RAPPORT

2025

STRATEGIMØTE 2024

Virologisk og serologisk diagnostikk hos immunsupprimerte

Program • Oppsummering og anbefalinger • Abstrakter

FHI
Folkehelseinstituttet

STRATEGIMØTE 2024

Virologisk og serologisk diagnostikk hos immunsupprimerte

Program · Oppsummering og anbefalinger · Abstrakter

Redaktører:

Regine Barlinn, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Hans-Jonny Schjelderup Nilsen, St. Olavs hospital

Marit Helen Ebbesen, Haukeland Universitetssykehus

Joakim Øverbø, Folkehelseinstituttet

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

FHI
Folkehelseinstituttet

Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Oktober 2025

Tittel:
Strategimøte 2024
Virologisk og serologisk diagnostikk hos immunsupprimerte

Forfattere:
Regine Barlinn, Hans-Jonny Schjelderup Nilsen, Marit Helen Ebbesen, Joakim Øverbø

Oppdragsgiver:
Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

Publikasjonstype:
Strategirapport virologi og serologi

Bestilling:
Rapporten kan lastes ned som pdf på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk design omslag:
Fete Typer

ISBN elektronisk utgave:
978-82-8406-527-4

Sitering: Barlinn R, Nilsen H-J S, Ebbesen MH, Øverbø J. " Virologisk og serologisk diagnostikk hos immunsupprimerte". Rapport 2025. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2025

Programmet ble satt sammen av en programkomite bestående av Regine Barlinn, Hans-Jonny Schjelderup Nilsen, Marit Helen Ebbesen, og Joakim Øverbø. Regine Barlinn var leder for komiteen.
Møteledere var Hans-Jonny Schjelderup Nilsen (del I), Marit Helen Ebbesen (del II).
Programkomiteens medlemmer har samarbeidet ved utarbeidelsen av rapporten.
Rapporten inneholder program, abstraktene samt, sammendrag av innleggene og anbefalinger slik det kom frem på møtet. Det henvises også til tidligere strategirapporter der agens inkludert her er presentert. Juni, 2025. Oslo, juni 2025

Innhold

Innhold 3

Program 6

Forkortelser 8

Oppsummering og anbefalinger 9

Infeksjonspanorama hos barn og voksne med immunsvikt 9

Tilstander og medikamentell behandling der serologisk diagnostikk er problematisk 9

Toksoplasmose 10

Soppserologi 11

Humant herpesvirus 7 (HHV-7) 12

Humant herpesvirus 8 (HHV-8) 12

Humant adenovirus (HAdV) 12

Polyomavirus (PyV) 13

CMV og EBV hos immunsupprimerte 14

Virusreaktivering og kronisk virusutskillelse hos immunsupprimerte 15

Langvarig virusutskillelse- smittevernaspekt 16

ABSTRAKTER 18

Infeksjonspanorama hos ulike pasientgrupper med immunsvikt 18

Referanser 19

Infeksjonspanorama og spesielle problemstillinger hos barn 20

Primær immunsvikt 20

Sekundær immunsvikt 21

Tilstander og medikamentell behandling der serologisk diagnostikk er problematisk 23

Manglende antistoffproduksjon 23

Fjerning av antistoffer 23

IVIG og andre blodprodukter 23

Maternelle antistoffer 24

Tiltak i laboratoriet 24

Diskusjonspunkter 25

Eksempel på kommentarer som brukes i OUS. 25

Referanser 25

Diagnostikk av toksoplasmose hos immunsupprimerte 27

Bakgrunn 27

Diagnostikk 28

Aktuelle prøvematerialer: 28

Toksoplasmose hos immunsupprimerte 29

Klinikk 29

Diskusjonsdel: 31
Referanseliste 31
Soppserologi 33
Bakgrunn 33
Aktuelle analyser ved ulike agens og sykdomsmanifestasjoner 34
1.1.1 Aspergillus antigen - galaktomannan: 34
1.1.2 Aspergillus antigen – galaktomannoprotein: 36
1.1.3 Påvisning av β - 1,3-D-glukan (BDG) 37
1.1.4 Infeksjoner med dimorf sopp 38
1.1.5 Antigenpåvisning ved infeksjoner med dimorf sopp 38
Til diskusjon 39
Diagnostikk av HHV6, HHV7, HHV8 42
Humant herpesvirus 6 (HHV-6) 42
Humant herpesvirus 7 (HHV-7) 43
Humant gammeherpesvirus 8 (HHV-8) 43
Litteraturliste: 45
Adenovirusinfeksjoner hos immunsupprimerte 48
Innledning 48
Klinikk 49
Diagnostikk 49
Behandling 50
Diskusjonspunkt/anbefalinger 51
Referanseliste 51
Mikrobiologisk diagnostikk av polyomavirus 52
Bakgrunn: 52
Diskusjonspunkter/anbefalinger: 53
Diagnostikk av Cytomegalovirus hos immunsupprimerte 55
Bakgrunn 55
Diagnostikk av immunstatus 55
Diagnostikk viremi 56
Diagnostikk ulike prøvematerialer 57
Anbefalinger 58
Referanser 58
Diagnostikk av Epstein-Barr virus hos immunsupprimerte 60
Bakgrunn 60
Diagnostikk av immunstatus 60
Diagnostikk viremi 61

Diagnostikk ulike prøvematerialer 61
Anbefalinger 62
Referanser 62
Virusreaktivering og kronisk virusutskillelse hos immunsupprimerte 64
Bakgrunn 64
Diagnostikk 65
Reaktivering/økning av etablerte infeksjoner 65
Kronisk virusutskillelse 66
Konklusjon 68
Diskusjonspunkter: 68
Referanseliste 68
Langvarig virusutskillelse- smittevernaspekt 70
2 Deltakerliste 74

Program

Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om

Virologisk og serologisk diagnostikk hos immunsupprimerte

Møtedato: 24.10.24 **Møtested:** Gjestehuset Lovisenberg

Tids-punkt	Tid	Tittel	Foredragsholder/ møteleder
09.45	15 min	Frukt og kaffe	
10.00	5 min	Velkommen Innledning ved leder for referansegruppen	Grete Birkeland Kro
		Del I:	Møteleder: Hans-Jonny Schjelderup Nilsen
10.05	25+5	Infeksjonspanorama hos ulike pasientgrupper ved immunsvikt	Infeksjonsmedisiner Ingvild Nordøy
10.35	15+5	Infeksjonspanorama og spesielle problemstillinger hos barn	Barnelege Torstein Øverland
10.55	15+5	Tilstander og medikamentell behandling der serologisk diagnostikk er problematisk	Grete Birkeland Kro
11.15	20 min	Kaffepause	
11.35	15+5	Diagnostikk av toksoplasmose hos immunsupprimerte	Regine Barlinn
11.55	15+5	Soppserologi	Cecilie Torp Andersen
12.15	10 min	Diskusjon og oppsummering	Møteleder
12.25	50 min	Lunsj	
		Del II:	Møteleder: Marit Helen Ebbesen
13.15	15+5	HHV6 + HHV7+ HHV8	Erling Høyer
13.35	15+5	Adenovirus	Hans-Jonny Schjelderup Nilsen
13.55	15+5	Polyomavirus	Garth Tylden
14.15	20 min	Kaffepause	
14.35	15+5	CMV og EBV hos immunsupprimerte, inklusiv problemstilling knyttet til ulike prøvematerialer og kvantitative metoder	Grete Birkeland Kro
14.55	15+5	Virusreaktivering og kronisk virusutskillelse hos immunsupprimerte	Joakim Øverbø
15.15	15+5	Langvarig virusutskillelse- smittevern aspekt	Dorthea Oma
15.35	10 min	Diskusjon og oppsummering	Møteleder

15.45	15 min	Oppsummering av møtet	Møteledere
		Møtet avslutter 16.00	

Forkortelser

BDG	Betaglukan
BAL	Bronkoalveolær lavage
CSF	Cerebrospinalvæske
CMV	Cytomegalovirus
EBV	Epstein Barr virus
GVHD	Graft versus Host disease
HAdV	Humant adenovirus
HHV6	Humant herpes virus 6
HHV7	Humant herpes virus 7
HHV8	Humant herpes virus 8
HLH	Hemofagocytisk lymfohistiocytose
HSV	Herpes simplex virus
IVIG	Intravenøst humant immunglobulin
MCD	Multisentrisk Castleman-sykdom
NGS	Neste-generasjons sekvensering
tNGS	Spesielt målrettet/(target) neste-generasjons sekvensering
mNGS	Metagenomisk neste-generasjons sekvensering
PyV	Polyomavirus
MC PyV	Merkel cell PyV
TS PyV	Trichodysplasia spinulosa PyV
PyVAN	Polyomavirus assosiert nefropati, / BKPyV-nefropati
PyVHC	Polyomavirus assosiert hemoragisk cystitt
SCID	Severe combined immunodeficency
SLP	Sammenlignende laboratorieprøving
VZV	Varicella zoster virus

Oppsummering og anbefalinger

Infeksjonspanorama hos barn og voksne med immunsvikt

Infeksjoner hos immunsupprimerte pasienter inkluderer vanlige agens, men i stor grad også mer sjeldne mikroorganismer, og kan ofte ikke skilles klinisk. Diagnostikken må derfor være bred. Pasientene bør utredes for vanlige og samtidig mer sjeldne agens primært siden det i denne pasientgruppen er vesentlig med rask diagnostikk.

Man skiller mellom primære og sekundære immunsviktformer. De fleste primære diagnostiseres i barnealder og er ofte genetisk betinget. Antistoffmangler er vanligst, men hos barn er det ikke uvanlig med kombinerte immundefekter.

Sekundære former skyldes for eksempel hiv, organsviktkreft eller bruk av immunsuppressiv og immunmodulerende medikamenter.

Pasienter med immunsvikt som affiserer T-cellesystemet er særlig utsatt for virusinfeksjoner;

pasientene blir syke ved lavere inokulum av mikrober enn immunfriske. De blir oftere syke av normalt lite patogene mikrober som JCPyV, og BKPyV, og kan bli sykere enn forventet av vanlig luftveisinfeksjoner som SARS-CoV-2 og influensavirus. De kan ha atypiske symptomer ved infeksjoner som HSV og VZV, og utvikle kroniske infeksjoner med «banale» virus som norovirus og enterovirus.

Det bør være et minimumstilbud av tilgjengelig diagnostikk, som vil være forskjellig for et lokalt versus regionalt medisinsk mikrobiologisk laboratorium.

Anbefalinger:

- HSV- og VZV-spinalvæskediagnostikk bør være tilgjengelig ved samtlige laboratorier, mens tilbud om tilsvarende analyser i blod, i tillegg til adenovirus, bør tilbys ved regionale laboratorier.
- Kvantitativ CMV- og EBV-analyse i blod og semikvantitative analyser i spinalvæske bør kunne tilbys regionalt.
- Toxoplasma-PCR i blod og spinalvæske bør tilbys av de regionale laboratoriene, evt. ha en godt fungerende videresendingspraksis.
- Kryptokokkantigentest i serum og spinalvæske bør tilbys av alle laboratorier.

Tilstander og medikamentell behandling der serologisk diagnostikk er problematisk

Manglende, redusert eller forsinket antistoffproduksjon kan forekomme ved primær immunsvikt, sekundær immunsvikt ved sykdom, og sekundært til behandling med immunsuppressiv og immunmodulerende medikamenter. Ved plasmaferese fjernes antistoffer.

Normalt humant immunglobulin gis til mange pasientgrupper, og kan administreres intravenøst (IVIG), subkutant og intramuskulært.

Indikasjon for immunglobulin kan deles i tre hovedgrupper:

1. Erstatning for manglende egenproduksjon av antistoffer

2. Immunmodulerende og anti-inflammatorisk behandling

3. Hyperimmunterapi mot spesifikke infeksjoner

Serologiske analyser skiller ikke mellom de passivt tilførte antistoffene og pasientens egne, så pasienten kan bli IgG positiv for virus som den ikke har hatt. Dette kan føre til feildiagnostikk ved utredning av sykdom og klassifisering ved transplantasjon.

I noen av landene der immunglobulinpreparat produseres tillates blodgivning fra personer som har gjennomgått hepatitt B-infeksjon, og immunglobulin kan derfor inneholde hepatitt B core-antistoffer.

Plasma og andre blodprodukter vil også inneholde antistoffer, men mindre konsentrert, og utslaget i resultatene blir mindre. IgG-antistoffer i blod har normalt en halveringstid på ca. 1 mnd.

Maternell IgG transporteres over placenta, og hovedmengden av IgG overføres de siste ukene av svangerskapet. Etter fødselen vil nivået av antistoffene fra mor falle slik som andre passivt tilførte antistoffer. Ved positiv IgG hos barn inntil 12-18 måneder bør det vurderes å kommentere at antistoffene kan være passivt tilført.

Anbefalinger:

- Ved rekvirering av serologiske analyser bør det angis om pasienten har fått immunglobulin eller andre blodprodukter, det kan med fordel være et eget sjekkpunkt ved rekvirering.
- Ved mistanke om tilført immunglobulin anbefales det å endre positive resultater til «Reaktiv» / «Inkonklusiv» / «Se kommentar» slik at feiltolkning unngås.
- Funn av positiv anti-HBcore etter at pasienten har fått immunglobulin bør kommenteres spesielt.
- Ved utredning av aktuell sykdom hos pasienter med immunsvikt, plasmaferese og immunglobulinbehandling vil det ofte være nødvendig å utføre PCR-analyser for aktuelle agens.

Toksoplasmose

Det er først og fremst reaktivering av latente cyster som gir opphav til infeksjon hos immunsupprimerte. Faktorer assosiert med reaktivering er blant annet steroidbehandling, forsterket immunsuppressiv behandling, CMV-reaktivering, og høye IgG-nivåer.

Det skilles mellom disseminert og organspesifikk sykdom, der pulmonal og cerebral toksoplasmose er vanligst.

PCR-basert oppfølging med tidlig diagnose og behandling bedrer utfallet, og det bør derfor være lav terskel for å utføre PCR-analyse hos immunsupprimerte pasienter.

Antistoffundersøkelse utføres rutinemessig før stamcelle- og organtransplantasjon av resipient og donor. Toksoplasmose hos organtransplanterte kan skyldes reaktivering av

Toxoplasma gondii som følge av immunsuppresjon, eller primærinfeksjon med smitte via organer. Reaktivering kan forekomme årevis etter transplantasjonen. Hos stamcelletransplanterte er toxoplasma-reaktivering vanligst i den første tiden etter transplantasjon. Toxo-IgG positive resipienter som mottar allogene stamceller fra en seronegativ benmargsdonor har den høyeste risikoen for toxoplasma-infeksjon. Det er anbefalt ukentlig screening.

Aktuelle prøvematerialer til PCR er:

EDTA-fullblod, BAL, biopsi/autopsi, sterile væsker, for eksempel væske fra corpus vitreum,

spinalvæske og/eller hjernebiopsi. Sensitivitet avhengig av lokalisasjon, negativ spinalvæske utelukker ikke cerebral toksoplasmose.

Anbefalinger:

- Toxo-diagnostikk i form av PCR-analyse bør utføres hos immunsupprimerte pasienter der annen diagnostikk ikke gir avklarende diagnose.
- Analysekommentar hos seropositive immunsupprimerte pasienter bør vurderes, for eksempel: «Reaktivering av Toxoplasma kan forekomme ved immunsuppresjon, og immunmodulerende behandling. Ved mistanke om toksoplasmose anbefales det EDTA-fullblod og avhengig av symptomer, annet prøvemateriale til PCR-analyse.»

Soppserologi

Humant herpesvirus-6 (HHV-6) er et dsDNA-virus og overføres via spytt. Det finnes to varianter av viruset, HHV-6A og HHV-6B. De fleste barn i alderen 0-3 år smittes med HHV-6. Primærinfeksjon hos voksne forekommer, men dette er mindre vanlig. Primærinfeksjon kan forløpe subklinisk, gi kortvarig uspesifikk feber, eller klassisk 3-dagers feber med utslett (exanthema subitum/roseola infantum). Virusene replikerer i aktiverte CD4+ T-celler og etablerer latens i makrofager. I tillegg har 1-2% av befolkningen kromosomalt integrert HHV-6 (ciHHV-6), og dette gir høye mengder med viralt DNA i alle vev. Latent virus kan reaktiveres og kan gi alvorlig sykdom hos immunsupprimerte. Ekstra utsatt er transplantasjonspasienter, og særlig pasienter behandlet med stamcelletransplantasjon. Alvorlig infeksjon med CNS-affeksjon (encefalitt) kan oppstå hos immunsupprimerte barn og voksne.

HHV-6 detekteres i de flere kommersielle syndrompaneler rettet mot meningitt- og encefalitt-syndromer.

PCR utføres ved Haukeland Universitetssjukehus, Oslo Universitetssykehus og St. Olavs hospital. Kvantitativ analyse utføres ved St. Olavs hospital.

Typing, for å skille HHV-6A og HHV-6B kan utføres ved Oslo Universitetssykehus og St. Olavs hospital.

Anbefalinger:

- Kvantitativ/semikvantitativ PCR anbefales hos immunsupprimerte med encefalitt, men andre agens bør utelukkes.

- Isolert positiv HHV-6 i høy mengde i spinalvæske tillegges vekt ved encefalittsymptomer hos immunsupprimerte.
- Ved funn av HHV-6 som tillegges vekt, anbefales samtidig kvantitering i EDTA-blod.
- Ved usikker klinisk betydning bør også hårrøtter analyseres for å avsløre kromosomalt integrert HHV-6.

Humant herpesvirus 7 (HHV-7)

Humant herpesvirus 7 (HHV-7) er et dsDNA-virus som er svært likt HHV-6 og kan gi exanthema subitum. HHV-7 forblir latent i CD4+ T-celler etter primærinfeksjon og kan reaktiveres. Det finnes mindre dokumentasjon på sykdomssammenheng for HHV-7 sammenlignet med HHV-6. HHV-7 kan ha en assosiasjon med encefalitt hos immunsupprimerte.

Det er kun St. Olavs hospital som har diagnostikk for HHV-7 i Norge.

Anbefalinger:

- Semikvantitativ PCR av HHV-7 i spinalvæske og EDTA-blod hos immunsupprimerte med CNS-infeksjon er aktuelt etter at andre agens er utelukket.

Humant herpesvirus 8 (HHV-8)

Humant herpesvirus 8 (HHV-8), også kalt Kaposis-sarkom-assosiert herpesvirus (KSHV), er et dsDNA-virus. Viruset overføres via spytt og organdonasjon. Etter primærinfeksjon forblir viruset latent. Primærinfeksjonen er vanligvis asymptomatisk. Primærinfeksjon hos immunsupprimerte kan ha mer uttalt klinisk forløp. Seroprevalensen varierer globalt og er høyest i Afrika, sør for Sahara. T-celleimmuniteten er svært viktig. HHV-8 kan forårsake sykdommene Kaposis sarkom, primær effusjonslymfom og multisentrisk Castleman-sykdom. Disse tilstandene rammer oftest pasienter med HIV, men også annen immunsuppresjon, og høy alder øker risikoen.

Det er kun St. Olavs hospital som har diagnostikk for HHV-8 i Norge.

Anbefalinger:

- Ved klinikk forenlig med HHV-8-assosiert sykdom, er det indikasjon for undersøkelse med semikvantitativ PCR i vevsbiopsier eller EDTA-blod.

Humant adenovirus (HAdV)

Humant adenovirus er et dsDNA-virus. Viruset klassifiseres i syv species (A-G) og videre i type 1-116 (pr. mars 2024). De fleste infeksjonene er selvbegrensende, men kan være livstruende dersom pasienten har gjennomgått stamcelletransplantasjon eller andre organtransplantasjoner. HAdV sirkulerer globalt og kan forårsake infeksjoner i flere organ. Viruset kan ligge latent i flere ulike vev og gi reaktivering ved immunsuppresjon og organtransplantasjon. Hos immunsupprimerte, stamcelle- og organtransplanterte kan infeksjon med HAdV gi et forlenget sykdomsforløp og gjerne med et mer uttalt infeksjonsbilde. Graden av immunsuppresjon er avgjørende for alvorlighetsgraden. Vanlig

sykdomsbilde hos immunsupprimerte er pneumoni, hepatitt, hemoragisk cystitt, kolitt, pankreatitt og disseminert sykdom. Massiv virusreplikasjon i flere affiserte organer frigis til blod. HAdV-replikasjon fører til lysering av celler, og ved disseminert sykdom er organskaden direkte relatert til virusmengden man kan måle i blodet.

De fleste mikrobiologiske laboratorier har diagnostikk for HAdV. St. Olavs hospital har referansefunksjon for adenovirus og kan utføre kvantitativ analyse i blod, samt typebestemmelse av viruset.

Anbefalinger:

- Direkte påvisning ved bruk av molekylærgenetiske metoder for amplifisering av DNA, f. eksempel PCR, er anbefalt metode.
- Monitorering av HAdV i blod bør tilbys regionalt og er anbefalt hos pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon. For andre pasientgrupper er klinisk mistanke om infeksjon indikasjon for kvantitativ analyse.
- Ved deteksjon av HAdV i blod, er det anbefalt å utføre en semikvantitativ analyse basert på Ct-verdier.
- Prøver fra immunsupprimerte med alvorlig sykdom bør sendes til referanselaboratoriet for typing.

Polyomavirus (PyV)

De viktigste PyV i klinisk sammenheng er BKPyV, JCPyV, Merkel cell (MC)PyV, og Trichodysplasia spinulosa (TS)PyV. Immunsupprimering øker risikoen for PyV-relatert sykdom betraktelig, men det finnes ingen PyV-spesifikk antiviral behandling tilgjengelig.

BKPyV forårsaker Polyomavirus-assosiert nefropati (PyVAN) hos nyretransplanterte og hemoragisk cystitt hos stamcelletransplanterte. Virusmengden overvåkes rutinemessig månedlig i plasma hos nyretransplanterte de første 9 måneder og deretter sjeldnere.

Analyseres ellers i urin og eventuelt plasma hos stamcelletransplanterte med hemoragisk cystitt.

For pasienter med persisterende BKPyV-DNAemi >1000 kopier/ml, enkeltmålinger >10 000 kopier/ml, eller biopsi-bekreftet PyVAN, bør immunsupprimerende behandling reduseres. Pasienter med påvist BKPyV-DNAemi skal testes 1-2 ganger pr. måned. Diagnostikk utføres ved UNN og OUS-RH.

JCPyV forårsaker hjernesykdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Diagnosen stilles vha. PCR i CSF. Det er ofte svært lave mengder JCPyV DNA i CSF. Derfor anbefales oppkonsentrering ved ekstraksjon. Negativ PCR utelukker ikke diagnosen. Hjernebiopsi bør vurderes ved kliniske og røntgenologiske funn forenlig med PML og negativ PCR i CSF. Diagnostikk utføres ved UNN og OUS-RH.

Trichodysplasia spinulosa-PyV. Sykdommen forekommer meget sjeldent, og da nesten utelukkende hos sterkt immunsupprimerte individer. Viruset forårsaker proliferasjon av keratinocytter i hårfollikler

Merkel cell-PyV forårsaker en andel av Merkel cell carcinoma (MCC) tilfeller, en sjelden tilstand, men økende insidens i Norge.

Det er ikke etablert diagnostikk for Trichodysplasia spinulosa-PyV eller Merkel cell-PyV

ved mikrobiologiske laboratorier i Norge. Dette kan utføres ved Karolinska Universitetslaboratoriet i Sverige.

Anbefalinger:

- BKPyV

  Ikke behov for etablering av kvantitativ BKPyV PCR regionalt.

- JCPyV

  Ikke behov for etablering av JCPyV PCR i CSF regionalt

  Foreløpig ikke behov for å etablere påvisning av intratekal antistoffproduksjon.

CMV og EBV hos immunsupprimerte

Diagnostikk av CMV/EBV immunstatus:

Immunstatus bestemmes med CMV- og EBV-IgG antistoffanalyser.

Dersom pasienten får blodprodukter, spesielt IVIG, kan det gi falskt positiv immunstatus.

Immunstatus bør gjentas dersom tidligere seronegativ, for å fange opp eventuell serokonversjon.

Ved usikker immunstatus kan laboratoriet undersøke om det finnes tidligere prøver, evt. resultater på tidligere utførte serologiske analyser eller CMV/EBV-DNA analyser, ved eget og andre aktuelle laboratorier. Det bør kommenteres fra laboratoriet om immunstatus er usikker, slik at kliniker oppfatter dette og kan behandle pasienten deretter.

CMV- og EBV-immunstatus undersøkes før transplantasjon både hos donor og resipient.

Diagnostikk viremi:

Det er betydelig forskjell i kvantiteringen mellom de ulike CMV- og EBV-DNA-testene. Selv om analysene kalibreres opp mot WHO-standard og følges med SLP, kan differansen være omkring 1 log10. Mange immunsupprimerte følges både ved lokalsykehus og regionssykehus/nasjonalt sykehus. Det kan være store forskjeller i resultat mellom ulike laboratorier, og dette kan skyldes forskjell i analyse eller prøvemateriale.

CMV

Plasma/(serum) eller fullblod kan brukes for undersøkelse av viremi. Det er korrelasjon mellom mengden som påvises i de to prøvematerialene, og mengden er generelt høyere i fullblod.

Etter oppstart av behandling vil man ikke kunne forvente å se effekt på mengde CMV-DNA med en gang. Erfaringsmessig kan det ofte ta 2-3 uker etter påbegynt behandling før det ses fall i virusmengde, spesielt ved høye virusmengder.

Det er svært uvanlig at resistens utvikles innen de første 6 ukene med behandling, oftest tar det lengre tid. Resistensanalysen utføres etter avtale med lege på referanselaboratoriet.

EBV

Plasma/(serum) eller fullblod kan brukes for undersøkelse av viremi og til oppfølging av transplanterte. Det er imidlertid dårlig korrelasjon mellom mengden som påvises i de to prøvematerialene. Mengden DNA som påvises er betydelig høyere i fullblod enn i plasma/serum. EBV-DNA i plasma påvises ofte ikke der det samtidig påvises lave til moderate mengder EBV-DNA i fullblod. De lavere tallene fra plasmaanalyse kan oppfattes som ikke relevante av de som er vant med resultater fra fullblod. Det kan gi feil behandling av pasienten.

Anbefalinger:

- Prøver med påvist CMV-DNA og EBV-DNA bør valideres av lege med kompetanse innen CMV- og EBV-diagnostikk. Dette for å sikre at primærinfeksjoner fanges opp tidlig, at forløpet av viremi vurderes i lys av analysevariasjon og at relevant ytterligere diagnostikk kan anbefales.
- For CMV er det viktig at resistens fanges opp og at relevant ytterligere diagnostikk kan anbefales.
- Laboratorier som utfører kvantitativ analyse av CMV-DNA og EBV-DNA bør ha god kjennskap til egen analyse og hvordan denne kvantiterer relativt til WHO-standard og SLP-resultater.
- Laboratoriene bør ha en fast kommentar på kvantitativ CMV-DNA og EBV-DNA analyse om at resultatet ikke direkte kan sammenlignes med resultat fra annet laboratorium og evt med presisering av hva som er prøvematerialet.
  Forslag til kommentar for CMV og EBV: «Kvantitering er ofte ulik mellom laboratorier, også når analysen utføres i samme prøvemateriale.»
  Forslag til kommentar i tillegg for EBV: «Analysen er utført i EDTA-fullblod/plasma, og kvantitering kan ikke sammenlignes med kvantitering i plasma/EDTA-fullblod.»

Virusreaktivering og kronisk virusutskillelse hos immunsupprimerte

Immunsupprimerte pasienter har økt risiko for virusreaktivering og kronisk virusutskillelse. Dette kan skyldes en redusert funksjon i både cellulære og humorale deler av immunsystemet, særlig svekkelse av CD8+ T-celler, som er kritiske for kontroll av etablerte og latente infeksjoner. Immunstatus påvirkes av genetikk, immundempende behandling, komorbiditeter og generell helse.

Viromet til mennesker består til enhver tid av en rekke ulike virus, hvorav mange forblir ufarlige, mens noen kan bli mer patogene under immunsuppresjon. Latente herpesvirus som EBV og CMV, herpes simplex virus 1 og 2, og varicella zoster virus, representerer viktige kliniske utfordringer hos immunsupprimerte. Disse virusene kan reaktiveres og føre til alvorlige, atypiske sykdomsmanifestasjoner i flere organer. Ulike former for screening, profylaktisk antiviral behandling og vaksinasjon anbefales for risikopasienter.

Akutte virusinfeksjoner kan bli kroniske, for eksempel kan kroniske infeksjoner med norovirus, parvovirus B19, hepatitt E-virus og SARS-CoV-2 oppstå når immunsystemet er

svekket. Dette kan føre til langvarige symptomer, atypiske kliniske presentasjoner og vedvarende virusutskillelse med risiko for smittespredning og fremvekst av nye virusvarianter.

Diagnostikk hos immunsupprimerte er utfordrende, både med tanke på sensitivitet og spesifisitet i å fange opp patologiske virus. Serologi og PCR har begrensninger, mens neste-generasjons sekvensering (NGS), spesielt målrettet (tNGS) og metagenomisk (mNGS), kan øke deteksjonsraten av patologiske virus, men resultater må tolkes nøye for å unngå feiltolkning av klinisk irrelevante funn.

Anbefalinger:

- Tilpass diagnostiske analysepakker og analysemetoder etter graden av immunsuppresjon
- Inkluder atypiske prøvematerialer og anatomiske lokalisasjoner
- NGS kan benyttes, særlig ved alvorlig sykdom uten kjent årsak (f.eks. CNS sykdom).
- Tolkning av klinisk betydning kan gjøres basert på:
    - Lokalisasjon (type prøvemateriale)
    - Isolering av replikasjonskompetent virus (dyrkning)
    - Påvisning av samme virusstamme med tegn til isolert virusevolusjon (akkumulering av mutasjoner) over tid (NGS)
    - Høye RNA-/DNA-nivåer over tid (PCR)
    - Pågående symptomer (klinikk)

Langvarig virusutskillelse- smittevernaspekt

Immunsupprimerte pasienter kan ha påvisbart virus i prøvematerialet i lengre tid enn immunfriske, og antistoffresponsen kan være forsinket eller fraværende. Det kan derfor være vanskelig å vurdere behovet for, og varighet av smitteverntiltak hos denne pasientgruppen. Hva betyr langvarig virusutskillelse når litteraturen finner like høy mengde virus hos asymptomatiske som symptomatiske pasienter, er gjentatt prøvetaking og bred utredning av mindre alvorlige infeksjoner nyttig? Studier viser også at symptomer i stor grad henger sammen med grad av virusutskillelse; hvor mer uttalte symptomer indikerer høyere utskillelse av virus. Kanskje kan symptomvurdering erstatte gjentatt prøvetaking i vurderingen av aktuelle smitteverntiltak?

Anbefalinger

- Gode basale smitteverntiltak vil ofte være tilstrekkelig.
- Søk støtte i litteraturen og vurder om prøvetaking/analyse vil lette avgjørelsen om smitteverntiltak i forkant av prøvetaking.

- Benytt primært kliniske symptomer for å vurdere grad av smitteverntiltak.

ABSTRAKTER

Infeksjonspanorama hos ulike pasientgrupper med immunsvikt

Ingvild Nordøy, Overlege, dr. med.
Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Immunsvikt deles i inn i de primære og sekundære former, hvor sekundær immunsvikt utgjør brorparten av disse. De primære immunsviktene diagnostiseres oftest i barnealder, men det er enkelte som debuterer først i 20-40 års alderen. Noen diagnostiseres hos eldre, men dette er oftest mildere former for immunsvikt. B-celle svikt med hypogammaglobulinemi er den vanligste forekommende immunsvikt hos voksne og forårsaker primært luftveisinfeksjoner med kapselkledde bakterier.

Sekundær immunsvikt kan forårsakes av infeksjoner grunnet f.eks. HIV, men også andre virale infeksjoner kan gi leukopeni og dermed økt sårbarhet for alle typer infeksjoner. Videre kan f.eks. organsvikt av ulike årsaker og kreft i seg selv ha innvirkning på immunresponsen som gir økt forekomst av bakterielle infeksjoner samt invasive soppinfeksjoner forekommer. Den dominerende årsak er imidlertid bruk av immunmodulerende medikamenter hvor corticosteroider er den med bredest effekt på alle deler av immunforsvaret, mens nyere midler er mer spisset mot f.eks. et enkelt cytokin eller molekyl som er aktivt for at inflammasjonen skal igangsettes. Disse kan gi en midlere form for immunsvikt. Kunnskap om medikamentenes virkningsmekanisme er derfor vesentlig for å kunne forutsi hvilke infeksjoner som kan opptre og hvilken alvorlighetsgrad man kan forvente. Profylakse mot virus, bakterier, sopp eller parasitter vil derfor være aktuelt ved bruk av enkelte midler i spesielle pasientgrupper.

Pasienter med immunsvikt som affiserer T-celle systemet er særlig utsatt for virusinfeksjoner. I tillegg til alle vanlige virusinfeksjoner, må man i denne pasientgruppen være oppmerksom på at pasientene

- blir syke ved lavere inokulum av mikrober enn immunfriske
- blir syke av lavvirulente mikrober (JCV, BKV, alle Herpesviridae, HTLV-1)
- kan bli sykere enn forventet (SARS CoV-2, Influensa - ALLE)
- kan ha andre symptomer enn det som er vanlig (HSV, VZV)
- kan få kroniske infeksjoner av mer banale virus (Norovirus, Enterovirus)

Anbefalinger:

1. For denne pasientgruppen er det vesentlig med rask diagnostikk.

2. Da det kan være vanskeligere å skjønne hvilken infeksjon man står overfor i denne pasientgruppen, må vi utrede bredt.

Referanser

1. A Ewing, RP Madan. Viral infections in inborn errors of immunity. Curr Op Infect Dis 2024;37:227-231.

2. KS Tuano, N Seth, J. Chinen. Secondary immunodeficiencies An overview. Ann Allergy Asthma Immunol2021;127:617-626.

3. JA Fishman. Infection in organ transplantation. Am J Transplant 2017;17:856-879.

4. MB Roberts, JA Fishman. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the “Net State of Immunosuppression”. Clin Infect Dis 2021;73:1302–17.

Infeksjonspanorama og spesielle problemstillinger hos barn

Torstein Øverland. Spesialist i barnesykdommer.
Arbeidssted: Seksjon for barn immunologi, Avdeling for barnemedisin og transplantasjon, Rikshospitalet. Barne- og ungdomsklinikken, Oslo universitetssykehus
Mail: sbovet@ous-hf.no

Primær immunsvikt

Medfødt defekt i immunforsvaret, ofte genetisk årsak. Ved sist opptelling i 2022 identifisert 485 ulike gener som gir opphav til immunsvikt, fordelt på 10 grupper. Forekomst er ca 1 per 10000. Antistoffmangler vanligst, men i motsetning til hos voksne ikke uvanlig at det er kombinerte immundefekt.

1. *Kombinerte immundefekter (Immundefekter som affiserer cellulær og humoral immunitet, «t-lymfocyttdefekter»)*

   a. **Alvorlig kombinert immunsvikt (Severe combined immunodeficiency, SCID)**

   Tatt inn i nyfødtscreeningsprogrammet i 2018, oppdaget 2-3 tilfeller per år siden da. Utsatt for alle typer infeksjoner. Ofte alvorlig syke av vanlige luftveisvirus. De klarer ofte ikke å kvitte seg med virus, f.eks. norovirus i tarm. Kan bli alvorlig syke av levende vaksiner. Pga faren for overføring av cytomegalovirus (CMV) via morsmelk pauses morsmelk til man har svar på mors CMV-serologi. Behandling er allogen stamcelletransplantasjon som ønskes utført innen 4 måneders alder. Fram til da isolasjon hjemme eller på sykehus, månedlig tilførsel av immunglobulin og forebyggende antimikrobielle midler (trimetoprim-sulfa, aciclovir og flukonazol). Jevnlig monitorering av CMV, Epstein Barr-virus (EBV) og adenovirus. Overlevelse på SCID-barn transplantert før 14 ukers alder uten aktiv infeksjon 94%, i motsetning til transplantert etter 14 ukers alder med aktiv infeksjon på ca 50%.

b. Andre kombinerte defekter

Ikke så uttalt som SCID, men kan være utsatt for alle typer virusinfeksjoner. Lengre varighet og mer alvorlig forløp ved virusinfeksjoner forekommer. Alvorlig forløp ved herpesvirusinfeksjoner, f.eks. EBV-assosiert lymfom.

2. *Antistoffmangler*

   Hovedsakelig plaget med bakterieinfeksjoner, men personer med x-bundet agammaglobulinemi (XLA, Brutons sykdom) er spesielt utsatt for enterovirus-sykdom (meningoencefalitt, hepatitt, dermatomyositt). I en studie fra 2006 angitt som vanligste dødsårsak i denne pasientgruppen (6/201).

3. *Eksempler på andre immundefekter med unik predisposisjon for en spesiell virussykdom*

   a. X-bundet lymfoproliferativt syndrom (XLP): Alvorlig fulminant mononukleose og/eller hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) av EBV.

b. WHIM syndrom (warts, hypogammaglobulinemia, infections, neutropenia): Utsatt for disseminerte, kroniske og behandlingsrefraktære vorter.

c. Mutasjoner i gener i TLR3-systemet: Utsatt for herpes simplex virus (HSV)-encefalitter. Variabel penetrans.

d. Ataksia telangiectasi: Utsatt for rubellavirusvaksine-granulomer.

Sekundær immunsvikt

Ervervet defekt i immunforsvaret, f.eks. ved onkologiske tilstander, pga. medikamenter, ved nyre- eller leversvikt, AIDS eller enteropatier.

1. Allogen organtransplantasjon.

Utføres i Norge kun på Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus. Hos barn program for lever-, nyre og hjertetransplantasjon. Lungetransplantasjon har blitt utført på personer under 18 år.

Livslangt behov for immundempende medikamenter. Spesielt utsatt for infeksjoner med virus fra herpesvirusgruppen. Optimalisere vaksinering forut for transplantasjon dersom mulig, inkludert varicella zoster-virus (VZV). CMV og EBV DNA i blod kvantifiseres jevnlig etter transplantasjon, hyppigere initialt.

Både forebyggende behandling (f.eks. dersom donor positiv og recipient er negativ), preemptiv behandling (positiv CMV i blod i fravær av sykdom) og behandling av CMV-sykdom (positiv CMV og organmanifestajon, f.eks. benmargsdepresjon, hepatitt, nefritt og colitt).

EBV kan gi post-transplantasjons lymfoproliferativ sykdom (PTLD), histologisk varierende bilde fra polyklonal ekspansjon av b-lymfocytter til aggressivt b-cellelymfom.

Polyomavirus-assosiert nefropati kan opptre ved nyretransplantasjon (BK-virus).

JC-virus kan gi progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

2. Allogen stamcelletransplantasjon

Utføres på barn i Norge kun på Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus. Behandling ved maligne (leukemier, lymfomer) og ikke-maligne tilstander (hematologiske, nevrodegenerative, immunsvikt-sykdommer).

Økt risiko for virus-infeksjoner i 6 måneder etter transplantasjon, 12 måneder ved haploidentisk stamcelletransplantasjon. Spesielt oppmerksom for herpesvirus-infeksjoner. Får profylakse med aciclovir. Monitorere jevnlig for CMV, EBV og adenovirus i blod der formålet er å oppdage infeksjon tidlig slik at alvorlig sykdom kan unngås. Preemptiv behandling for CMV med Ganciclovir/Valganciclovir, og EBV med Rituximab. Hos høyrisiko-pasienter, f.eks. pasienter som står på økt immunsuppresjon grunnet graft-versus-host-sykdom (GVHD), vil det være behandlingsindikasjon ved CMV-DNA >500 IU/ml i 2 prøver tatt med 3-4 dagers mellomrom. Ved EBV-DNA >10 000 IU/ml vil man behandle preemptivt for å unngå alvorlig EBV-sykdom som EBV-PTLD. Ved positiv

adenovirus i blod vil man starte behandling med ukentlig cidofovir til negativ prøve. Dette vil man også vurdere ved positiv adenovirus i avføring.

BK-virus kan gi hemoragisk cystitt. Humant herpesvirus 6 kan gi encefalitt.
Diskusjonspunkt: Gitt usikkerhet i kvantitative DNA-analyser, i hvor stor grad skal dette være avgjørende for behandlingsindikasjon?

Tilstander og medikamentell behandling der serologisk diagnostikk er problematisk

Grete A.B. Kro
Mikrobiologisk avdeling Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet.
gbirke@ous-hf.no

Manglende antistoffproduksjon

Dersom pasienten har immunsvikt med manglende plasmaceller, vil det ikke produseres antistoffer og serologi kan ikke brukes til diagnostikk. Primær immunsvikt er sjeldne genetiske tilstander. Sekundær immunsvikt kan oppstå ved sykdom, som HIV, og sekundært til behandling, som immunosuppressiva. Se tidligere Strategirapport om Vaksinasjon og immunitet ved immunsuppresjon for flere detaljer (1).

Ved stamcelletransplantasjon vil antistoffproduksjonen være redusert inntil det nye immunforsvaret er etablert.

Hos organtransplanterte er det T-cellefunksjonen som i størst grad hemmes av immunsuppresjon og vi ser oftest normale antistoffnivåer mot tidligere gjennomgåtte infeksjoner. Ved primærinfeksjon etter transplantasjon kan immunresponsen og antistoffproduksjonen være forsinket.

Fjerning av antistoffer

Ved plasmaferese fjernes også antistoffer mot virus. Plasmaferese kan derfor medføre falskt negative serologiske resultater. Noen får plasma som erstatningsvæske under plasmaferesen, og pasienten vil da få med passivt tilført antistoffer (2). Det er heller ikke uvanlig å gi intravenøst immunoglobulin (IVIG) etter plasmaferese for å erstatte tap av egne antistoffer.

IVIG og andre blodprodukter

IVIG gis til mange pasientgrupper. Indikasjon kan deles i tre hovedgrupper; 1. Erstatning for manglende egenproduksjon av antistoffer 2. Immunmodulerende og anti-inflammatorisk behandling 3. Hyperimmunterapi mot spesifikke infeksjoner (3)

IVIG fremstilles av utenlandske firmaer og selges under ulike produktnavn (4).

IgG oppkonsentreres fra plasma fra 1000-100000 frisk blodgivere, og produktene vil inneholde alle vanlig forekommende antistoffer (3). Eventuelle IgM antistoffer grunnet primærinfeksjon hos enkelte blodgivere vil bli fortynnet, så IVIG gir ikke utslag på IgM-analyser. Serologiske analyser skiller ikke mellom de passivt tilførte antistoffene og pasientens evt egne, så pasienten kan bli IgG positiv for virus som den ikke har hatt. Dette kan gi feil ved utredning av sykdom og feil klassifisering ved transplantasjon.

I noen av landene der IVIG produseres tillates blodgivning fra personer som har gjennomgått hepatitt B infeksjon, og IVIG kan derfor inneholde hepatitt B core antistoffer.

Plasma vil også inneholde antistoffer, men mindre konsentrert og utslaget i resultatene blir mindre. Andre blodprodukter kan også inneholde antistoffer, men i små mengder.

IgG antistoffer i blod har normalt en halveringstid på ca 1 mnd (5), men halveringstiden kan variere med pasientens sykdomstilstand (6, 7). Spesielt kan halveringstiden være kortere hos beinmargstransplanterte (6).

Maternelle antistoffer

IgG transporteres over placenta. Hovedmengden av IgG overføres de siste ukene av svangerskapet, så premature kan lite maternelle antistoffer. Terminbarn har ofte litt høyere IgG-nivå enn mor (120%) (8).

Etter fødselen vil antistoffene fra mor falle slik som andre passivt tilførte antistoffer, med halveringstid ca 1 mnd. Hvor lenge de er påvisbare hos barnet etter fødselen er dermed avhengig av antistoffnivået hos mor.

Ved positiv IgG hos barn inntil 12-18 måneder bør det vurderes å kommentere at antistoffene kan være passivt tilført. Fines det tidligere prøver eller PCR-resultater som viser at det har/har gjennomgått infeksjonen? Finnes prøver på mor?

Der immunstatus er viktig for videre oppfølging, anbefales å vurdere å endre positive resultater til Reaktiv/Inkonklusiv/Se bemerkning slik at feiltolkning unngås.

Tiltak i laboratoriet

Ved rekvirering av serologiske analyser må det angis om pasienten har fått IVIG eller andre blodprodukter. Det er lett for rekvirentene å glemme at dette er helt avgjørende for tolkningen av resultatene, og det kan med fordel være et eget sjekkpunkt ved rekvirering.

Hvordan oppdage at det er passivt tilførte antistoffer der det ikke er angitt av rekvirenten?

I mange tilfeller er det ikke angitt ved rekvirering at pasienten har fått IVIG. Følgende kan være tegn på at antistoffene er passivt tilført:

Plutselig IgG positivitet for vanlig forekommende virus (CMV, EBV, herpes simplex, varicella-zoster, HBs antistoff)

Svake utslag i flere IgG analyser for vanlig forekommende virus

Opplysninger om pasientgruppe: hematologisk, nevrologisk, transplantert, immunsvikt

Der det er angitt at pasienten har fått IVIG og IgG er positiv for et vanlig forekommende agens bør det kommenteres at antistoffene kan være passivt tilført. I praksis er det lett at kommentarer ikke blir lest. Det anbefales derfor å vurdere å endre positive resultater til Reaktiv/Inkonklusiv/Se bemerkning slik at feiltolkning unngås. Gråsone/grenseverdi resultater vil naturlig reflektere at resultatet er usikkert og det er mindre behov for å endre disse.

Hepatitt B core er mindre vanlig i norsk befolkning og funn av positiv core etter IVIG bør kommenteres spesielt, med informasjon til rekvirenten om at IVIG kan inneholde Hepatitt B core antistoff. IVIG vil også inneholde Hepatitt B s antistoff, men ikke Hepatitt B s antigen.

Kontrollprøve vil vise fall i antistoffmengde og 3-4 måneder etter tilførsel er de passivt tilførte antistoffene ofte ikke påvisbare. Merk at noen pasienter får IVIG regelmessig. Kontrollprøve kan da tas like før ny dose, men noen får IVIG så hyppig at kontrollprøve ikke er hensiktsmessig.

Ved utredning av aktuell sykdom hos pasienter med immunsvikt, plasmaferese og IVIG vil det ofte være nødvendig å utføre PCR analyser for aktuelle vanlig forekommende agens. IgM analyser kan være av verdi, men IgM alene kan være vanskelig å tolke og anbefales ikke som eneste analyse.

Diskusjonspunkter

1. Det bør være et sjekkpunkt ved rekvirering av serologiske analyser for å angi om pasienten har fått IVIG eller andre blodprodukter.
2. Ved validering av serologiske prøvesvar bør det undersøkes om pasienten har fått passivt tilførte antistoffer ved plutselig serokonversjon og/eller svake utslag i IgG resultat for flere vanlig forekommende virus.
3. For pasienter som har fått IVIG og IgG er positiv for et vanlig forekommende agens bør det kommenteres at antistoffene kan være passivt tilført. Det anbefales i tillegg å vurdere å endre positive resultater slik at feiltolkning unngås. Forslag til nytt resultat er Reaktiv, Inkonklusiv eller Se bemerkning. Kunne laboratoriene bli enige om et av disse??
4. Ved funn av positivt hepatitt B core antistoff etter IVIG bør dette kommenteres spesielt.

Eksempel på kommentarer som brukes i OUS.

- Dersom pasienten har fått blodprodukter kan antistoffene være passivt tilført.
- Det er angitt i journal at pasienten har fått IVIG. IVIG vil inneholde vanlig forekommende antistoffer. Serologiske analyser kan ikke skille mellom antistoffer fra IVIG og pasientens evt. egenproduserte.
- Det er ikke uvanlig at det påvises anti-HBc antistoffer hos personer som har mottatt immunoglobuliner (IVIG). Serologiske analyser kan ikke skille mellom passivt tilførte og pasientens evt egne antistoffer. Passivt tilførte antistoffer vil oftest forsvinne i løpet av ca tre måneder.
- Ved immunglobulin-behandling, kan hepatitt B virus core antistoffer påvises i inntil 3-4 måneder. Dersom pasienten ikke har fått slik behandling, anbefales kontrollprøve om 3-4 uker.
- Maternelt IgG overføres til barnet. Antistoffene vil forsvinne gradvis, vanligvis med en halveringstid på omtrent 1 mnd.

Referanser

1. Dudman SG AI, Njølstad G, Jacobsen EN. Strategimøte 2020 Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus. 2020.

2. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. Intensive Care Med. 2022;48(10):1382-96.

3. Arumugham VB RA. Intravenous Immunoglobulin (IVIG). StatPearls: StatPearls Publishing; 2023.

4. Felleskatalogen. J06B A02 Immonoglobuliner, normale humane, til intravaskulær administrering.

5. Ochs HD, Pinciaro PJ. Octagam 5%, an intravenous IgG product, is efficacious and well tolerated in subjects with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol. 2004;24(3):309-14.

6. Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. Immunol Allergy Clin North Am. 2008;28(4):803-19, ix.

7. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. Pharmacotherapy. 2006;26(6):813-27.

8. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646.

Diagnostikk av toksoplasmose hos immunsupprimerte

Regine Barlinn
Oslo Universitets Sykehus- Rikshospitalet
regbar@ous-hf.no

Bakgrunn

Katter er hovedvert for parasitten Toxoplasma gondii. Den smitter til mennesker og dyr

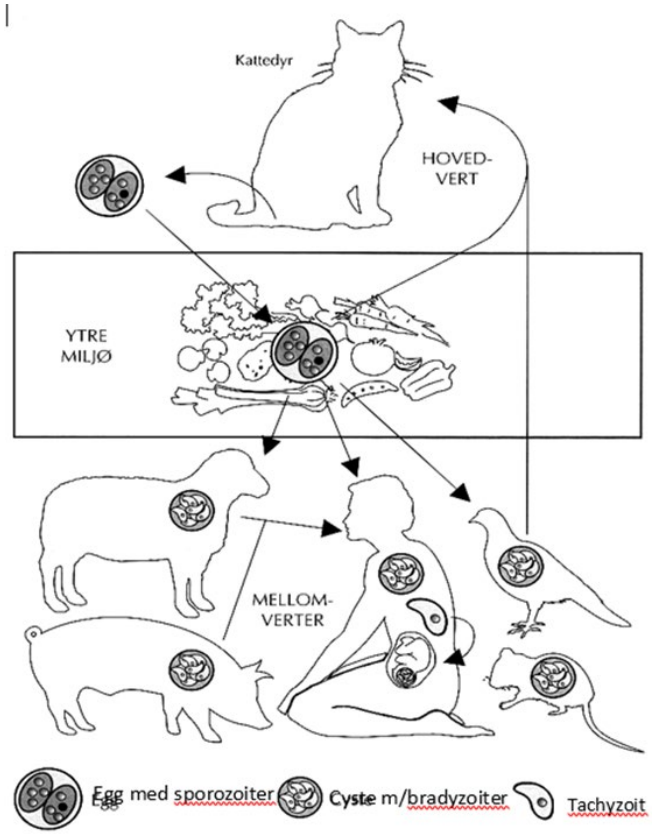
- via vann eller matvarer kontaminert med egg skilt ut i fæces fra katter.
- via inntak av kjøttprodukter som ikke er varmebehandlet nok (cyster i muskulatur)

Temperaturer over 66 grader, eller frysing i -20 grader minst 48 timer dreper cyster (1).

Prevalens i befolkningen varierer (2, 3)

Norge; gravide 10%, Nord Europa, Nord Amerika, Sør-Øst-Asia, lav prevalens områder 10-30%, Sentral og Sør-Europa, moderat prevalens område 30-50%. Høy prevalens områder i Sør-Amerika, og tropisk Afrika. 25-30% av jordens befolkning har vært smittet.

Helgenomsekvensering har vist 6 genotyper som først og fremst skiller seg ut ved de sekretoriske proteinene, og derav ulik virulens. Genotypen som påvises på det Sør-Amerikanske kontinent har en høyere virulens med høyere forekomst av alvorlige infeksjoner hos blant annet gravide og immunsupprimerte.



Egg inneholder **sporozoiter** som infiserer tarmslimhinnen, replikerer og krysser epitelet for deretter å innta det underliggende bindevevslaget, der parasitten infiserer ulike hematopoetiske cellelinjer som makrofager, neutrofile og dendrittiske celler. Slik spres parasitten via blod og lymfesystemet.

Tachyzoiter er den aktive formen, og kan invadere alle celler med kjerne. Tachyzoitene differensierer seg til bradyzoiter og det dannes cyster som inneholder en mengde bradyzoiter.

Både det medfødte og ervervede immunsystemet klarer effektivt å kontrollere de hurtigreplikerende tachyozoitene. Differensiering av Toxoplasma gondii fra tachyzoitstadiet til det inaktive bradyzoitstadiet i cyster skjer som følge av denne immunresponsen.

Parasitten kan i prinsippet finnes i alle organer, og forblir i kroppen etter smitte som cyster i hjernevev, lunge, muskulatur osv. Toxoplasma gondii gir dermed en livslang latent infeksjon.

Perioden med parasitter i blodet er relativt kort. Det er få studier, men en studie viste at parasitt DNA ble påvist hos 9 av 15 personer med lymfadenopati i 5 uker, en musemodell-studie viste at parasitt DNA ble detektert i 3 uker etter oral tilførsel av parasitten (2).

Diagnostikk

Klassisk utvikling av antistoffer; IgM-titer når et platå innen 1 måned, IgG titer når et platå etter 2-3 måneder. Det er ikke uvanlig med detekterbart IgM over lang tid, -måneder og år, med lavere nivåer. Også aviditeten kan hos noen holde seg lav («høy lav») over lang tid.

Hos immunfriske er antistoffer primær diagnostikk. Antistoffundersøkelse utføres rutinemessig før transplantasjoner. Serologi hos pasientgruppen med immunsvikt tilstander, og ved immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling kan være utfordrende. Antistoffresponsen kan være dårligere, være forsinket eller mangle. Ikke sjelden har denne pasientgruppen fått tilført blodprodukter og derved passivt tilførte antistoffer. Uansett bør det rutinemessig utføres ved spørsmål om sykdom og i tillegg bør det være lav terskel for å utføre PCR-analyse hos denne pasientgruppen.

Referanselaboratoriet har en kvalitativ in-house PCR der target er 529 bp repeat element (4).

Metagenomisk NGS vil bli et viktig redskap hos pasienter med komplekse problemstillinger, og inkludere diagnostikk av toxoplasma (5).

Det også mulig å påvise tachyzoiter med direkte mikroskopi. Giemsa farging av aspirater, BAL eller spinalvæske, rask diagnostikk, men med lavere sensitivitet enn PCR.

Patologene kan bidra i diagnostikken med immunhistologiske undersøkelser.

Aktuelle prøvematerialer:

Leucocytter (buffycoat fra EDTA fullblod) Mest sensitiv, men ofte hemmere.
EDTA-fullblod
Spinalvæske/hjernebiopsi
BAL

biopsi/autopsi
Sterile væsker, for eksempel corpus vitreum væske
Fostervann

Toksoplasmose hos immunsupprimerte

Det er først og fremst reaktivering av latente cyster som gir opphav til infeksjon hos immunsupprimerte. Redusert T-celle funksjon er en klar risikofaktor, slik som hos stamcelle –og organtransplanterte og AIDS pasienter, men også hos pasienter som behandles med høye doser av steroider eller andre immunmodulerende behandlinger. Kliniske manifestasjoner er like for ulike immunsuppressive tilstander.

Skiller mellom infeksjon og sykdom (6).

Toksoplasmose infeksjon:

Positiv PCR i blod med eller uten feber, uten påvist organ manifestasjon

Toksoplasmose sykdom:

Positive PCR i blod og/eller spinalvæske eller BAL med symptomer/funn på organmanifestasjon, eller radiologisk tegn

Sirkulerende parasitter kan påvises i blodet rundt 14 dager før symptomer. PCR basert oppfølging med tidlig diagnose og behandling bedrer utfallet. Tidlig diagnose viktig! Høy dødelighet ved sen diagnose.

Faktorer assosiert med reaktivering (7, 8)

Steroid behandling
Forsterket immunsuppressiv behandling
CMV reaktivering
Akutt og kronisk transplantat-mot-vert-reaksjon (GVHD)
Nedsatt effekt av profylakse på grunn av dårligere absorpsjon av medikamentet i tarm
Høye initiale IgG nivåer

Klinikk

Mange er asymptomatiske og feber uten kjent årsak kan være det første symptomet.

- Disseminert toksoplasmose, ikke organspesifikk kan progrediere til multiorgansvikt, med svært høy dødelighet uten behandling og ved for sen behandling (1).
- Organ-spesifikk sykdom; pneumoni, encefalitt, hepatitt, myokarditt, myositt og chorioretinitt. Pulmonal og cerebral toksoplasmose er vanligst

Cerebral toksoplasmose (9)

Hjernen er et predileksjonssted for parasitten.

- Symptomer avhengig av topografi og størrelse på affisert område
- Subakutt debut!
- Hodepine, forvirring, atferdsendringer, kramper, fokal nevrologiske utfall, hjernenerveutfall, ataxi, synsforstyrrelser, økt intrakranielt trykk, koma og død
- Diagnostikk
- PCR på spinalvæske eller hjerneabscess, sensitivitet avhengig av lokalisasjon. avhengig av intracellulær lokalisasjon, antall lesjoner og avstand fra spinalvæske «stier».
- Evt også PCR i blod

CT-hjerne viser ofte multiple bilaterale lesjoner, selv om MR er mer sensitiv ved tidlig diagnose av infeksjonen.

Negativ spinalvæske (og negativ PCR i blod) utelukker ikke cerebral toxoplasmose. Studier angir sensitiviteten mellom 11% og 77% (1).

Pulmonal toksoplasmose

Kan utvikle seg i fravær av ekstrapulmonale symptomer.

Pulmonal toksoplasmose kan ligne andre mer vanlige lungeinfeksjoner;

Diagnostikk: PCR-BAL og evt blod

Chorioretinitt

Betennelsestilstand i årehinnen og netthinnen.

Diagnostikk: PCR i prøve fra corpus vitreum væske, ofte nødvendig (og påvisbart) med høy fortynning pga lite prøvemateriale.

Tilleggskommentarer for noen undergrupper:

Toxoplasma immunstatus undersøkes før transplantasjon hos donor og resipient.

Toksoplasmose hos organtransplanterte (8)

Toxoplasmainfeksjon og sykdom kan skyldes toxoplasmareaktivering som følge av immunsuppresjon, eller primærinfeksjon med smitte via transplantasjon av organer fra seropositiv donor til seronegativ resipient.

Det er vanligst med overføring av toxoplasma fra seropositiv donor til seronegativ resipient ved hjertetransplantasjon, dernest lever, nyre og lunge. Husk å vurdere toxoplasmareaktivering som årsak til sykdom hos alle transplanterte pasienter. Reaktivering kan forekomme årevis etter transplantasjonen. Feber er vanligste symptom, fulgt av symptomer fra hjerne og lunger.

Toksoplasmose hos stamcelletransplanterte (6, 10)

Toxoplasmareaktivering er vanligst i den første tiden etter stamcelletransplantasjon.

For resipienter som mottar allogene stamceller er det høyest risiko for toxoplasmainfeksjon/ sykdom, når resipienten er toxo-seropositiv og mottar en benmarg fra en seronegativ donor. Reaktivering der både donor og resipient er seropositiv forkommer også.

Profylakse med trimetoprim-sulfametoksazol for å forebygge Pneumocystis jirovecii pneumoni er effektivt, også for å forhindre toxoplasmainfeksjon og sykdom. Reaktivering kan imidlertid forekomme til tross for samtidig forebyggende behandling. Hos allogen stamcelletransplanterte pasienter kan denne profylaksen ikke gis de første ukene fordi den er benmargshemmende.

Det er anbefalt ukentlig screening av denne pasientgruppen de første 100 dager og deretter annen hver uke inntil dag 180. Spesielt viktig i tiden før engraftment når ingen profylakse gis. Ifølge metaanalyser forekommer mer enn 2/3 av infeksjonene de første 3 måneder, 90% innen 6 måneder etter transplantasjon. Insidens av infeksjon hos D-/R+ er 9,6%.

Reaktivering forekommer sjelden ved autolog stamcelle transplantasjon.

Autolog stamcelletransplantasjon utføres ved DNR, St. Olav og UNN.

Allogen stamcelletransplantasjon utføres ved Rikshospitalet og Haukeland sykehus.

Diskusjonsdel:

- Anbefale at toxodiagnostikk utføres hos alle immunsupprimerte der annen diagnostikk ikke gir avklarende diagnose. Aktuelt med analysekommentar av seropositive immunsupprimerte pasienter alla` HBV-reaktivering? For eksempel: Reaktivering av toxoplasma kan forekommer ved immunsuppresjon, og immunmodulerende behandling. Det anbefales å ta EDTA-fullblod og avhengig av symptomer, for eksempel BAL eller spinalvæske til PCR ved mistanke om toxoplasmainfeksjon.
- Allogen stamcelletransplantasjon utføres ved OUS og Haukeland sykehus, hvordan sikre oppfølging når pasienten (D-/R+) overføres primærsykehus? Hvordan ivareta screening av stamcelletransplanterte pasienter?

Referanseliste

1. Montoya JGBJCKJA. Toxoplasma gondii. In: Mandel D, and Bennett`s, editor. Principles and practice of infectious diseases. 8. edition ed2015. p. 3122-53.
2. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clinical microbiology reviews. 2012;25(2):264-96.
3. Findal G, Barlinn R, Sandven I, Stray-Pedersen B, Nordbø SA, Samdal HH, et al. Toxoplasma prevalence among pregnant women in Norway: a cross-sectional study. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 2015;123(4):321-5.
4. Reischl U, Bretagne S, Krüger D, Ernault P, Costa JM. Comparison of two DNA targets for the diagnosis of Toxoplasmosis by real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. BMC infectious diseases. 2003;3:7.
5. Lv Q, Cao Y, Wang J, Meng L, Wang G. Metagenomic Next-generation Sequencing May be a Tool for Timely Diagnosis of Seronegative and Primary Toxoplasma Infection After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. The Pediatric infectious disease journal. 2024;43(2):155-9.

6. Aerts R, Mehra V, Groll AH, Martino R, Lagrou K, Robin C, et al. Guidelines for the management of Toxoplasma gondii infection and disease in patients with haematological malignancies and after haematopoietic stem-cell transplantation: guidelines from the 9th European Conference on Infections in Leukaemia, 2022. The Lancet Infectious Diseases. 2024;24(5):e291-e306.
7. Aerts R, Mercier T, Beckers M, Schoemans H, Lagrou K, Maertens J. Toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic cell transplantation: experience using a PCR-guided pre-emptive approach. Clinical Microbiology & Infection. 2022;28(3):440-5.
8. Dard C, Marty P, Brenier-Pinchart MP, Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: an update. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(6):447-60.
9. Matta SK, Rinkenberger N, Dunay IR, Sibley LD. Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. Nat Rev Microbiol. 2021;19(7):467-80.
10. Xhaard A, Villate A, Hamane S, Michonneau D, Menotti J, Robin M, et al. A 10-year retrospective analysis of Toxoplasma gondii qPCR screening in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. Bone marrow transplantation. 2023;58(2):152-9.

Soppserologi

Cecilie Torp Andersen
OUS
ceanders@ous-hf.no

Bakgrunn

Begrepet «soppserologi» omhandler i innlegget *både* antigentester og tradisjonell serologi med påvisning av antistoffer mot ulike sopp. Gullstandardtester for påvisning av invasive soppinfeksjoner er lite sensitive og tar ofte lang tid. Dødeligheten ved invasive soppinfeksjoner er fortsatt høy og pasientpopulasjonen "at risk" øker. Gjennom tiår er det jobbet med ulike analyser som raskere og bedre diagnostiserer pasienter med aktuell soppinfeksjon ved hjelp av ulike «biomarkører» for påvisning av aktuelle agnes. Strategirapporten Soppinfeksjoner fra 2013 (1) tok for seg bruken av soppserologi og antigentester og er faktisk fortsatt aktuell, men det er ikke lengre bare referanselaboratoriet som tilbyr disse testene. Mulighet for raske svar pasientnært eller ved hjelp ELISA monotester på kommersielle plattformer som alt er tilgjengelig i mange laboratorier gjør at stadig flere laboratorier tar opp analysene i sitt repertoar.

Påvisning av antigen eller antistoff er viktige analyser som sammen med påvisning av sopp DNA, mikroskopi/histologi og dyrkning kan bidra til bedre diagnostikk av ulike invasive soppinfeksjoner (IFD) hos ulike pasientgrupper. Europeisk forening for medisinsk mykologi (ECMM) har tatt initiativ til internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av ulike soppinfeksjoner, og det anbefales å søke oppdatert kunnskap via deres hjemmeside (2)

Soppserologi benyttes *også* i definisjonen og inndeling av invasive soppinfeksjoner i studiesammenheng Kriteriene er besluttet av «the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group» (EORTC-MSG). Definisjonene av sikker, sannsynlig og mulig invasiv soppinfeksjon kan og skal IKKE benyttes til å definere behandlingsindikasjon ved pasient*behandling*, men dokumentet gir nyttig k oversikt over ulike analyser og bruken av disse i ulike pasientpopulasjoner inkludert pediatriske pasienter (3). Intensivpasienter er utsatt for soppinfeksjoner og en subgruppe innen EORTC har oppsummert IFD i denne pasientpopulasjonen (4).

Det er noen etablerte hurtigtester på markedet; påvisning av kryptokokkantigen og aspergillusantigen. I tillegg er antigentester for påvisning av noen dimorfe sopparter og mucoralesarter lovende. Muligheter for automasjon av store oppsett med ELISA-baserte analyser på referanselaboratorier, men også mulighet for å sette opp monotestester for påvisning av galaktomannan og betaglukan åpner for nye muligheter *både* på laboratorier med stort og lite prøvevolum.

Innlegget berører *ikke* alt om alle disse analysene på nytt, og viser til tidligere strategirapport og referanser for detaljert beskrivelse, men søker å gi en lettfattet oversikt over tema i lys av at analysene alt tilbys utenfor referanselaboratoriet. Det *er* viktig med kunnskap om soppserologi og dennes fallgruver når resultatene skal vurderes (5). Mange

av analysene kan og blir i økende grad benyttet også hos pasienter med kroniske infeksjoner med og uten immunsvikt og forståelse for mikrobe-vert aspektet er viktig for klinisk bruk av de ulike antigen- og antistofftester (6). PCR basert diagnostikk for soppinfeksjoner belyses ikke da dagens tema er serologi, men PCR basert diagnostikk benyttes ofte parallelt i klinisk vurdering, se bla ECMM guidelines.

Aktuelle analyser ved ulike agens og sykdomsmanifestasjoner

Sykdom med Aspergillus

Muggsopp kan gi ulike lungesykdommer hos disponerte. Sykdom med *A.fumigatus* og andre aspergillusarter er hyppigst. Allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA) sees særlig hos pasienter med Cystisk fibrose eller astma (7). Kronisk pulmonal aspergillose (CPA), invasiv lunge aspergillose (IPA) eller invasiv aspergillose (IA) sees hos predisponerte pasienter avhengig av grunnsykdom og grad av immunsvikt, men også hos intensivpasienter blant annet etter influensa og covid-19. Hvilke analyser og anbefalt materiale som kan benyttes i utredning av sykdom avhenger av mistenkt diagnose og pasientens immunforsvar (8). Se også Aspergilluskapitelet i Brukerhåndbok i medisinsk mikrobiologi OUS (labfag.no)

1.1.1 Aspergillus antigen - galaktomannan:

Galaktomannan er et polysakkarid i celleveggen til ulike Aspergillusarter (9). Under gunstige vekstforhold, især hos nøytropene pasienter som ikke får soppprofylakse, kan galaktomannan påvises i serum flere dager før klinisk sykdom manifesteres. Analysen kan brukes som en «biomarkør» for invasiv aspergillusinfeksjon hos risikopasienter, preemtivt som screening av risikopasienter to ganger pr uke i hht protokoll. Og for å følge behandlingsrespons Antigenet påvises også i BAL og andre kroppsvæsker ved infeksjon og påvisning av galaktomannan i BAL anbefales i utredning av invasiv pulmonal aspergillose hos pasienter *uten* nøytropeni. (8)
Mengden galaktomannan i serum korrelerer med graden av invasiv sykdom og tillegges betydning som indikasjon på IA i henhold til revidert EORTC/MSG definisjoner av invasiv aspergillusinfeksjon (3) Samtidig påvisning av Aspergillus DNA øker senstiviteten (3,4)

Galaktomannan kan påvises med EIA/ELISA tester eller immunkromatografisk som point-of-care (POC) test enten som lateral flow device (LFD) eller -assay (LFA) (5,6).

Platelia™ Aspergillus Antigen Bio-Rad Laboratories AB.
Enzym immunoassay; EIA-teknikk som påviser Aspergillus galaktomannan antigen i serum og BAL ved hjelp av peroksidasemerket monoklonalt antistoff (EB-A2) som binder fungalt galaktomannan. CSP og andre sterile væsker kan også abanalyseres. Analysen er manuell og stiller krav til nøyaktig håndtering for å unngå kontaminering og reproduserbare resultat, men kan automatiseres (5). Testen har vært markedsført i over 20 år og regnes som gullstandard for påvisning av galaktomannan, men har fått konkurranse blant annet av nyere monotester som egner seg for lavere prøvevolum og desentralisert analysering. (5,6)
Analysen svares ut som tallverdi, indeks, som angir ratio i forhold til en intern kontroll. Produsenten angir Cut-off 0,5 for både serum og BAL. Referanselaboratoriet har utarbeidet egen gråsone og besvarer analyser med indeks < 0,34 som negativ, mellom 0,34-0,66 som gråsone, 0,67-1,0 Svak positiv og > 1,0 som positiv (oppdateres jevnlig).

Virclia® Monotest *Aspergillus* Galactomannan AG,

Er en rask, fullautomatisert sandwich chemiluminescent immunoassay (CLIA) monotest for påvisning av galaktomannan i plasma, serum og BAL med innebygget kontroller pr test. Foreløpige studier tyder på svært gode resultat når testen sammenlignes med BioRad GM (5,6), men ikke like entydig definisjon av positiv prøve da studier antyder at produsentens cut-off > 0.2 kan være for høy.

Immy™, *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay (IMMY GM-EIA) (Immy™, Norman, Oklahoma, USA)
Platebasert ELISA for påvisning av Galatomannan i serum og BAL. Analysen kan gjøres automatisert i stor skala. Testen benytter to monoklonale antistoff (EB-A2 lignende og ett nytt), som begge binder fungalt galaktomannan, noesom teoretisk gir bedre sensitivitet og spesifisitet. Produsenten angir cutoff OD indeks ≥ 0,5 men sensitiviteten og spesifisiteten synes i studier bedre ved lavere cutoff/terkelverdi, men flere studier trengs for å finne optimal verdi i klinisk praksis.

Immy™Aspergillus GM LFA (Norman, Oklahoma, USA)
Er en CE-merket POC test for påvisning av invasiv pulmonal aspergillose (IPA). Den påviser galaktomannan med samme antistoff som i IMMYs ELISA test, og er validert for serum og BAL (5,6,10)

Felles for disse analysene er at galaktomannan ikke et rent aspergillusantigen og kryss-reaktivitet med andre sopparter forekommer
(*Fusarium* spp., *Cryptococcus* spp., *Talaromyces* spp., *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Peni cillium* spp., *Histoplasma capsulatum* eller *Geotrichum* spp.) især i luftveismateriale eller ved fungemi (5,11)
Galaktomannan kan kontaminere ulike organisk produserte medisinske produkter, antibiotika, og forekommer også i ulike matvarer.E Analysen kryssreagerer med lipoteikoidsyre i celleveggen til nkelte Bifidobakterier i normalfloraen hos spedbarn. Og analysen blir ofte falsk positiv hos pasienter med GVHD og mukositt. Problemet med kontaminasjon av betalaktamantibiotika som piperacillin/tazobactam og amoxicillin/clavulanate er eliminert.

Sensitivitet og spesifisitet varierer avhengig av testmetode, cut-off, om analysen gjøres i enkeltprøve eller to påfølgende prøver, og er dessuten avhengig av pasientpopulasjon og IA insidens.
Serum eller plasma galaktomannan oppgis i ulike metaanalyser å ha moderat til god samlet sensitivitet på 0.48–0.92 og spesifisitet på 0.85–0.95 (11). I 2. revisjon av EORTC MSG kriteriene har man doblet indeksverdien i definisjon til 1.0 (Platelia) for serum, BAL og CSF når analysen brukes i studier. Bakgrunnen for dette er omfattende beskrevet (11). Påvisning av galaktomannan i BAL er bedre enn påvisning i serum hos ikke-nøytropene pasienter. Cut-off i BAL bør ideelt sett tilpasses ulike pasientpopulasjoner. Forbehandling med dithiothreitol (Sputasol (Thermo Scientific™ Remel, Austria)) reduserer mengden galaktomannan i BAL (6).

Aktuell cutoff for andre tilbydere enn BioRad er foreløpig ikke definert i EORTC kriteriene og disse testene er mindre validert enn gullstandardtesten.
Det er økende interesse for påvisning av GM i BAL ved kronisk lungeaspergillose (CPA) men analysen er her ikke like diagnostisk og ble ikke anbefalt brukt av ECMM i CPA guidelines fra 2016 (12).
Pre-emptiv testing av galaktomannan har i studier vist seg som en vellykket og sikker strategi sammenlignet med empirisk behandling med kaspofungin (11). Negativ prediktiv verdi hos nøytropene pasienter uten soppprofylakse er god, men her er mange forhold som må vurderes.

1.1.2 Aspergillus antigen – galaktomannoprotein:

Galaktomannoprotein frigjøres fra aspergillushyfer i vekstfase og påvises både ved hjelp av platebasert ELISA test og immunkromatografisk.
Euroimmun *Aspergillus* antigen ELISA (Euroimmun, Lübeck Germany) påviser galaktomannoprotein ved hjelp av JF-5 antistoff med ELISA.

Asp LFD (Olm Diagnostics ™, Newcastle Upon Tyne, United Kingdom) detekterer også galaktomannoprotein i en LFD med samme antistoff og er validert for serum og BAL, kryss reaktivitet med *Penicillium* sp er beskrevet (6).

Det skal være god korrelasjon mellom Euroimmun sin galaktomonnoprotein- og BioRad sin galaktomannan test, men sensitiviteten er normalt dårligere, og avhengig av valgt cutoff for positivitet, som av noen vurderes å være satt for høyt (5,11). Når denne senkes øker sensitiviteten, i en studie uten at spesifisiteten falt tilsvarende ved undersøkelse i serum. Påvisning av galaktomannoprotein kan ha bedre sensitivitet enn påvisning av galaktomannan GM ved utredning av non-hematologiske pasienter uten nøytropeni men her er mange faktorer som skal hensyntas (5,6).

Aspergillus antistoff

Aspergillus antistoff kan påvises både ved allergi/sensibilisering og ved kronisk aspergillusinfeksjon, men er sjelden til stede ved invasiv aspergillose hos immunsuprimerte. Tidligere påviste referanselaboratoriet Aspergillus presipiterende antistoff ved dobbeldiffusjon, men metoden er ved OUS erstattet av en mer sensitiv metode for påvisning av IgG med ELISA og analysene utføres oftest sammen med påvisning av IgE på Avdeling for immunologis Analysen er tilgjengelig ved flere norske sykehus. se Aspergillus IgG (Allergenspesifikt IgG og IgG4)
ELISA-testene er automatiserte kommersielt tilgjengelige immunoassay fra ulike produsenter med unike cut-off verdier oppgitt fra produsent. Det forventes å komme populasjonsspesifikke cut-off verdier bla for *A.fumigatus* IgG i ulike pasientgrupper, men, enn så lenge må man rette seg etter produsentens anbefalinger (13)

Vanligste agens både ved ABPA og CPA er *A.fumigatus*, etterfulgt *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. versicolor* og *A. clavatus* (5). Allergisk sykdom med non-Aspergillus kan diagnostiseres med påvisning av IgE og IgG mot andre muggsopp, men få arter er kommersielt tilgjenglige
(*Alternaria*, *Cladosporium*, *Candida*, *Mucor*, *Trichophyton* og *Penicillium*).
Det finnes også LFD for påvisning av *A.fumigatus* IgG og IgM (IMMY) men disse vil neppe være indisert ved tilgang på laboratoriebaserte tester (5)

De beste ELISA IgG testene skal ha 90-95 % sensitivitet ved kronisk pulmonal aspergillose og aspergillomer, og er mye mer sensitive enn oppvekst i kultur, men for å stille diagnosen må typisk radiologi foreligge hos en relativt immunkompetent pasient. Titer varierer. Det beskrives et langsomt fall i titer selv ved adekvat behandling. (13)
Aspergillusantistoff kan også påvises også hos 30-50 % av pasientene med ABPA, ofte med lave titer, noe som også kan finnes ved andre tilstander med sensibilisering mot sopp med og uten samtidige IgE antistoff. Påvisning av aspergillus antistoff og eventuelt titer er ikke alene diagnostisk for noen av disse tilstandene og må relateres til klinikk og annen utredning.
Aspergillusantistoff har vært ansett som lite aktuell undersøkelse hos immunsupprimerte pasienter, men undersøkelsen har fått noe utbredelse hos ikke-nøytropene pasienter, også ved spørsmål om invasiv sykdom, men fortsatt uten entydige anbefalinger. (13)

Candida- og andre invasive soppinfeksjoner
Ordinær diagnostikk med blodkultur, dyrkning, mikroskopi og molekylære metoder for påvisning av sopp DNA i vev er viktig ved candidainfeksjoner, men det finnes også aktuelle biomarkører som påvisning av betaglukan (BDG), Candida mannan og anti- mannan antistoff, men det er bare BDG som har fått større anvendelse og som er tilgjengelig i Norge. For detaljer se 3,4,5,6,15,16,17.

1.1.3 Påvisning av β - 1,3-D-glukan (BDG)

β-1,3-D-glukan er en polysakkaridkomponent i celleveggen til ulike sopparter med et viktig unntak for kryptokokker og mucoralesarter. Påvisning av BDG anses derfor mer «panfungal» analyse enn galaktomannan. BGD kan ofte påvises hos pasienter med pneumocystisinfeksjon, men er heller ikke her diagnostisk alene (17,18).
Påvisning av BDG inngår i EORTC MSG sin definisjon av sannsynlig invasiv soppinfeksjon i definerte pasientgrupper, forutsatt gjentatt positiv prøve. (3). Analysen har også sin plass i utredning og behandling av pasienter, men er ikke artsspesifikk.

BGD kan påvises i serum.. Eventuell screening av høyrisikopasienter anbefales minst 2 ganger ukentlig i tillegg påvisning av BGD som ledd i utredningen av akutt invasiv mykose hos immunsupprimerte og risikopasienter på indikasjon. Det er mange kilder til kontaminasjon med BGD. Falsk positiv test sees etter hemodialyse, behandling med albumin og immunglobuliner og kontaminasjon fra bandasjer peri/postoperativt. Betaglukanholdige pipettespisser og mikrotiterplater kan dessuten kontaminere prøven. Sensitivitet og spesifisitet for påvisning av invasive candida infeksjon er rundt 80% og analysen er beheftet med en del utfordringer (4,5,6,15,16, 17,18,19). Analysens negative prediktive verdi (90-95 %) gjør at den ofte benyttes som markør for å utelukke aktuell soppinfeksjon (4,5,6).

Fungitell® (1-3)-b-d-glucan assay (Associates of Cape Cod Diagnostics, MA, USA).
Analysen er en mikroplate basert test som måler beta-glukan i serum. BGD aktiver koagulasjonskaskaden til hesteskokrabber og analysen er basert på en modifikasjon av Limulus Amebocyte Lysate (LAL) aktiveringsvei hos disse. Dersom BGD aktiverer kaskaden dannes et kromogent substrat som leses spektrometrisk i 96 brønners plate. De fleste studier og EORTC MSG definisjonene baserer seg foreløpig på analyser utført med denne testen.

Produsenten angir Positiv: ≥ 80 pg/ml, Negativ: < 60 pg/ml
Teknisk cut-off for analysen på 70 pg/ml og gråsone fra 60 - 79 pg/ml.
Referanselaboratoriet har etablert egen gråsonene som oppdateres hvert halvår.
Variasjonskoeffisient 17,3% (av 30 siste målinger for kit uavhengig kontroll). Gråsone 42,98-97,02 Se Brukerhåndbok i medisinsk mikrobiologi OUS (metodebok.no) for detaljer.

Fungitell STAT®; Cape Cod Diagnostics tilbyr også en monotest som egner seg for analysering av enkeltprøver
Denne analysen er en modifikasjon av den orginale testen og beskrives som en protease zymogen-basert kolorimetrisk analyse for kvalitativ deteksjon av (1→3)-β-D-glukan i serum.

Andre kommersielt tilgjengelige tester (**Wako, Glucatell, Fungitec-G**) for påvisning har tilsvarende ytelse, men benyttes lite i Europa og universelle sammenlignbare cut-off verdier er også et problem for denne analysen.

Kryptokokkinfeksjoner

Kryptokokkose er en hyppig forekommende sykdom i andre verdensdeler og sees fortrinnsvis hos pasienter med nedsatt cellulært immunsvar, spesielt hiv-infeksjon, men også ved langvarig glukokortikoidbehandling, organtransplantasjon, malignitet, leversykdom, sarkoidose og behandling med nyere immundempende medisiner. Også tilsynelatende immunfriske kan få infeksjon med *C. gattii.* Kryptokokkose opptrer oftest som meningoencefalitt uten forutgående pneumoni, men kan også gi pneumoni, lokalisert sykdom, sepsis og disseminert sykdom. Nye internasjonale retningslinjer beskriver inngående både diagnostikk og behandling (19). *Cryptococcus neoformans* ble listet som "top fungal priority pathogen" av WHO I 2022 (20)

Kryptokokk antigen

Kapselpolysakkaridet glucuronoxylomannan produseres av ulike *Cryptococcus* sp og kan påvises i ulike kroppsvæsker ved sykdom. Påvisning av kryptokokkantigen i serum ved disseminert sykdom og i spinalvæske ved kryptokokkmeningitt er en god markør for aktuell infeksjon. Kryptokokkantigen ble tidligere påvist ved lateks agglutination eller EIAtester som har vært tilgjengelige i over 30 år med beskrevet sensitivitet og spesifisitet på hhv 93%–100% og 93%–98% og med potensiell kryssreaktivitet med Trichosporon sp. Metodene er nå i stor grad erstattet med gode immunkromatografiske tester fra ulike aktører som CrAg LFA Immy™, CryptoPS™, Era Biology™ Bio-Rad™, Liming BIO™ Biosynex™ med flere. Sensitiviteten og spesifisiteten til disse er enda høyere, hhv 97%–100% og 95%–99%. (19 suppl). Falske negative analyseresultat basert på prozonefenomen forekommer ved høye titer. Positive tester kan titreres, men det anbefales ikke lenger å følge titer som eneste vurdering av behandlingseffekt (19)

IMMY CrAg® LFA test (Oakland, Oklahoma, US) er mest utprøvd og er av produsent validert/CE merket for helblod, serum, plasma og spinalvæske med FDA godkjenning for serum og spinalvæske. Analysen kan også gjøres i BAL og urin, men med lavere sensitivitet og spesifisitet og må da valideres før bruk.

Mukormykose

For invasive mukormykose er genteknologisk påvisning av DNA uovertruffen metode sammen med mikroskopi og dyrkning, men for laboratorier som ikke har tilgang til molekylærgenetisk påvisning 24-7 vil en god immunkromotografisk test som påviser de vanligst forekommende artene kunne være til stor hjelp for sikrere å kunne påvise mykologiens «blålysdiagnose». Disse er foreløpig ikke tilstrekkelig utprøvd og omtales ikke nærmere. (21)

1.1.4 Infeksjoner med dimorf sopp

Dette er svært sjeldent forekommende infeksjoner i Norge. Disse soppartene IKKE er naturlig forekommende hos oss og tidligere opphold i endemisk område må foreligge før det er aktuelt med utredning.

1.1.5 Antigenpåvisning ved infeksjoner med dimorf sopp

Utføres pt ikke i Norge. Både **OIDx** og **MiraVista** tilbyr Histoplasma Urin Antigen Lateral Flow tester som er CE merket, men ikke FDA godkjent for påvisning av *Histoplasma* antigen in urin. I Norge er insidensen lav og etterspørselen etter analysen er lav, Analysen er på WHO sin liste over prioriterte diagnostiske tester (20) og dersom den blir bedre tilgjengelig bør den vurderes også hos oss.

Antistoff mot dimorf sopp
Påvisning av antistoff mot *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis* og *Blastomycose dermatidis* ved immundiffusjon/dobbeldiffusjon **(Immy™ ID - Fungal antibody System)** hos pasienter med mistenkt invasiv sykdom. Analysene kan være negative ved uttalt immunsvikt og tidlig i forløpet. Serokonversjon kan kreve 2-6 uker.
Analysene utføres på OUS Rikshospitalet ved behov.

Til diskusjon

1. Analyser utført ved ulike laboratorier selv med samme metode vil ikke nødvendigvis gi sammenlignbare resultater. Hvordan definere riktig cut-off med ulike metoder (galaktomannan og BGD)
2. Hvilke (om noen) analyser bør verifiseres med gullstandardtester
3. Kryptokokk hurtigtest bør være tilgjengelig for å diagnostisere kryptokokkmeningitt hos risikopasienter også i Norge. Testen krever ingen forbehandling, og bør tilbys i serum og spinalvæske.
4. Hvordan og når implementere nye hurtigtester for agens som sjelden forekommer i Norge eks histoplasmose

Referanser:

1. Sandven, P., et al., Strategimøtet nr 27, 2013: Soppinfeksjoner. 2013. Microsoft Word - Strategirapport nr 27 (2013) Soppinfeksjoner.docx (fhi.no)
2. Guidelines - ECMM.
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al **Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium**, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 6, 15 September 2020, Pages 1367–1376, https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008
4. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic
5. White PL. Developments in Fungal Serology. Curr Fungal Infect Rep. 2023 Apr 13:1-12. doi: 10.1007/s12281-023-00462-4. Epub ahead of print. PMID: 37360856; PMCID: PMC10099008.
6. Lass-Flörl, C et al. **Serology anno 2021—fungal infections: from invasive to chronic** Clinical Microbiology and Infection, Volume 27, Issue 9, 1230 – 1241
7. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, et al; Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. Eur Respir J. 2024 Apr 4;63(4):2400061. doi: 10.1183/13993003.00061-2024. PMID: 38423624; PMCID: PMC10991853. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses - PMC (nih.gov)
8. Ullmann, A.J. · Aguado, J.M. · Arikan-Akdagli, S. **Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline** *Clin Microbiol Infect.* 2018; **24**:E1-E38
9. Ha med?? Galactomannan Produced by Aspergillus fumigatus: An Update on the Structure, Biosynthesis and Biological Functions of an Emblematic Fungal Biomarker - PMC (nih.gov)

10. Jenks, J.D. · Prattes, J. · Frank, J. et al **Performance of the bronchoalveolar lavage fluid *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay with Cube Reader for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a multicenter cohort study** *Clin Infect Dis.* 2020; Volume 73, Issue 7, 1 October 2021, Pages e1737–e1744, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1281
11. Mercier T, Castagnola E, Marr KA, Wheat LJ, Verweij PE, Maertens JA. Defining galactomannan positivity in the updated EORTC/MSGERC consensus definitions of invasive fungal diseases. Clin Infect Dis 2021;72 Suppl 2:S89–S94. Defining Galactomannan Positivity in the Updated EORTC/MSGERC Consensus Definitions of Invasive Fungal Diseases | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic (oup.com) beskriver galaktomannan særskilt!
12. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C et al , Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management European Respiratory Journal Dec 2015, ERJ-00583-2015; **DOI:** 10.1183/13993003.00583-2015 Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management | European Respiratory Society (ersjournals.com)
13. Richardson M, Page I. Role of Serological Tests in the Diagnosis of Mold Infections. Curr Fungal Infect Rep. 2018;12(3):127-136. doi: 10.1007/s12281-018-0321-1. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30294405; PMCID: PMC6153857.Role of Serological Tests in the Diagnosis of Mold Infections - PMC (nih.gov)
14. Richardson MD, Page ID. Aspergillus serology: Have we arrived yet? Med Mycol. 2017 Jan 1;55(1):48-55. doi: 10.1093/mmy/myw116. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27816904.
15. 2: Cuenca-Estrella M et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012. Diagnostic procedures. Clinical Microbiology and Infection 2012;18 (Suppl. 7), 9–18 Nye oppdaterte retningslinjer forventes I 2024/25
16. Jenks JD, Gangneux JP, Schwartz IS, et al Diagnosis of Breakthrough Fungal Infections in the Clinical Mycology Laboratory: An ECMM Consensus Statement. J Fungi (Basel). 2020 Oct 11;6(4):216. doi: 10.3390/jof6040216. PMID: 33050598; PMCID: PMC7712958. **Diagnosis of Breakthrough Fungal Infections in the Clinical Mycology Laboratory: An ECMM Consensus Statement - PMC (nih.gov)**
17. Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, Cheng MP, McDonald EG, Lee TC. Diagnostic accuracy of serum (1–3)-β-D-glucan for Pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1137–1143. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.024. [PubMed]
18. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et.al ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 71, Issue 9, September 2016, Pages 2386–2396, https://doi.org/10.1093/jac/dkw156
19. **Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM**, The Lancet Infectious Diseases, 2024, ISSN 1473-3099, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00731-4. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309923007314)
20. *First WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics.* World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2019. [Google Scholar]

21. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infectious Diseases* 2019. https://www.ecmm.info/guidelines/mucormycoses-2019/
22. Mendonça A, Santos H, Ricardo Franco-Duarte R et al Fungal infections diagnosis – Past, present and future, Research in Microbiology, Volume 173, Issue 3,2022,103915, ISSN 0923-2508, https://doi.org/10.1016/j.resmic.2021.103915.

Diagnostikk av HHV6, HHV7, HHV8

Erling Høyer, St. Olavs hospital, erling.hoyer@stolav.no

Humant herpesvirus 6 (HHV-6)

Bakgrunn

Humant herpesvirus 6 (HHV-6) er et DNA-virus som tilhører familien Herpesviridae, genus *Roseolovirus*. Det finnes to varianter av viruset, HHV-6A og HHV-6B. Det er ikke klarlagt om varianten HHV-6A forårsaker sykdom. Primærinfeksjon eller klinisk relevant reaktivering av HHV-6 skyldes altså i hovedsak HHV-6B.
Det er vanlig at barn i alderen 0-3 år smittes med HHV-6. Seroprevalens er over 90 % ved tre års alder. Primærinfeksjon hos voksne forekommer, men dette er mindre vanlig. Smitte skjer i de fleste tilfellene via spytt. Viruset forblir latent hos den smittede livet ut og kan reaktiveres. I likhet med HHV-7 kan primærinfeksjon med HHV-6 gi exanthema subitum, også kjent som roseola infantum/tredagersfeber/den fjerde- eller sjette barnesykdom. Typiske symptomer er kortvarig feber og samtidig eller påfølgende utslett. HHV-6 kan i tillegg gi encefalitt hos immunsupprimerte voksne og barn, da vanligvis som følge av reaktivering. Dødsfall er rapportert. Sammenheng mellom HHV-6 og encefalitt hos immunkompetente personer er ikke avklart.
Det er anslått at 1-2% av verdens befolkning har HHV-6 kromosomalt integrert. Virusets genom vil hos disse personene vanligvis være til stede i alle typer prøvematerialer, oftest med Ct-verdier under 30. Dette kompliserer diagnostikk av HHV-6 infeksjon. Kromosomalt integrert HHV-6 er arvelig.

Hoveddel

Alvorlig sykdom forårsaket av HHV-6 forekommer oftere hos immunsupprimerte personer enn hos immunfriske, og hovedsakelig som følge av reaktivering av virus. Transplantasjonspasienter, og særlig pasienter behandlet med stamcelletransplantasjon, er ekstra utsatt.
Funn av HHV-6-DNA må tolkes i lys av klinisk situasjon. Skal funnet tillegges klinisk betydning bør HHV-6 være påvist i høy mengde. I de fleste tilfeller vil semikvantitativ tilnærming basert på Ct-verdi være tilstrekkelig for å vurdere virusmengde. Revers transkriptase-PCR for påvisning av mRNA kan være nyttig for å avklare funnets betydning, men denne metoden er mindre utbredt enn DNA-PCR og ikke tilgjengelig for klinisk bruk i Norge.
Til tross for utfordringer med å etablere årsakssammenhenger, er encefalitt forårsaket av HHV-6 hos immunsupprimerte dokumentert. De fleste av disse pasientene har gjennomgått stamcelletransplantasjon. Hyppig reaktivering av HHV-6 kan være blant årsakene til at stamcelletransplanterte pasienter har økt risiko for HHV-6-encefalitt.
Det er også foreslått at pneumonitt og myokarditt er assosiert med HHV-6 hos immunsupprimerte, men klar dokumentasjon for slike sammenhenger mangler.
St. Olavs hospital, Rikshospitalet og Haukeland universitetssjukehus tilbyr analyse med HHV-6-PCR. St. Olavs hospital har i tillegg etablert kvantitativ PCR som av og til brukes for å følge HHV-6-nivå hos immunsupprimerte pasienter over tid. Både Rikshospitalet og St. Olavs hospital kan skille HHV-6A fra HHV-6B, men det er per i dag ikke holdepunkter for at typebestemmelse har klinisk relevans
Når det gjelder kromosomalt integrert HHV-6 tilbyr St. Olavs hospital PCR-undersøkelse av hårrøtter. Slik analyse utføres vanligvis et fåtall ganger i året og bør kombineres med

PCR-undersøkelse av EDTA-blod. Påvisning av HHV-6 i hårrøtter bekrefter at viruset er kromosomalt integrert.

Anbefalinger

- Undersøkelse av EDTA-blod og spinalvæske med HHV-6-PCR kan være aktuelt hos immunsupprimerte med encefalitt, særlig hvis pasienten har gjennomgått transplantasjon. HHV-6-PCR kan vurderes ved tilstander som pneumonitt og myokarditt hos sterkt immunsupprimerte pasienter.
- Kvantitativ vurdering kan være nyttig for å avklare om påvisning av genmateriale fra HHV-6 i EDTA-blod og/eller spinalvæske representerer aktuell sykdom.
- Undersøkelse med HHV-6-PCR av hårrøtter kan avklare om HHV-6 er kromosomalt integrert.
- Til diskusjon:
    - Fører analysepakker fra kommersielle aktører med HHV-6-PCR til overdiagnostikk og unødig ressursbruk?

Humant herpesvirus 7 (HHV-7)

Bakgrunn

I likhet med *humant herpesvirus 6* (HHV-6), er *humant herpesvirus 7* (HHV-7) et DNA-virus som tilhører familien Herpesviridae, genus *Roseolovirus*. HHV-6 og HHV-7 er svært like, og også HHV-7 kan gi exanthema subitum. Seropositivitet i den voksne befolkningen er anslått til over 95%. Smitte skjer oftest tidlig i livet, via spytt og luftveissekret. Som HHV-6, forblir HHV-7 latent hos den smittede livet ut, og viruset kan reaktiveres.

Hoveddel

HHV-7 er mindre studert enn HHV-6. Forholdsvis lite er kjent om virusets forbindelse med annen sykdom enn exanthema subitum. På grunn av høy forekomst, og evne til latens, er sykdomssammenhenger utfordrende å avklare. Det diskuteres om HHV-7 er nevrotropt og kan forårsake nevrologisk sykdom og feberkramper, men dette er usikkert. Det er også foreslått at HHV-7 er assosiert med encefalitt, CMV-reaktivering hos transplanterte og dermatologiske tilstander som pityriasis rosea, men ingen klare sammenhenger er påvist. I Norge er det bare St. Olavs hospital som tilbyr undersøkelse av kliniske prøver med HHV-7-PCR. Analysen ble utført på 37 prøver i 2021, 27 prøver i 2022 og 29 prøver i 2023.

Anbefalinger

- Den mest aktuelle undersøkelsen for påvisning av HHV-7-infeksjon er PCR.
- Det er ikke kjent om viruset gir annen sykdom enn exanthema subitum. Det er derfor sjelden indikasjon for HHV-7-diagnostikk.
- Undersøkelse av spinalvæske og EDTA-blod med PCR hos immunsupprimerte med symptomer på CNS-infeksjon kan være aktuelt, men betydningen av påvist HHV-7 vil ofte være uklar.

Humant gammeherpesvirus 8 (HHV-8)

Bakgrunn

Humant gammaherpesvirus 8 (HHV-8), også kalt Kaposi-sarkom-assosiert herpesvirus (KSHV), tilhører genus *Rhadinovirus* i familien Herpesviridae. Vanlig smittevei er via spytt, men overføring etter organdonasjon er rapportert. HHV-8 forblir latent hos smittede og kan reaktiveres. Seroprevalens varierer globalt. Høyest forekomst er i Afrika, sør for Sahara, med rapportert prevalens på opp mot 60%.

Hoveddel

Primærinfeksjon med HHV-8 er vanligvis asymptomatisk, men kan også gi mild sykdom med feber og utslett. Immunsupprimerte pasienter kan ha mer uttalte forløp, med feber, splenomegali, pancytopeni og lymfoid hyperplasi. Slike forløp er riktignok uvanlige, og som regel selvbegrensende.

HHV-8 kan forårsake sykdommene Kaposis sarkom, primær effusjonslymfom og multisentrisk Castleman-sykdom. Disse tilstandene rammer oftest pasienter med HIV, men også annen immunsuppresjon og høy alder øker risikoen.

Kaposis sarkom er en kreftform som utgår fra endotelceller i blod- eller lymfeårer. Hudforandring er den vanligste manifestasjonen, typisk med røde, lilla eller brune makler, papler eller noduli. I tillegg kan slimhinner og organer som lunge, gastrointestinaltraktus og lymfeknuter affiseres. Det finnes fire typer Kaposis sarkom forårsaket av HHV-8: Klassisk Kaposis sarkom, endemisk (afrikansk) Kaposis sarkom, epidemisk (AIDS-assosiert) Kaposis sarkom, iatrogen (transplantasjonsrelatert) Kaposis sarkom.

Primær effusjonslymfom er en sjelden, aggressiv variant av non-Hodgkin lymfom som oftest rammer pasienter med HIV, men som også forekommer hos andre immunsupprimerte og hos eldre.

HHV-8 assosiert multisentrisk Castlemans sykdom (MCD) er en lymfoproliferativ sykdom karakterisert av lymfadenopati med typisk histopatologisk mønster i flere lymfeknuteregioner og systemisk inflammasjon med generell lymfadenopati, hepatosplenomegali, cytopeni og organdysfunksjon.

Ved klinikk forenlig med HHV-8-assosiert sykdom, er det indikasjon for undersøkelse med PCR. Særlig vevsprøver fra eventuelle tumores er egnet for diagnostikk med HHV-8-PCR. Serologiske tester er ikke egnet. Påvisning og kvantitativ vurdering av HHV-8-viremi kan ha betydning, men nytten er ofte begrenset siden viremi også forekommer hos HHV-8-smittede personer uten sykdom.

I Norge er det bare St. Olavs hospital som tilbyr undersøkelse av kliniske prøver med HHV-8-PCR. Analysen ble utført på 50 prøver i 2021, 62 prøver i 2022 og 41 prøver i 2023. Den vanligste problemstillingen er mistanke om Kaposis sarkom.

Anbefalinger

- Undersøkelse av både vevsprøver og EDTA-blod med HHV-8-PCR er aktuelt ved mistanke om HHV-8-assosiert sykdom.

- Kvantitativt anslag kan være nyttig for å vurdere om påvisning av genmateriale fra HHV-8 representerer aktuell sykdom, men en klar grense for klinisk betydning er ikke etablert.

Litteraturliste:

Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration - PubMed (nih.gov) *Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. Antiviral Res. 2020 Apr;176:104720*
Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections - PubMed (nih.gov)
Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin Microbiol Rev. 2015 Apr;28(2):313-35
Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) - PubMed (nih.gov)
Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Lofthus G, Marino A, Shelley L, Yoo C, Carnahan J, Anderson L, Wang H. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). J Clin Virol. 2010 May;48(1):55-7
A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection - PubMed (nih.gov)
Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, Rhoads MP, Nguy L, Bornemann R, Morrow RA, Corey L. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. N Engl J Med. 2005 Feb 24;352(8):768-76
Clinical Significance of Human Herpesvirus 6 Positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel - PubMed (nih.gov)
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 Sep 14;67(7):1125-1128
Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis - PubMed (nih.gov)
Yao K, Honarmand S, Espinosa A, Akhyani N, Glaser C, Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in cerebrospinal fluid of patients with encephalitis. Ann Neurol. 2009 Mar;65(3):257-67
Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis - PubMed (nih.gov)
Isaacson E, Glaser CA, Forghani B, Amad Z, Wallace M, Armstrong RW, Exner MM, Schmid S. Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. Clin Infect Dis. 2005 Mar 15;40(6):890-3
Fatal Myocarditis Associated With HHV-6 Following Immunosuppression in Two Children - PubMed (nih.gov)
Stefanski HE, Thibert KA, Pritchett J, Prusty BK, Wagner JE, Lund TC. Fatal Myocarditis Associated With HHV-6 Following Immunosuppression in Two Children. Pediatrics. 2016 Jan;137(1):e20151352. doi: 10.1542/peds.2015-1352
Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation - PubMed (nih.gov)
Hentrich M, Oruzio D, Jäger G, Schlemmer M, Schleuning M, Schiel X, Hiddemann W, Kolb HJ. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2005 Jan;128(1):66-72

Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study - PubMed (nih.gov)
Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, Ueki T, Nagafuji K, Kako S, Uoshima N, Tsudo M, Itamura H, Fukuda T. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. Clin Infect Dis. 2013 Sep;57(5):671-81
Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers - PubMed (nih.gov)
Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, Flamand L, Gautheret-Dejean A, Hall CB, Kamble RT, Kuehl U, Lassner D, Lautenschlager I, Loomis KS, Luppi M, Lusso P, Medveczky PG, Montoya JG, Mori Y, Ogata M, Pritchett JC, Rogez S, Seto E, Ward KN, Yoshikawa T, Razonable RR. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. Rev Med Virol. 2012 May;22(3):144-55

Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults - PubMed (nih.gov)
Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N, Frenkel N. Human herpesvirus 7: antigenic properties and prevalence in children and adults. J Virol. 1991 Nov;65(11):6260-5
Update on human herpesvirus 7 pathogenesis and clinical aspects as a roadmap for future research | Journal of Virology (asm.org)
Verbeek R, Vandekerckhove L, Van Cleemput J. 2024. Update on human herpesvirus 7 pathogenesis and clinical aspects as a roadmap for future research. J Virol 98:e00437-24
Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum) - PubMed (nih.gov)
Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). J Pediatr. 1994 Jul;125(1):1-5
Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 infections in bone marrow transplant recipients - PubMed (nih.gov)
Chan PK, Peiris JS, Yuen KY, Liang RH, Lau YL, Chen FE, Lo SK, Cheung CY, Chan TK, Ng MH. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 infections in bone marrow transplant recipients. J Med Virol. 1997 Nov;53(3):295-305
Neuroinvasion by human herpesvirus type 7 in a case of exanthem subitum with severe neurologic manifestations - PubMed (nih.gov)
van den Berg JS, van Zeijl JH, Rotteveel JJ, Melchers WJ, Gabreëls FJ, Galama JM. Neuroinvasion by human herpesvirus type 7 in a case of exanthem subitum with severe neurologic manifestations. Neurology. 1999 Mar 23;52(5):1077-9

Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma - PubMed (nih.gov)
Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science. 1994 Dec 16;266(5192):1865-9
Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS) - PubMed (nih.gov)
Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Marshall V, Wang V, Whitby D, Pittaluga S, Jaffe ES, Millo C, Tosato G, Little RF, Steinberg SM, Sereti I, Yarchoan R. Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma

Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62(6):730-738
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): molecular biology and oncogenesis - PubMed (nih.gov)
Wen KW, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): molecular biology and oncogenesis. Cancer Lett. 2010 Mar 28;289(2):140-50
HHV-8, Transfusion, and Mortality | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic (oup.com)
Eva A. Operskalski, HHV-8, Transfusion, and Mortality, The Journal of Infectious Diseases*, Volume 206, Issue 10, 15 November 2012, Pages 1485–1487*

Adenovirusinfeksjoner hos immunsupprimerte

Hans-Johnny Schjelderup Nilsen, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital
Hans-Johnny.Schjelderup.Nilsen@stolav.no

Innledning

Adenovirus er dobbelttrådet DNA uten membran med en diameter på 70-100 nm. På overflaten av kapsidet stikker det ut 12 fibre fra hjørnene. Disse fibrene binder seg til mottakelige celler. Det er beskrevet over 100 forskjellige typer humant adenovirus (HAdV, Genus *Mastadenovirus*, Familie: *Adenoviridae*), og disse klassifiseres i syv species (A-G). Type 1-51 er klassifisert som serotyper, mens type 52 og høyere er rekombinanter typet med genteknologiske metoder. De fleste av de nye HAdV-typene tilhører HAdV-D (Tabell 1).

Species	*Type*
A	12, 18, 31, 61
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66, 68, 76-79, 106
C	1, 2, 5, 6, 57, 89, 104, 108, 114
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63, 64, 65, 67, 69-75, 80-88, 90-103, 105, 107, 109-113, 115, 116
E	4
F	40, 41
G	52

Tabell 1 Fordeling av kjente HAdV: HAdV sepcies (A-G) og typer (1-116) tilgjengelig via http://hadvwg.gmu.edu/.

HAdV er viktig årsak til infeksjon hos både immunfriske og immunsupprimerte. De fleste infeksjonene er selvbegrensede, men kan være livstruende dersom pasienten har gjennomgått stamcelletransplantasjon eller andre organtransplantasjoner.
HAdV sirkulerer globalt og kan forårsake infeksjoner i flere organ (Tabell 2). Infeksjonene er ofte selvbegrenset hos immunfriske. Enkelte typer kan har tendens til å gi utbrudd, spesielt HAdV-B7 og -E4. Spesielt HAdV species C er assosiert med alvorlig sykdom hos immunsupprimerte. Det er ingen assosiasjon med sesongvariasjon og infeksjon med HAdV.

Sykdomsbilde	*Type*					
	A	B	C	D	E	F
Øvre luftveisinfeksjon		Alle	Alle		4	
Nedre luftveisinfeksjon		3, 7, 14, 21	5		4	
Konjunktivitt		7	1, 2, 3	8, 19, 37	4	
Faryngokonjunktival feber		3, 7				
Gastroenteritt	12					40, 41
Hemoragisk cystitt		7, 11, 34, 35				
Hepatitt		3, 7	1, 2, 5			
Myokarditt		7, 21	2, 5			
Disseminert sykdom	31	11, 34, 35	1, 2, 5			40

Tabell 2 Klinisk sykdomsbilde assosiert med de ulike HAdV typer hos immunfriske og immunsupprimerte. Modifisert fra Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. Clin Microbiol Rev. 2008

Klinikk

Smittemåten er hovedsakelig direkte kontakt, nærdråpesmitte og smitte fekal-oralt.

HAdV hav vist seg å ha en bred vevstropisme og kan infisere flere ulike celletyper. Det er indikasjon for at denne diverse vevstropismen gjør at viruset kan ligge latent etter en primærinfeksjon. Ved alvorlig immunsuppresjon og hos stamcelletransplanterte kan infeksjon dermed også være forårsaket ved endogen reaktivering. Hos organtransplanterte kan infeksjon også skyldes reaktivering fra det aktuelle organet.

Hos immunsupprimerte, stamcelle- og organtransplanterte kan infeksjon med HAdV gi et forlenget sykdomsforløp og gjerne med et mer uttalt infeksjonsbilde. HAdV-C1, -C2, -C5, -A12, -A31, -B3, -B11, -B34 og B-35 er hyppigst rapportert fra denne pasientpopulasjonen. Blant stamcelletransplanterte er HAdV-C hyppigst forekommende i alle aldersgrupper. HAdV-A og -B er også vanlig hos barn. Det er noe mer begrenset data for organtransplanterte, men infeksjon med HAdV-B og -C kan være assosiert med organavstøtning. Graden av immunsuppresjon er avgjørende for alvorlighetsgraden. I enkelte tilfeller kan infeksjonen ha dødelig utfall.

Vanlig sykdomsbilde hos immunsupprimerte er pneumoni, hepatitt, hemoragisk cystitt, kolitt, pankreatitt og disseminert sykdom. Organmanifestasjonen vil variere noe avhengig av hvilken type som er årsaken til infeksjonen. Massiv virusreplikasjon i flere affiserte organer frigis til blod. HAdV replikasjon fører til lysering av celler og ved disseminert sykdom er organskaden direkte relatert til virusmengden man kan måle i blodet. Høy viremi kan føre til sirkulerende immunkompleks som igjen kan gi komplementaktivering, cytokinstorm og adenovirus-blodplate interaksjon.

Diagnostikk

Ved lokal sykdom kan infeksjonen diagnostiseres ved påvisning av HAdV fra det infiserte organet. Ved disseminert sykdom kan infeksjon diagnostiseres i blod. Det er viktig å være oppmerksom på at deteksjon av viruset ikke alltid er assosiert med sykdom på grunn av latent infeksjon.
Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital har referansefunksjon for Adenovirus.

Prøvemateriale

- Sekret fra nasofarynks, hals og øye
- Materiale fra nedre luftveier, f.eks. ekspektorat, bronkialskyllevæske, BAL
- Feces
- Urin
- Spinalvæske
- Beinmarg
- EDTA fullblod
- Vev

Kvalitativ påvisning

Direkte påvisning ved bruk av molekylærgenetiske metoder for amplifisering av DNA, f. eksempel PCR, er anbefalt metode. For å sikre god sensitivitet ved påvisning av HAdV, er det viktig å ha en test som dekker et bredt spekter av de ulike typene av HAdV. Bruk av konserverte regioner i HAdV-genomet kan sørge for en bred screening. Hexon-genet er et

veletablert target, men andre målgen som for eksempel området som koder for fiber kan også benyttes. Det er viktig å være oppmerksom på at mange kommersielle tester som er utviklet for feces diagnostikk kun detekterer HAdV F40 og -F41.

Kvantitativ analyse – monitorering av DNAemi

Monitorering av HAdV i blod (DNA-emi) er anbefalt hos pasienter som har gjennomgått stamcelletransplantasjon. For andre pasientgrupper er klinisk mistanke om infeksjon indikasjon for kvantitativ analyse.
Ved deteksjon av HAdV i blod, er det anbefalt å utføre en kvantitativ analyse. For praktiske formål vil en semikvanitativ analyse basert på cycle threshold (*Ct*)-verider være godt nok. Kvantitativ analyse kan være nyttig for å diagnostisere disseminert sykdom i tidlig stadium, men det foreligger ingen anbefaling om å bruke kvantitativ test som screeningmetode. Høy virusmengde i blodet er en forutsetning for disseminert sykdom. Referanselaboratoriet har mulighet for kvantitativ analyse.
Dersom behandling er aktuelt, bør pasienten følges med ukentlig monitorering av kvantitativ analyse i fullblod. Det er ikke etablert noen absolutt grense for indikasjon for behandling basert på kvatitativt resultat.

Typing av HAdV

Typing av HAdV er viktig med tanke på epidemiologisk overvåkning. Typing kan utføres av referanselaboratoriet. Analysen utføres én gang per måned. Ved behov for kortere svartid må laboratoriet kontaktes. Typing av HAdV skal utføres med molekylærgenetiske metoder.
Kriterier for typing av HAdV (gjelder også immunfriske):

- *Ct*-verdi bør være mindre enn 30, men ved spesielle problemstillinger kan prøver med *Ct*-verdier større enn 30 også vurderes.
    - Prøver fra innlagte pasienter med alvorlig adenovirusinfeksjon
        - Barn og unge voksne med nedre luftveisinfeksjoner
        - Immunsupprimerte
    - Alvorlige øyeinfeksjoner
    - Mistanke om utbrudd
    - Feces er i utgangspunktet ikke ønsket materiale.

Infeksjonsimmunologi

Indirekte påvisning av antistoffer er ikke anbefalt på grunn av lav sensitivitet og spesifisitet, samt usikker antistoffproduksjon hos immunsupprimerte.

Behandling

Det er utviklet vaksiner mot HAdV-B7 og -E4. Vaksinene er ikke tilgjengelig i Norge.

Endring i immunsuppressiv behandling er den viktigste faktoren for å begrense infeksjon.

Medikamentell profylakse er ikke anbefalt.

Medikamentell behandling vil være aktuelt hos stamcelletransplanterte ved påvisning av HAdV DNA i blod. Ingen spesifikk antiviral terapi ved akutte infeksjoner med HAdV hos immunsupprimerte uten risikofaktorer er anbefalt.

Av medikamentell antiviral behandling, har ganciclovir, ribavirin og cidofovir vist å være effektiv *in vitro*, men *in vivo* effekt er mer usikker. Cidofovir er det medikamentet som benyttes dersom antiviral behandling er aktuelt.

Antiviral resistenstesting

Testing tilbys ikke i Norge og anbefales ikke. *In vitro* resistens samsvarer ikke med klinisk utfall av en infeksjon med HAdV.

Diskusjonspunkt/anbefalinger

- Det bør være lav terskel for diagnostikk med tanke på HAdV ved mistanke om infeksjon hos immunsupprimerte pasienter
- På grunn av den genetiske ulikheten mellom de ulike HAdV-typene (A-G) kan det være utfordrende å standardisere de kvantitative resultatene. Det må komme tydelig frem i svarrapport om det er utført med kvantitativ eller semikvantitativ analyse.
- Prøver fra immunsupprimerte med alvorlig sykdom med påvist HAdV bør sendes referanselaboratoriet for typing for bedre epidemiologisk overvåkning

Referanseliste

1) Benkő M, Aoki K, Arnberg N, Davison AJ, Echavarría M, Hess M, Jones MS, Kaján GL, Kajon AE, Mittal SK, Podgorski II, San Martín C, Wadell G, Watanabe H, Harrach B, Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Adenoviridae* 2022. J Gen Virol. 2022 Mar;103(3):001721.
2) Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. 2014 Jul;27(3):441-62.
3) Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. Clin Microbiol Rev. 2008 Oct;21(4):704-15.
4) Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, Ljungman P; Fourth European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). Transpl Infect Dis. 2012 Dec;14(6):555-63. doi: 10.1111/tid.12022.
5) Heim A. Advances in the management of disseminated adenovirus disease in stem cell transplant recipients: impact of adenovirus load (DNAemia) testing. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 Nov;9(11):943-5.
6) Starr K, Greninger AL, Makhsous N, Jerome KR, Cook L. Comparison of Three Adenovirus Quantitative PCR Assays with ATCC Reference Strains and Clinical Samples. J Clin Microbiol. 2019 Oct 23;57(11):e00735-19.

Mikrobiologisk diagnostikk av polyomavirus

Garth D Tylden. Universitetssykehuset Nord Norge/Folkehelseinstituttet garth.tylden@unn.no / garthdaryl.tylden@fhi.no

Bakgrunn:

Det er ca. 14 humane polyomavirus (PyV), avhengig av hvordan man regner. Subklinisk primærinfeksjon med påfølgende livslang persistens er typisk for gruppen. De ulike PyV-artene har oftest høy seroprevalens men gir sjelden sykdom. De hittil viktigste PyV i klinisk sammenheng er BKPyV, JCPyV (begge oppkalt etter initialene til pasientene de først ble isolert fra), Merkel cell (MC)PyV, og Trichodysplasia spinulosa (TS)PyV. Immunsupprimering øker risikoen for PyV-relatert sykdom betraktelig og når sykdom oppstår, er det ingen PyV-spesifikk antiviral behandling tilgjengelig.

Hoveddel:

BKPyV forårsaker Polyomavirus assosiert nefropati (PyVAN, eller BKPyV-nefropati) hos nyretransplanterte og hemoragisk cystitt (PyVHC) hos stamcelletransplanterte. Virusmengden overvåkes rutinemessig i plasma hos nyretransplanterte og analyseres ellers i urin og eventuelt plasma hos stamcelletransplanterte med hemoragisk cystitt.

De siste (2024) internasjonale retningslinjer for oppfølging av BKPyV etter nyretransplantasjon anbefaler månedlig screening i plasma de første 9 måneder og deretter hver tredje måned frem til to år posttransplantasjon (tre år for barn). For pasienter med persisterende BKPyV-DNAemi >1000 kopier/ml, enkeltmålinger >10 000 kopier/ml, eller biopsi-bekreftet PyVAN, bør immunsupprimerende behandling reduseres. Ved bevart nyrefunksjon er nyrebiopsi ikke nødvendig med mindre det er høy immunologisk risiko. Pasienter med påvist BKPyV-DNAemi skal testes 1-2 ganger pr. måned (1). Norske retningslinjer for voksne transplantasjonspasienter (2023) https://www.nephro.no/veileder/protokoll2023/2023_Nyretx_protokoll_med_vedlegg.pdf ligger tett på de internasjonale retningslinjene, men retningslinjene for barn (2021) er mangelfulle og bør oppdateres https://www.nephro.no/veileder/protokoll2021/2021Barnenyretxprotokoll.pdf.

Antistoffanalyser brukes ikke til screening før transplantasjon eller ved diagnostikk av BKPyV-relatert sykdom.

JCPyV forårsaker hjernesykdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og ble diskutert under strategimøtet i 2019, Mikrobiologisk diagnostikk ved virale CNS-infeksjoner. Kort oppsummert fra strategimøtet, stilles diagnosen vha. PCR i CSF. Indikasjonen for analysen er progredierende nevrologiske utfall, vanligvis over flere måneder, og funn av (spredte) subkortikale høysignalforandringer på T2-vektet- og FLAIR-MR, med eller uten kontrastoppladning. Det er ofte svært lave mengder JCPyV DNA i CSF. Derfor anbefales oppkonsentrering (x20, for eksempel 1000 ul inngangsvolum og 50 ul eluat) ved ekstraksjon. Negativ PCR utelukker ikke diagnosen. Hjernebiopsi bør vurderes ved kliniske og røntgenologiske funn forenlig med PML og negativ PCR i CSF. Tross negativ PCR i CSF kan virusmengden i hjernevev være veldig høy. Patologisk avdeling i Oslo og Tromsø har etablert metode for immunhistokjemi. Påvisning av intratekal anti-JCPyV antistoffproduksjon er et alternativ til påvisning av JCPyV DNA i CSF, men denne analysen er ikke tilgjengelig i Norge.

Nytt siden strategimøtet i 2019 er bortfall av PML-risikostratifiseringstilbudet for pasienter som behandles med biotilsvarende legemiddler til Tysabri (natalizumab). Det er godt etablert at økende anti-JCPyV antistoffnivå i serum eller plasma hos multippelsklerose-pasienter behandlet med natalizumab predikerer utvikling av PML (2). Inntil nylig har legemiddelprodusenten, Biogen stått for risikostratifisering av natalizumab-brukere vha. den kvantitative antistofftesten «StratifyJCV», utført av Unilabs. Antistofftester for JCPyV er ellers ikke etablert i Norge. Da Biogen tapte anbudet om MS-behandling til Sandoz med det biotilsvarende preparatet Tyruko, falt tilbudet om risikostratifisering bort. Sandoz forsøkte å erstatte tilbudet, men deres test («Immunowell») oppfattes som lite spesifikk. Videre tilbud er fortsatt uavklart.

Merkel cell-PyV forårsaker 20-80% (geografisk variasjon) av Merkel cell carcinoma (MCC) tilfeller. Resterende 80-20% drives av eksponering for UV-stråling. Virus-relatert kreftutvikling initieres ved integrering av de tidlig-uttrykte regulatoriske genene i vertscellens DNA på lignende vis som for papillomavirus. Kreftformen er sjelden (0,55/100 000 i Norge) men det er observert økende insidens av MCC i Norge (3). Europeiske guidelines anbefaler bestemmelse av virus-status som ledd i histopatologisk utredning (4). Dette gjøres vha. immunhistokjemisk farging av tumorvevet. Det kan ev. suppleres med PCR, men virusets allestedsnærværende natur vanskeliggjør tolkning. Prognostisk betydning av MCPyV positiv tumorstatus er uklart, men mutasjonsprofilen ved MCPyV-relatert MCC er gunstigere enn ved UV-drevet MCC. Det er ikke etablert diagnostikk ved mikrobiologiske laboratorier i Norge.

Trichodysplasia spinulosa-PyV har i likhet med MCPyV fått navn etter sykdommen det forårsaker. Seroprevalensen av TSPyV ligger på 65-80%. Tross den høye seroprevalensen, oppstår sykdom meget sjeldent, og da nesten utelukkende hos sterkt immunsupprimerte individer. Viruset forårsaker proliferasjon av keratinocytter i hårfollikler som resulterer i pigg-lignende utvekster fra folliklene og hårtap. En gjennomgang av literaturen i 2020 identifiserte 60 rapporterte tilfeller siden sykdommens oppdagelse i 1995 (5). Risikofaktorer er organtransplantasjon, malignitet og immunsupprimerende behandling. Diagnosen stilles vha. det kliniske bildet, histopatologi og kvantitativ TSPyV-PCR > 10^6 kopier/celle. Det er ingen TSPyV-diagnostikk etablert i Norge.

Diskusjonspunkter/anbefalinger:

- BKPyV
  - Neppe behov for etablering av kvantitativ BKPyV PCR regionalt.
  - Kommentarer oppdateres i tråd med ny retningslinje.
- JCPyV
  - Neppe behov for etablering av JCPyV PCR i CSF regionalt
  - Foreløpig ikke behov for å etablere påvisning av intratekal antistoffproduksjon.
  - Skal vi etablere en metode for PML-risikostratifisering av pasienter som behandles med natalizumab eller biotilsvarende midler? Eventuelt sende?
- MCPyV og TSPyV
  - Foreløpig ikke behov for å etablere diagnostikk for MCPyV og TSPyV i mikrobiologiske laboratorier i Norge.

Kommentar forslag basert på UNN sin kvantitative PCR ved utredning av mistenkt BK polyomavirus assosiert nefropati og hemoragisk cystitt.

Tilstand	Urin kopitall	Plasma kopitall	Diagnose	Kortkode
Nefropati		negativ		BKV1
		Pos. <1000	Mulig BKPyVAN	BKV2
		>1000 1.gang	Mulig BKPyVAN	BKV3
		>1000 >2 uker	Sannsynlig BKPyVAN	BKV4
		>10 000	Presumptiv BKPyVAN	BKV5
Hemoragisk cystitt	$<10^7$	Negativ		BKV6
	$>10^7$	($>10^3$-10^4)	BKPyVHC	BKV7

Kommentarer:
BKV01 *Kan følge vanlig monitoreringsplan.*
BKV02 *Mulig BKPyVAN. Ny BKV PCR i plasma <1 mnd anbefales.*
BKV03 *Mulig BKPyVAN. Ny BKV PCR i plasma om 2-3 uker anbefales.*
BKV04 *Sannsynlig BKPyVAN. Vurder reduksjon av immunsuppressiva og biopsi.*
BKV05 *Presumptiv BKPyVAN. Ny BKV PCR i plasma om 2 uker anbefales. Reduksjon av immunsuppressiva anbefales ved dette nivået. Vurder også nyrebiopsi.*
BKV06 *Ny prøve vurderes dersom symptomer vedvarer.*
BKV07 *Dersom pasienten har hematuri og cystittsymptomer, kan diagnosen hemoragisk cystitt stilles.*

Diagnostikk av Cytomegalovirus hos immunsupprimerte

Grete A.B. Kro
Mikrobiologisk avdeling Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet.
gbirke@ous-hf.no

Bakgrunn

I Norge har omkring 50% av voksne gjennomgått infeksjon med Cytomegalovirus (CMV)(1). Infeksjon med CMV gir vanligvis lite symptomer hos immunfriske, men kan gi alvorlig sykdom og død hos immunsupprimerte. For eksempel var mortaliteten av CMV pneumoni hos stamcelletransplanterte ca 70% før behandling ble tilgjengelig (2). Både primærinfeksjon og reaktivering/reinfeksjon kan gi sykdom hos immunsupprimerte, men generelt gir primærinfeksjon mer alvorlig sykdom. CMV organsykdom er vanligst i lunge, gastrointestinaltractus, retina og sentralnervesystemet. Leukopeni, trombocytopeni og generelle symptomer som feber, sykdomsfølelse og redusert allmenntilstand er også vanlige manifestasjoner (2-4).

Det er hos pasienter med betydelig nedsatt immunforsvar at vi ser de alvorlige CMV-infeksjonene. De største pasientgruppene er organtransplanterte og beinmargstransplanterte. Andre er pasienter med HIV og lave CD4-tall og pasienter med alvorlig medfødt immunsvikt.

CMV immunstatus undersøkes før transplantasjon både hos donor og resipient. For resipienter av solide organer er det høyest risiko for CMV-infeksjon der resipienten er CMV negativ og mottar et organ fra en CMV positiv donor. Denne gruppen får etter dagens retningslinjer forebyggende behandling med valganciklovir. For beinmargstransplanterte er risiko for CMV-infeksjon høyest der resipienten er seropositiv, og øker enda mer om donor er seronegativ (2). CMV seropositive får profylakse med Letermovir, et relativt nytt medikament som ikke har beinmargshemmende effekt.

Varigheten av den forebyggende behandlingen er ulik, men kan være fra 3-12 mnd. Det er økt risiko for CMV-infeksjon i tiden etter at profylaksen seponeres. De transplanterte overvåkes med CMV DNA analyser etter ulike protokoller for ulike organer, mange testes ukentlig den første tiden etter transplantasjonen. Etter utskrivelse tas prøver ved lokalsykehus, da ofte sjeldnere.

Diagnostikk av immunstatus

Riktig immunstatus er sentralt for at pasientene skal få korrekt oppfølging.

Immunstatus bestemmes med ordinær CMV IgG analyse.

Noen resipienter står lenge på venteliste og immunstatus bør da gjentas for å fange opp eventuell serokonversjon i ventetiden.

Dersom pasienten får blodprodukter, spesielt IVIG, kan det gi falskt positiv immunstatus. Se eget abstract om denne problemstillingen

Ved usikker immunstatus kan laboratoriet med fordel undersøke om det finnes tidligere prøver, også eventuelt CMV-DNA analyser, ved eget og andre aktuelle laboratorier. Det bør

kommenteres fra laboratoriet om immunstatus er usikkert slik at kliniker oppfatter dette og kan behandle pasienten deretter.

Diagnostikk viremi

Plasma/serum eller fullblod kan brukes for undersøkelse av viremi (2, 4). Det er korrelasjon mellom mengden som påvises i de to prøvematerialene, og mengden er generelt høyere i fullblod (median x10 høyere) (5, 6) Ved analyse i fullblod er det vist at man raskere ser fall i virusmengde ved behandling (5, 6). I Norge er det kun St.Olavs som pr dags dato utfører CMV DNA analyse i fullblod. Klinikerne er ofte ikke klar over hvilket prøvemateriale analysen utføres i og at det er forskjell på resultatene.

Det er også betydelig forskjell i kvantiteringen mellom de ulike CMV DNA testene utført i samme prøvemateriale. Selv om analysene kalibreres opp mot WHO-standard og følges med SLP kan differansen være omkring 1 log10 (7), dvs samme prøve kan gi resultat 10 000 IU/ml og 100 000 IU/ml. Klinikere er ofte ikke klar over hvor store forskjeller det kan være mellom resultatene fra ulike laboratorier. Mange immunsupprimerte følges både ved lokalsykehus og regionssykehus/nasjonalt sykehus. En tilsynelatende plutselig økning eller fall i virusmengde i et behandlingsforløp kan skyldes at analysen er utført ved et annet laboratorium. Det kan gi feil behandling av pasienten.

Seronegative er spesielt utsatt for alvorlig infeksjon, og det kan være viktig for forløpet av infeksjonen at den oppdages tidlig slik at behandling kan igangsettes. Erfaringsmessig kan lave virusmengder hos tidligere seronegative overses av kliniker og tidlig primærinfeksjon fanges dermed ikke opp. Dette kan spesielt være problem når pasientene er overflyttet til lokalsykehus og har mindre hyppige kontroller. Ved OUS valideres alle prøver med påvist CMV DNA av lege, og der CMV DNA påvises for første gang sjekkes immunstatus. Hos seronegative pasienter med påvist CMV DNA blir det lagt på kommentar om primærinfeksjon og telefonkontakt med behandlende lege vurderes.

Etter oppstart av behandling vil man ikke kunne forvente å se effekt på CMV DNA mengde med en gang. Ikke sjelden ses det også økning av virusmengden, det kan delvis skyldes at det tar noen dager fra prøven tas til svar foreligger og behandling igangsettes. For nyretransplanterte er det vist at median tid før signifikant fall i virusmengde er 6 +/- 5 dager(8). Erfaringsmessig kan det ofte ta 2-3 uker etter påbegynt behandling før det ses fall i virusmengde, spesielt ved høye virusmengder.

Det er svært uvanlig at resistens utvikles innen de første 6 ukene med behandling, oftest tar det lengre tid. Ved referanselaboratoriet opererer vi med en grense på minst 2 ukers behandling før resistensanalyse er aktuelt. Resistensanalysen utføres etter avtale med lege på referanselaboratoriet. Oftest er det dårlig immunrespons hos pasienten som er årsaken til manglende behandlingseffekt. CMV spesifikk T-celleresponsen kan undersøkes med CMV IGRA (OUS Rikshospitalet har prøveglass og utfører analysen etter forbehandling lokalt).

Immunsupprimerte pasienter er risikogruppe for å utvikle CMV-resistens; langvarig behandling, redusert T-cellefunksjon, høye virusmengder og langvarig viremi er risikofaktorer. Ved resistensutvikling er det typisk at virusmengden først faller, men så stiger igjen under pågående behandling. Resistens er likevel sjelden (ca 5 pr år i Norge), og tilsynelatende stigning av virusmengde i behandlingsforløpet skyldes oftere variasjoner i kvantiteringen. En snarlig kontrollprøve vil ofte være nyttig for å se om det er en reell

økning i virusmengden. At pasienten på nytt får CMV viremi etter seponert behandling er ikke tegn på resistens, men på immunsuppresjon.

Diagnostikk ulike prøvematerialer

Spinalvæske

Små mengder virus i herpesvirusfamilien kan påvises i spinalvæske uten at det foreligger klinisk korrelat. CMV kan reaktiveres fra sin latens ved ulike inflammasjonstilstander, spesielt hvis det samtidig foreligger immunsuppresjon. Hos pasienter med encefalittsymptomer må påvisning av CMV i spinalvæske som hovedregel tillegges betydning, men det må alltid letes etter annen mulig årsak til encefalitt.

Se utfyllende informasjon om diagnostikk av CMV i spinalvæske i Strategirapport fra 2019(9)

Tarmbiopsier

Ved mistanke om CMV-kolitt er det histopatologisk undersøkelse i biopsi som er den primære laboratorieundersøkelsen, men CMV DNA analyse i biopsi kan være et nyttig supplement. DNA analyse er mer sensitiv enn den patologiske undersøkelsen og CMV DNA kan påvises også der det ikke er klinisk korrelat. CMV kan være ujevnt fordelt i tarmen og et negativt resultat i en enkelt biopsi utelukker derfor ikke infeksjon. Det er ikke etablert standard metode for kvantitering av CMV DNA i biopsi eller konsensus for hva som er høyt og lavt(2, 4).

Noen ganger kan det påvises CMV DNA i tarmbiopsier uten at det påvises i plasma, men det vanligste er at det påvises CMV DNA i plasma ved en CMV-kolitt.

Feces

Feces brukes ikke i diagnostikk av CMV-kolitt. Dersom det mottas fecesprøve kan laboratoriet informere om at analyse utføres i tarmbiopsier

Bronkialskyllevæske (BAL)

Ved mistanke om CMV pneumoni kan CMV DNA analyse utføres i BAL. Dersom CMV DNA ikke påvises er CMV pneumoni svært lite sannsynlig(2). Der CMV DNA påvises er resultatet imidlertid ikke alltid så enkelt å tolke. Personer som har gjennomgått CMV-infeksjon vil i perioder skille ut CMV i luftveissekter, spesielt ved annen inflammasjonstilstand. Det er derfor vanlig å påvise CMV DNA i BAL uten at det har klinisk betydning. Ved høye mengder CMV DNA er CMV pneumoni mer sannsynlig, men mengdeangivelse av CMV i BAL er vanskelig siden materialet kan være mer eller mindre tyntflytende og homogent (2, 4).

Hals- og neseprøver

Prøve tatt fra hals og nese er av liten diagnostisk betydning ved vurdering av CMV-infeksjon da CMV kan skilles ut i luftveissekreter både ved reaktivering og primærinfeksjon. CMV DNA analyse anbefales derfor ikke i disse prøvematerialene. Analyse av antistoffer i serum, CMV DNA i blod/plasma eller CMV DNA i BAL kan anbefales ut fra klinisk problemstilling.

Anbefalinger

- Prøver med påvist CMV DNA bør valideres av lege med kompetanse innen CMV diagnostikk. Dette for å sikre at primærinfeksjoner fanges opp tidlig, at forløpet av viremi vurderes i lys av analysevariasjon, at resistens fanges opp og at relevant ytterligere diagnostikk kan anbefales
- Laboratorier som utfører CMV-DNA kvantitativ analyse bør ha god kjennskap til egen analyse og hvordan denne kvantiterer relativt til WHO standard og SLP-resultater
- Laboratoriene bør ha en fast kommentar på kvantitativ CMV DNA analyse om at resultatet ikke kan direkte sammenlignes med resultat fra annet laboratorium og evt med presisering av hva som er prøvematerialet.
  Forslag til kommentar: Kvantitering er ofte ulik mellom laboratorier, også når analysen utføres i samme prøvemateriale

Referanser

1. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, Gibory M, Muller F, Magnus P, et al. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. Apmis. 2018;126(12):899-906.
2. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious diseases. 2019;19(8):e260-e72.
3. Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. Cancer Lett. 2014;342(1):1-8.
4. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018;102(6):900-31.
5. Lazzarotto T, Chiereghin A, Piralla A, Gibertoni D, Piccirilli G, Turello G, et al. Kinetics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in whole blood and plasma of kidney transplant recipients: Implications on management strategies. PLoS One. 2020;15(8):e0238062.
6. Lazzarotto T, Chiereghin A, Piralla A, Piccirilli G, Girello A, Campanini G, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus DNA Kinetics in Whole Blood and Plasma of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(8):1699-706.
7. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y, Pang XL, Fryer JF, Heath AB, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(5):583-9.
8. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2007;7(9):2106-13.

9. Tylden G CA, Lind A, Kanestrøm A. Strategimøte 2019 - Mikrobiologisk diagnostikk ved virale CNS-infeksjoner. Folkehelseinstituttet; 2021.

Diagnostikk av Epstein-Barr virus hos immunsupprimerte

Grete A.B. Kro
Mikrobiologisk avdeling Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet.
gbirke@ous-hf.no

Bakgrunn

Omkring 90% av voksne har gjennomgått infeksjon med Epstein-Barr virus (EBV) (1). Primærinfeksjon i tidlige barneår er ofte asymptomatisk eller oppdages ikke, mens infeksjon hos tenåringer og voksne ofte gir mononukleose. Hos de fleste immunfriske er sykdommen ukomplisert, men komplikasjoner kan oppstå fra nesten alle organsystemet. De vanligste er hepatitt, hematologiske komplikasjoner, nevrologiske komplikasjoner, miltruptur, øvre luftveisobstruksjon og hemophagocytic lymphohistocytosis (HLH). Også død kan forekomme(1). EBV er assosiert med utvikling av flere kreftformer; B-celle, T-celle og Hodgkins lymfom og nasopharyngealt carcinom(2).

EBV kan forårsake post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) hos transplanterte. PTLD kjennetegnes av ukontrollert neoplastisk proliferasjon av lymfoide celler. Allogent beinmargstarnsplanterte har spesielt høy risiko for PTLD, og selv med dagens oppfølging er forekomst ca 3% (3). Mortaliteten var tidligere ca 85%, men er fortsatt ca 30% tross moderne behandlingsregimer(4). For organtransplanterte er det pasienter som får primær EBV infeksjon etter transplantasjonen som er mest utsatt, det gjelder oftest barn siden de fleste voksne har gjennomgått infeksjon.

Det finnes ikke etablert antiviral behandling mot EBV(2, 3), men flere av medikamentene som er godkjent for behandling av andre herpesvirus er vist å hemme EBV-replikasjon (acyclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet og maribavir)(2). Ved infeksjon hos transplanterte er reduksjon av immunsuppresjon for å bedre immunresponsen et tiltak som benyttes. Nivået av EBV kan også reduseres ved at det gis Rituximab, et monoklonalt antistoff som binder til B-celler og medfører B-celledød (4).

Diagnostikk av immunstatus

Riktig immunstatus er sentralt for at pasientene skal få korrekt oppfølging.

Immunstatus bestemmes med EBV IgG antistoffanalyser.

Noen resipienter står lenge på venteliste og immunstatus bør da gjentas for å fange opp eventuell serokonversjon i ventetiden.

Ved usikker immunstatus kan laboratoriet med fordel undersøke om det finnes tidligere prøver, også eventuelt EBV-DNA analyser, ved eget og andre aktuelle laboratorier. Det bør kommenteres fra laboratoriet om immunstatus er usikkert slik at kliniker oppfatter dette og kan behandle pasienten deretter.

Dersom pasienten får blodprodukter, spesielt IVIG, kan det gi falskt positiv immunstatus. Se eget abstract om denne problemstillingen

Diagnostikk viremi

Plasma/serum eller fullblod kan brukes for undersøkelse av viremi og til oppfølging av transplanterte (4, 5). Det er imidlertid dårlig korrelasjon mellom mengden som påvises i de to prøvematerialene(6, 7) Mengden DNA som påvises er betydelig høyere (median x 100 høyere) i fullblod enn i plasma/serum, og EBV DNA i plasma påvises ofte ikke der det samtidig påvises lave til moderate mengder EBV DNA i fullblod(7). Pr i dag utføres EBV DNA analyse i fullblod ved OUS og St.Olavs, mens øvrige laboratorier utfører analysen i plasma. Klinikerne er ofte ikke klar over hvilket prøvemateriale analysen utføres i og at det kan være stor forskjell på resultatet. Mange immunsupprimerte følges både ved lokalsykehus og regionssykehus/nasjonalt sykehus. De lavere tallene fra plasmaanalyse kan oppfattes som ikke relevante av de som er vant med resultater fra fullblod. Det kan gi feil behandling av pasienten.

Det er også betydelig forskjell i kvantiteringen mellom de ulike EBV DNA testene utført i samme prøvemateriale. Selv om analysene kalibreres opp mot WHO-standard og følges med SLP kan differansen være omkring 1 log10, dvs samme prøve kan gi resultat 10 000 IU/ml og 100 000 IU/ml. Klinikere er ofte ikke klar over hvor store forskjeller det kan være mellom resultatene fra ulike laboratorier. En tilsynelatende plutselig økning eller fall i virusmengde i et behandlingsforløp kan skyldes at analysen er utført ved et annet laboratorium.

Seronegative er spesielt utsatt for alvorlig infeksjon, og det kan være viktig for forløpet av infeksjonen at den oppdages tidlig. Erfaringsmessig kan lave virusmengder hos tidligere seronegative overses av kliniker og tidlig primærinfeksjon fanges dermed ikke opp. Dette kan spesielt være et problem når pasientene er overflyttet til lokalsykehus og har mindre hyppige kontroller. Ved OUS valideres alle prøver med påvist EBV DNA av lege, og der EBV DNA påvises for første gang sjekkes immunstatus. Hos seronegative pasienter med påvist EBV DNA blir det lagt på kommentar om primærinfeksjon og telefonkontakt med behandlende lege vurderes.

Diagnostikk ulike prøvematerialer

Spinalvæske

Analyse av EBV-DNA anbefales i spinalvæske hos immunsupprimerte der det er mistanke om EBV som årsak til encefalitt/meningoencefalitt/meningitt(8).
Små mengder virus i herpesvirusfamilien kan påvises i spinalvæske uten at det foreligger klinisk korrelat. EBV kan reaktiveres fra sin latens ved ulike inflammasjonstilstander, og spesielt hvis det samtidig foreligger immunsuppresjon. Hos pasienter med encefalittsymptomer må påvisning av EBV i spinalvæske som hovedregel tillegges betydning, men det må alltid letes etter annen mulig årsak til encefalitt. Se for øvrig LENKE: Strategirapport om CNS diagnostikk for detaljer(8)

Biopsier

Undersøkelse av EBV DNA i biopsier kan utføres, men funn av EBV DNA er ofte ikke konklusivt. Hos seropositive vil EBV finnes i B-celler, og B-celler finnes i blod og i vev, spesielt der det er inflammasjon. EBV DNA kan derfor finnes i mange vev uten at det er klinisk korrelat.
Det er ikke etablert standard metode for kvantitering av EBV DNA i biopsi eller konsensus for hva som er høyt og lavt nivå.

Hals- og neseprøver

Prøve tatt fra hals og nese er av liten diagnostisk ved vurdering av EBV-infeksjon da EBV kan skilles ut i luftveissekreter både ved reaktivering og primærinfeksjon. EBV DNA analyse anbefales derfor ikke i disse prøvematerialene. Analyse av antistoffer i serum eller EBV DNA i blod/plasma kan anbefales ut fra klinisk problemstilling.

Anbefalinger

- Prøver med påvist EBV DNA bør valideres av lege med kompetanse innen EBV diagnostikk. Dette for å sikre at primærinfeksjoner fanges opp tidlig, at forløpet av viremi vurderes i lys av analysevariasjon og at relevant ytterligere diagnostikk kan anbefales
- Laboratorier som utfører EBV-DNA kvantitativ analyse bør ha god kjennskap til egen analyse og hvordan denne kvantiterer relativt til WHO standard og SPL-resultater
- Laboratoriene bør ha en fast kommentar på kvantitativ EBV DNA analyse som angir prøvematerialet og at resultatet ikke kan direkte sammenlignes med resultat fra annet laboratorium.
  Forslag til kommentarer: Analysen er utført i EDTA fullblod/plasma og kvantitering kan ikke sammenlignes med kvantitering i plasma/EDTA fullblod.
  Kvantitering er ofte ulik mellom laboratorier, også når analysen utføres i samme prøvemateriale.

Referanser

1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. The New England journal of medicine. 2010;362(21):1993-2000.
2. Pociupany M, Snoeck R, Dierickx D, Andrei G. Treatment of Epstein-Barr Virus infection in immunocompromised patients. Biochem Pharmacol. 2024;225:116270.
3. Styczynski J, Tridello G, Wendel L, Knelange N, Cesaro S, Gil L, et al. Prevalence, management, and new treatment modalities of EBV-DNA-emia and EBV-PTLD after allo-HCT: survey of Infectious Diseases Working Party EBMT. Bone Marrow Transplant. 2024;59(1):59-65.
4. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. Haematologica. 2016;101(7):803-11.
5. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P, et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2015;21(6):604.e1-9.
6. Lazzarotto T, Chiereghin A, Piralla A, Gibertoni D, Piccirilli G, Turello G, et al. Kinetics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in whole blood and plasma of kidney transplant recipients: Implications on management strategies. PLoS One. 2020;15(8):e0238062.
7. Lazzarotto T, Chiereghin A, Piralla A, Piccirilli G, Girello A, Campanini G, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus DNA Kinetics in Whole Blood and Plasma of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. Biology of blood and

marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(8):1699-706.
8. Tylden G CA, Lind A, Kanestrøm A. Strategimøte 2019 - Mikrobiologisk diagnostikk ved virale CNS-infeksjoner. Folkehelseinstituttet; 2021.

Virusreaktivering og kronisk virusutskillelse hos immunsupprimerte

Joakim Øverbø
Folkehelseinstituttet, avdeling for Virologi
joakim.overbo@fhi.no

Bakgrunn

Dette sammendraget belyser virusreaktivering og kronisk virusutskillelse hos immunsupprimerte pasienter, med fokus på virus som ikke dekkes i andre innlegg under strategimøtet.

Det er en kontinuerlig balanse mellom virusinfeksjoner og kroppens immunsystem, der primære, cellulære og humorale komponenter samarbeider for å forhindre infeksjoner. Disse delene påvirker hverandre og overlapper delvis i funksjon, slik at det ikke alltid er klare skiller mellom hvilken del som gjør hva. Generelt sett bidrar det humorale immunsystemet hovedsakelig til å forhindre nye infeksjoner, mens T-celler (særlig CD8+) er essensielle for å undertrykke og eliminere etablerte og latente infeksjoner (1).

Risikoen for reaktivering eller kronisk viremi bestemmes av pasientens totale immunstatus og hvilke virus pasienten eksponeres for. Immunstatus påvirkes av faktorer som genetikk, type immundempende behandling, andre sykdommer, kirurgi, ernæring, stressnivå og generelle helseforhold som diabetes eller nyresvikt (2). Immunstatus og virusets egenskaper vil også være avgjørende for infeksjonens alvorlighetsgrad. Et svekket immunforsvar kan gi få eller atypiske symptomer, forlenge infeksjonsforløpet og føre til mer alvorlig og utbredt sykdom. Virusinfeksjoner kan også påvirke immunsystemet negativt, øke risikoen for organavstøtning hos transplanterte, og øke sannsynligheten for andre opportunistiske infeksjoner. Virale infeksjoner er blant de vanligste komplikasjonene hos immunsupprimerte personer, med høy morbiditet og mortalitet (3).

Virusinfeksjoner hos immunsupprimerte kan skyldes smitte fra samfunnet, iatrogent fra donorer eller blodgivere, eller reaktivering av latente virus. Hos personer med kraftig redusert immunforsvar, som for eksempel transplanterte, er det reaktivering av pasientens egne latente virus som ser ut til å være den viktigste årsaken til virussykdom (4).

Med økt bruk av neste-generasjonssekvensering (NGS), spesielt metagenomisk (m)NGS, oppdages stadig flere virus i både befolkningen generelt og hos immunsupprimerte pasienter, samlet kalt viromet. Hvilken rolle disse nye virusene spiller i utvikling av sykdom og generell helse er fortsatt usikkert. Ikke alle akutte eller kroniske virusinfeksjoner gir sykdom, men forekommer i balanse med det øvrige mikrobiomet og immunforsvaret, der det komplekse samspillet kan virke både positivt og negativt på helsen (5). Det er klare forskjeller i viromet hos immunsupprimerte sammenlignet med immunfriske, men betydningen av disse forskjellene er fortsatt uklar (6).

Diagnostikk

Konvensjonelle analysemetoder som serologi og PCR er fortatt førstevalg ved virusdiagnostikk hos immunsupprimerte, men begge har klare begrensninger i denne populasjonen. Serologi har lavere sensitivitet og spesifisitet hos immunsupprimerte, med både fravær av IgM og IgG eller pågående infeksjon til tross for høye IgG verdier. Konvensjonell PCR vil fange opp de virusene metoden er designet for, mens mer sjeldne eller ukjent virale årsaker til sykdom kan overses. Ved å benytte NGS vil man kunne fange opp flere patologiske virus, men man kan også risikere å fange opp en rekke virus uten klinisk betydning. Ulike former for mNGS og mer spesifikke «targeted» (t)NGS kan benyttes for å utvide søket og vil øke sannsynligheten for å detektere et patologisk virus (7). Ved lavere virusmengder er sannsynligvis tNGS mer sensitivt, men vil fortsatt kunne fange opp de aller fleste relevante virus (8).

Diagnostiske muligheter hos immunsupprimerte:

- Analysepakken og prøvetakningssted bør utvides i takt med grad av immunsvekkelse
- Ta hensyn til reiseanamnese og tidligere sykdommer tilbake i tid, inkluder eventuell donor.
- Det kan være nødvendig å ta prøver fra atypiske steder.
- Vurder bruk av tNGS og/eller mNGS i uavklarte tilfeller, men resultatet må tolkes med forsiktighet.

Reaktivering/økning av etablerte infeksjoner

Herpesvirusfamilien (Herpesviridae) består av en stor gruppe DNA-virus som er utbredt hos mennesker og dyr. De mest kjente humane herpesvirusene inkluderer herpes simplex-virus type 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2), varicella zoster-virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV), humant herpesvirus 6 og 7 (HHV-6 og HHV-7), samt Kaposis sarkom-assosiert herpesvirus (HHV-8). Felles for disse virusene er deres evne til å etablere latente infeksjoner etter primærinfeksjon og reaktivere under visse forhold. Hos immunsupprimerte pasienter kan både primærinfeksjon og reaktivering av latente herpesvirus være betydelig klinisk utfordring, da nedsatt immunforsvar svekker kroppens evne til å hindre reaktivering og kontrollere virusreplikasjon. Dette kan føre til alvorlige og ofte atypiske sykdomsmanifestasjoner som påvirker flere organsystemer, der spesifikk diagnostikk og tidlig behandling kan være avgjørende for utfallet.

I tillegg til herpesvirus som nevnes ellers på strategimøtet er herpes simplex 1 og 2 (VSV), og varicella zoster virus (VZV) viktige årsaker til sykelighet og død hos immunsupprimerte. Disse virusene infiserer store deler av den norske befolkningen og etablerere latent infeksjon i sensoriske nerveganglier etter primærinfeksjon. VZV kan etablere latens i gangliene til hjernenervene, dorsalrot, enteriske og autonome nerver. HSV ligger vanligvis latent i trigeminusgangliet (HSV-1) eller sakrale ganglier (HSV-2). Klinisk gir reaktivering av VZV ofte et karakteristisk dermale utslett med nevralgiske smerter, mens HSV-reaktivering resulterer i lokale lesjoner i munn eller genitalia.

Både primærinfeksjon og reaktivering med HSV og VZV kan være livsfarlig for immunsupprimerte personer. Det kan føre til utbredte mukokutane lesjoner og involvere organer som sentralnervesystemet, lever og lunger. Hos disse pasientene kan de typiske

hudmanifestasjonene være fraværende eller atypiske, noe som kompliserer diagnosen. Tidlig antiviral behandling er avgjørende for å redusere alvorlighetsgraden av infeksjonene, og profylaktisk medikamentell behandling kan vurderes hos høyrisikogrupper. Vaksiner mot VZV primærinfeksjon og reaktivering er tilgjengelig og anbefales til immunsupprimerte, mens det for HSV er viktigst med antiviral terapi ved utbrudd (9;10).

Hepatitt B-viruset (HBV) er et annet eksempel på et virus som kan reaktivere. Dette kalles revers serokonversjon, og forekommer hos pasienter med tidligere gjennomgått HBV infeksjon, med HBsAg-positivitet og viremi, med eller uten ALAT/ASAT stigning. Dette kan skje lenge etter oppstart av immunsuppressiv behandling, og noen ganger også under annen kreftterapi med direkte virkende medikamenter eller immunterapi. Profylaktisk behandling anbefales for pasienter med høy risiko, mens nøye overvåkning av HBV-DNA og ALAT anbefales for andre (11).

Et annet eksempel er *herpes zoster virus*, der risikoen for reaktivering og alvorlig sykdom øker med svekket cellulært immunforsvar. Selv om mange immunsupprimerte vil utvikle det karakteristiske utslettet, kan det i noen tilfeller være atypisk eller fraværende. Både primærinfeksjon og reaktivering kan gi alvorlig sykdom der viruset infiserer organsystemer som sentralnervesystemet og lungene, og kan være dødelig. Vaksinasjon mot herpes zoster kan forebygge reaktivering, og antiviral terapi kan brukes både som profylakse og behandling; tidlig diagnostikk er derfor viktig (12).

Det finnes også virus som de fleste mennesker bærer på uten at det forårsaker noen åpenbar patologi, men som øker i mengde ved immunsuppresjon. Anellovirus er en slik virusfamilie, den forårsaker ikke sykdom, men nivåene av virusmengde korrelerer med graden av immunsuppresjon. Nivået ser ut til å være korrelert med risikoen for andre infeksjoner og organavstøtning, noe som gjør det til en mulig biomarkør. Pegivirus er et annet eksempel, den kan ha en positiv effekt hos HIV-pasienter (uten ART-behandling), og som muligens kan redusere komplikasjoner hos organtransplanterte. Humane bocavirus er hyppig detektert i luftveiene til asymptomatiske personer, men høye nivåer av enkelte virus som HBoV1 i er assosiert respiratorisk sykdom hos immunsupprimerte (13).

Kronisk virusutskillelse

Graden og type immunsuppresjon påvirker også risikoen for at akutte virusinfeksjoner ikke elimineres, men istedenfor fører til kroniske infeksjoner. Dette kan medføre alvorlig sykdom for pasient, økt smitterisiko fra pasient, og fenotypiske endringer i viruset. Kronisk virusinfeksjon defineres ofte som en infeksjon som varer lenger enn normalt, eller som uten tiltak kan fortsette på ubestemt tid. Bruken av sensitive deteksjonsmetoder som PCR kan gjøre det vanskelig å skille mellom vedvarende aktiv infeksjon eller en eliminert infeksjon med vedvarende virusrester (RNA/DNA).

Norovirus er blant de vanligste årsakene til diare hos immunsupprimerte, og 20 – 40% utvikler kronisk norovirusinfeksjon. Dette sees også hos pasienter med medfødte immunsviktsyndromer som «Vanlig variabel immunsvikt» (CVID). Kronisk norovirusinfeksjon kan gi opphav til ulike subvarianter i én og samme pasient, og kan være en kilde til fremtidige nye virusvarianter (14).

Andre vanlige årsaker til gastro-entereritter hos immunsupprimerte med potensiale for kronisk infeksjon og langvarige symptomer inkluderer rotavirus (også etter vaksinasjon), astrovirus (også meningitt/encefalitt), sapovirus og torovirus (høy feber, oppkast og blodig diare).

Parvovirus B 19 kan også gi kronisk infeksjon hos immunsupprimerte, der det vanligste tegnet er anemi med retikulocytopeni. Den kroniske infeksjonen i benmargen kan også medføre neutropeni, agranulocytose, pancytopeni, trombocytopeni og haemofagocytose. Det ses sjeldent immunmedierte symptomer som typisk utslett, men feber, myalgi og slapphet kan forekomme. I sjeldne tilfeller kan infeksjonen også medføre myokarditt, glomerulonefritt og vaskulitter i CNS (15).

Hepatitt E virus kan etablere kronisk infeksjon i leveren, særlig hos organtransplanterte, med rask utvikling av leverchirrose. Dette kan behandles med Ribavirin og/eller redusert immunsuppresjon hvis det oppdages og bør mistenkes ved patologisk forhøyede leverensymer (16).

Flere tropiske sykdommer som Dengue og West Nile kan også gi langvarige infeksjoner hos immunsupprimerte så reiseanamnesen bør strekke seg godt tilbake i tid.

Risikoen for kronisk infeksjon er avhengig av type og grad av immunsvekkelse, og type virus. Svært mange virus kan etablere kronisk infeksjon, infisere uvanlige organer og gi atypiske symptomer hos immunsupprimerte. Som et eksempel på dette kan vi se på SARS-Cov-2. Infeksjonen er normalt akutt og selvbegrensende, men hos immunsupprimerte kan infeksjonen vedvare flere måneder til år. Kronisk SARS-CoV-2-infeksjon er hyppigst beskrevet hos pasienter med B-cellemangel, men kan også forekomme hos andre immunsupprimerte som HIV-positive og organtransplanterte. Disse pasientene kan ha vedvarende og progredierende symptomer fra luftveiene, andre organer som tarm, eller systemiske. Andre kan være helt uten symptomer eller ha intermitterende perioder med symptomer avbrutt av asymptomatiske pauser.

I tillegg til infeksjon i øvre luftveier kan SARS-Cov-2 kan danne delvis uavhengige kroniske infeksjoner i ulike vev som lunger, nyre, hjerte, lymfeknuter og gastrointestinalt. Dette kan gi falske negative prøvesvar ved prøvetakning av kun luftveier, og gi atypiske og intermitterende symptomer og tegn. En kronisk infeksjon i lymfeknuter med intermitterende infeksjon av øvre luftveier kan mistolkes som reinfeksjoner.

Til slutt er vedvarende infeksjon i immunsupprimerte individer en mulig kilde til nye, divergerende virusvarianter som unngår eksisterende immunitet på individ- og befolkningsnivå. Dette har særlig blitt diskutert som en mulig forklaring på utviklingen av Omikron-varianten (17).

Følgende kan benyttes for å understøtte en kronisk virusinfeksjon:

- Isolering av replikasjonskompetent virus (dyrkning)
- Påvisning av samme virusstamme med tegn til isolert virusevolusjon (akkumulering av mutasjoner) over tid (NGS)
- Høye RNA/DNA nivåer over tid (PCR)
- Påvisning av subgenomisk RNA (forskning)
- Pågående symptomer

Konklusjon

Immunsupprimerte pasienter har økt risiko for reaktivering av latente virus og utvikling av kroniske virusinfeksjoner, noe som kan føre til alvorlige komplikasjoner og økt smitterisiko. Analysepakken av virus bør utvides i takt med grad av immunsvekkelse, men ikke alle infeksjoner har klinisk betydning. Virusinfeksjoner kan være utfordrende å oppdage, forebygge og behandle. Videre forskning, bedre diagnostiske verktøy og individualisert behandling er avgjørende for å møte de virale utfordringene hos den økende gruppen av immunsupprimerte pasienter.

Diskusjonspunkter:

- Bør NGS benyttes i høyere grad hos immunsupprimerte ved
    - Symptomer eller tegn av ukjent årsak?
    - Tilbakevendende infeksjon med samme agens?
- Bør tilbudet av NGS utvides?
- Hvordan kan vi bli bedre på å skille smitteførende fra ikke-smitteførende personer med påvist viralt RNA/DNA?

Referanseliste

1. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. Microbiol Spectr 2016;4(4). DOI: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016
2. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the "Net State of Immunosuppression". Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2021;73(7):e1302-e17. DOI: 10.1093/cid/ciaa1189
3. Timsit JF, Sonneville R, Kalil AC, Bassetti M, Ferrer R, Jaber S, et al. Diagnostic and therapeutic approach to infectious diseases in solid organ transplant recipients. Intensive Care Med 2019;45(5):573-91. DOI: 10.1007/s00134-019-05597-y
4. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoa P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med 2020;46(2):298-314. DOI: 10.1007/s00134-019-05906-5
5. Bhagchandani T, Nikita, Verma A, Tandon R. Exploring the Human Virome: Composition, Dynamics, and Implications for Health and Disease. Current Microbiology 2023;81(1):16. DOI: 10.1007/s00284-023-03537-0
6. Legoff J, Michonneau D, Socie G. The virome in hematology-Stem cell transplantation and beyond. Semin Hematol 2020;57(1):19-25. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2020.05.001
7. Liu J, Zhang Q, Dong Y-Q, Yin J, Qiu Y-Q. Diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing in diagnosing infectious diseases: a meta-analysis. Scientific Reports 2022;12(1):21032. DOI: 10.1038/s41598-022-25314-y
8. Wei M, Mao S, Li S, Gu K, Gu D, Bai S, et al. Comparing the diagnostic value of targeted with metagenomic next-generation sequencing in immunocompromised patients with lower respiratory tract infection. Annals of clinical microbiology and antimicrobials 2024;23(1):88. DOI: 10.1186/s12941-024-00749-5
9. Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, Nath A. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. Neurology 2012;79(21):2125-32. DOI: doi:10.1212/WNL.0b013e3182752ceb

10. Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR Morbidity and mortality weekly report 2022;71(3):80-4. DOI: 10.15585/mmwr.mm7103a2
11. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. Journal of Clinical Oncology 2020;38(31):3698-715. DOI: 10.1200/jco.20.01757
12. Calabrese C, Kirchner E, Fernandez J, Calabrese LH. Preventing herpes zoster in immunocompromised patients: Current concepts. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2024;91(7):437-45. DOI: 10.3949/ccjm.91a.24019
13. Zanella M-C, Cordey S, Kaiser L. Beyond Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus: a Review of Viruses Composing the Blood Virome of Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clinical microbiology reviews 2020;33(4):10.1128/cmr.00027-20. DOI: doi:10.1128/cmr.00027-20
14. Chaimongkol N, Dábilla N, Tohma K, Matsushima Y, Yardley AB, Levenson EA, et al. Norovirus evolves as one or more distinct clonal populations in immunocompromised hosts. mBio 2023;14(6):e02177-23. DOI: doi:10.1128/mbio.02177-23
15. Landry ML. Parvovirus B19. Microbiology Spectrum 2016;4(3):10.1128/microbiolspec.dmih2-0008-2015. DOI: doi:10.1128/microbiolspec.dmih2-0008-2015
16. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol 2018;68(6):1256-71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
17. Machkovech HM, Hahn AM, Garonzik Wang J, Grubaugh ND, Halfmann PJ, Johnson MC, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: significance and implications. The Lancet Infectious Diseases 2024;24(7):e453-e62. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00815-0

Langvarig virusutskillelse- smittevernaspekt

Dorthea Hagen Oma, smittevernoverlege Haukeland Universitetssjukehus, Helse Bergen HF.
dorthea.hagen.oma@helse-bergen.no

Dette innlegget vert først og fremst av praktisk karakter, der eg ønskjer å vise korleis smittevernpersonell tenkjer og arbeider. Det handlar om korleis smittevernpersonell nyttar akademisk kunnskap i utforminga av retningslinjer som skal vera til hjelp for klinisk personell i praktisk dagleg arbeid:

Smittevernfagleg risikovurdering

Praktisk bruk av litteraturkunnskap, erfaring og overordna omsyn .

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Hugsar dåke den der pandemien.....?

Foto: UNICEF/UNI332270/Bauman

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

EPA United States Environmental Protection Agency

Search EPA.gov

Environmental Topics | Laws & Regulations | Report a Violation | About EPA

Coronavirus

CONTACT US

- Coronavirus Home
- Disinfectants
- Indoor Air
- Drinking Water and Wastewater
- Frequent Questions

Cleaning and Disinfecting: Best Practices During the COVID-19 Pandemic

According to a new science brief from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the risk of catching COVID-19 by touching a contaminated surface is considered to be low. EPA's new factsheet has cleaning and disinfecting best practices and tips you can use during the COVID-19 pandemic.

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

VG | VG Live | VGTV | VG+ | Sport | TV-guide | Tips oss

Faktisk.no: Dette må du vite om PCR-testen

På NRK Debatten var Svein Østvik kritisk til testen som brukes for å påvise coronaviruset. Her forklarer vi hvordan testen fungerer.

Håkon Kvam Lyngstad

Onsdag 28. april 2021 kl. 12:04

Review Article | Published: 02 December 2022

SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics

Olha Puhach, Benjamin Meyer & Isabella Eckerle

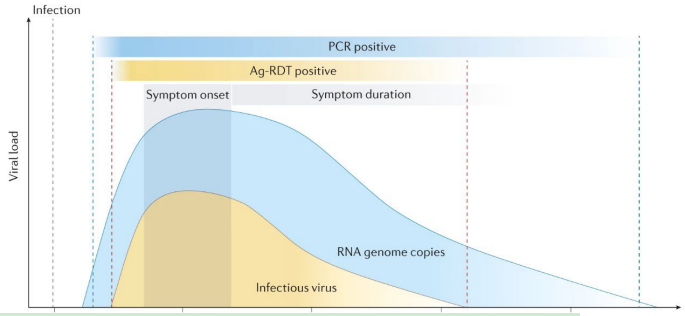
Nature Reviews Microbiology 21, 147–161 (2023) | Cite this article

95k Accesses | 178 Citations | 2594 Altmetric | Metrics

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Fig. 2: Kinetics of RNA viral loads and infectious virus for ancestral SARS-CoV-2 in patients with mild-to-moderate disease.

From: SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics



KORT KASUISTIKK

Rask eliminasjon av SARS-CoV-2 hos fullvaksinert pasient

COVID-19

ENGLISH

Svein Arne Nordbø, Linh Hoang, Sidsel Krokstad, Denis Kainov, Eli Oline Sagvik
Om forfatterne

Høy mengde av SARS-CoV-2-virus i luftveissekret påvist med PCR-teknikk er vanligvis en indikator på høy smittefare, men ikke alltid. Vi presenterer her en fullvaksinert pasient med rask eliminasjon av virusets alfavariant.

Publisert: 27. januar 2022
Utgave 3, 15. februar 2022

Tidsskr Nor Legeforen 2022
Vol. 142.
doi: 10.4045/tidsskr.21.0711

Mottatt 10.10.2021, første revisjon innsendt 19.11.2021, godkjent 11.1.2022.

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Svein Arne Nordbø
10.05.2023, 10:31

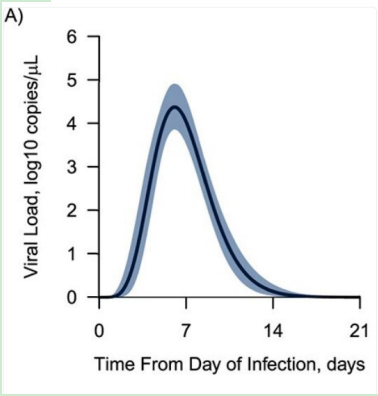
Virus dyrkning er den mest pålitelige markøren for smittsomheten. Vi har sett at fullvaksinerte pasienter med primærinfeksjon kan være lite smittsomme selv med en Ct-verdi på 13 fordi man får en rask sekundærreaksjon med høyt titer av nøytraliserende antistoffer. Det samme gjelder sannsynligvis også ved reinfeksjoner. Deteksjon av subgenomisk mRNA kan si noe om replikasjonsaktiviteten, men denne metoden har også sine begrensninger som vist i vår kasuistikk i Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0711.

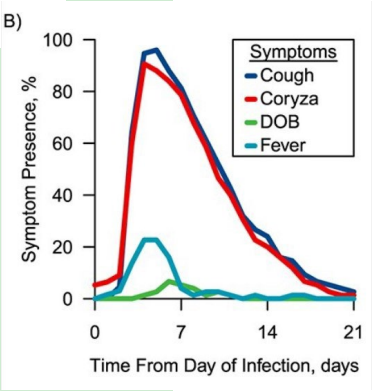
Am J Epidemiol. 2021 Jul 3;190(12):2536–2543. doi: 10.1093/aje/kwab181

Risk of Transmission and Viral Shedding From the Time of Infection for Respiratory Syncytial Virus in Households

Hirono Otomaru, Johanna Beulah T Sornillo, Taro Kamigaki, Samantha Louise P Bado, Michiko Okamoto, Mariko Saito-Obata, Marianette T Inobaya, Edelwisa Segubre-Mercado, Portia P Alday, Mayuko Saito, Veronica L Tallo, Beatriz P Quiambao, Hitoshi Oshitani, Alex R Cook

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus





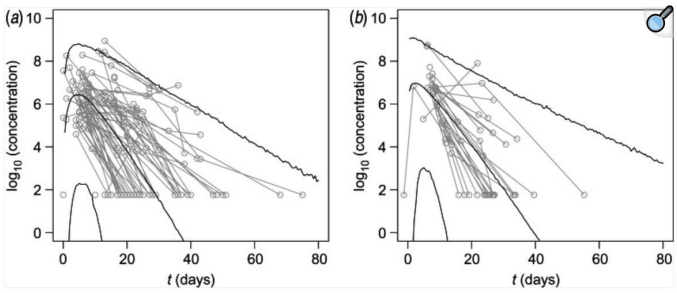
Epidemiol Infect. 2014 Oct 22;143(8):1710–1717. doi: 10.1017/S095026881400274X

Shedding of norovirus in symptomatic and asymptomatic infections

P F M TEUNIS [1,2,*], F H A SUKHRIE [3,4], H VENNEMA [3], J BOGERMAN [4,5], M F C BEERSMA [4], M P G KOOPMANS [4]

Author information · Article notes · Copyright and License information

PMCID: PMC9507237 PMID: 25336060



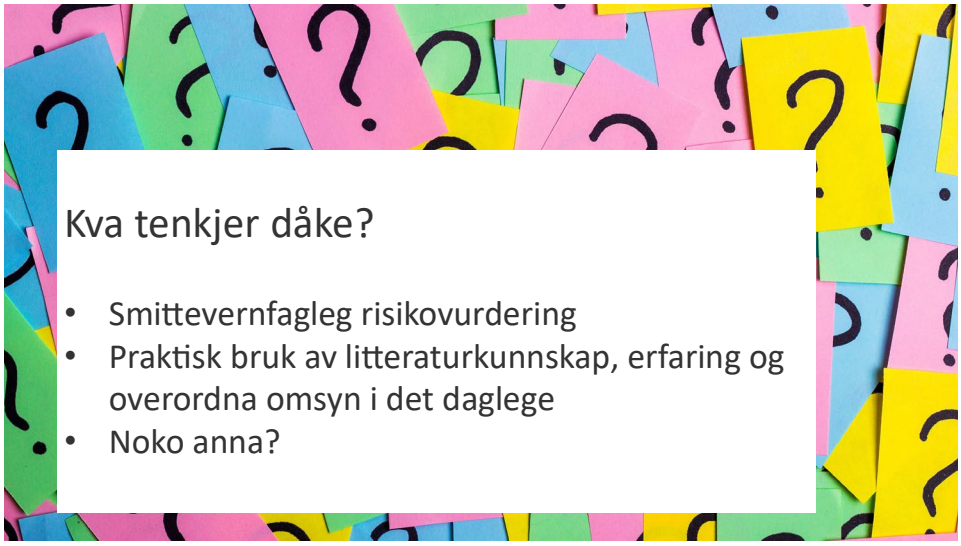
Time-course of virus shedding in (*a*) symptomatic and (*b*) asymptomatic subjectst

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

"One may be tempted to interpret the numbers of viruses shed as an indicator for the intensity of infection, with higher numbers corresponding to more infected cells in the intestinal mucosa. If that is true, the variation in numbers shed may not have great clinical significance because shedding appears equally intense in symptomatic and asymptomatic infections. Patients, either symptomatic or asymptomatic, seem to shed higher levels of norovirus than staff, for a longer period. However, the difference is small and insignificant against the large variability in responses."

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Foto: Colourbox



2 Deltakerliste

Navn	E-post adresse	Laboratorium	Rolle(r)
Anita Kanestrøm	anita.kanestrom@so-hf.no	Sykehuset Østfold Kalnes	Referansegruppe
Carina Thilesen	Carina.Thilesen@unilabs.com	Unilabs	Representant for laboratorium
Kirsten Irene Ege Bygdås	Kirsten.bygdas@fhi.no	FHI	Referansegruppe
Malin Holm Meyer-Myklestad	mhmm@fhi.no	Avd for virologi, FHI	Observatør
Sveinung Javnes	sveinungjavnes@gmail.com	St. Olavs hospital	Observatør
Regine Barlinn	regbar@ous-hf.no	OUS-Rikshospitalet	Programkomité
Paula Hillestad	p.v.hillestad@furst.no	Furst	Representant for laboratorium
Sissel Grønvold	sgronvold@furst.no	Fürst Medisinsk Laboratorium	Observatør
Tore Taksdal Stubhaug	torstu@siv.no	Sykehuset i Vestfold, Mikrobiologisk avdeling	Representant for laboratorium
Åshild Marvik	aamarv@siv.no	Sykehuset i Vestfold	Observatør
csaba peter huszthy	csaba.peter.huszthy@ahus.no	akershus universitetssykehus, mikrobiologi og smittevern	Observatør
Sandra Åsheim	sandra.asheim@nlsh.no	Nordlandssykehuset i Bodø	Representant for laboratorium
Erik Hansen Aslaksen	Erik.Hansen.Aslaksen@siv.no	Sykehuset i Vestfold	Observatør
Ingeborg Fiane	ingeborg.fiane@ahus.no	Mikrobiologi og smittevern, Akershus universitetssykehus	Representant for laboratorium
Heidi Syre	heidi.syre@sus.no	Stavanger Universitetssykehus	Representant for laboratorium
Hilde Fardal	hilde.fardal@sus.no	Stavanger Universitetssjukehus	Observatør
Ane Kristine Natvik	anenat@vestreviken.no	Bærum, Vestre Viken HF	Representant for laboratorium
Ida Sletteberg	ida.sletteberg@helse-mr.no	Avdeling for medisinsk mikrobiologi Molde	Observatør
Kristin Maria Bechensteen	Kristin.Maria.Bechensteen@stolav.no	St. Olavs Hospital	Observatør
Lise Mette Mosand	lise.mette.mosand@sykehuset-innlandet.no	Avd. for medisinsk mikrobiologi, Sykehuset Innlandet HF	Observatør
Fabian Åhrberg	fabian.ahrberg@helse-mr.no	HMR	Representant for laboratorium
Ghantous Milad Chedid	ghantous.milad.chedid@helse-fonna.no	Medisinsk Mikrobiologi, Haugesund	Observatør
Liv Jorunn Hafne	liv.jorunn.kleiveland.hafne@helse-fonna.no	Medisinsk Mikrobiologi lab. Haugesund sykehus	Representant for laboratorium
Guro Furset Jensen	guro.jensen@sshf.no	Sørlandet sykehus, Kristiansand	Representant for laboratorium

Andreas Emmert	andreas131266@outlook.com	Sykehuset i Østfold	Representant for laboratorium
Dagny Haug Dorenberg	ddorenbe@vestreviken.no	Avdeling for laboratoriemedisin, medisinsk mikrobiologi	Representant for laboratorium
Maria Gundersen	mariagundersen0112@gmail.com	Drammen	Observatør
Evelin Erzsebet Bukta	evebuk@sthf.no	Avdeling for laboratoriemedisin, STHF	Representant for laboratorium
Eivor Nordstrand Jacobsen	eivor.johanne.nordstrand.jacobsen@helse-mr.no	Helse Møre og Romsdal	Referansegruppe
Rikard Rykkvin	rikard.rykkvin@fhi.no	Folkehelseinstituttet	Referansegruppe
Johanne Marie Iversen	jiv003@nlsh.no	Nordlandssykehuset HF	Observatør
Hans-Johnny Schjelderup Nilsen	hans-johnny.schjelderup.nilsen@stolav.no	St. Olavs hospital	Programkomité
Marit Helen Ebbesen	marit.helen.ebbesen@helse-bergen.no	Haukeland Universitetssjukehus	Referansegruppe
Kristine Schiøtz	kschiotz@yahoo.no	Avd. for mikrobiologi, OUS, Ullevål	Representant for laboratorium
Arne Martin Slåtsve	asl001@nlsh.no	Nordlandssykehuset	Referansegruppe
Siri Tandberg Knoop	siri.tandberg.knoop@helse-bergen.no	Haukeland Universitetssjukehus	Representant for laboratorium
Mina Øydis Høie	oydmin@vestreviken.no	Bærum sykehus	Observatør

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Oktober 2025
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra www.fhi.no