

Årsrapport for 2019: Cytomegalovirus referansefunksjon ved Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus

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 2019 har vi gjort et stort arbeid og fått godkjent CE-merking av analysen.

Laboratoriet har også påbegynt en utprøving av blot-analyser for IgG-antistoff, IgM-antistoff og IgG-aviditetsanalyse. Resultatene vil foreligge i 2020.

Antallet PCR-undersøkelser utført for påvisning av CMV er angitt i tabell 1.

Tabell 1

Kode	Analyse	2019	Endring i % fra 2018	2018	2017	2016
CMKP	kvant CMV PCR	20243	7	18857	18958	17638
CMVP	kval CMV PCR	1846	56	1183	1080	942
CMUP	CMV PCR urin kvant	115	1	114	140	158
CMSP	CMV PCR spinalvæske kvant	154	-6	163	151	195
CMFP	CMV PCR fostervann kvant	25	-11	28	28	24
CMBF	CMV PCR blod på filterpapir	28	4	27		
SUM	CMV PCR	22411	10	20372	20357	18957
IDV	CMV resistens	29	-12	33	39	43
CMQR	CMV IGRA	947	7	883	907	221
CGAL	CMV aviditet	122	114	57	62	47

2. Resistensbestemmelse

Vi har landsfunksjon for CMV-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 2019 mottok vi 29 prøver til resistensbestemmelse. 22 prøver fra 18 personer ble undersøkt. I 6 prøver fra 6 ulike pasienter påviste vi kjente resistensmutasjoner. Alle hadde resistensmutasjon i UL97-genet, mens to hadde i tillegg resistensmutasjon i UL54-genet.

Laboratoriet har i 2019 også arbeidet med dypsekvensering av de kjente resistensgenene med neste generasjon sekvensering. Arbeidet med dette videreføres i 2020.

3. T-celleimmunitet

CMV-T-celleimmunitetsundersøkelsen utføres med interferon gamma release assay (CMV-IGRA-test). Denne undersøkelsen er aktuell ved utredning av terapivikt ved behandling med anti-CMV-midler der en ikke finner resistensmutasjoner.

Videre brukes CMV-IGRA-testen for å vurdere risiko for reaktivering av latent CMV ved immunsuppresjon.

Det ble utført 947 undersøkelser for påvisning og kvantitering av CD8⁺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 122 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 seronegative 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 serumbiobank (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.

I 2019 ble det gitt tillatelse av REK til uthenting av prøver fra nyretransplanterte fra 2016-2019. Disse skal analyseres med tanke på IgG-type som ledd i prosjektet «Novel strategies for personalized prophylaxis against cytomegalovirus in renal transplant recipients», se også under Samarbeid og forskning.

Vitenskapelig råd og støtte

1. 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 2019 ble det utført 122 slike

undersøkelser. Ved mistanke om fosterinfeksjon utføres noen ganger CMV i fostervann. I 2019 ble 25 fostervannsprøver undersøkt.

Vi har deltatt i utarbeidelsen av nasjonal Strategirapport: Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering (<https://www.fhi.no/publ/strategimoter/strategimote-2018-diagnostikk-av-infeksjon-er-hos-gravde-foster-og-nyfodte/>)

2. Bistand til andre laboratorier i form av prøvematerialer med kjent mengde CMV-DNA ved validering av CMV-PCR-diagnostikk i ulike prøvematerialer. I 2019 ble det ikke sendt ut slike prøvepaneler
3. Avdelingen har etablert en brukeshåndbok 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.
4. CMV resistensutvikling
Laboratoriet rådgir klinikere og andre laboratorier vedrørende indikasjon for resistensbestemmelse, prøvetagning og vurdering av resultatene fra resistensanalyse.
Vi har deltatt i innsamling av data til RAVN (Resistensovervåkning av virus i Norge), og også bidratt i den skriftlige RAVN-rapporten publisert i 2019.

Samarbeid og forskning

- 1. Persontilpasset forebygging av CMV-infeksjon etter nyretransplantasjon**
Sammen med Forskningsgruppe for transplantasjonsmedisin OUS, Avdeling for transplantasjonsmedisin OUS og Forskningsgruppe for klinisk nevroimmunologi UIO har vi planlagt og påbegynt et prosjekt om nye strategier for persontilpasset forebygging av CMV-infeksjon hos nyretransplanterte. Prosjektet inkluderer; A) Sammenligning av effekten ved å gi antivirale midler forebyggende eller overvåke og raskt gi antivirale midler dersom tegn til begynnende infeksjon. B) Betydningen av CD8+ T-celleimmunitet (vurdert med CMV-IGRA analyse) etter nyretransplantasjon. C) Betydningen av ulike undergrupper IgG for utkomme av CMV-infeksjon etter nyretransplantasjon.
- 2. CMV resistensbestemmelse med neste generasjon sekvensering**
Sammen med utviklingsseksjonen ved mikrobiologisk avdeling er det utført en validering av neste generasjon sekvensering av virusgenet UL 97 som metode for påvisning av resistens. Endelige resultater vil foreligge i 2020.
- 3. Forekomst av medfødt CMV infeksjon hos barn med nedsatt hørsel.**
Vi samarbeider med Nyfødtscreeningen, øre-nese hals- lege og nyfødtsmedisiner 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. Alvorlig immunsvikt hos nyfødte

Referansefunksjonen har deltatt i et arbeid omkring tidlig påvisning av alvorlig immunsvikt som pågår ved Nyfødtscreeningen, Rikshospitalet. For barn med alvorlig immunsvikt er det ønskelig å unngå CMV-infeksjon, og dersom barnet får infeksjon er tidlig påvisning avgjørende. Nyfødtscreeningen har gjort en metodeutvikling med bruk av neste-generasjon sekvensering i nyfødtscreening. CMV-referanselaboratoriet har bidratt med diagnostikk og vurdering av resultatene ved CMV-analysene i prosjektet.

5. Revidert Veileder i fødselshjelp

Vi har bidratt med kompetanse om diagnostikk av CMV ved revisjonen av Veileder i fødselshjelp. Den reviderte veilederen er nå på høring og ny versjon vil foreligge i 2020.

6. CMV hos nyretransplanterte- reinfeksjon eller reaktivering

Referanselaboratoriet deltar i planleggingen av dette prosjektet utgående fra Nyremedisisk avdeling Ullevål. Det finnes flere undertyper av CMV og samme person kan infiseres med flere stammer. Denne studien skal undersøke om CMV-infeksjon etter transplantasjon skyldes reaktivering av eget hvilende virus eller smitte av en ny stamme fra den transplanterte nyren. Studien skal også undersøke om noen stammer er spesielt farlige slik at behandlingen etter transplantasjon kan skreddersys for den enkelte transplanterte

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 2020 bli utført som før, men driften kan bli påvirket av SARS CoV-2 pandemien.

Publikasjoner

1. Usage of Antivirals and the Occurrence of Antiviral Resistance in Norway 2018.
<https://www.fhi.no/publ/2019/usage-of-antivirals-and-the-occurrence-of-antiviral-resistance-in-norway-20/> ISBN nr: 978-82-8406-032-3

Oslo, 30.03.20

Grete Birkeland Kro

Overlege
(sign)

Fredrik Müller

Avdelingsleder, professor
(sign)