoner kunne bidra til forbedret diagnostikk og forhåpentligvis tjene som støtte for å kunne skille bedre mellom mulig PCP kolonisering og infeksjon.

Validering av ny *Trichophyton* PCR som supplement til eksisterende Pan-Dermatofytt PCR: Det er ønskelig å innføre prober for å identifisere *T. rubrum* og *T. mentagrophytes/interdigitale* som er de viktigste og mest vanlige dermatofytt artene. Nåværende Pan-dermatofytt PCR med SYBRGreen og analyse av smeltepunkt gir ikke god nok artsbestemmelse. Ny PCR planlegges tatt i bruk primo 2017.

Nye målgener ved sekvensering av muggsopp: Fortsatt jobbes det med forbedring av metoden for påvisning av ulike soppgener direkte i prøvematerialet og

identifikasjon av isolat ved å innføre nye målsekvenser som betatubulin for bedret identifikasjon til artsnivå innen de ulike *Aspergillus* kompleksene.

Påvisning av resistensgener i *Pneumocystis jiroveci*: Validering av metode igangsatt.

Candida PCR: Det er satt i gang utviklingsarbeid for å kunne implementere en metode for påvisning av *Candida* DNA direkte på prøvematerialet.

Pågående forskningsprosjekter og forskningssamarbeid:

I samarbeid med Regionalt forskningsnettverk for invasive soppinfeksjoner har doktorgradsstipendiat Liv Hesstvedt et prosjekt vedrørende karakterisering og resistensbestemmelse av alle invasive candidaisolat i Norge, samt innhenting av epidemiologiske data fra samtlige pasienter > 18 år med candidemi. Det er etablert et samarbeid med de ulike mikrobiologiske laboratoriene, infeksjonsmedisinere og pедиatere i Norwegian Fungal Network ledet av Ingvild Nordøy.

I samarbeid med Regionalt forskningsnettverk for invasive soppinfeksjoner og UMB, Ås har man karakterisert den antifungale effekten av chitosan på gjærsopp og muggsopp. Synergistisk effekt i kombinasjon med kjente antifungale midler er også undersøkt.

Forskerlinjestudent Kjetil Fiane Christensen har samarbeidet med Jørgen Vildershøj Bjørnholt om å utvikle en modell for å vurdere virulensegenskaper til gjærsopp ved hjelp av *Caenorhabditis elegans* og arbeidet er avsluttet med oppgaven «Development of a *Caenorhabditis elegans* infection model to study yeast virulence», godkjent som forskerlinjeoppgave ved UiO i 2016.

8. Rapportering.

Alle resultater av identifisering og resistensbestemmelse rapporteres tilbake til rekvirent. Soppinfeksjoner er ikke meldepliktig til MSIS, med unntak av når soppinfeksjon inngår som en AIDS-definerende diagnose. Årlig rapportering av candidemiisolat og resistensbestemmelse til NORM-NORM-VET.

9. Informasjon og tilbakemelding

Det er etablert god kontakt mellom de medisinske mikrobiologiske laboratoriene i landet. Vi er alle en del av Norwegian Yeast Study Group, og samarbeider om innsending av isolat til NORM.

De ansatte på referanselaboratoriet søker aktivt å videreformidle kjennskap til diagnostikk ved soppinfeksjoner til klinikere både i og utenfor OUS. Lonny Marie Kløvfjell har holdt innlegg på bioingeniørenes høstkonferanse og Cecilie Torp Andersen har hatt presentasjoner på Årskonferansen. I mai 2016 var vi medansvarlige gjennomføringen av legeförenings 3 dagers kurs i medisinske sopp sykdommer for leger i spesialisering sammen med infeksjonsmedisinerne på OUS.

Det er opprettet en egen hjemmeside for referanselaboratoriet på OUS hjemmeside

over referansefunksjoner med link fra domenet www.mykologi.no
Siden vil videreutvikles for å nå rekvirentene med nyttig informasjon om virksomheten ved laboratoriet.

Avdelingen jobber nå med en oppdatert elektronisk brukerhåndbok i mikrobiologi hvor også analysene som tilbys ved referanselaboratoriet er beskrevet.

Oslo 28.02.17

		
Cecilie Torp Andersen Overlege Avdeling for mikrobiologi Oslo universitetssykehus	Jørgen Vildershøj Bjørnholt Overlege, Førsteamanuensis Avdeling for mikrobiologi Oslo universitetssykehus	Fredrik Müller Avdelingsleder, Professor Avdeling for mikrobiologi Oslo universitetssykehus

Publikasjoner 2016:

Andersen, Kari-Mette; Kristoffersen, Anne Karin; Ingebretsen, André; Vikholt, Katharina Johnsen; Ørtengren, Ulf Thore; Olsen, Ingar; Enersen, Morten & Gaustad, Peter (2016). Diversity and anti-fungal susceptibility of Norwegian Candida glabrata clinical isolates . *Journal of Oral Microbiology*. ISSN 2000-2297. 8 . doi: [10.3402/jom.v8.29849](https://doi.org/10.3402/jom.v8.29849)

Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW, Guinea J, Cuenca-Estrella M, Lagrou K, Howard SJ, **Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)**. 2016. EUCAST technical note on isavuconazole breakpoints for Aspergillus, itraconazole breakpoints for Candida and updates for the antifungal susceptibility testing method documents. Clin Microbiol Infect 22:571.e1-4.

Hesstvedt L, Arendrup MC, Poikonen E, Klingpor L, Friman V, Nordøy I, Swedish fungal Surveillance Group Collaborators (16) (2016)
Differences in epidemiology of candidaemia in the Nordic countries - what is to blame? Mycoses, 60 (1), 11-19

NORM NORM_VET 2015, *Candida* spp in blood cultures ISSN 1502-2307 (print)/ 1890-9965 (elektronisk)

Christensen KF: Development of a *Caenorhabditis elegans* infection model to study yeast virulence. Forskerlinjeoppgave UIO 2016.

Kløvfjell LM; Diagnostikk ved Nasjonalt referanselaboratorium for medisinsk mykologi høstkonferansen i mikrobiologi, Molde 2016

Andersen CT og Müller F; Påvisning av Mucorales DNA direkte i prøvemateriale. Årskonferansen FHI 2016.

Andersen CT og Müller F; Har vi resistensproblemer i medisinsk mykologi i Norge? Årskonferansen FHI 2016.