

## Årsrapport for 2018: Cytomegalovirus-referanse-funksjon

Klinikk for laboratoriemedisin  
Avdeling for mikrobiologi

### Agens

Cytomegalovirus (CMV).

### Innledning der smittestoffet kort omtales

CMV er et virus i herpesvirusfamilien. Viruset overføres mellom mennesker ved dråpesmitte, seksuell kontakt, blodtransfusjoner og ved organ- og stamcelletransplantasjoner. Etter en primærinfeksjon blir viruset værende latent i kroppen og kan på et senere tidspunkt reaktiveres. Etter infeksjon dannes det både antistoffer og T-celleimmunitet. Hos immunfriske vil både CMV primærinfeksjon og reaktivering vanligvis forløpe med få eller ingen symptomer. Hos personer med nedsatt immunforsvar, som ved behandling med immunsupprimerende medikamenter, organ- og stamcelletransplantasjoner og noen former for kreftbehandling, kan CMV gi alvorlig sykdom.

CMV-infeksjon av fostre representerer en spesiell utfordring. Av gravide som får en primær CMV-infeksjon i svangerskapet vil i ca 40% av overføre viruset til fosteret, men ved reaktivert infeksjon vil bare omlag 1% overføre viruset til fosteret. Omtrent 10-15% av fostre CMV- infiserte intrauterint vil få varige skader. Nedsatt hørsel og andre hjerneskader er vanligst.

### Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder (redegjør for eventuelle endringer)

Det diagnostiske repertoaret ved CMV-infeksjoner omfatter påvisning av viruset ved PCR, resistensundersøkelser, antistoffpåvisning, CMV-IgG aviditet, T-celleimmunitet.

#### 1. Påvisning av CMV-DNA ved PCR

Vi har en egenutviklet PCR-analyse for påvisning av CMV-DNA. I plasma, spinalvæske, fostervann og urin rapporteres analysen kvantitativt, for øvrige prøvematerialer kvalitativt. I 2018 har vi forbedret metoden for DNA ekstraksjon for å optimalisere påvisningen av CMV. Spesielt har det vært arbeidet med utvinning av DNA fra blodflekker på filterpapir. Blod fra alle nyfødte lagres på filterpapir for senere påvisning av ulike metabolske sykdommer (Nyfødtscreening). Filterpapiret med inntørket blod blir oppbevart i fem år. Ved påvist hjerneskade, gjerne i form av nedsatt hørsel, vil medfødt CMV-infeksjon være en aktuell årsak. Påvisning av CMV i blod på filterpapiret viser at barnet har vært utsatt for en intrauterin CMV-infeksjon. Vårt laboratorium har landsfunksjon for denne diagnostikken.

**Tabell 1.** Antallet CMV-undersøkelser utført.

Kode	Analyse	2018	2017	Endring fra-17 i %	2016	2015
CMKP	kvant CMV PCR	18857	18958	-0,5	17638	17612
CMVP	kval CMV PCR	1183	1080	9,5	942	1205
CMUP	CMV PCR urin kvant	114	140	-18,6	158	26
CMSP	CMV PCR spinalvæske kvant	163	151	7,9	195	17
CMFP	CMV PCR fostervann kvant	28	28	0,0	24	2
CMBF	CMV PCR blod på filterpapir	27				
SUM	CMV PCR	<b>20372</b>	<b>20357</b>	<b>0,1</b>	<b>18957</b>	<b>18862</b>
IDV	CMV resistens	33	39	-15,4	43	28
CMQR	CMV IGRA	883	907	-2,6	221	
CGAL	CMV aviditet	57	62	-8,1	47	

## 2. Resistensbestemmelse

Det finnes tre medikamenter for behandling av CMV-infeksjoner: ganciclovir (GCV) og dets «prodrug» valganciclovir (VGCV), foscarnet (FOS) samt cidofovir (CDV). GCV og VGCV er standardmedikamenter da det er lite bivirkninger ved bruk av disse medikamenter. Ved langvarig bruk kan det oppstå resistensutvikling. Påvisning av resistens skjer ved en genotypisk metode. Resistens opptrer ved visse mutasjoner i bestemte gener. Disse mutasjonene påvises ved PCR-amplifisering og sekvensering av det aktuelle gen. GCV-resistens kan skyldes mutasjoner både i CMV-genene UL97 og UL54, mens resistens mot FOS og CDV skyldes mutasjoner i UL54 genet. I 2018 mottok vi 33 prøver fra 22 pasienter for resistensbestemmelse. I prøver fra 2 pasienter påviste vi resistensmutasjoner. Vi har landsfunksjon for CMV-resistensbestemmelse.

## 3. T-celleimmunitet

CMV-T-celleimunitetsundersøkelsen utføres med en interferon gamma release assay (CMV-IGRA-test). Denne undersøkelsen er aktuell ved utredning av terapivikt ved behandling med anti-CMV-midler der en ikke finnes resistensmutasjoner. Videre brukes CMV-IGRA-testen for å vurdere risiko for reaktivering av latent CMV ved immunsuppresjon.

Det ble utført 883 undersøkelser for påvisning og kvantitering av CD8<sup>+</sup>T-celleimmunitet ved hjelp av CMV-IGRA-testen. Vi er de eneste i landet som utfører

CMV-IGRA-testen.

#### 4. *CMV-IgG-aviditet*

IgG aviditetsundersøkelser kan brukes til å tidfeste primær CMV-infeksjon. Det er spesielt aktuelt i forbindelse med CMV-infeksjon hos gravide.

Det ble utført 57 slike CMV-aviditetsundersøkelser.

### **Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer**

Ikke aktuelt.

### **Har du funn og epidemiologiske data med aktuelle trender (over år) i tabells form**

De viktigste CMV-epidemiologiske data vil være forekomst av CMV-usmittede kvinner i fertil alder. Ved graviditet står disse i fare for å pådra seg primær CMV-infeksjon med smitte av fosteret. Publikasjon fra Folkehelseinstituttet viser at prevalensen av CMV-IgG (tegn på smitte) også i Norge, er avhengig av personenes alder og geografisk lokalisasjon (Barlind R et al. J Med Virol 86:820-826,2014)

### **Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser**

Avdelingen har en diagnostisk serum-biobank (FHI-tillatelse nr.1945 for serum/plasma-prøver og nr. 1949 for nukleinsyrer) der alle prøver som mottas til diagnostikk oppbevares i 20 år. Det kommer inn ca 40.000 blodprøver hvert år.

Ved forskningsprosjekter blir deler av biobanken omgjort til en forskningsbiobank etter søknad til Regional etisk komité og OUS-Forskningsstøtte.

Ingen forskningsbiobank ble opprettet i 2018.

### **Vitenskapelig råd og støtte**

#### 1. CMV-infeksjon hos gravide og foster.

Folkehelseinstituttet har en studie der en blant annet undersøker forekomst av CMV-infeksjoner hos gravide, eventuell smitte av fostre og mulig langtidskonsekvens av slik smitte. Dette er studie under Folkehelseinstituttets store mor-barn undersøkelse (MoBa) (1, 2).

#### 2. Bistand til andre laboratorier i form av prøvematerialer med kjent mengde CMV-DNA ved validering av CMV-PCR-diagnostikk i ulike prøvematerialer. I 2018 ble det ikke sendt ut slike prøvepaneler.

#### 3. Utredning ved mistanke om CMV-smitte i svangerskapet.

Vi tilbyr utredning av gravide der det er mistanke om primær CMV-infeksjon. Målet er å tidfeste CMV-infeksjonen for å fastslå om den har funnet sted i svangerskapet.

Til dette formål bruker vi CMV-serologi som består av CMV-IgG og IgM-analyser samt

CMV-IgG aviditet undersøkelse. I 2018 ble det utført 57 slike undersøkelser. Ved mistanke om fosterinfeksjon utføres noen ganger CMV-PCR i fostervann. I 2018 ble 28 fostervannsprøver undersøkt. Vi har deltatt i utarbeidelsen av nasjonal Strategirapport: Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering (kommer i 2019 på <https://www.fhi.no/sv/laboratorie-analyser/>)

#### 4. CMV resistensutvikling.

Vi har deltatt i RAVN (Resistensovervåkning av virus i Norge) sitt årlige nasjonale møte om viral resistens i Norge, RAVN dagen 2018. Og også bidratt i den skriftlige RAVN-rapporten publisert i 2018.

### Samarbeid og forskning

1. Avdelingen har etablert en brukerhåndbok som brukes av både primærrekvirenter og av primærlaboratorier. Brukerhåndboken er tilgjengelig på nett (<http://ousmik.no>) og i en egen app. I brukerhåndboken er analysene vi tilbyr og indikasjonen for disse beskrevet.
2. Forebyggende behandling mot CMV etter nyretransplantasjon  
Sammen med avdeling for transplantasjonsmedisin har vi påbegynt en studie der ulike former for forebyggende behandling mot CMV-infeksjon skal sammenlignes. Målet er å finne ut hva som er den beste forebyggende behandlingen hos nyretransplanterte som ikke tidligere har hatt CMV-infeksjon og som får en nyre fra en person som har hatt CMV. Foreløpige resultater forventes publisert i 2019.
3. Forekomst av medfødt CMV infeksjon hos barn med nedsatt hørsel.  
Vi samarbeider med Nyfødtscreeningen, øre-nese hals- lege og nyfødttmedisiner i en retrospektiv studie av en stor norsk kohort barn med diagnoser som indikerer nedsatt hørsel. Studien er i oppstartsfasen. Vår rolle vil være påvisning av CMV i filterpapir fra Nyfødtscreeningen.
4. Betydningen av CD8+ T-celleimmunitet etter nyretransplantasjoner  
Vi bistår nyretransplantasjonsmiljøet i Norge i studie av CMV-T-celleimmunitet like før og i løpet av første år etter transplantasjon. Dette gjelder pasienter som har CMV-IgG-antistoffer og derved har risiko for reaktivering av latent CMV. Foreløpige resultater tyder på at pasienter med lav CMV- T-celleimmunitet har økt risiko for reaktivering og sykdom forårsaket av CMV. Disse pasientene bør derfor få anti-CMV-profylakse med ganciclovir. Foreløpige resultater ble presentert på European Society for Organ Transplantation's kongress i Barcelona, 2017. Endelige resultater er estimert å foreligge i 2019.

## Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift

Arbeidet med CMV-referansefunksjonen er integrert i seksjonens daglige drift og utføres av de ansatte leger og bioingeniører. Leder av referansefunksjonen er overlege Grete A. Birkeland Kro, seksjonsleder er Jane Glende, driftsansvarlig er enhetsleder Tone Berge. Overlege Grete A. Birkeland Kro er medisinskfaglig ansvarlig. Referansefunksjonen har ikke eget budsjett eller øremerket bevilgning. Referansefunksjonen vil i 2019 bli utført som før.

## Publikasjoner

1. Barlinn, R. Cytomegalovirus and parvovirus B19 infections in pregnant women in Norway; epidemiology, diagnosis and outcome. Doctoral Thesis. Faculty of Medicine, University of Oslo, 2018.
2. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, Gibory M, Muller F, Magnus P, Rollag H. APMIS. 2018 Dec; 126(12):899-906. doi: 10.1111/apm.12899. Epub 2018 Oct 30
3. Usage of Antivirals and the Occurrence of Antiviral Resistance in Norway 2017. ISBN ELEKTRONISK: 978-82-8082-973-3)

Oslo 26.03.2019

Grete Birkeland Kro

Overlege  
(sign)

Fredrik Müller

Avdelingsleder, professor  
(sign)