

Hovudbodskap

- Fullautomatiserte syndrombaserte PCR-panel gjer moglegheit for kortare tid frå sjukdomsutbrot til diagnose og målretta behandling.
- PCR-panel erstattar ikkje standard mikrobiologisk diagnostikk (SMD), men dei komplementerer SMD som viktige hurtigdiagnostiske verktøy.
- Falsk positive og negative svar kan ha spesielt alvorlege konsekvensar ved meningitt/encefalitt.
- Tilknytning til spesialkompetanse innan molekylærbiologisk mikrobiologi er naudsynt for sikker bruk.

Samandrag

Bakgrunn: I løpet av det siste tiåret har det blitt utvikla ei rekkje fullautomatiserte molekylærbiologiske hurtigtestar innanfor det mikrobiologiske fagfeltet. Blant desse er syndrombaserte PCR-panel retta mot eit utval av dei vanlegaste mikrobane som forårsakar meningitt og/eller encefalitt (ME). Føremålet med denne narrative oversiktsartikkelen var å evaluere bruken av desse mot standard mikrobiologisk diagnostikk med omsyn til sentrale moglegheiter og avgrensingar.

Metode: Pubmed vart nytta som søkemotor og AllFields («spinal fluid» OR «meningitis» OR «encephalitis») vart kopla saman med kvar av AllFields «Filmarray» og «QIAstat». Dette med bakgrunn i at det per 15.04.25 finst to tilbydarar av fullautomatiserte syndrombasert panel for meningitt/encefalitt; BIOFIRE® FILMARRAY® Meningitis/encephalitis Panel (bioMérieux S.A. Marcy-l'Étoile, Frankrike) (FA-ME) og QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel (QIAGEN GmbH, Hilden, Tyskland) (QIA-ME). Siste moglege dato for publisering vart satt til 15.04.25. Til saman 14 originalartiklar vart valt ut for gjennomgang.

Hovudfunn: Hurtigdiagnostikk for ME ved hjelp av syndrombaserte PCR-panel har kome med moglegheiter i form av auka tilgjengelegheit og kortare tid frå sjukdomsdebut til diagnose og behandling, men har også medført nye utfordringar. Syndrombaserte PCR-panel kan bidra som komplementerende verktøy i mange tilfelle, men kan ikkje fullstendig erstatte standard mikrobiologisk diagnostikk.

Nøkkelord

Multipleks PCR-panel, hurtigdiagnostikk, molekylærbiologisk analyse, cerebrospinalvæske, CNS-infeksjon

Hurtigdiagnostikk av meningitt og encefalitt: moglegheiter og avgrensingar

Sølvi Kristine Øyen Hareide og Siri Tandberg Knoop

Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

Kontaktforfattar: solvi.kristine.oyen.hareide@helse-bergen.no

Innleiing

Meningitt og encefalitt (ME) er betennelsar i høvesvis hjernehinne og sjølve hjernevevet som krev omgåande medisinsk hjelp (2). Meningitt skuldast nesten alltid infeksjon. Encefalitt er også hyppig forårsaka av mikrobar, spesielt virus, men tilstanden er også knytt til ikkje-infeksiøse sjukdommar. Uansett årsak er det viktig med rask avklaring for betre prognose, sidan behandling vil vere forskjellig (3).

Mikrobiologiske undersøkingar utførast i spinalvæske, og omfattar blant anna dyrking på spesifikke medium for diagnostikk av bakteriar og sopp (3). Andre aktuelle standardanalysar er mikroskopi av gramfarga preparat, agglutinasjonstesting og molekylærbiologisk testing ved bruk av PCR-analyse. Ved viral genese er individuelle PCR-analysar for kvart enkelt virus (kalt singelpleks-analyse) aktuelt. Serologiske undersøkingar, med bedømming av antistoff-ratio i spinalvæske versus serum, kan også vere aktuelt, spesielt ved langvarig sjukdom (3-5). Rutinemes-

Artikkelen er basert på ei studentoppgåve ved Masterprogram i medisinsk laboratorieteknologi, Høgskulen på Vestlandet (1).

sig utførte mikrobiologiske undersøkingar vert vidare samla omtalt som standard mikrobiologisk diagnostikk (SMD).

Ei utfordring med dyrking er at dette tar lang tid og krev fagfolk med spisskompetanse. I tillegg er ein avhengig av at mikroben er levande og kan vekse under dei føresetnadane som vert tilbydt i laboratoriet. Fleire av dei vanlegaste ME-bakteriane har lett for å døy under transport, særleg om pasienten har fått antibiotika før prøvetaking. Molekylærbiologisk diagnostikk tar kortare tid og ein er ikkje avhengig av levande mikrobar, men også her krevst spisskompetanse. For PCR-analyse retta mot spesifikke mikrobar vil ein berre påvise det ein leitar etter. I tillegg er denne typen molekylærbiologisk diagnostikk i utgangspunktet berre tilgjengeleg ved spesiallaboratorium på større sjukehus og utførast i beste fall ein gong dagleg.

I løpet av det siste tiåret har det kome fleire kommersielle, heilautomatiserte

■ Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Artikkelen er fagfellevurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

molekylærbiologiske testar for samtidig analyse av dei vanlegaste mikrobanane ved gitte infeksjonstilstandar, direkte frå prøvemateriale – såkalla syndrombaserte PCR-panel (6,7).

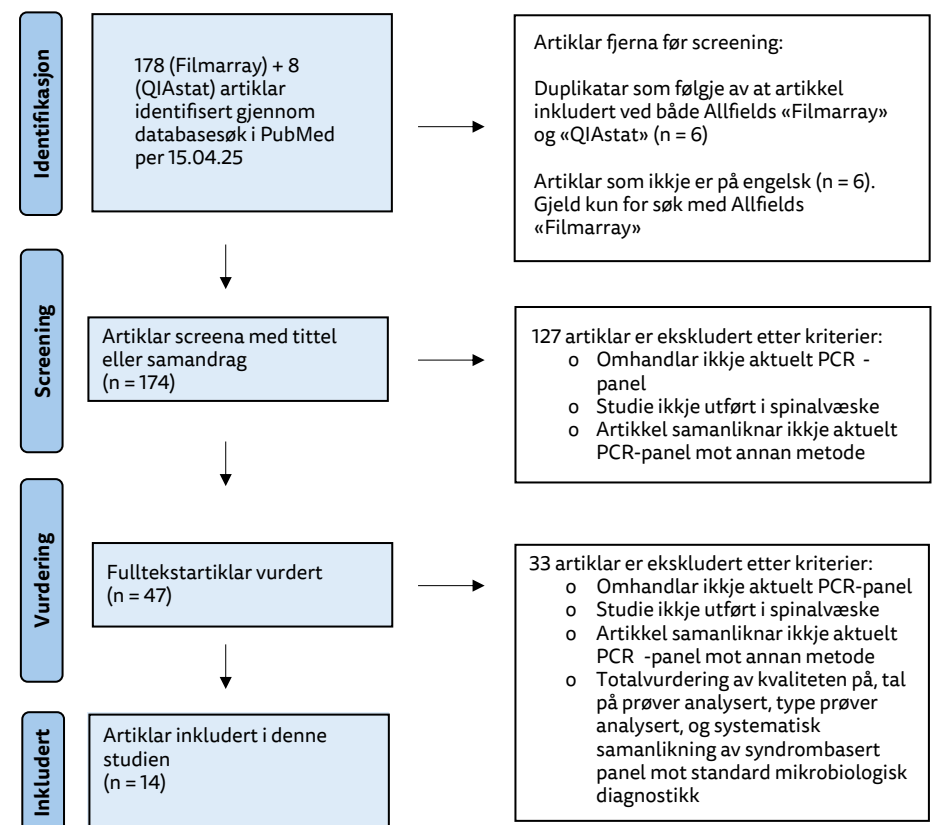
Per 15.04.2025 finns det to syndrombaserte PCR-panel for hurtigdiagnostikk av ME; BioFire FilmArray Meningitis/encephalitis Panel (bioMérieux S.A. Marcy-l'Étoile, Frankrike) (FA-ME) (8), og QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel (QIAGEN GmbH, Hilden, Tyskland) (QIA-ME) (9). Tabell 1 viser kva for mikrobar som er inkluderte i dei to kommersielt tilgjengelege panela. Panela kjem i såkalla kassetformat der alle trinn i ein PCR-analyse, frå lysing av mikrobar til amplifikasjon av nukleinsyrer, skjer i ein lukka kasset. Panela er berre kompatible med køyring på eigne, kostbare analyseplattformer; FilmArray og QIAstat-Dx. Begge krev i utgangspunktet 200 µl spinalvæske, og tar cirka 80 minutt frå oppsett til resultat.

Ved FA-ME-analyse skjer det først ein reaksjon med PCR-reagens retta mot alle dei aktuelle mikrobanane (såkalla multipleks-reaksjon). Produktet fordelast deretter vidare til separate reaksjonar, der kvar analyse vert utført i tre ulike brønningar med krav om to positive ved påvist mikrobe. For *H. influenzae*, HSV-2 og VZV utførast dessutan to ulike analysar grunna kjente variasjonar i arvematerialet. Det er mogleg å sjå smeltekurvene som ligg til grunn for svaret på instrumentet. For QIA-ME er det oppgitt éin omgang med parallell singelpleks PCR-køyring som hovudkomponent i analysen. QIAstat-Dx gir moglegheit for å sjå amplifikasjonskurver og Cycle Threshold (Ct)-verdi.

Desse plattformene for hurtig identifikasjon av mikrobar ved spørsmål om ME har opna opp for nye moglegheiter, men også nye utfordringar. Syndrombaserte panel vil kunne møte på problem på lik linje med andre molekylærbiologiske testar med omsyn til sensitivitet, spesifisitet, kontaminasjon og tolking av både det ein finn og ikkje finn, sett i ljós av pasienten sin tilstand. Automatisering gir også moglegheiter for pasientnær analyse (PNA) utført til dømes i akuttmottak. Det er såleis viktig med evaluering av fleire ulike aspekt dersom ein skal ta i bruk syndrombaserte panel i mikrobiologisk diagnostikk (6,7).

TABELL 1. Oversikt over mikrobar som er inkluderte i dei to kommersielt tilgjengelege panela; FilmArray Meningitis/encephalitis Panel (FA-ME) og QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel (QIA-ME).

Mikrobar	Type	FA-ME	QIA-ME
<i>Escherichia coli</i> K1	Bakterie	Ja	Ja
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bakterie	Ja	Ja
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bakterie	Ja	Ja
<i>Neisseria meningitidis</i>	Bakterie	Ja	Ja
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bakterie	Ja	Ja
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bakterie	Ja	Ja
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bakterie	Nei	Ja
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bakterie	Nei	Ja
Enterovirus (EV)	Virus	Ja	Ja
Herpes simplex virus-1 (HSV-1)	Virus	Ja	Ja
Herpes simplex virus-2 (HSV-2)	Virus	Ja	Ja
Humant herpesvirus-6 (HHV-6)	Virus	Ja	Ja
Humant parechovirus (HPEV)	Virus	Ja	Ja
Varicella zoster virus (VZV)	Virus	Ja	Ja
Cytomegalovirus (CMV)	Virus	Ja	Nei
Cryptococcus	Sopp	Ja	Ja



FIGUR 1. Flytdiagram for inklusjon og eksklusjon av artiklar.

TABELL 2. Resultat frå artklar som har vurdert FilmArray Meningitis/encephalitis Panel (FA-ME). Tabellen presenterer oversikt over tal på prøver som var positive ved analyse med FA-ME for inkluderte artklar (8, 10-16). I tillegg er det presentert data for falskt negative og falskt positive resultat ved analyse på FA-ME samanlikna med standard mikrobiologisk diagnostikk.

Studie	Prøver analysert (tal)	Positive FA-ME ^a (tal)	Falskt positiv ^b (tal)	Falskt negativ ^b (tal)
Leber et al. 2016 (8)	1560	132	22	6
Blaschke et al. 2018 (10)	145	38	2	0
Liesman et al. 2018 (11)	291	249	8	42
Radmard et al. 2019 (12)	705	45	12	1
Vincent et al. 2020 (13)	1124	113	18	6
Chong et al. 2021 (14)	147	31	3	1
Lindström et al. 2022 (15)	4199	315	20	21
López et al. 2024 (16)	313	84	24	15

^a Alle testar som vart positive ved analyse med FA-ME. Dette inkluderar prøver som seinare vart vurdert som falskt positive.

^b Falskt positive og falskt negative er samanstillt etter vurdering av resultat frå FA-ME mot standard mikrobiologisk diagnostikk (SMD). Dersom diskrepans mellom FA-ME og SMD vart t.d. anna laboratoriediagnostikk, klinikk og/eller endeleg diagnose nytta til å konkludere om resultat frå FA-ME vart falskt positivt eller falskt negativt.

TABELL 3. Oversikt over fordeling av falskt negative og falskt positive FilmArray Meningitis/encephalitis Panel (FA-ME) – resultat fordelt på analyttar. Grunnlag er analyttar testa i dei inkluderte studiane som samanlikna FA-ME mot standard mikrobiologisk diagnostikk og eventuelle andre metodar ved diskrepans. Resultata i tabellen knytt til falskt positive og falskt negative er gitt ut i frå endeleg vurdering i artklane etter diskrepansanalyse (8,10-16).

Analytt	Positive FA-ME ^c (tal)	Falskt positiv (tal)	Falskt negativ (tal)
Bakterie			
<i>E. coli</i> K1	9	3	-
<i>H. influenzae</i>	50	4	1
<i>L. monocytogenes</i>	9	1	-
<i>N. meningitidis</i>	16	-	2
<i>S. agalactiae</i>	19	4	2
<i>S. pneumoniae</i>	105	22	-
Virus			
Enterovirus (EV)	299	4	19
Herpes simplex virus-1 (HSV-1)	83	24	17
Herpes simplex virus-2 (HSV-2)	113	3	9
Human herpesvirus-6 (HHV-6)	96	32	3
Humant-parechovirus (HPEV)	46	-	-
Varicella zoster virus (VZV)	127	3	3
Cytomegalovirus (CMV)	23	6	-
Sopp			
<i>Cryptococcus</i>	38	5	26

^c Alle testar som vart positive ved analyse med FA-ME inndelt på analytt. Dette inkluderar prøver som ved diskrepansanalyse blei vurdert som falskt positive.

Denne studien er ein litteraturgjennomgang med formål å evaluere eksisterande panel for ME-hurtigdiagnostikk av spinalvæske mot SMD, med omsyn til sentrale moglegheiter og avgrensingar.

Metode

Artikkelen er ein narrativ oversiktsartikkel der PubMed vart nytta til litteratursøk. Først vart AllFields («spinal fluid» OR «meningitis» OR «encephalitis») kopla saman med kvar av AllFields «Filmarray» og «QIAsat». Inga avgrensing vart satt for periode. For å identifisere aktuelle studiar for inklusjon, vart relevans først vurdert ut i frå tittel og samandrag. Studiar som ikkje vart utført i spinalvæske og der det ikkje var utført samanlikning med QIA-ME og/eller FA-ME mot SMD, vart ekskludert.

Artiklar som ikkje var på engelsk vart også ekskludert. I neste trinn vart dei gjenstående artklane lest i fulltekst, og etter ei totalvurdering vart dei artklane som var vurdert som mest informative til slutt inkluderte. 15.04.25 vart sett som siste moglege dato for inklusjon. Detaljar i prosessen er vist i figur 1.

Resultat

Anvendt metode for utveljing av litteratur til gjennomgang resulterte i totalt 14 artklar (8-21).

FILMARRAY® Meningitis/Encephalitis Panel

Resultat frå dei åtte inkluderte studiane (8,10-16) som hadde samanlikna FA-ME med SMD er vist i tabell 2. Totalt for 8484 analyserte prøver gav FA-ME 1007 positive funn. 109 (10,8 %) av dei positive funna vart vurdert som falskt positive (FP). 92 (1,2 %) av dei 7604 negative funna var falskt negative (FN). Ved diskrepans mellom SMD og FA-ME, vart FP/FN-problematikk i studiar avgjort ut i frå blant anna retrospektiv vurdering av andre laboratorieresultat, klinikk og/eller endeleg diagnose notert i journal. Grunnlag for talmaterialet for utrekningane vil difor vere påverka av omfanget av kva vurderingar som var utført for gruppering av eit resultat som FP eller FN i originalpublikasjonane. Det vart også avdekt variasjon mellom studiane med omsyn til kva metodar som inngjekk i standard mikrobiologisk diagnostikk. Til

TABELL 4. Resultat frå artikkelar som har vurdert QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel (QIA-ME). Oversikta viser studiar (9,17-21) som har utført analyse med QIA-ME mot FA-ME og/eller standard mikrobiologisk diagnostikk som grunnlag for samanlikning.

Studie	Prøver analysert (tal)	Positive QIA-ME (tal)	Falskt positive (tal)	Falskt positive (fordeling)	Falskt negative (tal)	Falskt negative (fordeling)
Sundelin et al. 2023 (9) ^d	952	499	5	2 <i>H. influenzae</i> , 1 HHV-6, 2 VZV	7	1 EV, 1 HHV-6, 2 HSV-2, 3 VZV
Humisto et al. 2023 (17) ^e	89	67	0	-	3	1 HSV-1, 1HSV-2, 1HHV-6
Le Bars et al. 2023 (18)	48	Sjå ^f	3 ^f	2 <i>H. influenzae</i> , 1 HSV-1	1	1 <i>S. agalactiae</i> ^g
Boers et al. 2024 (19)	106	98	0	-	8 ^h	1 <i>L. monocytogenes</i> , 1 <i>S. pneumoniae</i> , 6 <i>Cryptococcus</i>
Vizcarra et al. 2025 (20)	30	27	0 ⁱ	-	0	-
Gabrielli et al. 2025 (21)	170	148	0	-	22	7 HVS-1, 4 VZV, 4 EV, 7 HHV-6 ^j

^d Studien baserte tal på prøver testa per analytt på global prevalens for å estimere eit minimum prøver krevd per analytt. For dei analyttane der dei ikkje nådde dette talet via kliniske prøver så vart negative spinalvæsker tilsatt kjent mengde med kommersielle stammar. Dette gjaldt *M. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, EV, og HPeV. Totalt vart det analysert 585 kliniske prøver og 367 prøver tilsatt kjent mengde med analytt.

^e Samstilling av resultat i tabell inkluderar pasientprøver, og kontrollar for ekstern kvalitetsvurdering. Ikkje inkludert i tabell er del av studien som tok for seg samanlikning av fortyningar rundt deteksjonsgrenser for HSV-1, HSV-2 og VZV analysert ved seks ulike analysemetodar (inkludert QIA-ME og FA-ME). Resultat frå fortyningsrekkeane ymta om at singelpleks-PCRar (med separat ekstraksjon) var meir sensitive metodar.

^f Studien baserte seg i hovudsak på fortyning av kommersielle stammar ned til deteksjonsgrense for å samanlikne deteksjonsgrense for QIA-ME og FA-ME, dvs. alle analyserte prøver var «positive». Tilfeller av detektert analytt som ikkje samsvarer med agens som var tilsatt i prøve er angitt under kolonne for falskt positive. Det var kun QIA-ME som detekterte dei aktuelle prøvene som positive. FA-ME detekterte 1 falskt positiv HSV-1 i annan prøve. Forfattar oppga mistanke om laboratoriekontaminasjon under tillaging av fortyningane som årsak til dei falskt positive resultatane.

^g Fortyningstrinn som innehaldt 1000 CFU/mL (kolonidannande einingar per milliliter) *S. agalactiae* vart kun detektert av FA-ME.

^h Begge bakterieprøver hadde Ct-verdiar over 38,0 ved in-house PCR-analyse (SMD). SMD for *Cryptococcus* var kryptokokkantigentest.

ⁱ QIA-ME påviste 1 *H. influenzae* som også var funne i blodkultur, klinikk stemte elles med bakteriell meningitt. Ingen funn i spinalvæske ved SMD eller FA-ME.

^j Studien samanlikna resultat frå QIA-ME med singelpleks-PCR for virus-agens. QIA-ME viste samla sensitivitet på 85,9 % for deteksjon av virus. For resultat frå singelpleks-PCR som overskreid 250 kopier/mL for DNA-virus og 500 kopiar/mL for RNA-virus var samsvarsrate med QIA-ME på 96,8 %. Resultat for EV skilte seg ut ved at manglande samsvar var i mindre grad knytt til kopiar/mL, og forfattarane peikte til at årsak i staden kunne vere knytt til mogleg ulik deteksjonsgrense for ulike serotypar.

dømes kunne SMD for bakteriar vere dyrking, mikroskopi av gramfarga preparat, og/eller ulike molekylærbiologiske analyser (8,10-16).

Fordeling av kva analyttar testa som utgjorde talmateriale for FP og FN, er vist i tabell 3. For enkelte agens såg ein fleire FP og FN. Studiane bar også preg av kva populasjon som var testa, då til dømes enkelte agens, som EV og HPeV, som har høgare førekomst blant barn (10). Enkelte analyttar var ikkje testa i nokre studiar. Kva studiar det gjaldt er angitt i parentes etter analytt: *L. monocytogenes* (8,11,13-14), *N. meningitidis* (8,14), HPeV (11,14,16), *E. coli* og *Cryptococcus* (13), HSV2 og *E. coli* (14). Éin studie ga ingen positive resultat for andre agens enn EV, HPeV, *S. pneumoniae*, CMV og *Cryptococcus* (10).

QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Per 15.04.25 er det utført langt færre studiar med QIA-ME enn med FA-ME, i hovudsak avgrensa til analyse av prøver med kjent innhald. Seks studiar med QIA-ME vart inkluderte, der fire samanlikna QIA-ME med både FA-ME og SMD (9,17,18,20), og to berre med SMD (19,21). Alle agens i QIA-ME-panelet var inkluderte i ein eller fleire studiar, og éin studie testa alle mikrobar som inngår i QIA-ME-panelet (18). Det var skilnadane i studiane om dei var utført på pasientprøver (9,17-21), eksterne kvalitetsvurderingsprøver (17,19), eller overskotsmateriale frå negative spinalvæsker som vart tilsett ein kjent mengd av kommersielle mikrobestammar (9,17-18).

Grunna desse skilnadane er det i denne

litteraturgjennomgangen ikkje inkludert ei oppsummering av totalt tal på prøver analysert, FP og FN for QIA-ME. Resultat frå kvar enkelt studie med omsyn til tal på prøve/testar analysert, tal på FP og FN ved QIA-ME, med spesifisering av kva analyttar det gjaldt, er vist i tabell 4.

Diskusjon

Litteraturgjennomgangen inkluderer 14 ikkje-systematisk utvalde artikkelar som evaluerer dei to syndrombaserte panela for ME-hurtigdiagnostikk av spinalvæske mot SMD, per 15.04.25. For FA-ME viser resultat frå litteraturgjennomgangen i utgangspunktet godt samsvar med SMD, men med viktige unntak, til dømes for HSV-1 og *Cryptococcus*. Liknande resultat føreligg i studiar som utførte samanlik-

ning av QIA-ME mot FA-ME og/eller SMD (tabell 4).

Ved evaluering av ytinga til ein diagnostisk test nyttast som regel omgrepa sensitivitet og spesifisitet. Sensitivitet og spesifisitet skal reflektere tekniske eigenskapar ved ein test, medan resultatane i artikkane vi har gjennomgått også er påverka av kvalitet på prøvetaking og prøvehandtering ved laboratoriet før analyse. Når det ikkje føreligg ein sikker gullstandard for samanlikning vil i tillegg tvilstilfelle kunne oppstå dersom den nye testen faktisk er betre enn samanlikningsmetoden. Vi har difor valt å ikkje oppgjere desse parametranne i denne oversikta, med omsyn til diskrepans mellom dei ulike artikkane, både når det gjeld kva som er nytta som samanlikningsstandard (det vil seie omfanget av, samt kvalitet på SMD) og vurderingskriterium for klassifisering av resultat som FP og FN. Vi vil likevel nemne at ein omfattande, nyare systematisk oversiktsartikkel som inkluderer mange av analyttane i FA-ME-panelet har forsøkt å ta omsyn til slike skilnadar ved å utføre to metaanalyser basert på to ulike strategiar for fasit av SMD (22). Dei rekna sensitivitet og spesifisitet på høvesvis 89,5/92,1 % og 97,4/99,2 % for ein samlekategori av bakteriar, medan sensitiviteten var 93,8/99,8 % for EV; 75,5/78,2 % for HSV-1; 94,4/94,5 % for HSV-2 og 91,4/93,3 % for VZV – med ein spesifisitet på over 99,0 % for dei nemnde virus, uavhengig av metode. Deira konklusjon var likevel at kvaliteten på bevismateriale var låg, og vi vil spesielt framheve at sensitiviteten for HSV-1 er basert på eit tynt grunnlag og ligg langt under vår erfaring.

Falsk positiv og falsk negativ problematikk

Eit viktig poeng ved evaluering av ytinga til ein diagnostisk test er å inkludere vurdering av førekomst. Sjølv om ein test har god spesifisitet, det vil seie eit høgt sannsyn for negativt resultat dersom ein ikkje har tilstanden, så vil ein stor del av positive resultat likevel kunne vere FP dersom førekomsten er låg (reflektert i låg positiv prediktiv verdi). Det vil seie at valet av kriterium for når testen skal brukast kan påverke ytingsparametra: Dersom analysen ofte blir utført ved svak eller dårleg klinisk indikasjon, aukar faren for FP-re-

sultat (16,23). Studiar som berre har inkludert kjente positive prøver er difor ikkje eigna til å føreseie førekomst av FP. Dette forklarar kvifor tal på FP for QIA-ME er låge. Einskild inklusjon av kjente positive prøver kan også medføre at ein ikkje avdekk den reelle ytinga til ein ny analyse. Eksempelvis påviste QIA-ME i ein studie H. influenzae der det ikkje var nokon funn i spinalvæskeanalyse med SMD eller FA-ME, men der H. influenzae òg voks i blodkultur (20). I ei stor evaluering av FA-ME vart fem tilfelle av dyrkingsnegativ S. pneumoniae sekundært bekrefta ved annan ikkje-standard mikrobiologisk diagnostisk metode (8).

Vurderingar som låg til grunn for å kalle eit resultat FP varierte som nemnt innan og mellom inkluderte studiar. Det er problematisk dersom skilnaden mellom falsk positiv analyse (arvematerialet eksisterer ikkje), falsk positiv diagnose (arvematerialet eksisterer i pasienten, men oppfattast ikkje som klinisk relevant) og laboratoriekontaminasjon (arvematerialet eksisterer ikkje i pasienten, men prøven har vorte forureina før analyse) ikkje blir fullgodt etterforska. I ein studie av FA-ME vart det spekulert i om kontaminasjon med blod under spinalpunksjon hadde gitt fleire FP HSV-1, på grunn av moglegheit for HSV-1 DNA å vere latent i blod hjå friske, utan å problematisere kvifor dette ikkje hadde medført tilsvarende utslag i SMD PCR-analyse. I same studie var det heller ikkje nok materiale til å utføre både FA-ME og SMD-PCR i fleire tilfelle (16). Laboratoriekontaminasjon vert derimot til dømes oppgitt som mogleg årsak til FP-funn av fire av dei totalt åtte FP-funna for H. influenzae for QIA-ME, då det ikkje kunne visast til anna årsak (9,18). Falskt positive resultat for bakteriar eller HSV-1/2 og VZV kan medføre høvesvis unødvendig antibiotika- eller antiviral behandling, med dei komplikasjonar det kan medføre. I tillegg kan det forlenge tid til deteksjon av reell årsak til sjukdom, som eksemplifisert i ein case-studie der ein pasient med tuberkulosemeningitt dessverre først vart behandla for HSV-1 på bakgrunn av FA-ME-resultat, og fekk forsinka diagnose og dårleg utfall (23). For korrekt behandling er tidleg deteksjon av rett sjukdomsgivande mikrobe avgjerande.

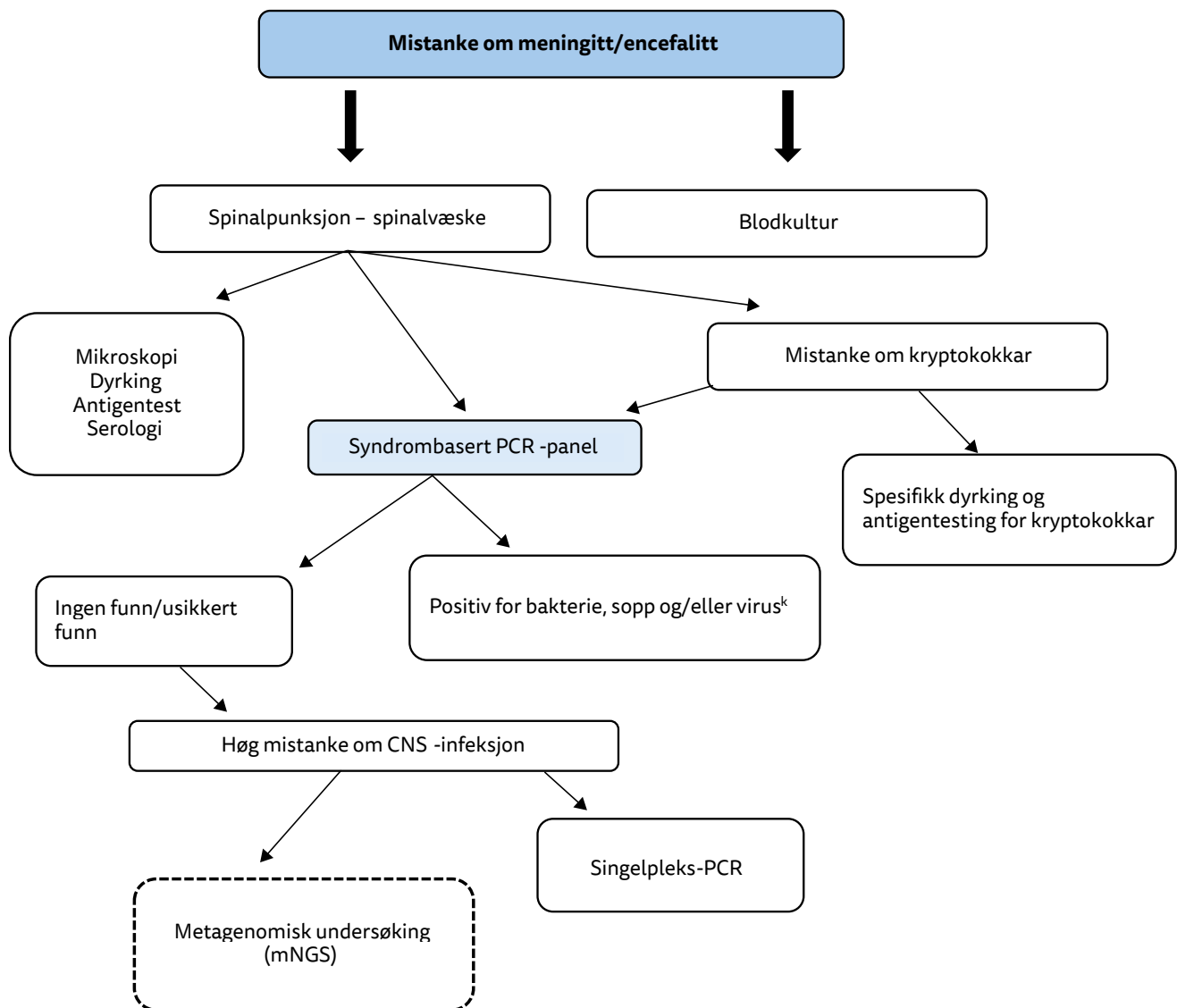
FN-resultat er også bekymringsverdig. Det er viktig å vere klar over risiko for FN resultat på grunn av variasjonar eller endring i genmåla ein molekylærbasert test er retta mot. Ein bør såleis vere var at syndrombaserte PCR-panel blant anna kan ha suboptimal sensitivitet for enkelte agens samanlikna med ulike SMD-analyser (6). Vidare må ein vere var at falsk oppfatning av eit resultat som negativt vil kunne føreligge dersom det ikkje tydeleggerast at subtypar av utvalt mikrobar ikkje er inkludert i panelet. Til dømes detekterer FA-ME og QIA-ME berre E. coli K1, som ofte forårsakar neonatal meningitt, men det utelukkar ikkje at andre E. coli-stammar kan gi ME (24). Ved eiga avdeling har vi fått negativt resultat ved bruk av FA-ME i spinalvæske der ein såg gramnegative stavbakteriar ved mikroskopi. Påfølgande off-label analyse med anna Filmarray-panel (Pneumonia plus) ga positivt resultat for E. coli, som seinare vart verifisert ved dyrking av spinalvæska.

Med omsyn til PNA i ljos av kjente utfordringar vil det vere viktig at instrument implementerast og følgast opp av personell med god kunnskap om avgrensingar som eksisterer (25). Det å kunne sjå resultatet som meir enn eit namn på ein rapport produsert av eit «black box»-instrument vil kunne bidra til å fange opp FP/FN resultat. For FA-ME er denne mogleheita avgrensa til berre smeltekurve. Det er difor positivt at Qiagen har valt å inkludere moglegheit for tolking av Ct-verdi og PCR-kurve.

Immunsuppresjon og samfunnsverva sjukdom

Å påvise mikrobar vil indikere, men ikkje diagnostisere infeksjon. Til dømes vil det å inkludere mikrobar som er mest aktuelle for immunsupprimerte pasientar i panel som også nyttast på samfunnsverva ME, komme med tolking utfordringar ved positivt utslag, då epidemiologien til ME vil variere med pasientpopulasjonen (3,26-27). Det har blitt antyda at FA-ME som test er eit svært godt verktøy for å inkludere, men ikkje for å ekskludere, infeksjon i sentralnervesystemet (22). Denne påstanden møter dessverre på utfordringar for enkelte agens.

HHV-6 kan integrerast i mononukleære



^k For å kunne oppdage falskt positive bør positivt resultat verifiserast ved utførelse av standard mikrobiologisk diagnostikk (t.d. alternativ PCR eller dyrking)

FIGUR 2 Forslag til diagnostisk algoritme for aktuelle mikrobiologiske undersøkingar ved mistanke om meningitt og encefalitt. Algoritme med fokus på molekylær diagnostikk i spinalvæske, inkludert kor syndrombaserte panel kan inngå. Stipla linje angir teknologi som ikkje rutinemessig vert utført hjå vårt laboratorium per i dag. Flytdiagram er adaptert frå figur 4 i Candel et al. (32).

blodceller etter tidlegare gjennomgått infeksjon. I tillegg har 1 % av populasjonen HHV-6 inkorporert i genomet (nedarva frå mor). Dette gjer det vanskeleg å vurdere positiv HHV-6 i spinalvæske (28). Også CMV er primært aktuelt dersom pasienten er alvorleg immunosupprimert; til dømes ved HIV/AIDS eller i samband

med organtransplantasjon (13). Tilsvarende gjeld for *Cryptococcus* (2). I litteraturgjennomgangen var det totalt 26 FN *Cryptococcus*-resultat ved analyse av FA-ME, når samanlikna mot SMD. Resultata skuldast primært diskrepans med kryptokokkantigentest (11-12,14). Trass at datagrunnlaget for QIA-ME er lite, fann

ein blant totalt 19 kjent positive prøver 6 FN-resultat (10, 18-21). Det anbefalast difor å alltid bruke SMD i tillegg til eksisterande syndrombaserte ME-panel ved mistanke om kryptokokkmeningitt (11-12,14,19).

Med omsyn til ytterlegare mikrobar ein gjerne skulle ha inkludert i eit panel for påvising av infeksjonsagens ved ➤

samfunnsnervera ME, så er til dømes *S. pyogenes* svært aktuelt (29). Det er berre QIA-ME-panel som detekterer *S. pyogenes*. *Borrelia*-artar er også agens ein ut i frå område og sesong ønskjer å kunne påvise med rask og trygg diagnostikk. Sjølv om PCR har vist seg å ha svært dårleg sensitivitet for diagnostikk av nevroborreliose (30), har vi ved vår avdeling fleire gonger hatt nytte av det ved akutt infeksjon hjå barn samt hjå pasientar med immunsvekkande behandling retta mot antistoffproduserande B-lymfocytter (t.d. rituksimab). Desse pasientgruppene har sannsynlegvis høgare bakterienivå i spinalvæske. For skogflåtencefalitt, som er aukande etterspurt i diagnostisk samanheng dei siste åra, gjeld tilsvarende syn. Arvematerialet til TBE (tick borne encephalitis-virus) forventast ikkje og detekterast når encefalittsymptom oppstår, og PCR i spinalvæske er difor sjeldan aktuelt med unntak av hjå pasientar med manglande evne til antistoffproduksjon (31). Fallgruvene relatert til inkludering av analysar med låg sensitivitet i panel tiltenkt PNA, gjer likevel at ein ikkje kan kome med nokon heilt eintydig anbefaling her. Likevel vil førekomst av PCR-positive svar for både *Borrelia* og TBE-virus sannsynlegvis overgå fleire av mikrobane i eksisterande ME-panel, i alle fall i norsk samanheng. Utover mikrobe-ID er det også ønskeleg med samtidig informasjon om antimikrobiell resistens, spesielt i epidemiologiske settingar der det er hyppig førekomst av mikrobar med kjente resistensmarkørar. Dette er ikkje inkludert i nokon av dei aktuelle panela.

Den nye teknologien og framtidsperspektiv

Oppsummert gir syndrombaserte panel moglegheiter for kortare tid frå sjukdomsdebut til påvist agens. Testen kan lettare nyttast på kveld/natt og på heilagdag. I tillegg vil testen kunne nyttast på mindre sjukehus, som ikkje har anna molekylærbiologisk diagnostikk tilgjengeleg. For ME er dette spesielt relevant, både grunna alvorsgrada med tanke på sjukdommen sin anatomiske lokalisasjon, samt det breie spekteret av moglege årsaker som medfører at empirisk behandling ikkje naudsynt er verksam. Spesielt for pasientar med overvåkings-

behov bør det alltid verte tilbydd slik diagnostikk (32). Studiar viser tilfelle der truleg infeksjonsgivande mikrobe ikkje ville ha vorte detektert dersom ein ikkje hadde nytta FA-ME og/eller QIA-ME (11,20). I tillegg kan bruk av syndrombasert panel gi moglegheit for kortare liggetid i helseinstitusjon (2,33).

Moglegheiter og avgrensingar for eksisterande panel er viktige å ha med seg i vurdering av når og korleis ein skal nytte slike testar. Ein bør ha klare retningslinjer for kva ein skal gjere dersom ein får eit uventa svar, og kva andre mikrobiologiske analyser ein bør utføre i tillegg (6,25). Resultat må også samanstillast med annan laboratoriediagnostikk og klinisk manifestasjon for heilskapleg diagnostisk vurdering og korrekt behandling.

Framover kan ytterlegare moglegheiter til betre diagnostikk for ME kome med metagenomisk nestegenerasjonssekvensering (mNGS) (34). Ein amerikansk studie frå 2024 viser at mNGS kan vere mogleg å nyttegjere for «hypotesefri molekylær-diagnostikk», som i teorien mogleggjer undersøking for alle mikrobar på ein gang (35). mNGS kjem endå med egne utfordringar i utføring, tidsbruk og tolking som gjer at dette heller ikkje er teknologi som kan overta for SMD (26,34,35). Ein ser for seg at mNGS kan nyttast for spesielle tilfelle der ein ikkje kjem i mål med SMD og syndrombasert PCR-testing. Først og fremst er det PCR som tilbyr både god sensitivitet, enkel bruk, og kort svartid, slik at mNGS i dag hovudsakeleg er mest aktuelt for å kartlegge førekomst av andre agens, som det på sikt kan vere aktuelt å utvide syndrombaserte PCR-panel med. Dersom ein utvidar eit syndrombasert PCR-tilbod med moglegheit til anskaffing av fleire panel, skreddarsydd for ulike kliniske scenario, så vil ein i tillegg dekke mange av dei svært sjeldne mikrobane. Figur 2 illustrerer korleis syndrombaserte panel og mNGS kan komplementere eksisterande diagnostikk for eit enda meir robust tilbod til pasientar med spørsmål om ME.

Avgrensingar

Denne litteraturstudien har avgrensingar i at det ikkje er utført ein systematisk gjennomgang av alle artiklar på området, og ein kan såleis ikkje utelukka at inklusjon

av andre studiar ville ha gitt resultat som avviker frå dei ein har presentert her. For QIA-ME er det per 15.04.25 få studiar, og spesielt bør fleire større prospektive studiar på reelle pasientprøver vurderast.

Konklusjon

Hurtigdiagnostikk ved hjelp av syndrombaserte panel har kome med fordelar i form av moglegheit for kortare tid frå sjukdomsutbrot til diagnose og målretta behandling. For enkelte agens inkludert i FA-ME og QIA-ME viser studiar til svært god sensitivitet og spesifisitet, medan andre agens gir resultat som kan bidra til feildiagnostikk. Funn frå denne studien og andre viser at SMD ikkje kan fullstendig erstattast av syndrombaserte panel for påvising av infeksjonsgivande mikrobar i samband med ME, men syndrombaserte panel kan komplementere SMD som hurtigdiagnostiske verkty. ■

Forfataranes bidrag

SKØH har bidratt med idéutvikling, datainnsamling/litteratursøk, utarbeiding av tabellar og førsteutkast. STK har bidratt med idéutvikling og bearbeiding av manuskript.

Interessekonflikter: Ingen av forfatarane har relevante interessekonflikter.

Takk til

Seksjonsoverlege Øyvind Kommedal, Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, for gjennomlesing av manuskript.

Om forfatarane



Sølvi Kristine Øyen Hareide er spesialbioingeniør ved Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus



Siri Tandberg Knoop er overlege PhD ved Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

Referanseliste

- Hareide SKØ. Syndrombaserte panel til hurtig diagnostikk av meningitt og encefalitt: moglegheiter og avgrensingar – Ein oppsummeringsartikkel. Semesteroppgåve. Bergen: Høgskulen på Vestlandet; 2025.
- Moffa MA, Bremmer DN, Carr D, Buchanan C, Shively NR, Elrufay R, et al. Impact of a multiplex polymerase chain reaction assay on the clinical management of adults undergoing a lumbar puncture for suspected community-onset central nervous system infections. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(6):282.
- Bystritsky RJ, Chow FC. Infectious meningitis and encephalitis. *Neurol Clin*. 2022;40(1):77–91.
- van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021;398(10306):1171–83.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen, Marttila R, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*. 2006;66(1):75–80.
- Vila J, Bosch J, Muñoz-Almagro C. Molecular diagnosis of the central nervous system (CNS) infections. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;39(8):403–10.
- Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Nov 15;31(1):e00024-17.
- Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2251–61.
- Sundelin T, Bialas J, de Diego J, Hermanowski M, Leibhan H, Ponderand L, et al. Evaluation of the QIAstat-Dx meningitis/encephalitis panel, a multiplex PCR platform for the detection of community-acquired meningoencephalitis. *J Clin Microbiol*. 2023;61(10):e0042623.
- Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Dien Bard J, Korgenski EK, et al. Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray meningitis/encephalitis (ME) panel. *J Clin Microbiol*. 2018;56(7):e00277-18.
- Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(4):e01927-17.
- Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical utilization of the FilmArray meningitis/encephalitis (ME) multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay. *Front Neurol*. 2019;10:281.
- Vincent JJ, Zandotti C, Baron S, Kandil C, Levy PY, Drancourt M, et al. Point-of-care multiplexed diagnosis of meningitis using the FilmArray® ME panel technology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(8):1573–80.
- Chong BSW, Kennedy KJ. Comparison of a commercial real-time PCR panel to routine laboratory methods for the diagnosis of meningitis-encephalitis. *Pathology*. 2021;53(5):635–8.
- Lindström J, Elfving K, Lindh M, Westin J, Studahl M. Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):79–84.
- López N, Cuesta G, Rodríguez-Vega S, Rosas E, Chumbita M, Casals-Pascual C, et al. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: lights and shadows. *Infection*. 2024;52(1):165–72.
- Humisto A, Antikainen J, Holma T, Jarva H, Toivonen A, Loginov R, et al. Evaluation of the novel CE-IVD-marked multiplex PCR QIAstat-Dx meningitis/encephalitis panel. *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):e0514422.
- Le Bars H, Madany N, Lamoureux C, Beuruelle C, Vallet S, Payan C, et al. Evaluation of the performance characteristics of a new POC multiplex PCR assay for the diagnosis of viral and bacterial neuromeningeal infections. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6):1110.
- Boers SA, van Houdt R, van Sorge NM, Groot J, van Aarle Y, van Bussel MJAWM, et al. A multicenter evaluation of the QIAstat-Dx meningitis-encephalitis syndromic test kit as compared to the conventional diagnostic microbiology workflow. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(3):511–6.
- Vizcarra P, Grandioso Vas D, Quiles Melero MI, Cacho Calvo J, Cendejas Bueno E. Cerebrospinal fluid multiplex PCR cycle thresholds may predict ICU admission in community-acquired meningoencephalitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2025;111(3):116704.
- Gabrielli L, Tomaiuolo M, Banchini I, Balboni A, Liberatore A, Lanna F, et al. Performance evaluation of multiplex molecular syndromic panel vs. singleplex PCR for diagnosis of acute central nervous system infections. *Microorganisms (Basel)*. 2025;13(4):892.
- Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;44:101275.
- Gomez CA, Pinsky BA, Liu A, Banaei N. Delayed diagnosis of tuberculous meningitis misdiagnosed as herpes simplex virus-1 encephalitis with the FilmArray syndromic polymerase chain reaction panel. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw245.
- Kaper JB, Natario JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:123–40.
- Hanson KE. The first fully automated molecular diagnostic panel for meningitis and encephalitis: how well does it perform, and when should it be used? *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2222–4.
- Van TT, Kim TH, Butler-Wu SM. Evaluation of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis assay for the detection of *Cryptococcus neoformans/gattii*. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1375–9.
- Lötsch F, Vossen MG. Revisiting diagnostics: syndromic PCR-based testing beyond its approval and what we need instead. *Clin Microbiol Infect*. 2025;31(7):1079–81.
- Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical significance of human herpesvirus 6 positivity on the FilmArray meningitis/encephalitis panel. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1125–8.
- Folkehelseinstituttet. Streptokokk gruppe A-infeksjon – håndbok for helsepersonell: [https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/streptokokk-gruppe-a-infeksjon--ve/?term=\(6.4.2025\)](https://www.fhi.no/sm/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/streptokokk-gruppe-a-infeksjon--ve/?term=(6.4.2025)).
- Guérin M, Shawky M, Zedan A, Octave S, Avelle B, Maffucci I, et al. Lyme borreliosis diagnosis: state of the art of improvements and innovations. *BMC Microbiol*. 2023;23(1):204.
- Steininger P, Essner A, Knöll A, Korn K. Results of tick-borne encephalitis virus (TBEV) diagnostics in an endemic area in southern Germany, 2007 to 2022. *Viruses*. 2023;15(12):2357.
- Candel FJ, Salavert M, Cantón R, Del Pozo JL, Galán-Sánchez F, Navarro D, et al. The role of rapid multiplex molecular syndromic panels in the clinical management of infections in critically ill patients: an experts-opinion document. *Crit Care*. 2024;28(1):440.
- Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Nguyen Van JC, Alix L, et al. Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(2):293–7.
- Simner PJ, Miller HB, Breitwieser FP, Pinilla Monsalve G, Pardo CA, Salzberg SL, et al. Development and optimization of metagenomic next-generation sequencing methods for cerebrospinal fluid diagnostics. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00472-18.
- Benoit P, Brazer N, de Lorenzi-Tognon M, Kelly E, Servellita V, Oseguera M, et al. Seven-year performance of a clinical metagenomic next-generation sequencing test for diagnosis of central nervous system infections. *Nat Med*. 2024;30(12):3522–33.