

RAPPORT

2022

STRATEGIMØTE 2020

Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus

Program • Oppsummering • Abstrakter

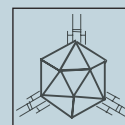
Redaktører:

Susanne G. Dudman, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Ingeborg S. Aaberge, Folkehelseinstituttet

Gro Njølstad, Haukeland universitetssjukehus

Eivor Nordstrand Jacobsen, Helse Møre og Romsdal HF



Referansegruppe for ekstern
kvalitetssikring i virologi og serologi

Strategimøte 29. oktober 2020

Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus

Program · Oppsummering · Abstrakter

Redaktører:

Susanne G. Dudman, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Ingeborg S. Aaberge, Folkehelseinstituttet

Gro Njølstad, Haukeland universitetssjukehus

Eivor Nordstrand Jacobsen, Helse Møre og Romsdal HF

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mai 2022

Tittel:

Strategimøte oktober 2020
Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus

Forfatter(e):

Susanne G. Dudman, Ingeborg S. Aaberge, Gro Njølstad, Eivor N. Jacobsen

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 designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Sømmer

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISBN elektronisk utgave:

ISBN: 978-82-8406-264-8

Sitering: Dudman S, Aaberge IS, Njølstad G. og Jacobsen EJM. Strategimøte 2020: Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus, Folkehelseinstituttet med flere. Rapport september 2021. Tilgjengelig på www.fhi.no

Programmet var satt sammen av en programkomite bestående av Susanne G. Dudman, Ingeborg S. Aaberge, Gro Njølstad og Eivor Nordstrand Jacobsen. Susanne G. Dudman var leder for komiteen. Møteledere var Ingeborg S. Aaberge (del I/II) og Susanne G. Dudman (del III). Programkomiteens medlemmer og møtelederne har samarbeidet ved utarbeidelsen av rapporten. Rapporten inneholder sammendrag og anbefalinger slik det kom frem på møtet, samt abstraktene og tabellene. Tabeller og noen av abstraktene er lett justert i henhold til fremført versjon og diskusjon på møtet.
Oslo, mai 2022

Innhold

Innhold	3
Innledning	5
Program	6
Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus	6
Forkortelser	6
OPPSUMMERING OG ANBEFALINGER	9
Immunitet etter infeksjon/vaksinasjon	9
Nyfødte/premature og immunrespons på vaksinerne	9
Vaksinasjon og immunitet ved immunsuppresjon	9
Introduksjon om vaksinasjonsprogram	10
Meslinger	10
Rubella	11
Kusma	12
Hepatitt B	13
Polio	13
Rotavirus	14
Humant papillomavirus	14
Varicella og herpes zoster	15
Influenza	16
SARS-CoV-2 agenspåvisning	16
SARS-CoV-2 immunitet og vaksinestatus	17
Skogflåttencefalitt eller tick-borne encephalitis	18
Hepatitt A	19
Rabies	20
ABSTRAKTER	21
Immunitet etter infeksjon/vaksinasjon	22
Nyfødte/premature og immunrespons på vaksinerne	24
Vaksinasjon og immunitet ved immunsuppresjon	29
Introduksjon om vaksinasjonsprogrammet	34
Meslinger	37
Rubella	44
Kusma	48
Hepatitt B	53
Polio	57
Rotavirus	60

HPV	64
Varicella og herpes zoster	68
Influenza	75
SARS-CoV-2 agenspåvisning	78
SARS-CoV-2 immunitet og vaksinestatus	83
TBE	90
Hepatitt A	95
Rabies	99
Deltakerliste	102

Innledning

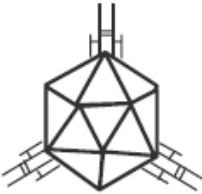
Grete Birkeland Kro, Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Leder av referansegruppen

I regi av «Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi» ble det den 29.10.2020 holdt strategimøte om «Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus». For første gang ble strategimøtet avholdt digitalt.

Årets strategimøte har omhandlet vaksinasjon mot virale infeksjoner. Programkomiteen har gjort et utvalg av de vanligste og på andre måter mest relevante agensene. I tillegg ble det holdt innlegg om immunrespons ved vaksinasjon, både generelt og for spesielle grupper som immunsupprimerte og nyfødte.

På grunn av sin spesielle relevans ble SARS-CoV-2 omtalt noe bredere, det ble gitt en oppdatering om både agenspåvisning, immunitet og vaksinestatus.

Program

	<p>Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om</p> <p style="text-align: center;">Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus</p>
---	--

Møtedato:

29.10.2020

Møtested:

Folkehelseinstituttet (møteledere og noen foredragsholdere tilstede) + digital plattform (alle deltakere)

Møteledere: Ingeborg S. Aaberge og Susanne G. Dudman

Tidspunkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
09.45 -10.00	15 min	Kaffe	
10.00 - 10.05	5 min	Velkommen Innledning ved leder for referansegruppen	Grete Birkeland Kro
		Del I: Generelt om immunitet og vaksinerespons	Møteleder Ingeborg Aaberge
10.05 -10.35	30 min	Immunitet etter infeksjon/vaksinasjon	Lisbeth Næss
10.35 -10.50	15 min	Nyfødte/premature og immunrespons på vaksinene	Sara Watle
10.50 -11.05	15 min	Vaksinasjon og immunitet ved immunsuppresjon	Grete Birkeland Kro og Magnhild Eide Macpherson
11.05-11.20	15 min	Kaffepause	
		Del II: Virus i barnevaksinasjonsprogrammet	Møteleder Ingeborg Aaberge
11.20 -11.25	5 min	Introduksjon om vaksinasjonsprogrammet	Ingeborg Aaberge
11.25 -11.35	10 min	Meslinger	Dagny H. Dorenberg
11.35 -11.45	10 min	Rubella	Susanne Dudman
11.45 -11.55	10 min	Kusma	Rikard Rykkvin
11.55 -12.05	10 min	Hepatitt B	Regine Barlinn
12.05 -12.15	10 min	Polio	Andreas Christensen
12.15 -12.25	10 min	Rotavirus	Susanne Dudman / Moustafa Gibory
12.25 -13.15	50 min	Lunsj	
13.15 -13.25	10 min	HPV	Patricia Campbell
13.25 -13.40	15 min	Oppsummering	Ingeborg Aaberge
		Del III: Andre vaksineforebyggbare virus	Møteleder Susanne Dudman
13.40 -13.50	10 min	Varicella og herpes zoster	Grete Birkeland Kro
13.50 -14.00	10 min	Influenza	Rebecca Cox
14.00 -14.10	10 min	SARS-CoV-2 agenspåvisning	Karoline Bragstad / Olav Hungnes
14.10 -14.20	10 min	SARS-CoV-2 immunitet og vaksinestatus	Susanne Dudman / Ingeborg Aaberge
14.20 -14.45	15 min	TBE	Åshild Marvik-Rødland
14.45 -14.55	10 min	Hepatitt A	Rikard Rykkvin/ Kathrine Stene-Johansen
14.55 -15.05	10 min	Rabies	Siri Feruglio
15.05 -15.20	15 min	Kaffepause	
15.20 -16.00	40 min	Oppsummering. Anbefalinger	Møteledere

Forkortelser

ACE2	angiotensinkonverterende enzym 2
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity
ADEM	akutt disseminerende encefalomyelitt
AGE	akutt gastroenteritt
AFP	akutte slappe pareser (acute flaccid paralysis)
anti-HBs	antistoff mot hepatitt B-overflateantigen (surface)
anti-HBc	antistoff mot hepatitt B-kjerneantigen (core)
APC	antigenpresenterende celler
CID	combined immunodeficiency
CGD	kronisk granulomatøs betennelse
CMV	cytomegalovirus
CTL	cytotoksiske T-celler
CVID	common variable immunodeficiency
DTP-vaksine	vaksine mot difteri, stivkrampe og kikhoste (Diphtheria-Tetanus-Pertussis)
EBV	Epstein-Barr-virus
ELISPOT	enzyme-linked immune absorbent spot
GPEI	Global Polio Eradication Initiative
HAV	hepatitt A-virus
HBeAg	hepatitt B extracorporel antigen
HBsAg/HBs-antigen	hepatitt B-overflateantigen (surface)
HBIG	hepatitt B immunglobulin
HBV	hepatitt B-virus
HCV	hepatitt C-virus
HA	hemagglutinin
HHV6	humant herpesvirus 6
Hib	Haemophilus influenzae type b
hiv	humant immunsviktivirus
HPV	humant papillomavirus
HRIG	humant rabiesimmunglobulin
HSV	herpes simplex-virus
HTLV	humant T-cellelymfotrop virus
IFN	interferon
IGRA	interferon gamma release assay
IIV	inaktivert influensavaksine
IPV	inaktivert poliovaksine
LAD	leukocytadhesjonsdefekt
LAIV	levende attenuert influensavaksine
MeV	morbillivirus
MMR-vaksine	vaksine mot meslinger, kusma og røde hunder (Measles-Mumps-Rubella)
OPV	oral poliovaksine
PAMP	pathogen associated molecular pattern
PKV13	13-valent konjugert pneumokokkvaksine
PPV23	23-valent pneumokokk polysakkaridvaksine
PRNT	plakkreduksjon-nøytralisasjonstest
PRR	pattern recognition receptor
RSV	respiratorisk syncytialt virus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SCID	severe combined immunodeficiency

SSPE	subakutt skleroserende panencefalitt
SYSVAK	Norges nasjonale vaksinasjonsregister
TBEV	skogflåttencefalittvirus (Tick-borne encephalitis virus)
VAPP	vaksineassosiert paralytisk poliomyelitt
VDPV	vaksinederivert poliovirus
VLP	viruslignende partikkel
VZV	varicella-zoster-virus
VZIG	varicella-zoster-immunglobulin

OPPSUMMERING OG ANBEFALINGER

Immunitet etter infeksjon/vaksinasjon

Det medfødte immunforsvaret reagerer raskt (minutter, timer), er mindre spesifikt og har begrenset hukommelse. Celler i immunsystemet har reseptorer som gjenkjenner visse overflatemønstre på mikrober. Interferoner (IFN) har en sentral rolle i forsvaret mot virus. Alle celler kan produsere IFN type I (α og β) og har reseptor for IFN på overflaten. IFN utløser en «virusalarm» i cellen og hemmer virusreplikasjon, gir cellen signal til å slå på virusforsvar og aktiverer NK-celler, T-celler og B-celler.

Det spesifikke, ervervete immunforsvaret reagerer langsommere (dager, uker), er svært spesifikt og har langvarig hukommelse. T-celler gjenkjenner virusantigen presentert av antigenpresenterende celler. Cytotoksiske T-celler (CTL, CD8-positive T-celler) kan drepe virusinfiserte celler direkte. CD4-positive T-celler stimulerer B-celler slik at de utvikles til antistoffproduserende plasmaceller. Antistoffer eliminerer virus på ulike måter: virusnøytralisasjon, økt fagocytose, aktivering av komplementsystemet og ved antistoffavhengig cellulært celledrap. IgG er viktigste immunoglobulin for bekjempelse av infeksjoner og grunnlaget for beskyttelse for de fleste vaksiner.

Nyfødte/premature og immunrespons på vaksiner

På verdensbasis er infeksjoner en av de hyppigste dødsårsakene i nyfødtp perioden. Smitte kan skje før, under og etter fødsel. Premature barn har høyere risiko for infeksjoner enn fullbårne (særlig alvorlig kikhoste, pneumokokksykdom og rotavirus sykdom). Den høyere risiko for infeksjoner hos nyfødte og premature skyldes et umodent og uerfarent immunsystem og et immunsystem med fokus på toleranse. Antistoffer fra mor gir kritisk beskyttelse av barnet de første månedene etter fødsel. Immunsystemet hos den nyfødte modnes raskt etter fødsel. Tarmfloraens sammensetning ser ut til å påvirke utviklingen av immunresponsen. Fullbårne og premature nyfødte responderer godt på vaksiner. Premature barn født før uke 32 har større risiko for alvorlig forløp av kikhoste, og det anbefales en ekstra dose kikhoste-holdig vaksine ved 6-8 ukers alder.

Hovedpunkter:

- Som en generell regel skal barn som er født for tidlig følge vanlig vaksinasjonsprogram med start til samme kronologiske alder som fullbårne barn.
- Serologiske undersøkelser hos nyfødte og premature må tolkes i lys av maternelle antistoffer og antistoffer ervervet etter vaksinasjon.

Vaksinasjon og immunitet ved immunsuppresjon

Primær immunsvikt kan være B- eller T-cellesvikt som ved agammaglobulinemi og severe combined immunodeficiency, mangler i komplementsystemet (C2- eller C3-mangel), medfødte nøytropenier og kronisk granulomatøs sykdom.

Sekundær immunsvikt kan bl.a. skyldes medikamenter, ulike sykdommer eller infeksjoner, splenektomi og underernæring.

Hos immunsupprimerte er det viktig at levende svekkede vaksiner må vurderes særskilt, og de er helt kontraindisert ved visse immunsvikttilstander. Det foreligger spesifikke anbefalinger om vaksiner for grupper med ulike former eller grad av immunsvikt.

Det anbefales i hovedtrekk at immunsupprimerte gis oppdatering av grunnvaksinering, influensavaksine og pneumokokkvaksine.

Måling av antistoffnivå etter vaksinasjon av immunsupprimerte kan være aktuelt for noen mikrober. Et tilstrekkelig nivå av antistoffer regnes som uttrykk for beskyttelse. Mange immunsupprimerte får tilførsel av blodprodukter inneholdende antistoffer, hvilket kan påvirke resultatet ved måling av antistoffnivå. Dersom det påvises lave antistoffnivå i etterkant av vaksinasjon, kan revaksinasjon være aktuelt. Ofte vil det være en viss beskyttelse grunnet T-cellerespons selv om antistoffer ikke kan påvises hos immunsupprimerte.

Hovedpunkter:

- Immunsupprimerte pasienter skal ikke ha levende, svekkede vaksiner.
- Ved primær immunsvikt er det ofte liten respons på vaksiner.
- Ved elektiv transplantasjon eller immunsuppresjon bør vaksiner gjøres i forkant.
- Hos immunsupprimerte kan det være behov for hyppigere oppfriskingsvaksiner.
- Måling av antistoffer etter vaksinasjon bør vanligvis utføres ca. 4 uker etter vaksinasjon.

Introduksjon om vaksinasjonsprogram

Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram (<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-10-02-1229>) definerer hva som inngår i vaksinasjonsprogrammene i Norge.

Forskriften definerer vaksinasjonsprogrammene: **Barnevaksinasjonsprogrammet** (jf §4) og **Influensavaksinasjonsprogrammet** som omfatter vaksinasjon mot sesonginfluensa og pandemisk influensa (jf. §5 første og andre ledd). I 2020 ble forskriften utvidet med **Vaksinasjon mot covid-19** (jf §4a).

FHI gir faglige retningslinjer for gjennomføring av program, herunder målgrupper, hyppighet og den tekniske sammensetning av vaksiner.

System for innføring av vaksiner i offentlig regi ble etablert i 2018. Dette bidrar til at prosessene for å innføre nye vaksiner i programmene er transparente, forutsigbare og kunnskapsbaserte. Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram (National Immunization Technical Advisory Group - NITAG) gir råd til FHI og er en del av dette systemet.

Meslinger

Vaksinasjon mot meslinger ble innført i 1969, og implementert i MMR-vaksinen i 1983. Levende svekket vaksine, med >95% effekt etter første dose, gir langvarig beskyttelse. Norge regnes som endemisk fri for meslinger, med kun enkelte sporadiske og

reiserelaterte tilfeller årlig. Rask diagnostikk og effektivt smittevern er essensielt for å holde Norge fritt for meslinger.

Indikasjon for testing er diagnostikk av akutt sykdom, nevrologiske komplikasjoner, f.eks encefalitt, og immunitetsmåling eller vaksinerespons. Diagnostikk baseres både på PCR-undersøkelse av halsprøve og annet relevant prøvemateriale (blod, spinalvæske, urin) og serologi. Egnede materiale til PCR bør tas så tidlig så mulig i sykdomsforløpet.

Genotyping brukes som ledd i smitte- og utbruddsoppklaring, og for å skille mellom vaksinstamme og villtypevirus.

Ved antistoffpåvisning hos ikke-immune er IgM den viktigste markøren for påvisning av meslinger, og er påvisbart hos 75-90% etter 3-4 dager fra debut av utslett. IgG-serokonversjon skjer 5-7 dager etter utslett. Ved negativ IgG i akuttprøve, anbefales ny prøve etter 2-3 uker.

Hos tidligere vaksinerte er det ved infeksjon ofte manglende eller lav IgM-respons, og rask boosting av pre-eksisterende (høyavide) IgG-antistoffer. Ny prøve tas etter 5-10 dager for vurdering av titerstigning.

Vaksinasjon gir positiv IgM etter 8-14 dager, IgG etter 2-3 uker. Noe beskyttelse oppnås allerede etter 72 timer.

Noen ganger kan det være aktuelt med aviditetstesting av IgG, spesielt ved spørsmål om vaksinesvikt. FHI kan da videresende prøven til Robert Koch-instituttet i Tyskland, som har regional WHO-referansefunksjon for diagnostikk av meslingvirus.

Hovedpunkter:

- Vurder meslinger ved utslett og feber etter reise, spesielt hos uvaksinerte personer.
- Både penselprøve fra øvre luftveier (halssekret, neseprøve, spytt) til PCR og serumprøve til antistoffundersøkelse bør tas så tidlig som mulig etter symptomdebut.
- Vær obs på falskt positive IgM-resultat ved andre feber- og utslettsykdommer.
- Tidligere vaksinerte personer mangler ofte IgM-antistoffrespons, og påvisning av virus ved PCR tidlig i sykdomsfasen er derfor viktig, evt vurdering av IgG-serokonversjon/titerstigning.
- Prøver fra mistenkte tilfeller som er IgM- og/eller PCR positive bør sendes til referanselaboratoriet ved FHI.

Rubella

Vaksinasjon mot rubella ble innført i det norske barnevaksinasjonsprogrammet i 1983 i form av MMR-vaksinen, og sannsynligvis gir komponenten livslang immunitet. Høy vaksinasjonsdekning har resultert i at WHO erklærte at rubella var eliminert i Norge i 2012.

Diagnostikk av rubella baseres både på PCR-undersøkelse av halsprøve og annet relevant prøvemateriale og serologi. Det sees hyppig serologiske kryssreaksjoner med blant annet parvovirus B19. Alle tilfeller med febrilt utslett skal også undersøkes for meslinger. Prøver

fra mistenkte tilfeller som er IgM- og/eller PCR-positive bør sendes til referanselaboratoriet ved FHI.

Rutinemessig antistofftesting av gravide kvinner ble igangsatt på midten av 1980-tallet, men en faglig gjennomgang ved FHI i 2016 konkluderte at generell screening ikke lenger var nødvendig. Konklusjonen var at kvinner som kan dokumentere to doser vaksine eller tidligere har fått påvist beskyttende nivå på ≥ 10 IU/ml ikke har behov for antistofftesting.

For kvinner som har dokumentasjon på at de har fått kun én dose rubellaholdig vaksine anbefales én dose MMR-vaksine uten testing etter svangerskapet. Vaksinestatus sjekkes og ved manglende dokumentasjon gjøres testing i forbindelse med annen infeksjonstesting.

Hovedpunkter:

- Vær obs på falskt positive IgM-resultat ved andre feber- og utslettsykdommer.
- Prøver fra mistenkte tilfeller som er IgM- og / eller PCR-positive bør videresendes til FHI.
- Kvinner som ikke er vaksinert eller har usikker vaksinasjonsstatus bør få målt rubella-antistoff.
- Testing er spesielt aktuell for kvinner oppvokst utenfor Europa som kan mangle immunitet i over 10% av tilfellene.
- Manglende rubellaimmunitet kan være en indikasjon på at vedkommende ikke har fått andre vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet heller, og en full sjekk av vaksinebehov er indisert. Dette er det relevant å informere om i en kommentar på rubella IgG-negative resultater hos gravide.

Kusma

Vaksine mot kusma ble inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet i 1983 som del av MMR-vaksinen. Kusma er nå en sjelden sykdom i Norge utenom utbrudd. Utbrudd kan forekomme med varianter av kusmavirus som ikke dekkes like godt av MMR-vaksinen.

Prøve til viruspåvisning sammen med serum for antistoffundersøkelse anbefales så tidlig som mulig etter symptomdebut, PCR helst innen første tre sykdomsdager. FHIs anbefaling fra smittevernveilederen er at prøven skal tas fra bakre svelgvegg og tonsiller, samt fra munnslimhinne ved innsiden av begge kinn og under tungen med samme prøvepinne.

Sensitiviteten ved IgM varierer både med prøvetakingstidspunkt og vaksinasjonsstatus, og varierer med forskjellige tester basert på ulike antigen. IgM er ofte påvisbart før dag 5 etter symptomdebut, når topp etter en uke, samt er påvisbart i flere uker til måneder. Hos vaksinerte vil $< 50\%$ ha påvisbart IgM. Falskt positiv IgM forekommer pga kryssreaksjoner.

IgG kan påvises allerede ved symptomdebut, og når toppen etter ca tre uker. Aktuell infeksjon bekreftes ved IgG-serokonversjon, signifikant titerstigning, eller sannsynliggjøres ved høytitret IgG i enkeltprøve.

Genotyping er viktig ved utbrudd, og utføres ved referanselaboratoriet på FHI.

Hovedpunkter:

- Prøve til PCR sammen med serum for antistoffundersøkelse bør tas tidlig i sykdomsforløpet.

- Ved inkonklusivt resultat bør ny serumprøve tas to uker senere for å vurdere titerstigning.
- Prøver fra mistenkte tilfeller som er IgM- og/eller PCR-positive bør sendes til referanselaboratoriet ved FHI.

Hepatitt B

Vaksinasjonsregime og oppfølging av vaksinerte er omtalt i tidligere rapporter. I dette møtet var blikket derfor rettet mot mer spesielle problemstillinger knyttet til reaktivering, escape-mutasjoner og graviditet/fødsel.

Pasienter som skal utsettes for immunsuppresjon eller immunmodulerende behandling bør screenes med HBs-antigen, anti-HBcore og anti-HBs. Vaksinasjon anbefales for alle i denne gruppen som ikke er beskyttet. Høyere doser eller gjentatt vaksinasjon kan være aktuelt for å oppnå respons.

Escape-mutanter er mutasjoner i S-genet som koder for overflateproteinet. Kommersielle HBsAg-tester vil gjenkjenne de fleste escape-mutanter. HBV-infeksjon med vaksine escape-mutant er rapportert, men har ikke vist seg å være et stort globalt problem. Anti-HBs og HBsAg vil da være til stede samtidig dersom pasienten er vaksinert.

Dersom mor er HBsAg-positiv eller anti-HBc-alene-positiv, anbefaler smittevernveilederen vaksine og immunoglobuliner til barnet innen 48 timer. Blodprøve av barnet skal tas 1-3 måneder etter avsluttet vaksinasjon og testes for anti-HBs, HBsAg og anti-HBc. Det er fortsatt 5-10% risiko for smitte tross vaksiner og immunoglobuliner. Risikoen er lavere dersom mor får antiviral behandling i 3. trimester.

Hovedpunkter:

- Pasienter med risiko for reaktivering bør kontrolleres hver 1.-3. måned, da med ALAT, HBV-DNA, HBsAg og anti-HBs. Kontrollene bør fortsette i minst 1 år etter seponering av immunsupprimerende behandling
- Dersom anti-HBs og HBsAg er til stede samtidig bør man undersøke videre for escape-mutanter.
- Hos barn av mødre som er HBsAg-positiv eller anti-HBc-alene positiv bør det tas blodprøve av barnet 1-3 måneder etter avsluttet vaksinasjon, for testing av anti-HBs, HBsAg og anti-HBc.

Polio

Det er viktig i siste fase av polioeliminering å opprettholde overvåking. Polioovervåkingen i Norge gjøres ved at det tas prøver fra barn med akutte slappe pareser (acute flaccid paralysis - AFP). Det tas to avføringsprøver med minst 24 timers mellomrom, samt én luftveisprøve fra nasofarynx til enterovirus-PCR som kan påvise EV-D68. Disse tre prøvene sendes inn til referanselaboratoriet ved FHI for undersøkelse.

Referanselaboratoriet tilbyr typebestemmelse av enterovirus basert på sekvensering av deler av kapselproteingenet VP1.

I tillegg til AFP-programmet foregår også overvåking av enterovirusinfeksjoner i sentralnervesystemet hos barn og voksne.

Hovedpunkter:

- Alle laboratorier bør sjekke om den enterovirus-PCR som brukes dekker poliovirus.
- Referanselaboratoriet oppfordrer til at eluat av enterovirus-positiv prøve samt ledsagende fæcesprøve (originalmateriale) fra pasienter med meningitt/encefalitt sendes til typebestemmelse. Det vil styrke vår nasjonale polio-overvåking.

Rotavirus

Rotavirusvaksinen ble i innført i det norske barnevaksinasjonsprogrammet i september 2014. Første dose gis ved seks ukers alder og andre dose minst fire uker etter, men senest ved 24 ukers alder. Den vaksinen som brukes nå bygger på én virusstamme (G1P8) som gir god kryssbeskyttelse mot de andre vanlige virusstammene. Vaksinen har vist å gi ca. 85% beskyttelse mot rotavirusinfeksjon og opp mot 100% beskyttelse mot alvorlig forløp med dehydrering. Studier tyder på beskyttelse de første tre årene etter vaksinasjon. Rotavirusinfeksjon påvises ved PCR eller antigenest i avføringsprøve, eventuelt i rektalpenselprøve på virustransportmedium. Størst sjanse for påvisning er i første sykdomsuke.

Hovedpunkter:

- Både PCR og antigenester for rotavirus kan gi positivt resultat i avføringsprøve fra barn som har blitt vaksinert i løpet av de siste ukene før prøvetaking, da vaksinen er oral og basert på levende svekket virus. I slike tilfeller gjøres typing for å skille mellom vaksinevirus eller villtypevirus.
- Rotavirusovervåking for å se effekt av vaksinasjonsprogrammet er basert på genotyping i positive prøver innsendt fra landets mikrobiologiske laboratorier.

Humant papillomavirus

Det finnes flere enn 100 ulike typer av humant papillomavirus (HPV), og det er et bredt spektrum av kliniske presentasjoner. Vorter, genitale «condyloma accuminata» forekommer hos 10% blant seksuelt aktive. Pasienter med immunsvikt kan ha uvanlige, men alvorlige presentasjoner. HPV er årsak til kreft: Livmorhals, anus, munn, svelg, øsofagus, vulva, penis. 70 % av livmorhalskrefttilfellene skyldes HPV genotype 16 og 18.

Livmorhalsprogrammet for deteksjon av livmorhalskreft administreres av Kreftregisteret, og er rettet mot kvinner mellom 25 og 69 år. Det brukes både cytologi og HPV-test, men HPV-test vil erstatte cytologi-basert screening etter hvert hos kvinner over 34 år.

HPV-diagnostisk arbeid utføres ved et unikt samarbeid mellom feltene patologi og mikrobiologi.

Det brukes ulike molekylærbiologiske metoder for primær- og sekundærscreening. Referanselaboratoriet ved Ahus gjør nestegenerasjonssekvensering bl.a. for å avdekke delesjoner i HPV-genomet. WHO's HPV-referanselaboratorium er lokalisert i Stockholm.

Kondylomer (vorter) er veldig vanlige, og det utføres ikke HPV-testing for ukompliserte vorter. Ved immunsvikt kan referanselaboratoriet kontaktes spesielt ved spørsmål om svulstutvikling som resultat av HPV-infeksjoner.

Det finnes ikke screeningprogrammer for andre anatomiske lokalisasjoner enn livmorhals. I fagmiljøet er det sterkt frarådet å benytte HPV-testing som «bevis» i overgrepssaker, og slike henvisninger blir avvist ved referanselaboratoriet.

Det er per i dag to ulike HPV-vaksiner tilgjengelig i Norge. HPV-vaksine gis i barnevaksinasjonsprogrammet primært for å forebygge livmorhalskreft. I dag brukes en vaksine i programmet som inneholder to HPV-genotyper og som viser god kryssbeskyttelse mot flere genotyper. En HPV-vaksine som dekker ni genotyper er også tilgjengelig. Denne vil også beskytte mot kjønnsvorter.

Hovedpunkter:

- Det anbefales ikke genotyping av kondylomer, og det anbefales ikke å screene fra andre anatomiske lokalisasjoner enn livmorhals.
- Test for HPV kan utføres hos immunsviktpasienter på klinisk indikasjon.

Varicella og herpes zoster

Varicellavaksine er ikke med i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. På markedet finnes både vaksine mot varicella og herpes zoster. De er begge basert på den levende svekkede Oka-stammen. En ikke-levende vaksine mot varicella-zoster-virus finnes også. Den er aktuell for personer som har kontraindikasjoner mot levende svekket vaksine.

Varicellavaksinen er aktuell for seronegative med risiko for alvorlig vannkoppesykdom, f.eks før oppstart av immunosupprimerende behandling eller transplantasjon. Hos immunosupprimerte kan det være behov for mer enn to doser, og vaksinasjonen bør derfor følges opp med måling av antistoff etter to måneder. Revaksinasjon anbefales hvis antistoffer ikke er sikkert påvist.

Herpes zoster-vaksinen anbefales til personer over 50 år, og det er ikke nødvendig å teste for immunitet mot varicella før vaksinerings.

Både naturlig infiserte og vaksinerte kan med tiden bli seronegative, men cellulær immunitet kan vedvare. Bortfall av antistoffer er forbundet med risiko for varicella-infeksjon, men hos slike som tidligere har vært verifisert seropositive er alvorlighetsgrad redusert.

Hovedpunkter:

- Automatiserte analyser kan brukes til screening av gjennomgått infeksjon.
- Positive resultater regnes som indikasjon på immunitet, seronegative bør regnes som ikke-immune. Personer som har gråsoner og svakt positive verdier har usikker immunstatus.
- Ved kontroll etter vaksinasjon og i vaksinstudier anbefaler litteraturen at mer sensitive metoder benyttes, men ved de fleste laboratoriene i Norge er slike tester nå ikke tilgjengelig. Det er derfor behov for etablering av et referanselaboratorium som kunne etablert egnet test til formålet.

Influensa

Folkehelseinstituttet overvåker influensasituasjonen i Norge gjennom hele året og bidrar med data til internasjonal influensaovervåking. Folkehelseinstituttet har status som WHO Nasjonalt influensasenter. Overvåkingen av influensa intensiveres i influensasessongen og er spesielt viktig tidlig i sesongen.

Kartleggingen av influensasykdom og influensavirus i primær- og spesialisthelsetjenesten gir informasjon om utbredelsen og nivået av influensa i Norge. Årlig utføres en seroepidemiologisk undersøkelse som skal vise nivået av beskyttende antistoff mot aktuelle, sirkulerende influensavirus i den norske befolkningen, og alle mikrobiologiske laboratorier bidrar til dette.

Det finnes flere ulike typer influensavirus, men bare type A (H1N1 og H3N2) og B (B-Yamagata og B-Victoria) forårsaker sesongbasert influensasykdom.

Pasienter med alvorlig influensa kan behandles med antivirale midler. Behandling har vist å redusere mortalitet for hospitaliserte pasienter, men har størst effekt om den startes raskt. Hurtig diagnostikk kan bidra til isolering av pasienter i sykehus og rask oppstart av behandling av pasienter i risikogrupper, noe som igjen reduserer mortalitet.

Årlig influensavaksinasjon er anbefalt av FHI til grupper med høy risiko for alvorlig sykdom eller død, samt noen yrkesgrupper. Sesonginfluensavaksinen må reformuleres årlig, og fire utvalgte virusstammer inkluderes vanligvis; to influensa A-virus og to influensa B-virus. Effekten av vaksinen reduseres allerede etter seks måneder på grunn av kontinuerlige mutasjoner. Dersom andre virusstammer sirkulerer i befolkningen enn de som inkluderes i vaksinen, vil ikke vaksinen gi optimal beskyttelse. Eldre personer har ofte svakere immunsvær, og det er fra 2020 anbefalt bruk av influensavaksine med adjuvans for beboere i sykehjem og omsorgsboliger i Norge for å øke immunresponsen til vaksinen.

Hovedpunkter:

- I sesongen bes laboratoriene sende prøver med influensavirus til FHI for nærmere karakterisering av virus inklusive resistenspåvisning.
- Innsending er spesielt viktig i starten av sesongen samt fra spesielle tilfeller; ved alvorlig influensasykdom, ved mistanke om vaksinesvikt, resistens mot antivirale medikamenter eller smitte fra dyr. Reisehistorikk bør spesifiseres.

SARS-CoV-2 agenspåvisning

Rapporten reflekterer kunnskapen og situasjonen mtp covid-19 da strategimøtet ble gjennomført.

Høyt virusnivå kan vanligvis påvises tidlig i sykdomsforløpet i prøver fra øvre luftveier som hals- og nasofarynx. I enkelte tilfeller, hovedsakelig hos hospitaliserte pasienter sent i sykdomsforløpet, kan viruset kun påvises i prøver fra nedre luftveier.

Dyrkbart virus blir borte før PCR-påvisbart virus. Små mengder virus-RNA kan påvises i lang tid, eventuelt flere mnd., hos enkelte pasienter.

Testbehov/indikasjon:

- Pasientdiagnostikk i og utenfor sykehus. Det er ofte aktuelt med helhetlig testing der andre agens inngår; luftveispakker, multipleksing og hurtigtester.
- Diagnostikk i forbindelse med pandemihåndtering og -tiltak: Smittevern i og utenfor helsetjenesten, smittebegrensning, overvåking og utbruddskartlegging; TISK (testing-isolering-smittesporing-karantene)
- Vaksinesvikt

Diagnostikk:

- Nukleinsyre påvisning, PCR, er gullstandard. De ulike laboratorier har gjerne både egentilvirkete (in-house) PCR-tester samt kommersielle tester. Det har vært og er en rivende utvikling med stadig nye kommersielle tester/kit og instrumenter tilgjengelig på markedet. Laboratoriene har ofte en kombinasjon av molekylære hurtigtester som gir raskt svar på enkeltprøver og større analyseplattformer for storskalatesting. 'Pooling' av prøver for å øke analysekapasiteten benyttes av flere laboratorier når smittetallet er lavt, og er gunstig ved reagensknapphet.
- Antigen-hurtigtester har lavere sensitivitet enn PCR, brukes primært utenfor laboratoriet og konfirmeres vanligvis med PCR.
- Sanger-sekvensering og/eller helgenomanalyse for påvisning av mutert virus utføres per d.d. både av regionlaboratoriene og Folkehelseinstituttet som er referanselaboratorium.

Hovedpunkter:

- Rask utvikling og implementering av egentilvirket (in-house) test mot nytt smittestoff har vært essensielt i håndtering av koronapandemien.
- Det er viktig å sjekke om laboratoriets PCR-test detekterer nye varianter.
- Laboratoriene sender FHI et utvalg av positive prøver for helgenomsekvensering. Det ønskes opplysninger om relevant problemstilling. Etter hvert som befolkningen vaksineres, vil positive prøver tilhørende pasienter med mistenkt vaksinesvikt være viktig å sende til referanselaboratoriet.

SARS-CoV-2 immunitet og vaksinestatus

Infeksjon med SARS-CoV-2 igangsetter det medfødte immunsystemets forsvarsmekanismer, som inkluderer interferonrespons og produksjon av pro-inflammatoriske cytokiner som f.eks. interleukin-6. Økt cytokinmengde og nedsatt lymfocytall sees hos pasienter med alvorlig SARS-CoV-2-infeksjon.

Humoral immunrespons hemmer virusinfeksjonen gjennom nøytraliserende effekt direkte mot virus, og høyere antistoffnivåer sees ved alvorlig sykdom sammenlignet med mild. IgM- og IgA-antistoffer blir påvisbare etter 5 dager (2-6 dager) fra symptomdebut, mens IgG antistoffer opptrer fra dag 14 (10-18 dager). Det er sannsynlig at kryssreagerende antistoffer mot sesongkoronavirus som pasienten har vært infisert med tidligere kan forklare variasjonene i antistoffbildet.

Foreløpige data tyder på at antistoffer er påvisbare i minst seks måneder, men avtar gradvis deretter. Studier i tiden framover vil avdekke hvor lenge den humorale immunresponsen vedvarer.

Cellemediert immunitet er viktig ved SARS-CoV-2-infeksjon, der det blant annet skjer en CD4-T-cellerespons rettet mot S-proteinet. Det utvikles nå kommersielle tester tilsvarende IGRA (tuberkulosestest) for å måle cellemediert immunitet.

Serologisk diagnostikk kan være aktuelt sent i det kliniske forløpet eller i forsknings-sammenheng, f.eks. seroprevalensstudier.

Over 100 forskjellige vaksinekandidater er under utprøving globalt og de som er aktuelle for oss benytter S-proteinet som det primære antigen. Den første vaksinen mot covid-19 ble godkjent av europeiske legemiddelmyndigheter i desember 2020. En internasjonal standard for måling av immunitet mot SARS-CoV-2 er også under utvikling. Antistofftester basert på deteksjon av antistoffer mot det virale spike-proteinet bør benyttes for å måle vaksineimmunitet.

Hovedpunkter:

- Indikasjon for SARS-CoV-2-antistofftest er påvisning av gjennomgått infeksjon, samt påvisning i sen fase av akutt sykdom som supplement til viruspåvisning. Dessuten er antistoffpåvisning spesielt nyttig hos covid-19-pasienter som i akuttfasen var asymptomatiske eller subkliniske og som senere utvikler komplikasjoner.
- Serologisk verifisert tilfelle burde også kunne inkluderes i MSIS-kriterier for meldepliktig laboratoriebekreftet covid-19.
- Ved mistanke om akutt SARS-CoV-2-infeksjon er SARS-CoV-2-nukleinsyre påvisning gullstandard, men serologisk diagnostikk kan være et verdfullt supplement ved negativ PCR. Ved pågående infeksjon kan ikke negativt serologisk resultat utelukke SARS-CoV-2-infeksjon. Kontrollprøve anbefales etter 3-4 uker ved grenseverdi eller negativt testresultat, ettersom utvikling av antistoffer kan skje sent i sykdomsforløpet.
- Antistoffnivået har per i dag ikke sikker relasjon til grad av beskyttelse og immunitet.
- Foreløpig finnes ingen sikker dokumentasjon på varighet av immunrespons etter naturlig infeksjon eller vaksinasjon.
- Serologisk test som detekterer antistoffer mot spike-proteinet bør benyttes hos vaksinerte når antistoffrespons skal undersøkes.

Skogflåttencefalitt eller tick-borne encephalitis

I Norge er kun europeisk subtype av tick-borne encephalitis-viruset (TBEV) påvist. I de fleste tilfeller er sykdomsforløpet to-faset, med en første viremisk fase, deretter en afebril periode før andre fase med symptomer på inflammasjon i sentralnervesystemet oppstår. Immunsvekkede og eldre har økt risiko for alvorlig forløp. Mortaliteten er lav. Ingen spesifikk antiviral behandling finnes. Forebyggende tiltak består i å unngå flåttbitt samt vaksinasjon.

TBEV-diagnostikk bør utføres rutinemessig hos personer innlagt med mistanke om meningitt/encefalitt og som har oppholdt seg i risikoområde for TBEV-smitte.

Spesifikke IgG- og IgM-antistoffer i serum kan ikke påvises tidlig i sykdomsutviklingen, slik at negativ serologi utelukker ikke aktuell infeksjon i første sykdomsfase. I starten av sykdomsfasen med CNS-symptomer vil påvisning av spesifikt IgG og IgM i serum, kombinert med forhøyet celletall i spinalvæsken, være diagnostisk.

Ved symptomdebut av CNS-inflammasjon vil kun halvparten ha TBEV-antistoffer i spinalvæsken, mens nær 100% vil ha påvisbare antistoffer etter 10 dager.

TBEV-RNA kan detekteres i serum i første, viremiske sykdomsfase. Som hovedregel er TBEV-RNA ikke påvisbart i spinalvæske ved symptomdebut av CNS-inflammasjon, men bør undersøkes i serum og spinalvæske hos immunsupprimerte pasienter med negativ TBEV-serologi.

FHI har nasjonal referansefunksjon og tilbyr PCR- og antistoffundersøkelse i spinalvæske og serum.

Hovedpunkter:

- Rutinemessig serologisk kontroll etter vaksinasjon anbefales ikke.
- Anti-TBEV-ELISA-tester diskriminerer ikke mellom antistoffer dannet etter vaksinasjon, etter naturlig infeksjon eller etter passiv tilføring av antistoffer i immunglobulinpreparater.
- Isolert positiv TBEV-IgG bør ledsages av en kommentar om mulig kryssreaktivitet med andre flavivirus. Nøytralisasjonstester er per i dag ikke tilgjengelig i Norge, men kan utføres ved Folkhälsomyndigheten i Sverige.

Hepatitt A

Infeksjon med hepatitt A-virus (HAV) forekommer sporadisk i Norge, i hovedsak knyttet til reise eller risikogrupper. Vi har tre ulike inaktiverte vaksiner tilgjengelig i Norge. Det anbefales to doser, med minst seks måneders mellomrom, for å sikre langvarig beskyttelse. Laveste beskyttende nivå for anti-HAV IgG er ikke klarlagt, men ofte brukes ≥ 10 mIU/ml.

IgM påvises fra 5-10 dager før symptomdebut og forsvinner i løpet av 6 måneder. Ved tvil om spesifisitet, sendes prøven til FHI for alternativ IgM (Vidas). Falskt negativ IgM forekommer, og dersom prøven er tatt tidlig anbefales retest ca. 2 dager etter ALAT-topp. IgG påvises tidlig i rekonvalesensfasen.

FHI tilbyr PCR på serum/plasma. PCR utføres ved mistanke om HAV-smitte ved blodtransfusjon, i forbindelse med utbruddsoppklaring eller smitteoppsporing, og i spesielle tilfeller for å avklare HAV-smitte i inkubasjonstiden.

Hovedpunkter:

- Retesting av HAV-IgM anbefales ved mistenkt HAV og negativ IgM i første prøve.
- Nasjonal referansefunksjon er lagt til Folkehelseinstituttet, og prøver fra alle HAV-tilfeller (0,5 ml plasma eller serum) skal sendes inn for karakterisering av sirkulerende virus. Dette er viktig for å kunne oppdage utbrudd med HAV tidlig.

- I forbindelse med smitteoppsporing, utbruddsoppklaring og overvåkning karakteriseres og sammenlignes virus ved sekvensanalyser ved FHI.
- Serologisk testing etter vaksinasjon anbefales ikke.

Rabies

Rabies er en svært alvorlig og dødelig sykdom som kan forebygges med vaksine, både før og etter kontakt med smitteførende dyr.

Vaksine er tilgjengelig for pre- og posteksponeringsbruk. To doser vaksine gir beskyttelse mot sykdom i flere årtier, men må alltid følges opp med tilleggsdoser etter smitteeksponering. Kontroll av antistoffnivået etter grunnvaksinering eller boosterdose anbefales kun til enkelte spesielt utsatte yrkesgrupper.

Humant rabiesimmunglobulin (HRIG) til uvaksinerte og immunsupprimerte bør gis samtidig med første vaksinedose så raskt som mulig etter eksponering. Vaksinering skal ikke utsettes i påvente av HRIG. Bruk etter dag syv er ikke indisert.

All rabiesdiagnostikk utføres ved Folkhälsomyndigheten i Sverige; prøven sendes med kurer og forsendelse må avtales på forhånd. Når sykdommen har brutt ut, kan virus påvises i spytt eller fra hudbiopsi samt i hjernevev post mortem. Antistoffer kan sjelden påvises før etter 8 dager.

Rabies hos dyr diagnostiseres ved Veterinærinstituttet.

Hovedpunkter:

- Serologisk testing etter grunnvaksinering for reisende anbefales ikke.
- Antistoffer i serum kan skyldes tidligere vaksine eller behandling med humant rabiesimmunglobulin.

ABSTRAKTER

Immunitet etter infeksjon/vaksinasjon

Lisbeth Meyer Næss, Avdeling for smittevern og vaksine, Folkehelseinstituttet

Immunforsvaret deles inn i et medfødt og et ervervet, spesifikt forsvar. Det medfødte immunforsvaret reagerer raskt på mikrober og gjenkjenner virus via sensorer i immunceller som makrofager og dendrittiske celler. Disse sensorene – PRR (Pathogen Recognition Receptors) – gjenkjenner mønstre som er spesifikke for mikrober - såkalte PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Dette kan f.eks være et glykoprotein på overflaten av et virus eller viralt RNA. Det finnes ulike klasser av PRR, de best karakteriserte er Toll-liknende reseptorer (TLR). Ved aktivering av PRR stimuleres cellen til å produsere pro-inflammatoriske cytokiner (bla TNF, IL-1 og IL-6) som induserer betennelse, feber og kjemokiner som trekker nøytrofile celler, monocytter/makrofager og dendrittiske celler til betennelsesstedet. I tillegg produseres cytokinet Type I interferon ($IFN\alpha/\beta$) som har en helt sentral rolle i forsvaret mot virus. Interferon får virusinfiserte celler til å hemme virusreplikasjon og signaliserer til naboceller at de må slå på sitt virusforsvar. Interferon aktiverer i tillegg NK-celler (naturlige dreperceller) som dreper virusinfiserte celler. Interferon aktiverer også B- og T-celler i det spesifikke immunforsvaret. De fleste virus har utviklet strategier for å undertrykke interferonresponsen. SARS-CoV-2-viruset ser ut til effektivt å hemme interferonproduksjonen, noe som antas å bidra til dets virulens. Virus kan aktivere komplementsystemet via alle tre aktiveringsveier (klassisk vei, alternativ vei og lektinveien), noe som bidrar til virusnøytralisering ved ulike mekanismer (aggregering av virus, opsonisering, fagocytose og lyse av kappekledd virus).

Det medfødte immunforsvaret aktiverer det ervervede, spesifikke forsvaret som består av B-celler og antistoffer (humoral immunitet) og T-celler (cellemediert immunitet).

B-celler har en reseptor i sin membran (et antistoffmolekyl) som kan gjenkjenne virus direkte. B-cellen vil da modnes til en plasmacelle og produsere og skille ut en mengde antistoffmolekyler som spesifikt gjenkjenner viruset. Det er fem ulike klasser av antistoff: Immunglobulinene IgG, IgM, IgA, IgD og IgE. IgG er det dominerende antistoffet i blod og er det viktigste antistoffet å få dannet etter vaksinasjon, IgM og IgA er viktig i forsvaret på slimhinnene. Såkalte naturlige antistoffer er oftest av IgM-type, er en del av det medfødte immunforsvaret og har også en rolle i forsvaret mot virus. Antistoffer er glykosylerte proteiner, og funksjonen til antistoffet moduleres av karbohydratdelen.

Antistoffer kan eliminere virus på fire ulike måter:

- 1) Virusnøytralisering. Fab-delen av antistoffet bindes til viruset. Dette hindrer viruset i å binde seg til reseptorer på vertsceller. De aller fleste virusvaksiner er basert på at de stimulerer dannelse av nøytraliserende antistoffer mot viruset. Dette er også det de aller fleste vaksinekandidater mot SARS-CoV-2 baserer seg på.
- 2) Økt fagocytose. Fc-delen av antistoffet bindes til Fc-reseptorer på makrofager og andre fagocytiske celler. Antistoffene kalles da for opsoniserende.
- 3) Aktivering av komplementsystemet.

4) ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity). NK-celler har Fc-reseptor i cellemembranen slik at hvis antistoffer har bundet seg til virusantigen på overflaten av en virusinfisert celle vil NK-cellen drepe den infiserte cellen.

T-celler gjenkjenner antigen (viruspeptid) via sin antigenreseptor (TCR) i cellemembranen. Det er to hovedtyper av T-celler: CD4+ og CD8+. T-hjelperceller (CD4+) hjelper B-cellene med å produsere antistoffer. Cytotoksiske T-celler (CD8+) er svært viktige i forsvaret mot virus og kan drepe virusinfiserte celler via tre ulike mekanismer: 1) cytokiner (TNF, IFN γ), 2) cytotoksiske granuler (perforin, granzym) og 3) via Fas-protein/FasL apoptose.

Nyfødte/premature og immunrespons på vaksinene

Sara Viksmoen Watle, Avdeling for smittevern og vaksine, Folkehelseinstituttet.

Infeksjoner i svangerskapet og nyfødtpperioden

Utviklingen av immunsystemets starter allerede få uker etter befruktning. For en vellykket sameksistens med mor, har fosterets immunsystem en anti-inflammatorisk profil og høyere toleranse for fremmede antigener. Nedsiden med denne profilen er et dårligere forsvar mot infeksjoner. Visse virusinfeksjoner hos mor i svangerskapet som gir sykdom i placenta og/eller hos fosteret, kan føre til spontanabort, dødfødsel, prematur fødsel, og lav fødselsvekt, organskader eller misdannelser hos det nyfødte barnet. Skadeomfanget bestemmes av type virus, mors immunitet, hvor tidlig i svangerskapet barnet affiseres og muligheter for behandling postpartum. Intrauterin infeksjon med CMV eller rubellavirus er for eksempel assosiert med komplekse multiorganskader som døvhet, hjerneskade, blindhet og hjertesvikt.

Siden fosterets immunsystem modnes i et nærmest sterilt miljø intrauterint, mangler det erfaring med mange av antigenene det eksponeres for etter fødsel. Immunsystemet har færre antigen-gjenkjennende reseptorer og den anti-inflammatoriske cytokinprofilen henger igjen, hvilket innebærer at patogener lettere får tilslag. Det nyfødte barnet er avhengig av det medfødte immunsystemet for å forsvare seg mot inntrengere, da den spesifikke delen av immunsystemet har færre immunceller som reagerer tregere og mindre spesifikt mot mikroorganismer enn det gjør hos eldre barn og voksne.

Umodenheten øker risikoen for infeksjoner i nyfødtpperioden, særlig hos premature barn, og infeksjoner er en av de hyppigste årsakene til morbiditet og mortalitet blant nyfødte. Barnet kan smittes under fødselen (for eksempel HIV, hepatitt B eller HSV), via morsmelk (for eksempel HTLV, HIV) eller ute i samfunnet (for eksempel RSV, rotavirus).

Mikrobiotaens betydning for utvikling av immunsystemet

I tillegg til eksponering fra antigener i samfunnet, virker sammensetningen av tarmfloraen til å kunne påvirke immunsystemets utvikling. Mikrobiotaen i tarmen påvirkes allerede fra fødsel, og barn som forløses ved keisersnitt har en forsinket og annerledes sammensetning av tarmfloraen enn de som forløses vaginalt. Tarmfloraens sammensetning varierer også mellom barn som ernæres med morsmelk eller morsmelkerstatning, og påvirkes av kostholdet gjennom livet. Morsmelk inneholder slimhinnebeskyttende antistoffer, men også en del andre bioaktive substanser som i seg bidrar til balanse i tarmfloraen. Studier viser at tarmfloraens sammensetning har betydning for risikoen for infeksjoner.

Premature barn

Prematur fødsel kan forårsakes av sykdom hos mor eller barn, og forårsakes som nevnt i en del tilfeller av infeksjon hos mor og/eller barn. Mange premature barn er syke og skjøre i nyfødtpperioden. Sammenliknet med barn født til termin (fullbårne), er immunsystemet enda mer umodent og beskyttelsen fra maternelle antistoffer lavere, særlig for de ekstremt premature barna. Mekanisk ventilasjon og fremmedlegemer som invasive katetre øker risikoen for infeksjoner ytterligere. Mange premature forløses med keisersnitt, en del kan ikke ammes eller ernæres med morsmelk, tarmen er umoden og skjør og de aller minste får forebyggende eller terapeutisk antimikrobiell behandling.

Disse faktorene kan påvirke mikrobiotaens sammensetning, og således også påvirke utviklingen av immunforsvaret.

Maternelle antistoffer

Selv om den nyfødtes immunsystem modnes i raskt tempo ved eksponering for det ekstrauterine miljøet, vedvarer den økte infeksjonsrisikoen opp i barneårene. Vaksinasjon kan for de fleste vaksineforebyggbare sykdommer startes tidligst ved 6-8 ukers alder, som innebærer at barnet oppnår begynnende beskyttelse først ved 2-3 måneders alder. Maternelle antistoffer overføres allerede fra uke 13 i svangerskapet, men majoriteten av overførselen skjer i andre halvdel av siste trimester. Barn som er født prematurt vil således ha betydelig lavere konsentrasjon av maternelle antistoffer enn fullbårne. Det samme kan gjelde veksthemmede nyfødte der sykdommer i placenta kan forhindre overførsel av disse antistoffene. Maternelle antistoffer som overføres til barnet via morkaken før fødsel og via morsmelk ved amming kan delvis redusere risikoen de første månedene etter fødsel, og kan gi beskyttelse mot for eksempel meslinger inntil barnet er gammelt nok til selv å bli vaksinert.

Beskyttelse fra maternelle antistoffer fordrer at mor har opparbeidet seg immunitet mot aktuelle agens. Et mulig forebyggende tiltak har således vært å vaksinere den gravide for å beskytte barnet via overførte maternelle antistoffer. Dette har for eksempel vært brukt for å redusere forekomst av neonatal tetanus i utviklingsland og for å redusere forekomst og dødelighet av kikhoste hos spedbarn i Europa. Tilsvarende forskes det intenst på vaksiner mot blant annet CMV og RS-virus som indirekte kan beskytte fosteret og den nyfødte ved vaksinasjon av mor i svangerskapet.

Det har vært bekymring for at maternelle antistoffer kan hemme immunresponsen mot vaksinene gitt i barnevaksinasjonsprogrammet, såkalt «blunting». Studier fra Storbritannia og Nederland, hvor gravide vaksineres mot kikhoste, viser at barnet har noe lavere immunrespons mot blant annet kikhoste og pneumokokker første levehalvår, men dette normaliseres etter påfyllsdosen ved 12 måneders alder og den kliniske relevansen ser ikke ut til å være påfallende.

Immundempende medisiner brukt av mor i svangerskapet eller ved amming kan dels redusere overførsel av antistoffer til barnet, men også føre til overgående immunsvikt hos barnet. Dette påvirker barnets immunitet og mottakelighet for vaksinasjon.

Vaksinasjon

Alle barn i Norge tilbys gratis vaksinasjon gjennom barnevaksinasjonsprogrammet som inkluderer vaksiner mot 12 ulike sykdommer (Tabell 1). Barn med foresatte med herkomst fra land med høy forekomst av tuberkulose tilbys i tillegg BCG-vaksine. Dersom mor er smitteførende med hepatitt B vil barnet behandles med hepatitt B-immunglobulin og -vaksine allerede ved fødsel, samt ytterligere en dose hepatitt B-vaksine ved 4 ukers alder. Noen barn kan i tillegg være vaksinert mot andre sykdommer, for eksempel hvis de har bodd i andre land der flere vaksiner er inkludert i vaksinasjonsprogrammet.

Tabell 1: Det norske barnevaksinasjonsprogrammet

Alder	Vaksinasjon mot
6 uker	Rotavirus sykdom (gis i munnen)
3 måneder	Rotavirus sykdom (gis i munnen) Difteri-tetanus-kikhoste (DTP), haemophilus influenzae type b (Hib), poliomyelitt, hepatitt B, pneumokokk sykdom
5 måneder	DTP, Hib, poliomyelitt, hepatitt B, pneumokokk sykdom
12 måneder	DTP, Hib, poliomyelitt, hepatitt B, pneumokokk sykdom
15 måneder	Meslinger, kuma, røde hunder (MMR)
2. klasse (7-8 år)	DTP, poliomyelitt
6. klasse (11-12 år)	MMR
7. klasse, jenter (12-13 år)	Humant papillomavirus (HPV) 3 doser
10. klasse (15-16 år)	DTP, poliomyelitt
Barn i definerte risikogrupper	Tuberkulose (BCG), hepatitt B

Selv om det fortsatt er en del av infeksjonene hos nyfødte som ikke er vaksineforebyggbare, har vaksinasjon bidratt til drastisk reduksjon i barnedødelighet globalt og er et av de mest kostnadseffektive forebyggende helsetiltakene vi har. For optimal effekt må vaksiner målrettes. Immunresponsen mot vaksiner er svakere i hele første leveår enn senere i barnealder. Dosestørrelse og antall doser i barnevaksinasjonsprogrammet til spedbarn er således tilpasset denne umodenheten. Selv om premature barn har et mer umodent immunsystem ved fødsel, tilsvarer vaksineresponsen ved vaksinasjon etter 6-8 ukers alder den hos fullbårne. Toleransen for eventuelle bivirkninger likner også de hos fullbårne, bortsett fra at de aller yngste og sykeste premature bør overvåkes et par døgn etter vaksinasjon da de har noe høyere risiko for apné. Siden infeksjonssykdommer hos premature kan ha alvorligere forløp enn hos fullbårne, er det viktig at premature barn tilbys vaksiner ved samme kronologiske alder som fullbårne.

Forekomsten av kikhoste og risikoen for hospitalisering er høyere hos premature enn hos fullbårne barn. Særlig barn som er født før svangerskapsalder 32 uker trenger tidlig beskyttelse mot kikhoste. Allerede etter første vaksinedose reduseres risikoen for alvorlig forløp og død av kikhoste. Premature barn får derfor en ekstra dose kikhoste-holdig vaksine ved 6-8 ukers alder, som gjerne gis før utskrivelse fra sykehuset.

Utfordringer ved tolkning av serologisk diagnostikk hos nyfødte og premature

Serologisk diagnostikk av virussykdommer hos premature og fullbårne barn vil kunne påvirkes av infeksjoner hos foster/barn/mor før, under og etter fødsel. I tillegg vil mors ervervede immunitet (via infeksjon eller vaksinasjon) og graden av overføring av maternelle antistoffer før fødsel, grunnsykdommer og medikamentbruk hos mor under svangerskap og amming, samt barnets vaksinasjonsstatus ha betydning. Slike faktorer må således tas i betraktning ved tolkning av prøvesvar i denne pasientgruppen.

Anbefaling/konklusjon

- Nyfødte, særlig premature, har høyere risiko for infeksjoner pga. et umodent immunsystemet.

- Maternelle antistoffer gir god beskyttelse mot enkelte infeksjoner de første levemåneder.
- Eksposering for mange antigener postpartum gir en rask modning av immunsystemet og både premature og fullbårne barn har god effekt av vaksiner tilbudt gjennom barnevaksinasjonsprogrammet i spedbarnsperioden. Som en generell regel skal derfor barn som er født for tidlig følge vanlig vaksinasjonsprogram med start til samme kronologiske alder som fullbårne barn.
- Premature barn født før uke 32 har større risiko for alvorlig forløp av kikhoste og anbefales en ekstra dose kikhoste-holdig vaksine ved 6-8 ukers alder.
- Serologiske undersøkelser hos nyfødte og premature må tolkes i lys av tidligere eksponering for infeksjon hos mor/barn, maternelle antistoffer og antistoffer ervervet etter vaksinasjon.

Referanser

Vaksinasjonsveilederen, Folkehelseinstituttet

[https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon-i-
ulike-livsfaser/vaksinasjon-av-premature/](https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon-i-ulike-livsfaser/vaksinasjon-av-premature/)

Aronsson, B et al. Vaccination of preterm infants against pertussis and pneumococci
Immunogenicity, effectiveness and safety

[https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/vaksine/vaccination-of-
preterm-infants-against-pertussis-and-pneumococci_web.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/vaksine/vaccination-of-preterm-infants-against-pertussis-and-pneumococci_web.pdf)

Schleiss MR & Patterson JC. Viral Infections of the Fetus and Newborn. I Avery's Diseases
of the Newborn (Tenth Edition). Elsevier Inc. 2018. s.482-

526 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40139-5.00037-1>

Yu JC et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. Front Immunol. 2018 Jul 30;9:1759.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01759>

Olin A et al. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. Cell. 2018

Aug 23;174(5):1277-1292.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.045>

Kirmiz N et al. Milk Glycans and Their Interaction with the Infant-Gut Microbiota. Annu

Rev Food Sci Technol. 2018 Mar 25;9:429-450. [https://doi.org/10.1146/annurev-food-
030216-030207](https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-030207)

Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the newborn
and young infant from infectious diseases: Lessons from immune ontogeny. Immunity.

2017;46(3):350-63.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761317300900>

Valdez Y, Brown EM, Finlay BB. Influence of the microbiota on vaccine effectiveness.

Trends in immunology. 2014;35(11):526-37.

[https://www.umassmed.edu/globalassets/immunology-and-
microbiology/documents/papers-for-bbs821-2015/nov-24-reviewforbackground.pdf](https://www.umassmed.edu/globalassets/immunology-and-microbiology/documents/papers-for-bbs821-2015/nov-24-reviewforbackground.pdf)

Melville JM, Moss TJM. The immune consequences of preterm birth. Front Neurosci.

2013;7:79-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734091>

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>

Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. Journal of medical microbiology. 2018;67(10):1426-56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222536/>

Vaksinasjon og immunitet ved immunsuppresjon

Magnhild Eide Macpherson, Avdeling for Infeksjonsmedisin, OUS

Grete Birkeland Kro, Avdeling for Mikrobiologi, OUS

Innledning/ bakgrunn

Vaksineimmunologi

Målet med å vaksinere er å trigge immunforsvaret til å reagere raskere og sterkere neste gang det møter ulike mikrobers overflateantigener. Flere komponenter av det adaptive immunsystemet bidrar til dette; den tidlige beskyttende effekten av vaksinerer antigen-spesifikk antistoff produksjon. Plasmaceller produserer antistoffer som fester seg til mikrobe antigenene og hindrer mikroben i å trenge inn i vertens celler, samtidig som de merker mikroben for fagocytose. Men det er også et mål ved vaksinerer å danne celler som raskt kan reaktiveres ved ny eksponering for mikroben; en celle-mediert immunologisk hukommelse. T-hjelperceller kan gjenkjenne antigener som presenteres av antigen-presenterende celler og skiller da ut cytokiner. Dette aktiverer andre celler slik som B-celler og cytotoxiske T-celler som dreper infiserte celler. Vaksinerer gjør at kroppen utvikler immunitet mot et spesifikt patogen ved at den raskt og effektivt kan gjenkjenne og uskadeliggjøre patogenet.

Ulike årsaker til immunsvikt:

Primær immunsvikt

Primær immunsvikt er en gruppe sjeldne sykdommer som oppstår når en del av immunforsvaret ikke er tilstede eller ikke fungerer som det skal. Underliggende årsaker er genetiske, og med utviklingen innen gensekvensering de siste årene har mange nye former for primær immunsvikt blitt avdekket. Det er nå identifisert over 400 ulike mutasjoner som gir primær immunsvikt. Hovedkategoriene inkluderer affeksjon av T-celler og B-celler, slik som ved combined immunodeficiency (CID), hyper IgM syndrom og severe combined immunodeficiency (SCID). Disse pasientene kan bli fatalt syke med infeksjoner svært tidlig i livet. Den mest prevalente typen primær immunsvikt er antistoffmangel, f.eks X-linked agammaglobulinemi (XLA), hvor det er total mangel på B-celler, og common variable immunodeficiency (CVID), hvor det er en B-celle dysregulering og ofte også en T-celle dysregulering. Disse pasientene får residiverende luftveisinfeksjoner og mange CVID pasienter får i tillegg inflammatoriske og autoimmune komplikasjoner. T-celle-defekter, slik som DiGeorge syndrom, kan ha affeksjon av psykomotorisk utvikling og hjertefeil i tillegg til immunsvikt. Fagocyt-defekter affiserer antall eller funksjon av fagocytter, slik som ved kronisk granulomatøs betennelse (CGD) og medfødte nøytropenier. Komplementdefekter, som C2- og C3-mangel, gjør pasientene sårbare for infeksjoner med kapselkledde mikrober og noen får autoimmune sykdommer i tillegg.

Immunsvikt sekundært til sykdom

Sekundær immunsvikt kan oppstå sekundært til infeksjoner som HIV (med CD4-tall <200) og EBV, som følge av hematologiske tilstander (leukemi, lymfom), eller sekundært til annen onkologisk sykdom, kroniske lungesykdommer, cystisk fibrose, Downs syndrom, nyre- og leversvikt, gastrointestinal sykdom eller splenektomi.

Immunsvikt sekundært til behandling

Flere ulike typer medikamenter kan gi sekundær immunsvikt, inkludert immunosuppressiva, antiepileptika, anti-inflammatoriske og biologiske legemidler. Av biologiske midler har Rituximab mest suppressiv effekt på vaksine respons (1). Strålebehandling og transplantasjon med påfølgende immunosuppresjon gir også sekundær immunsvikt.

Vaksinasjon hos immunsupprimerte

Immunsupprimerte skal som hovedregel ikke ha levende vaksiner fordi de kan få alvorlig sykdom av vaksinstammen. For levende vaksiner må risiko for smitte og fare forbundet med naturlig infeksjon for den enkelte veies mot fare forbundet med vaksinasjon. Det kan vurderes om immunosuppressiv behandling kan utsettes eller midlertidig stoppes for å gjennomføre vaksiner (2).

Øvrige vaksintyper er ikke farlige for immunsvekkede, men effekten av vaksinene kan være dårligere. Vaksinasjon vurderes ut fra behov for beskyttelse. Ved vaksinasjon kan de immunsupprimerte trenge flere doser/høyere dosering enn det som er vanlig for å oppnå beskyttelse. Det finnes også spesifikt immunglobulin mot flere smittsomme sykdommer som kan være aktuelt å bruke hos immunsvikt pasienter ved mistanke om reell smitteeksponering.

Anbefalte vaksiner for immunsupprimerte:

- A. Oppdatering av grunnvaksiner fra Barnevaksinasjonsprogrammet (5)
 - Difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt (dTp-pol). Dette er en kombinasjonsvaksine bestående av inaktiverte komponenter. Friske voksne anbefales oppfriskningsvaksine med lavdosevaksine hvert 10. år, mens pasienter med primær immunsvikt kan ha behov for å vaksinere oftere eller få fulldosevaksine (DTP-Pol). Responsen på vaksinasjon er ofte god.
 - Haemophilus influenzae type b (Hib). Består av inaktiverte komponenter. Anbefales til pasienter med komplementdefekt eller miltmangel.
- B. Influenzavaksine. I form av inaktivert injeksjonsvaksine. Merk at det er egen vaksine for reiser til sørlige halvkule. Responsen på influenzavaksine er mer usikker, ofte dårlig (6).
- C. Pneumokokkvaksine. Består av inaktiverte komponenter. Konjugert pneumokokkvaksine (PKV13, inngår i Barnevaksinasjonsprogrammet) og polysakkaridvaksine (PPV23) anbefales ved immunsvikt fordi de påvirker immunsystemet ulikt. Responsen på pneumokokkvaksine er usikker, ofte dårlig. Oppfrisking av polysakkaridvaksinen med 10. års intervaller eller kortere (hvert 5. år) ved miltmangel eller alvorlig komplementdefekt (som C5-C9).

Vurdere hos immunsupprimerte:

MMR. Består av levende, svekket virus og er derfor kontraindisert ved SCID. Det er lav risiko for smitte av meslinger, kusma og røde hunder i Norge, så det er vanligvis unødvendig å vaksinere pasienter med nedsatt immunforsvar (obs ved reiser til enkelte Europeiske land, Asia, Afrika). Vaksinasjon av nærkontakter (søsken) viktig. Pasienter med primær immunsvikt av typene selektiv IgA-mangel, IgG subklassedefekt, XLA,

komplementdefekter og fagocyttdfelekter kan vaksineres med MMR. For CVID pasienter kan monovalent vaksine mot meslinger vurderes.

Meningokokksykdom vaksine. Består av inaktiverte komponenter. To typer finnes: Konjugatvaksine mot meningokokker serotype A, C, W135 og Y, og proteinvaksine mot serotype B. Begge vaksinene anbefales for pasienter med komplementdefekt, miltmangel og partiell SCID.

Humant papillomavirus (HPV). Består av inaktiverte komponenter. Kvinner med immunsvikt har økt risiko for HPV-assosierte celleforandringer i cervix og alle immunsvikt pasienter har større risiko for å utvikle HPV-assosiert kreft; vaksine kan vurderes.

Hepatitt B vaksine. Består av inaktiverte komponenter. Inngår nå i Barnevaksinasjonsprogrammet. Responsen er mer usikker, ofte dårlig.

Hepatitt A vaksine. Inaktiverte komponenter. Aktuelt fra 1 års alder ved reiser til ikke-vestlige reisemål; bør ha 2 doser med 6 måneders intervall før reise. Normalt immunoglobulin kan i stedet vurderes som profylakse før reise til pasienter med uttalt immunsvikt (dårlig respons på vaksinen).

Gulfeber. Levende, svekket virus. Gi vaksine dersom forestående reise til høyendemisk område (men dersom kun behov for sertifikat om gulfebervaksinasjon kan erklæring om medisinsk kontraindikasjon gis). Kan gis til pasienter med komplementdefekter eller fagocyttdfelekter CGD og LAD. Kontraindisert for øvrige primær immunsvikt pasienter.

BCG. Skal ikke gis barn før det er avklart om immunsvikt foreligger, evt om barn av HIV positive er smittet. Kontraindisert ved all immunsvikt men kan vurderes ved komplementdefekt, selektiv IgA-mangel og IgG-subklasse-mangel.

Rotavirus. Vaksinen er i barnevaksinasjonsprogrammet. Består av levende, svekket virus og skal ikke gis barn før det er avklart om immunsvikt foreligger. Obs barn av mødre som bruker immunosuppressiva i svangerskapet eller ved amming; kan gi langvarig immunsvikt hos barnet

Varicella. Består av levende, svekket varicellavirus og er kontraindisert ved SCID, partiell SCID og CVID. Vaksine kan vurderes hos personer som ikke har gjennomgått primærinfeksjon, inkludert pasienter med komplementdefekter, fagocyttdfelekter, selektiv IgA-mangel, IgG-subklasse-mangel eller XLA.

Vaksinasjon hos spesielle grupper

Husstandsmedlemmer av immunosupprimerte og primær immunsvikt pasienter bør fullvaksineres ihht Barnevaksinasjonsprogrammet samt mot influensa for å beskytte immunosupprimerte de bor med. Husstandsmedlemmer kan også trygt få levende vaksiner som f.eks varicellavaksine.

Alvorlig kombinert immunsvikttilstand; Severe combined immunodeficiency (SCID). Hos disse barna er levende vaksiner absolutt kontraindisert. Alle nyfødte i Norge screenes nå for SCID og resultatet av screeningen skal foreligge før det er aktuelt å gi første dose rotavirusvaksine, evt BCG-vaksine pga planlagt reise til land med høy forekomst av TB. SCID diagnosen vil stilles før barnet er 6 uker gammelt.

Stamcelle-transplanterte pasienter mister deres eksisterende immunitet over tid etter transplantasjonen (3) De må derfor gjennomgå ny fullstendig basisvaksinasjon når B- og

T-celle immuniteten er gjenvunnet. Det er laget egne vaksinasjonsprogrammer for revaksinasjon hos denne gruppen (6).

Organtransplanterte pasienter står på livslang immunsupprimerende behandling og har dermed dårligere immunrespons på vaksiner. Før transplantasjon bør det gjøres oppdatering av programvaksinene og andre aktuelle vaksiner (som hepatitt A-, hepatitt B- og pneumokokkvaksine). VZV seronegative bør få varicellavaksine i god tid før transplantasjonen, denne vaksinen bør også vurderes for seronegative familiemedlemmer (6). Pneumokokkvaksine bør tilbys i forkant av immunosuppressiv behandling, influensavaksine før hver sesong.

HIV positive bør følge Barnevaksinasjonsprogrammet unntatt BCG-vaksine. I tillegg bør de tilbys influensa- og pneumokokkvaksine. Hepatitt B vaksine er viktig for å unngå dobbeltinfeksjon. MMR og rotavirus vaksinene tåles godt også hos de som har immunsvikt. De som ikke har gjennomgått vannkopper kan få varicella vaksine. Unngå levende vaksiner (6).

Diagnostikk etter vaksinasjon

For enkelte agens anbefales måling av antistoffnivå etter vaksinasjon av immunsupprimerte. Et tilstrekkelig nivå av antistoffer regnes som uttrykk for beskyttelse. Dersom det ikke kan påvises antistoffer kan revaksinasjon være aktuelt. Ofte vil det være en viss beskyttelse grunnet T-cellerespons selv om antistoffer ikke kan påvises. Aktuelt i så måte er funnene fra en covid-19 studie ved Karolinska Institutet i Stockholm, hvor de fant SARS-CoV-2 spesifikk T-celle aktivitet hos antistoff-seronegative familiemedlemmer av covid-19 pasienter og asymptomatiske pasienter(4). Mange immunsupprimerte får tilførsel av blodprodukter som gir passivt tilførte antistoffer. Pasienter med antistoffmangel får jevnlig immunoglobulin substitusjonsbehandling som gjør sikker tolkning av antistoffnivå umulig.

I forbindelse med initial utredning av primær antistoffmangel av typen CVID brukes målt vaksinerespons (antistoffer mot pneumokokker og evt tetanus/difteri før og 6-8 uker etter vaksinerings) som ledd i diagnostikken.

Pneumokokksykdom – ved funksjonell eller anatomisk splenektomi kan As måles 3-5 år etter vaksinerings for å vurdere behov for oppfriskning.

Hepatitt B – for pasienter med immunsvikt som har behov for denne vaksinen anbefales kontroll av antistoff nivå 1-3 måneder etter siste vaksinedose; kan være aktuelt å gi flere doser.

Referanser

- 1 Hsiao B, Khan A, Kang I. Vaccinations and Biologics. Infect Dis Clin North Am. 2020;34(2):425-50.
- 2 Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. J Cutan Med Surg. 2019;23(1):50-74.
- 3 Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(2):593-609.

- 4 Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell. 2020.
- 5 Anbefalinger om vaksiner til pasienter med primær immunsvikt, Folkehelseinstituttet, juni 2016
- 6 Vaksinasjonsveilederen, Folkehelseinstituttet, oppdatert 19.02.2020

Introduksjon om vaksinasjonsprogrammet

Ingeborg S. Aaberge, Smittevern, miljø og helse, Folkehelseinstituttet.

All vaksinasjon tar sikte på å beskytte den som vaksineres. Vaksinasjonsprogram har i tillegg som mål å endre sykdommens epidemiologi ved å bidra til å utrydde sykdommen, redusere eller fjerne sykdommen i vår del av verden og beskytte flere enn dem som blir vaksinert (flokkbeskyttelse). Vaksinasjonsprogram skal bidra til å redusere risikoen for sykdom også for ikke-vaksinerte.

Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram (<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-10-02-1229>) definerer hva som inngår i vaksinasjonsprogram i Norge. Forskriften definerer to vaksinasjonsprogram: Barnevaksinasjonsprogrammet (jf §4) og Influensavaksinasjonsprogrammet som omfatter vaksinasjon mot sesonginfluensa og pandemisk influensa (jf. §5 første og andre ledd). Folkehelseinstituttet gir faglige retningslinjer for gjennomføring av det nasjonale vaksinasjonsprogrammet, herunder målgrupper, hyppighet og den tekniske sammensetningen av vaksinene.

Barnevaksinasjonsprogrammet

Det anbefalte barnevaksinasjonsprogrammet som tilbys alle barn og ungdom i Norge omfatter vaksiner mot 12 forskjellige sykdommer (<https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/>). I tillegg inngår BCG-vaksine mot tuberkulose for barn med foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose. Den første vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet gis ved seks ukers alder og den siste vaksinen på 10. klassetrinn. Dersom barn av ulike grunner ikke har fått en eller flere av programvaksinene til ordinær tid, har de rett på et gratis tilbud med vaksinene som inngår i barnevaksinasjonsprogrammet opp til alder 20 år. All vaksinasjon er frivillig i Norge.

Det anbefalte barnevaksinasjonsprogrammet fastsettes av Helse- og omsorgsdepartementet. Folkehelseinstituttet gir faglige retningslinjer for gjennomføring av de nasjonale vaksinasjonsprogrammene, herunder målgrupper, hyppighet, og den tekniske sammensetningen av vaksinene. Folkehelseinstituttet kjøper inn og distribuerer vaksinene til programmet.

Tabell 1. Oversikt over ved hvilken alder de ulike vaksinene gis i barnevaksinasjonsprogrammet*

Alder	Vaksinasjon mot
6 uker, 3 mndr	Rotavirus sykdom
3, 5, 12 mndr	Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt, Haemophilus influenzae type b (Hib), Hepatitt B, pneumokokk sykdom
15 mndr	MMR (meslinger, kusma og røde hunder)
7-8 år	Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt
11 år	MMR
12 år	HPV (humant papillomavirus)
15 år	Difteri, tetanus, kikhoste, poliomyelitt
Barn i definerte risikogrupper	Tuberkulose (BCG)

*For spedbarn og småbarn tilstrebes det at vaksinene gis i forbindelse med annet besøk på helsestasjonen.

Influensavaksinasjonsprogrammet

Det norske influensavaksinasjonsprogrammet omfatter vaksinasjon mot sesonginfluensa og pandemisk influensa. Programmet skal inneholde årlig tilbud om vaksiner mot sesonginfluensa til alle personer med økt risiko for komplikasjoner i forbindelse med influensasykdom. Tilbud om vaksiner mot pandemisk influensa skal tilbys når dette er aktuelt. FHI gir faglige retningslinjer for gjennomføring av vaksinasjonsprogrammet, definerer risikogrupper og andre målgrupper for influensavaksinasjon og har i tillegg ansvar for innkjøp og distribusjon av vaksiner. Kommunene har ansvar for å sørge for et årlig tilbud om vaksinasjon.

Fra 2020 gjelder at personer i risikogruppene skal ha gratis sesonginfluensavaksine og den som blir vaksinert skal betale en egenandel på 50 kroner for vaksiner hos fastlegen. Helsepersonell med pasientkontakt, laboratoriepersonell som håndterer prøver som kan inneholde influensavirus, samt personer som jobber med levende griser skal få kostnader knyttet til vaksiner dekket av arbeidsgiver. Se for øvrig:

<https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/influensa/>

Utredning om mulig Voksenvaksinasjonsprogram

Folkehelseinstituttet utredet etter oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD), et voksenvaksinasjonsprogram i 2018. FHI foreslår å etablere et voksenvaksinasjonsprogram som bl.a. Inkluderer: Vaksine mot sesonginfluensa, vaksine mot pneumokokksykdom, grunnvaksinasjon til de som mangler det, inkl. vaksiner til flyktninger og asylsøkere (eksempelvis MMR-vaksinasjon) og oppfriskningsvaksinasjon mot difteri, tetanus, kikhoste og polio hvert 10 år. Det er foreløpig ikke vedtatt oppfølging av dette forslaget.

Midlertidig 2-årig HPV-vaksinasjonsprogram for kvinner født 1991 og senere

Et midlertidig HPV vaksinasjonsprogram for unge kvinner ble startet i 2016 med varighet 2 år. HPV vaksine ble tilbudt kvinner født 1991 og senere. Siste frist for å påbegynne vaksiner var desember 2018. Programmet er avsluttet.

Offentlig finansierte vaksiner utenom program: Blåreseptforskriften § 4

Vaksiner, immunglobuliner og antitoksiner/sera til bruk ved allmennfarlige smittsomme sykdommer

Smittsomme sykdommer dekkes på bestemte indikasjoner av Folketrygden: bl.a. som posteksponeringsprofylakse for visse sykdommer, til særlig smitteutsatte personer ved utbrudd i Norge for visse sykdommer, og noen vaksiner dekkes til personer i spesifikke risikogrupper (f.eks stamcelletransplanterte, manglende miltfunksjon, immunsvikt, personer med økt risiko for-, eller mer utsatt for konsekvensene av hepatitt B-infeksjon m.fl). Preparatene rekvireres fra og utleveres av Folkehelseinstituttet som foretar en nærmere vurdering av om indikasjonen i det enkelte tilfelle er i samsvar med denne paragrafen.

Nye vaksiner inn i vaksinasjonsprogrammene

I 2018 ble det ved FHI etablert et system for innføring av vaksiner i offentlig regi som bidrar til at prosessen for å få nye vaksiner inn i vaksinasjonsprogram skal være transparent, forutsigbart og kunnskapsbasert (<https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/hvordan-utredes-offentlig-finansiering-av-vaksiner/>).

FHI mottar forslag til vaksiner som bør utredes med tanke på offentlig finansiering (<https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/forslag-og-pagaende-vurderinger/>). Pr oktober 2020 er det mottatt forslag om bl.a. meningokokkvaksine inn i nasjonalt vaksinasjonsprogram og varicellavaksine i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Disse forslagene utredes og behandles i «System for innføring av vaksiner i offentlig regi».

Det er etablert en Faglig referansegruppen for nasjonale vaksinasjonsprogram som er en del av system for nye vaksiner (<https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/faglig-referansegruppe-for-nasjonale-vaksinasjonsprogram/>).

Referansegruppen er bredt sammensatt med eksterne medlemmer med relevant erfaring og ekspertise knyttet til smittsomme sykdommer og vaksiner. Referansegruppen skal støtte FHI i arbeidet med å identifisere behov for endringer i nasjonalt vaksinasjonsprogram, gi innspill til FHI om hvilke utredninger som bør initieres med tanke på endringer i nasjonalt vaksinasjonsprogram, komme med synspunkter på FHI's forslag til rapporter og anbefalinger om vaksinasjon og støtte FHI i arbeidet med å identifisere behov for bedre vaksineanbefalinger. Mandatet til Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram tilfredstiller WHO's krav til «National Immunization Technical Advisory Group» (NITAG).

Oppfølging av vaksinasjonsprogrammene:

Folkehelseinstituttet følger opp vaksinasjonsprogrammene:

- Vaksinasjonsdekning (SYSVAK) <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/sysvak/>
- Sykdomsforekomst og effekt (bl.a. MSIS, data fra referanselaboratorier, immunitetsstudier og andre studier) <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/>
- Bivirkninger (BIVAK og samarbeid legemiddelverket) <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/register-over-bivirkninger-etter-vaksinasjon-meldt-av-helsepersonell-bivak/>

Behov for endringer? – vurderes av System for innføring av nye vaksiner i offentlig regi <https://www.fhi.no/sv/vaksine/innforing-av-nye-vaksiner/hvordan-utredes-offentlig-finansiering-av-vaksiner/>

Meslinger

Dagny Haug Dorenberg, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Bakgrunn

Meslinginfeksjon er forårsaket av morbilliviruset (MeV) i familien *Paramyxoviridae*. Det er et ikke-segmentert, negativ sens, enkeltrådet RNA-virus som er delt inn i 8 grupper (A-H) hvorav 24 genotyper er identifisert. Viruset er genetisk svært stabilt, og det finnes kun én serotype (1).

Meslinger er en av de mest smittsomme virusinfeksjonene som finnes, og nesten alle ikke-immune individer infiseres ved eksponering (luftsmitte/kontaktsmitte) der mennesket er eneste naturlige vert. Før rutinemessig vaksinasjon fulgte større utbrudd 3-4 års intervaller, og i snitt ble det årlig registrert 20 000-30 000 meslingtilfeller i Norge hvorav 20-30 av disse fikk alvorlig hjernebetennelse, ofte med varige sekveler. I tillegg ble det årlig registrert mellom fem og ti dødsfall. Alvorlig infeksjon, komplikasjoner og død er i dag effektivt forebygget med vaksinasjon.

Vaksine

Vaksine ble innført i Norge i 1969 og implementert i barnevaksinasjonsprogrammet som MMR-vaksine i 1983. Det finnes to kombinasjonsvaksiner på markedet i Norge i dag: Priorix (GlaxoSmithKline) og MMRvaxPro (MSD VACCINS). Vaksinen inneholder levende svekket meslingvirus dyrket i kyllingfosterceller (fibroblaster). Vaksineviruset replikerer og skiller ut i øvre luftveier kort tid etter vaksinasjon uten at det er påvist smitte fra nylig vaksinerte til ikke-immune individer (1).

Vaksinasjonsdekning ligger nå rundt 95-96% årlig, og det antas at over 90% av de vaksinerte utvikler nøytraliserende antistoffer etter to doser. Beskyttende immunitet antas å være langvarig (flere tiår), selv om induert antistoffnivå er lavere enn ved naturlig infeksjon (5).

Primær og sekundær vaksinesvikt kan forekomme. Primær vaksinesvikt kjennetegnes ved manglende utvikling av nøytraliserende antistoffer. Ved sekundær vaksinesvikt utvikler pasienten antistoffer, men disse gir ikke tilstrekkelig beskyttelse mot re-infeksjon. Sykdomsforløpet likner akutte meslinger men er ofte mildere enn ved naturlig primærinfeksjon (6). Redusert virusutskillelse kan forekomme selv om risiko for smitteoverføring er svært lav (7).

Klinikk

Inkubasjonstid er vanligvis 10-12 (7-23) dager, og man regnes som smittsom fra omtrent 4-5 dager før til 4 dager etter utvikling av utslett. Sykdommen innledes med en katarralsk fase og etterfølges av en utslettsfase. Pasienten er mest smittsom i katarralsk fase, ettersom viruset i denne perioden skiller ut i store mengder fra luftveiene. Den katarralske fasen karakteriseres av høy feber, luftveissymptomer (snue, konjunktivitt og hoste) og typiske enanтем (Koplikske flekker) i munnslimhinnen. I neste fase utvikles et generalisert makulopapuløst eksanтем, samtidig med at pasientens kliniske tilstand bedres. Infeksjon gir livslang immunitet (5).

Immunitet mot meslinger består av både humoralt og cellulært immunforsvar. Meslinger kan tolereres godt av personer med isolert defekt humoralt immunforsvar (agammaglobulinemi), men kan få fatale følger for personer med cellulære immundefekter selv om vedkommende har tilstrekkelig nøytraliserende antistoffer. De viktigste antistoffene som dannes er rettet mot overflateproteinene, hemagglutininet (H) og fusjonsproteinet (F). Disse bidrar til opptak av viruset i vertscellen (5).

Meslinger resulterer i en forbigående, langvarig og til dels alvorlig immunsvikt der også tap av tidligere opparbeidet immunitet svekkes. Ødeleggelse av flimmerepitelet i den akutte fasen av infeksjonen i tillegg til den generelle immunsvekkelsen gir økt risiko for (bakterielle) sekundære infeksjoner (otitis media, pneumonier og gastroenteritter). Komplikasjoner opptrer hos opptil 10-40% av pasientene og risiko for komplikasjoner er avhengig av pasientens alder, helse -og ernæringstilstand (vitamin A-mangel). Infeksjon med meslinger under svangerskap er også relatert til økt tendens til spontanaborter, for tidlig fødsel og lav fødselsvekt. Meslingvirus-encefalitt/encefalomyelitt og subakutt skleroserende panencefalitt (SSPE) er sjeldne komplikasjoner som følge av meslinginfeksjon og forbundet med høy morbiditet og mortalitet (5).

Differensialdiagnoser

Febril utslettssykdom kan ha mange etiologier, både infeksjøs og ikke-infeksjøs, og vurdering av relevant differensialdiagnostikk er viktig. Gruppe A streptokokker er vanlig årsak til febril utslettssykdom hos barn. I tillegg bør man vurdere virale agens som humant parvovirus B19, humant herpesvirus 6 og 7 (HHV6 og HHV7), Epstein-Barr-virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), enterovirus, importvirus og rubellavirus. Enkelte av overnevnte agens kan gi polyklonal aktivering av B-celler eller kryssreagere (fortrinnsvis IgM) i ulike serologiske tester, og dermed resulterer i falsk positive resultater for meslinger (5).

Diagnostikk av meslinger

For best mulig tolkning av analyseresultatene er det viktig med opplysninger om klinikk, epidemiologisk tilknytning til andre meslingstilfeller, reiseanamnese og vaksinasjonsstatus.

Direkte påvisning av viralt RNA

Påvisning av viralt RNA (PCR) utføres primært i prøver fra **øvre luftveier** (penselprøve fra hals, dyp neseprøve eller spytt) tatt i løpet av de første 5 dagene etter utslett, men kan i enkelte tilfeller påvises inntil 10 dager hos uvaksinerte.

Påvisning av virus er **spesielt viktig** hos tidligere vaksinerte med forventet lav eller manglende IgM-antistoffrespons. Prøver til PCR bør derfor tas så raskt som mulig etter symptomdebut.

PCR kan utføres i blod der svelg/luftveissekret ikke er tilgjengelig, men metoden er mindre sensitiv. Allerede etter noen få dager etter symptomdebut vil viruset være vanskelig å detekteres i blod, spesielt hos vaksinerte med pre-eksisterende nøytraliserende antistoffer. Andre prøvematerialer til PCR kan være urin (forlenget virusutskillelse i 10-14 dager), spinalvæske og hjernebiopsi. Ved FHI utføres RT-PCR (CDC-protokoll) og genotyping (8) som ledd i smitte- og utbruddsoppløring og for å skille villtypevirus fra vaksinevirus hos nylig vaksinerte individer.

Serologi

Spesifikk IgM-antistoff mot meslinger er den viktigste serologiske markøren for påvisning av meslinger. De vanligste metodene er indirekte tester med preblokkering av IgG og rheumatoid faktor. Direkte tester basert på IgM capture-teknikk har noe økt spesifisitet > 95%, der de aller mest sensitive kan detektere IgM innen 3-4 dager etter at utslettet utvikles (9). Serologiske tester til bruk i meslingdiagnostikk ved FHI er Enzygnost (fases ut), Microimmune og EUROIMMUN.

Virologisk avdeling ved FHI er det eneste laboratorium i landet som tilbyr antistoffpåvisning av mesling-, rubella- og parotittvirus i spytt/halssekret. Spytt- eller halsprøve er et hendig materiale for utredning av akutt infeksjon (PCR og serologi), og spesielt hos mindre barn (fortrinnsvis uvaksinerte) der tapping av blod kan oppleves som vanskelig. For å sikre nok prøvevolum kan prøvetakningsutstyr med god sugeevne (Oracol-Saliva collection system) brukes. Meslinganalyse i spytt utføres med Microimmune (Measles IgM capture EIA/IgG, UK) (10). Parallelltesting med serumprøve er anbefalt for økt sensitivitet og spesifisitet.

Tolkning av analyseresultat ved mistanke om akutte meslinger

a) Infeksjon hos uvaksinert (inkludert primær vaksinesvikt)

Rundt 75% av tilfellene har dannet IgM-antistoffer i spytt/serum etter 3 dager etter utslett, og etter 4 dager har nesten alle dannet IgM-antistoffer. Disse forsvinner igjen etter omlag 30 dager. Dannelse av (lavavide) IgG-antistoffer forventes etter 3-7 dager, senest 10 dager etter symptomdebut (utslett) med en toppkonsentrasjon 2-3 uker senere (5).

Ved isolert funn av IgM-antistoffer uten påvisning av virus (PCR) i akuttprøve, anbefales kontroll av serum så raskt som mulig (1-2 uker) for vurdering av eventuell IgG-serokonversjon. Dersom det samtidig påvises IgG-antistoffer i akuttprøven, bør oppfølgingsprøve etter 2-3 uker (> 10 dager) for vurdering av IgG-titerstigning tas, og disse prøvene bør settes opp sammen i parsera.

b) Re-infeksjon hos tidligere vaksinert (sekundær vaksinesvikt)

Ved re-infeksjon uteblir ofte IgM-antistoffrespons mens pre-eksisterende (høyavide) IgG-antistoffer i ulike konsentrasjoner kan påvises i akuttprøve avhengig av når de er tatt i sykdomsforløpet. Det er forventet rask IgG-stigning og høy (boostret) toppkonsentrasjon allerede i løpet av 1-2 uker etter re-smitte. Oppfølgingsprøve etter 5-10 dager kan undersøkes som parsera med samme test dersom første prøve er tatt tidlig i sykdomsforløpet (5).

c) Vaksineindusert meslinginfeksjon

Humoral immunrespons etter vaksinasjon er mindre uttalt enn den som indueres etter naturlig infeksjon. Påvisning av IgM-antistoffer er kortvarig, men bekrefter en primær respons hos ikke-immune individer etter første dose. Nøytraliserende IgG-antistoffer kan påvises etter 12-15 dager med topp etter 21-28 dager etter vaksine. Om lag 2 % av de vaksinerte får en mild infeksjon med utslett 7-12 dager etter vaksinasjon, og hos 5-15% av de vaksinerte kun feber uten utslett (5). Utredning av meslinger etter aktiv immunisering er **ikke** indisert dersom vaksinasjon ligger minst 8 dager til 6 uker i forkant av utslettsdebut (og evt prøvetakning) og tilfellet opptrer sporadisk uten kjent sirkulasjon av virus i nærmiljøet og uten aktuell reiseanamnese (1).

Naturlig infeksjon med meslinger og vaksinerelaterte meslinger kan være vanskelig å skille klinisk og serologisk, spesielt under pågående vaksinasjon i en utbruddssituasjon (for eksempel utbrudd i barnehage). Påvisning av virus for videre genetisk karakterisering er i slike tilfeller svært viktig.

Diagnostikk av encefalitt/encefalomyelitt og andre neurologiske komplikasjoner

Akutt encefalitt kan opptre rundt 1 per 1000 av meslingetilfellene og presenteres som oftest 1-2 uker etter primær infeksjon og kan gi betydelige senskader (11). Undersøkelse av spinalvæsken vil ofte vise typiske funn som ved virale encefalitter: normal glukose, lett forhøyet protein og noe økt antall celler i spinalvæske, med hovedvekt på lymfocytter. Serologi og PCR i akutt- og rekonvalesens prøver fra serum/spytt og spinalvæske er viktig. Spesifikke funn i spinalvæsken kan være påvisning av viralt RNA (PCR), spesifikt IgM og signifikant IgG-titerstigning ved sammenligning av akutt- og rekonvalesensprøve (parsera). Ratiobestemmelse av IgG-antistoffer i serum/spinalvæske kan være nyttig. Det vises til metoden i abstraktet om «Intratekal antistoffproduksjon» i Strategirapporten «Mikrobiologisk diagnostikk ved virale CNS-infeksjoner», 2019.

Akutt immunmediert dissiminerende encefalomyelitt (ADEM) er en ikke-infeksiøs immunmediert betennelse i hjerne og ryggmarg etter akutte meslinger (1 per 1000 tilfeller) og etter vaksinasjon (1-2 per 1 million tilfeller). ADEM kan være vanskelig å skille fra infeksiøs encefalitt. Bekreftet nylig gjennomgått meslinger eller vaksinasjon, påvist hjerneødem og samtidig fravær av viralt RNA i CNS, kan peke i retning av ADEM. Pasienten responderer ofte godt på behandling med steroider (11).

Mesling- «inclusion body»-encefalitt (MIBE) forekommer hovedsakelig hos immunsvekkede barn (HIV) det første året etter infeksjon/vaksinasjon og resulterer i klinisk hjerneødem med høy mortalitet. Det er generelt lite patologiske funn i spinalvæsken selv om viralt RNA persisterer i CNS. Viruset kan av og til påvises i spinalvæske og regelmessig isoleres i hjernebiopsi. Økende intratekale IgG-antistoffer mot meslinger kan påvises ved framskreden sykdom (11).

Subakutt skleroserende panencefalitt (SSPE) er en sjelden tilstand (1 per 25 000 tilfeller) med alltid fatalt forløp som kan opptre flere år etter naturlig MeV-infeksjon. Tilstanden skyldes persisterende inflammasjon pga manglende eradikering av sannsynlig defekte viruspartikler som er inokulert i hjernevev (12). Viralt RNA kan isoleres ved biopsi, men er sjeldent påvisbart i spinalvæske. Ratiobestemmelse av spesifikke IgG-antistoffer er nyttig for å verifisere intratekal IgG-produksjon. SSPE kan bekreftes ved funn av typiske EEG-forandringer og påvisning av svært høye spesifikke IgG-antistoffer i både serum (titer > 1:256) og spinalvæske til over 2-5 ganger normalverdier (ug/dl) (13).

Måling av immunitet mot meslinger

Indikasjon for måling av immunitet mot meslinger er først og fremst viktig i situasjoner der immunitet/vaksinerespons ved immunsvikt/immunsupprimerende behandling, eller ved dokumentasjon i forbindelse med søknad om visum.

Undersøkelse av pre-eksisterende IgG-antistoffer for å vurdere om en vaksine skal gis til nærkontakter i en utbruddssituasjon skal **ikke** utføres siden dette kan medføre forsinkelser av vaksinasjon (4). Ved usikker vaksinasjonsstatus kan vaksine tilbys uten nærmere utredning (2).

Serologisk måling av immunitet

Immunitet måles med spesifikke IgG-antistoffer mot meslinger i serum, der Plaque-reduksjon-nøytralisasjonstest (PRNT) regnes som gullstandard. PRNT måler funksjonelle nøytraliserende antistoffer og er den mest sensitive metoden for påvisning av humoral immunitet (1). Flere studier viser at påvisning av nøytraliserende antistoffer i titer ≥ 120 mIU/mL beskytter mot meslinger og kan brukes som korrelat for beskyttelse (14). PRNT er en svært arbeidskrevende metode og det er ingen laboratorier i Norge som tilbyr denne i diagnostikk av meslinger. Immunitetsmåling blir derfor av praktiske hensyn utført med direkte eller indirekte enzyme immunoassays (EIAs) som er standardisert til dette formålet som for eksempel Enzygnost og Euroimmun (utføres ved FHI). I tillegg utføres det måling av IgG-antistoffer med «Multiplex Immunoassays» basert på Luminex-teknologi. Metodene er raske, billige, og krever kun små mengder serum/plasma. Sammenlignende studier viser at EIAs har 90% sensitivitet og 100% spesifisitet, men at falske negative forekommer i sera med lavt antistoffnivå (15). Valg av antigener i en test har også betydning både for spesifisitet og sensitivitet. Helviruslysate, H- og F- og nukleoprotein (NP) brukes ofte av de kommersielle testene. Påvisning av antistoffer mot H og F -proteiner vist seg å korrelere godt med nøytraliserende antistoffer sammenlignet med PRNT. Antistoffer mot nukleoprotein (NP) viser seg å være gode diagnostiske markører ved utredning av aktuell infeksjon, men disse korrelerer ikke like godt med beskyttelse (1).

Lave antistoffnivåer i en vaksinert befolkning

Måling av immunitet hos tidligere vaksinerte som har et generelt lavere antistoffnivå, kan være en utfordring ved bruk av kommersielle EIAs. Testene er først og fremst rettet mot infeksjonsutredning og er ofte ikke tilstrekkelig standardisert for bruk til immunitetsmåling. Beslutningsgrense (cut-off) for påviste IgG-antistoffer kan være lagt noe høyere enn korrelerende antistoffnivå for beskyttelse.

Ved implementering av ny test anbefales det nøye evaluering og bruk av internasjonal standardreferanse (16). For kvantitativ bestemmelse av IgG-antistoffer anbefales det 4-punktskalibrering mot internasjonal standard. Semi-kvantitative resultat (ratio, omregnet til units) er ikke et godt nok verktøy for påvisning av immunitet, men ofte tilstrekkelige for vurdering av signifikant titerstigning ved utredning av akutt infeksjon (5).

Analyseresultat vurderes i henhold til vaksinasjonsstatus, og resultatet bør oppgis i konsentrasjon (IU/l). Resultater rundt beslutningsgrense (cut-off) bør kommenteres med en viss grad av usikkerhet med hensyn til immunitet, og ved behov for nærmere spesifisering kan prøver sendes til FHI for supplerende testing.

Overvåking av meslinger i Norge

Norge har kun hatt sporadiske, reiserelaterte tilfeller de siste årene og regnes i dag som fritt for endemisk sirkulerende MeV (2). Rask diagnostikk er helt essensielt for effektive smittevernstiltak: isolering, overvåking, smitteoppsporing og vaksinering av ikke-immune kontakter (3). Alle tilfeller der det er klinisk mistanke om meslinger er varslingspliktig og meldes MSIS etter gjeldende retningslinjer (4). Positive funn gjort ved primærlaboratoriet skal konfirmeres ved virologisk avdeling ved Folkehelseinstituttet (FHI).

Anbefalinger:

- Vurder meslinger ved utslett og feber etter reise, spesielt hos uvaksinerte personer.
- Penselprøve fra øvre luftveier (halssekret, dyp neseprøve og spytt) og serumprøve bør tas så tidlig som mulig etter symptomdebut (PCR/IgM/IgG) for raskest mulig diagnostikk.
- Falsk positive IgM-resultat og kryssreaktivitet i IgM-testene med andre feber- og utslettssykdommer kan forekomme. Aktuelle relevante differensialdiagnoser bør vurderes.
- Tidligere vaksinerte personer mangler ofte IgM-antistoffrespons, og påvisning av virus (PCR) tidlig i sykdomsfasen er derfor viktig, evt vurdering av IgG-serokonversjon/titerstigning.
- Funn av spesifikke antistoffer og virus (PCR) i både spinalvæske og serum kan bekrefte infeksjon i CNS, men kan også være fraværende. Resultatene må tolkes sammen EEG, MR og andre kliniske funn. Ved SSPE påvises det svært høye IgG-antistoffer i både serum og spinalvæske.
- Det er sjeldent behov for immunitetsundersøkelser annet enn ved spørsmål om immunitet/vaksinerespons rundt immunsvikt eller ved søknad om visum.
- Tester som brukes til immunitetsundersøkelser bør standardiseres med bruk av internasjonal referansestandard og oppgis i konsentrasjon (IU/l).
- Tolkning av immunitet kan være vanskelig nær testenes beslutningsgrense (cut-off), og slike analyseresultat bør besvares med noe grad av usikkerhet.

Referanser

- 1 WHO Manual for Laboratory Testing for Measles and Rubella, Third edition, 2018
- 2 Vaksinasjonsveilederen for helsepersonell (Vaksinasjonshåndboka), www.fhi.no
- 3 Riise ØR., et al. Can Norway be kept free from rubella and measles? Tidsskr Nor Laegeforen, 2017).
- 4 Smittevernlederen, sykdommer a-å, Meslinger (morbilli) <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/meslinger-morbilli---veileder-for-h/>
- 5 WHO Immunological Basis for Immunization Series, Module: Measles, Update 2020.
- 6 Hickman CJ, et al. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. JID, 2011.
- 7 Sundell N, et al. Measles outbreak in Gothenburg area, Sweden 2017 to 2018: low viral load in breakthrough infections. Eurosurveill, 2019.
- 8 CDC: Genetic Analysis of Measles Viruses. <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html>.
- 9 Tippels, G.A., et al Assessment of immunoglobulin M enzyme immunoassays for diagnosis of measles. J Clin Microbiol, 2003.
- 10 Hutse V. et al. Oral fluid for the serological and molecular diagnosis of measles, International Journal of Infectious Diseases, 2010.

- 11 Fisher D.L., et al. Measles-induced encephalitis. *Q J Med* 2015.
- 12 Wendorf et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated, 2017.
- 13 Conrad AJ et al, Quantification of intrathecal measles virus IgG antibody synthesis rate: Subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1994.
- 14 Chen RT et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis*, 1990.
- 15 Cohen BJ, et al. Comparison of plaque reduction neutralization test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine* 2008.
- 16 Tischer A, et al. Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia. *Epidemiology and Infection*, 2007.

Rubella

Susanne Gjeruldsen Dudman, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Epidemiologi

Rubella eller røde hunder forårsakes av rubellavirus i familien Matonaviridae og er meldepliktig til MSIS. WHO har som mål å eliminere rubella i fem helseregioner innen 2020 (1,2). Sykdommene kan elimineres siden mennesker er eneste reservoar, gode diagnostiske tester og effektive vaksiner finnes, immuniteten er sannsynligvis livslang og land med god vaksinasjonsdekning har oppnådd vedvarende opphør av virussirkulasjon.

Rubellavaksine ble siden 1978 tilbudt jenter i ungdomsskolen. Fra 1983 ble MMR vaksine levende svekket kombinasjonsvaksine mot rubella, meslinger og kuma innført i det norske barnevaksinasjonsprogrammet ved 15. måneder og 12 års alder (3). Før introduksjon av vaksine var rubella en barnesykdom som opptrådte i epidemier med 4-5 års mellomrom, siste store utbrudd i Norge var i 1978-9. I 2012 erklærte WHO at rubella var eliminert i Norge og de siste tiårene har det kun vært rapportert enkelte importtilfeller (3,4). Sykdommen kan importeres hit fra land der rubella fortsatt forekommer endemisk som i Asia og Afrika, samt fra utbruddsland i Europa f.eks. Polen.

Smittemåte og klinikk

Rubellavirus overføres ved dråpesmitte og smitteførende periode er en uke før og minst fire dager etter debut av utslett (4). Unntak er barn med medfødt rubella som kan skille ut virus svært lenge slik at de må anses smitteførende inntil minst ett års alder og inntil to negative prøver. I inntil halvparten av tilfellene sees ingen eller svært milde symptomer. Typisk klinikk er moderat feber, hovne cervikale lymfeknuter, sår hals, hodepine og utslett som spres fra ansikt til resten av kroppen. Voksne kan ofte få konjunktivitt, og komplikasjoner kan være leddaffeksjon og encefalitt.

Infeksjon tidlig i svangerskapet kan forårsake intrauterin død og spontanabort (opptil 20% første 8 uker). Fosterskader (medfødt rubellasyndrom) kan opptre spesielt ved infeksjon i første trimester (ca. 90 %) i form av misdannelser i øye, øre, hjerte og psykomotorisk retardasjon (5).

Diagnostikk ved mistanke om akutt infeksjon

Ved mistanke om aktuell infeksjon bør det i tillegg til serum tas halsprøve (på virustransportmedium) for påvisning av rubellavirusnukleinsyre ved PCR. Eventuelt kan munnsekret, urin, EDTA-blod eller spinalvæske vurderes i tillegg (6). Prøve til nukleinsyrepåvisning bør tas i løpet av første sykdomsuke, men virus kan påvises ved PCR i opptil 14 dagers tid i hals eller urin, i lavere mengde etter dag 7.

Diagnose kan også bekreftes ved påvisning av typisk antistoffmønster i parsera, og retrospektiv undersøkelse av tidligere prøve kan være nyttig til sammenligning. Utvikling av IgM antistoffer begynner fra dag 5 etter debut av utslett, derfor avkrefter ikke negativ IgM i akuttfasen mistanken og kontrollprøve bør tas. Ved positiv IgM og IgG, kan rubella IgG aviditetsundersøkelse utføres ved FHI (6).

I en eliminasjonssetting slik som i Norge, er positiv prediktiv verdi av positiv IgM lav og alternative tester må utføres ved referanselaboratoriet. Det sees hyppig kryssreaksjoner mellom parvovirus B19, CMV, EBV, rubella og meslinger. Alle tilfeller med febrilt utslett der man mistenker rubella utredes også for meslinger ved Folkehelseinstituttets referanselaboratorium.

Ved spørsmål om akutt rubella i graviditeten undersøkes prøver både fra mor og barn. Dersom symptomer hos mor er utgangspunktet, startes utredningen som nevnt ovenfor. Det kan være nyttig å undersøke historisk prøve, enten tatt før det aktuelle svangerskap eller tidligere tatt screeningprøve av den gravide. Fostervannsprøve til PCR vurderes ved mistanke om rubella i svangerskapet og har spesifisitet på 100%, mens sensitivitet varierer avhengig av prøvetakingstidspunkt (7).

Hos barn med mistanke om medfødt rubellainfeksjon skal prøve til påvisning av virus tas fra hals/munnsekret, urin, EDTA-blod (evt. i spesielle tilfelle spinalvæske, linsevæske, biopsi). Serologi hos nyfødte er vanskelig å tolke siden maternell IgG ikke kan skilles fra barnets egne antistoffer og ~20% ikke har påvisbart rubella IgM de første fire uker etter fødsel. Derfor bør det gjøres PCR-undersøkelse i halsprøve og urin kombinert med IgM etter 1 -måneds alder (6). Den passive maternelle beskyttelsen av IgG antistoffer forsvinner hos majoriteten før seks måneders alder i land med høy vaksinasjonsdekning (8).

Immunstatustesting i svangerskap

Det er i henhold til den nye veilederen for omsorg i svangerskapet ikke lenger nødvendig å screene alle gravide for rubellaimmunitet. Kvinner som har dokumentasjon på at de har fått to doser rubellaholdig vaksine (vaksinasjonskort, SYSVAK, Mine vaksiner) eller tidligere har fått påvist antistofftiter ≥ 10 IU/ml (beskyttende nivå) har ikke behov for antistofftesting. Kvinner som har dokumentasjon på at de har fått kun en dose rubellaholdig vaksine anbefales én dose MMR-vaksine uten testing etter avsluttet svangerskap (9).

Kvinner som ikke er vaksinert eller har usikker vaksinasjonsstatus bør få målt rubellaantistoff. Kvinner som er født og oppvokst i tropiske og subtropiske land mangler immunitet mot rubella langt oftere enn europeiske kvinner (10,11). Lege / jordmor som rekvirerer blodprøver har ansvaret for å vurdere behovet for testing.

Vaksinasjonsanbefaling avhenger av prøvesvar (9). Det er ikke behov for ny testing etter gjennomført vaksinerings siden nær alle serokonverterer (12).

Konklusjon og anbefalinger til diskusjon:

Rutinemessig testing av gravide kvinner skal ikke lenger utføres. Vaksinestatus sjekkes og ved manglende dokumentasjon gjøres testing. Testing er spesielt aktuell for kvinner oppvokst utenfor Europa som kan mangle immunitet i over 10% av tilfellene. Manglende rubellaimmunitet kan være en indikasjon på at vedkommende ikke har fått andre vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet heller og en full sjekk av vaksinebehov er indisert.

Tabell 1. Anbefalinger for testing og vaksinasjon.

Tidligere vaksinasjon eller antistoffmåling	Antistoffmåling	Vaksinasjonsanbefaling
To doser rubellavaksine	Nei	0
Antistofftiter ≥ 10 IU/ml	Nei	0
En dose rubellavaksine	Nei	1 dose MMR
Ikke vaksinert / usikker vaksinasjonsstatus	Ja	≥ 10 IU/ml: 0 ≥ 5 IU/ml < 10 IU/ml: 1 dose MMR < 5 IU/ml: 2 doser MMR

Referanser

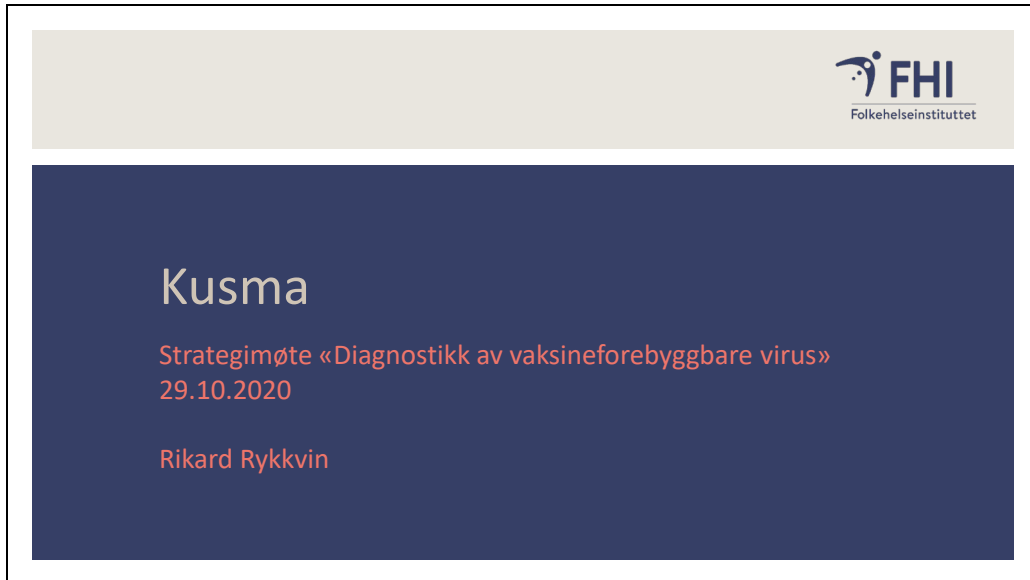
- Grant GB, Reef SE, Patel M, Knapp JK, Dabbagh A. Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination — Worldwide, 2000–2016. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1256 MMWR / November 17, 2017 / Vol. 66 / No. 45.
- World Health Organisation (WHO) Regional office for Europe. European Vaccine Action Plan 2015-2020. 2014. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/publications/2014/european-vaccine-action-plan-20152020-2014>
- Riise ØR, Rønning K, Dudman S, Sandbu S. Kan Norge holdes fritt for rubella og meslinger? Tidsskr Nor Legeforen Utgave 14/15, 22. august 2017. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0047
- Folkehelseinstituttet. Rubella (røde hunder) – veileder for helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/rubella-rote-hunder---veileder-for/>
- WHO European Region (WHO). Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the 2012. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/79020/e93035-2013.pdf
- WHO. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome. Third edition, 2017 (version January 2018). http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/
- Mace, M., et al. (2004). "Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection." J Clin Microbiol 42(10): 4818-4820.
- Leuridan E, Hens N, Hutse V, Aerts M, Van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. Vaccine. 2011 Mar 3;29(11):2222-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.004. Epub 2010 Jun 15.
- Barlind R, Dudman S, Rolandsen Riise Ø, Nøkleby H. Immunitet mot rubella (røde hunder) - en litteraturgjennomgang med anbefalinger. Folkehelseinstituttet. Rapport 2016. Tilgjengelig på <https://www.fhi.no/publ/2016/immunitet-mot-rote-hunder/>

- 10 Bjerke SE, Vangen S, Holter E et al. Infectious immune status in an obstetric population of Pakistani immigrants in Norway. (2011) *Scand J Public Health* 39(5):464–470. <https://doi.org/10.1177/1403494811399653>
- 11 Pandolfi E, Gesualdo F, Rizzo C, Bella A, Agricola E, Mastroiacovo P, Tozzi AE. Global seroprevalence of rubella among pregnant and childbearing age women: a meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2017 Jun 1;27(3):530-537. doi: 10.1093/eurpub/ckw259.
- 12 Siira L, Nøkleby H, Barlinn R, Riise ØR, Aaberge IS, Dudman SG. Response to third rubella vaccine dose. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(10):2472-2477. doi:10.1080/21645515.2018.1475814.

Kusma

Rikard Rykkvin, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Abstrakt ikke mottatt, presentasjon fra møtet er derfor satt inn.



The slide features a light beige header with the FHI logo (Folkehelseinstituttet) in the top right corner. The main content area has a dark blue background with white and orange text.

FHI
Folkehelseinstituttet

Kusma

Strategimøte «Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus»
29.10.2020

Rikard Rykkvin

Epidemiologi – vaksinerte populasjoner

- Inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet i 1983
- Kusma er nå en sjelden sykdom i Norge utenom større utbrudd; ca 20 meldte tilfeller per år, flertallet er smittet innenlands
- Utbrudd forekommer i vaksinerte populasjoner, f. eks. utbruddet tilknyttet studentmiljøer i Trondheim og Bergen med 232 tilfeller i 2015-16
- Medianalder for tilfeller er økt
 - Eksempel: Øst-Tyskland startet vaksinasjon i 1991, i 2002 var median alder for tilfeller 11 år, i 2016 økt til 33 år, uten bias fra store utbrudd i ung voksenpopulasjon

Epidemiologi - genotyper

- Oppsummering fra større oversiktsartikkel (Jin et al, 2015) :
 - Bare seks av de tolv genotypene har sirkulert i 2010-15: genotype G (52%), H (16%), C(12%), F (8%), K (8%) og D (4%), basert på tilgjengelige data fra 25 land
 - Genotype A (alle vaksiner brukt i Norge inneholder denne) er ikke funnet som villtypevirus noe sted i verden siden 1990-tallet

Smittemåte og smitteførende periode

- Nærdråpesmitte eller ved direkte kontaktsmitte fra spytt
- Inkubasjonstid 2-3 uker, typisk 16-18 dager
- Mest smittsom to dager før til fem dager etter parotitt
- Langvarig bærerskap forekommer ikke
- Re-infeksjon etter naturlig gjennomgått infeksjon er rapportert i områder hvor sykdommen fortsatt er endemisk (for eksempel Japan, Sakata et al, 2015)

Klinikk

Asymptomatisk infeksjon eller milde symptomer vanlig

I symptomatiske tilfeller opptrer parotitt hos 95%:

- Oppstår første to dager etter symptomdebut
- 80% bilateral
- Evt. også hevelse av gl. submandibularis og sublingualis
- Hevelsen varer minst to dager, opptil ti dager

Komplikasjoner (forekommer også uten samtidig parotitt): Epididymo-orkitt (i 3-10% av vaksinerte tilfeller), meningitt, encefalitt, ooforitt og mastitt, spontanabort, nyreaffeksjon, pankreatitt, sensorineuralt hørselstap



Diagnostikk

- Siden uni- og bilateral parotitt kan ha mange andre årsaker enn kusma, bør kusmadiagnosen bekreftes med mikrobiologisk diagnostikk, særlig ved lav forekomst
- Prøve til viruspåvisning sammen med serum for antistoffus bør tas så tidlig som mulig etter symptomdebut!

Diagnostikk - nukleinsyrepåvisning

- RT-PCR har høy spesifisitet, og akseptabel klinisk sensitivitet hvis prøven er tatt tidlig nok (helst innen første tre sykdomsdager, evt. første sykdomsuke)
- Klinisk sensitivitet: Munnpensel > Halspensel > Urin (supplement ved kompliserte infeksjoner for å sikre diagnosen)
- Blod ikke egnet for viruspåvisning, da viremi er svært kortvarig og kun enkelttilfeller av virusisolasjon fra blod er publisert

Anbefaling i FHIs smittevernveileder om munnpensel:

Prøven skal tas fra bakre svelgvegg og tonsiller samt prøve fra munnslimhinne ved innsiden av begge kinn og under tungen med samme prøvepinne.

Diagnostikk – serologi: IgM sensitivitet

- Påvisning av anti-parotittvirus IgM i serum eller munnsekret med ELISA el.
- Klinisk sensitivitet varierer betydelig med prøvetakingstidspunkt, vaksinasjonsstatus og testkit

- Uvaksinerte: ofte påvisbart før dag 5, topp etter en uke, påvisbart i flere uker til måneder
- Vaksinerte: mange testkit påviser bare IgM hos en liten andel vaksinerte (IgM ikke viktig for sekundær immunrespons)

Comparison of mumps IgM detection using the CDC capture IgM EIA, two commercially available EIA kits, and an immunofluorescent antibody assay with serum samples from 205 cases that were confirmed by virus isolation

No. of doses of MMR	No. of samples positive/no. tested in MMR vaccination group (%)			
	CDC capture IgM ^a	Serion indirect EIA ^b	Microimmune capture EIA ^a	Bion fluorescent antibody ^a
0 doses	9/10 (90)	8/10 (80)	9/10 (90)	8/10 (80)
1 dose	9/17 (53)	2/17 (12)	8/17 (47)	2/17 (12)
2 doses	59/115 (51)	10/115 (9)	28/115 (24)	11/115 (9.5)
Unknown	29/63 (46)	5/63 (8)	15/63 (24)	9/63 (14)
Total	106/205 (52)	25/205 (12)	60/205 (29)	30/205 (15)

^aTest performed at Centers for Disease Control and Prevention.

^bTest performed at New York City Public Health Laboratory.

Rota JS et al. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(3)

Diagnostikk – serologi: IgM spesifisitet

- **Spesifisitet:** relativt god for mest brukte plattformen, men mye kryssreaksjoner for noen tester: Sammenligning av 6 kits publisert på MikInfo 2010 (SA Nordbø) hvor potensielt kryssreagerende antatt negative sera testet positivt i fra 3/65 til 40/65 prøver, avh. av kit

IgM	DAI	Virotech	VirionSerion	NovaTec	LDN	Siemens
Positiv	19	7	17	5	40	3
Negativ	49	54	47	65	17	60
Gråsoner	2	9	6	0	8	2
Sum	70	70	70	70	65	65

Diagnostikk – serologi: IgG

- Lavgradig IgG kan ofte påvises allerede ved symptomdebut, topper etter ca tre uker, og svekkes gradvis etter 2-3 måneder
- Nyere data setter spørsmålsteget ved antakelsen om at IgG etter gjennomgått infeksjon alltid kan påvises livet ut

Aktuell infeksjon kan bekreftes med:

- IgG serokonversjon
- IgG signifikant titerstigning i parsera (firefold)
- Evt. høytitret IgG i enkeltprøve?
 - IgG titer ≥ 4900 (Enzygnost, standardisert enhet eksisterer ikke) foreslått som cut-off, med sensitivitet 65% og spesifisitet 86% (Sanz et al 2018)
 - Blant 42 vaksinerte pasienter med PCR-bekreftet kusma identifiserte denne metoden 29 pasienter, mens bare 4 var IgM positive
 - OBS lav spesifisitet (326 av 2351 kontroller også titer ≥ 4900)

Diagnostikk - tolkning

RNA	IgM	IgG	Tolkning
+	-/+	-	Aktuell infeksjon
+	+	+	Aktuell infeksjon
+	-	+	Aktuell infeksjon. Fravær av IgM vanligere hvis pasienten tidligere er vaksinert eller har gjennomgått infeksjon.
-	+	-	Aktuell infeksjon sannsynlig, men uspesifikk IgM-reaksjon forekommer. Bør bekreftes med kontrollprøve for IgG serokonversjon.
-	+	+	Aktuell infeksjon sannsynlig, men uspesifikk IgM-reaksjon forekommer. Hvis kjent vaksinert eller tidligere gjennomgått infeksjon bør funnet vurderes bekreftet med kontrollprøve for IgG titerstigning.
-	-	+	Kan ikke skille sikkert mellom tidligere gjennomgått eller aktuell infeksjon eller vaksinasjon. Ved aktuell infeksjon er ofte ikke PCR positiv selv tidlig i forløpet, og særlig tidligere vaksinerte har ofte ikke påvisbar IgM. Ny prøve anbefales 2 uker senere for å vurdere evt. IgG titerstigning og/eller utvikling av IgM.
-	-	-	Neppe aktuell infeksjon

Anbefalinger - diskusjon

- Prøve til viruspåvisning SAMMEN med serum for antistoffus bør tas så tidlig som mulig etter symptomdebut!
- Ved inkonklusiv tolkning (for eksempel neg PCR og isolert pos IgG hos vaksinert) bør ny serumprøve tas to uker senere og sendes til samme lab som analyserte første serumprøve
- Gjøres kusmadiagnostikk ofte nok ved kliniske presentasjoner uten parotitt, spesielt epididymo-orkitt?

Referanser I

- Hvid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371(9616):932-944. doi:10.1016/S0140-6736(08)60419-5
- Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol*. 2015;235(2):242-252. doi:10.1002/path.4445
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
- Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ*. 1999;77(1):3-14.
- El Najjar F, Schmitt AP, Dutch RE. Paramyxovirus glycoprotein incorporation, assembly and budding: a three way dance for infectious particle production. *Viruses*. 2014;6(8):3019-3054. Published 2014 Aug 7. doi:10.3390/v6083019
- Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, et al. Recent mumps outbreaks in vaccinated populations: no evidence of immune escape. *J Virol*. 2012;86(1):615-620. doi:10.1128/JVI.06125-11
- Su SB, Chang HL, Chen AK. Current Status of Mumps Virus Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Vaccine. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1686. Published 2020 Mar 5. doi:10.3390/ijerph17051686
- Tracing the story of mumps: a timeline, Elliot Gardiner, Pharmaceutical technology, 2018.
- Jin L, Orvell C, Myers R, et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev Med Virol*. 2015;25(2):85-101. doi:10.1002/rmv.1819
- Beleni AI, Borgmann S. Mumps in the Vaccination Age: Global Epidemiology and the Situation in Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1618. Published 2018 Jul 31. doi:10.3390/ijerph15081618
- BMJ Best Practice: Mumps.
- L'Huillier, A.G., Eshaghi, A., Racey, C.S. et al. Laboratory testing and phylogenetic analysis during a mumps outbreak in Ontario, Canada. *Viral J* 15, 98 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12985-018-0996-5>
- <https://www.cdc.gov/mumps/lab/index.html>
- Mankertz A, Beutel U, Schmidt FJ, et al. Laboratory-based investigation of suspected mumps cases submitted to the German National Reference Centre for Measles, Mumps, and Rubella, 2008 to 2013. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(7):619-626. doi:10.1016/j.ijmm.2015.08.011
- ICTV Taxonomy history: Mumps virus https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=19710227&src=NCBI&ictv_id=19710227

Referanser II

- Rota JS, Rosen JB, Doll MK, et al. Comparison of the sensitivity of laboratory diagnostic methods from a well-characterized outbreak of mumps in New York city in 2009. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(3):391-396. doi:10.1128/CVI.00660-12
- Nunn A, Masud S, Kraiden M, Naus M, Jassem AN. Diagnostic Yield of Laboratory Methods and Value of Viral Genotyping during an Outbreak of Mumps in a Partially Vaccinated Population in British Columbia, Canada. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01954-17. Published 2018 Apr 25. doi:10.1128/JCM.01954-17
- Backhouse JL, Gidding HF, McIntyre PB, Gilbert GL. Evaluation of two enzyme immunoassays for detection of immunoglobulin G antibodies to mumps virus. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(7):764-767. doi:10.1128/CVI.00199-05
- Sakata R, Nagita A, Kidokoro M, Kato A, Ogino K. Virus genotypes and responses of serum-specific antibodies in children with primary mumps and mumps reinfection. *Pediatr Res*. 2015;78(5):580-584. doi:10.1098/pr.2015.141
- Cohen BJ, Jin L, Brown DW, Kitson M. Infection with wild-type mumps virus in army recruits temporally associated with MMR vaccine. *Epidemiol Infect*. 1999;123(2):251-255. doi:10.1017/S0950268899002782
- Narita M, Matsuzono Y, Takekoshi Y, et al. Analysis of mumps vaccine failure by means of avidity testing for mumps virus-specific immunoglobulin G. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5(6):799-803.
- Huang Q, McLean, Carole J Hickman and Jane F Seward. The immunological basis for immunization series: module 16: mumps. WHO 2010.
- Sanz JC, Ramos B, Fernández A, García-Comas L, Echevarría JE, de Ory F. Serological diagnosis of mumps: Value of the titration of specific IgG. Diagnóstico serológico de parotiditis epidémica: valor de la titulación de IgG específica. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2018;36(3):172-174. doi:10.1016/j.eimc.2016.10.012
- Smitteverrnevelederen, FHI 2019. <https://www.fhi.no/nettpub/smitteverrnevelederen/sykdommer-a-a/kusma--veleder-for-helsepersonell/>
- Nordbø, SA. Erfaringer med diagnostikk av kusmavirus i Trondheim. Innlegg, Årskonferansen FHI 2015.
- Veneti L, Børgen K, Borge KS, et al. Large outbreak of mumps virus genotype G among vaccinated students in Norway, 2015 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(38):1700642. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.38.1700642
- Vermeire T, Barbezange C, Francart A, et al. Sera from different age cohorts in Belgium show limited cross-neutralization between the mumps vaccine and outbreak strains. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):907.e1-907.e6. doi:10.1016/j.cmi.2018.11.016

Hepatitt B

Regine Barlinn Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Bakgrunn

Det første strategimøte om Hepatitt B ble holdt i 1995 med videreføring og oppdatering i 2007 og i 2014. I tillegg hadde strategimøtet i 2018 med tema «Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering» et eget foredrag om hepatitt B.

Det vises til tidligere strategimøterapporter for bakgrunnsinformasjon.

Tabell 1. Oversikt over diagnostiske markører for HBV-infeksjon og sannsynlig HBV-status som en oppsummering.

	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	HBV-DNA
Ikke eksponert	-	-	-	-	-	-
Vaksinert	-	+	-	-	-	-
Helt nylig vaksinert	+*/-	+/-	-	-	-	-
Akutt infeksjon (varighet <6 måneder)	+	-	+**	+/-***	+/-***	høyt- som regel fallende
Gjennomgått infeksjon	-	+	+	-	+/-	-/(lavt)
Core-alene	-	-	+	-	+/-	-/(lavt)
Kronisk infeksjon (varighet > 6 måneder) (HBeAg+)	+	-	+	+	-	høyt
Kronisk infeksjon (varighet > 6 måneder) (HBeAg-)	+	-	+	-	+	varierer
“Vaksine-escapemutant-bilde”	+	+	+	+/-	+/-	varierer****
Omslagsfase Akutt -> gjennomgått	+	+	+	-	+	varierer +/-
Vindusfase Akutt -> gjennomgått	-	-	+	-	+	varierer +/-
Perinatal/ intrauterin smitte	+/-	-	+/-	+/-	+/-	høyt/varierer

* Svake positiv som ofte også lar seg nøytralisere, vil forsvinne i løpet av 1-3 måneder.

** Anti-HBc- IgM kan påvises både i forbindelse med en akutt infeksjon og ved senere reaktivering og kan således sjelden skille akutt fra kronisk infeksjon.

***HBeAg kan i løpet av de 6 månedene bli negativ med utvikling av anti-HBe.

**** Vaksine-escapemutant og omslagsfase er vanskelig å skille. Kontrollprøve anbefales. Bør sekvenseres dersom uendret.

Reaktivering

Pasienter som skal utsettes for immunsuppresjon eller immunmodulerende behandling skal screenes for serologiske markører på hepatitt B infeksjon (HBsAg, anti-HBc, og anti-HBs)(1). Vaksinasjon anbefales alle som ikke er beskyttet. Høyere doser eller gjentatt

vaksinasjon kan være aktuelt for å oppnå anti-HBs respons hos immunsupprimerte pasienter. Pasienter som har kronisk eller tidligere gjennomgått hepatitt B infeksjon vil kunne få en reaktivering ved immunsuppresjon, noen ganger med fulminant forløp og i verste fall død. Risikoen avhenger av grunnlidelse, HBV-infeksjonens status før immunsuppresjon, og immunosuppressivt regime og inndeles i høy (>10%), moderat (1-10%) og lav (<1%) risiko(2, 3). Generelt anbefales forebyggende behandling hos alle som er HBsAg positiv. Det er spesielt hematologiske pasienter og pasienter på rituximab behandling som har høy risiko for reaktivering og hos disse anbefales antiviral behandling uavhengig av HBV-DNA, HBsAg og anti-HBs status (4).

Hyppighet av kontroller varierer, vanligvis mellom 1-3 måneder, men er avhengig av både grunnlidelse og om forebyggende behandling gis. Kontrollene bør også fortsette i tiden etter immunsuppressiv behandling, og minst 1 år etter seponering av antivirale midler. Det anbefales monitorering med ALAT, HBV-DNA, HBsAg. Det kan sees en seroreversjon av HBsAg og tap av anti-HBs. HBV-DNA er markøren som påvises først i forløpet av en reaktivering. Nyere kunnskap viser høy forekomst av S-gen variabilitet og virus med mutasjoner i området for a-determinanten ved reaktivering (5). Kontroll med HBV-DNA kan være essensielt for å fange opp reaktivering med escape mutasjoner.

Reaktivering av Hepatitt B infeksjon etter HCV-behandling med direkte virkende antiviralia.

Hepatitt C virus er kjent for å supprimere hepatitt B virus replikasjon hos pasienter med en HBV/HCV-koinfeksjon. I forbindelse med behandling og eradikering av HCV-infeksjon med direkte virkende medikamenter, sees reaktivering av hepatitt B (6). Reaktivering sees først og fremst ved HBsAg positiv hepatitt B infeksjon.

Escapemutanter

Aminosyresekvensen 99- 169 av overflateproteinet er major nøytraliserende domene for anti- HBs, og inkluderer a-determinanten, aminosyrene 124-147.

Diagnostiske escapemutanter har mutasjoner i eller i nærheten av gensekvensen som koder for a determinanten. Kommersielle HBsAg-tester vil gjenkjenne de fleste escapemutanter (7). HBV-infeksjon med vaksine-escapemutant er rapportert ved samtidig beskyttende antistoffer hos spebarn født av mødre med kronisk HBV-infeksjon, behandlet med HBIG og vaksine, hos levertransplanterte behandlet med høy dose HBIG, og ved smitte med vaksine-escapemutant hos en person som er tidligere vaksinert. Både anti-HBs og HBsAg vil være til stede samtidig. Til tross for bekymring for utviklingen, har smitte med vaksine-escapemutanter ikke vist seg å bli et stort globalt problem (8).

Vaksinering ved fødsel og diagnostikk i forbindelse med oppfølging

Alle barn tilbys vaksine mot hepatitt B som del av barnevaksinasjonsprogrammet. Har mor ved gravide screeningen fått påvist kronisk HBV-infeksjon (HBsAg positiv), gis forebyggende behandling i form av vaksine og immunoglobuliner innen 24 timer etter fødsel og ny vaksinedose ved 4 ukers alder, i tillegg til vaksinedose gitt til alle barn i barnevaksinasjonsprogrammet ved 3, 5 og 12 måneders alder (9). Nyfødte barn til anti-HBc alene positive mødre behandles på lik linje som nyfødte barn til kjente kroniske HBsAg positive mødre i Norge.

Barn som vaksineres ved fødsel skal følges opp med blodprøve etter avsluttet vaksinasjon, for å få bekreftet at beskyttende antistoffer er tilstede. Vaksine og immunoglobuliner forebygger ikke alle tilfeller av hepatitt B-infeksjon. Noen barn blir smittet ved fødsel tross for adekvat forebyggende behandling, i tillegg til at noen smittes intrauterint. De to viktigste risikofaktorer for smitte til barnet er HBeAg positivitet og høy viruskonsentrasjon. Dagens vaksinasjonsregime har redusert risikoen for smitte til barnet fra 90 til 5-10% når mor er HBsAg+ (10, 11). Antiviral behandling i 3. trimester av mødre med HBV DNA nivåer >200.000 IU/ml, har i tillegg redusert risikoen for smitte til mindre enn 1.5%.

Blodprøve av barn fra mødre med kronisk HBV-infeksjon eller core-alene status skal tas 1-3 måneder etter avsluttet vaksinasjon, og anbefalte markører for slik utredning er: anti-HBs, HBsAg og anti-HBc.

Tabell 2. Oversikt over diagnostiske markører og sannsynlig HBV-status etter kontroll 1-3 måneder etter avsluttet vaksinasjon hos barn født av mødre med kronisk infeksjon.

	HBsAg	anti-HBs ≥ 10 IU/ml	anti-HBc
Vellykket vaksinert	-	+	-
Ikke vellykket vaksinert Indikasjon for nye 3 doser	-	-	-
Perinatal smitte	+	-	+
Smitte med vaksine-escapemutant	+	+	+
Intrauterin smitte	+	-	-/+

Referanser

- 1 Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt B Den norske legeforening. 2017 (<https://www.legeforeningen.no/contentassets/85c263a2cab0463ba6de43938a298b00/faglig-veileder-for-utredning-og-behandling-av-hepatitt-b.pdf>).
- 2 Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-309.
- 3 EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):370-98.
- 4 Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(4):480-90.
- 5 Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019;11(9).
- 6 Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(28):3181-91.

- 7 Gencay M, Seffner A, Pabinger S, Gautier J, Gohl P, Weizenegger M, et al. Detection of in vivo hepatitis B virus surface antigen mutations-A comparison of four routine screening assays. *Journal of viral hepatitis*. 2018;25(10):1132-8.
- 8 Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(1):53-7.
- 9 FHI. Vaksinasjonsveileder. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hepatitt-b-vaksinasjon-og-hepatitt/>.
- 10 Shih YF, Liu CJ. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: challenges and perspectives. *Hepatology international*. 2017;11(6):481-4.
- 11 Ma L, Alla NR, Li X, Mynbaev OA, Shi Z. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Reviews in medical virology*. 2014;24(6):396-406.

Polio

Andreas Christensen, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital

Takket være den globale utryddelseskampanjen mot poliovirus (GPEI) er viruset nesten utryddet i dag (1). Siden kampanjen startet i 1988 har forekomsten av poliovirus blitt redusert med 99%, og villtypevirus forekommer i dag kun i Afghanistan og Pakistan (2).

Poliovirus er inndelt i tre serotyper (type 1-3). Poliovirus type 2 ble erklært utryddet i 2015, og poliovirus type 3 den 24. oktober 2019 (2). Av villtypevirus er det med andre ord i dag kun poliovirus type 1 som sirkulerer.

To vaksintyper er i bruk mot poliovirus: inaktivert poliovaksine (IPV) også kalt Salk-vaksinen etter Jonas Salk og levende svekket oral poliovaksine (OPV) også kalt Sabin-vaksinen etter Albert Sabin. Førstnevnte er i bruk i størsteparten av verden. Denne er sikker og effektiv, men det kreves gjentatte doser for å gi langvarig immunitet og den stiller derfor større krav til infrastruktur og tilgjengelighet av helseressurser. IPV er trivalent. OPV er billig og enkel å distribuere og gir mer varig immunitet. På toppen av dette kan den gi bedret flokkimmunitet ved å spre seg til nærkontakter av den immuniserte. Den er derfor foretrukket i lavinntektsland der det er vanskelig å nå alle de vaksinasjonstrengende. På den annen side er det større risiko knyttet til denne vaksinen ettersom vaksineviruset kan revertere, dvs. gjenvinne sin evne til å forårsake nevroneksjon og gi klinisk poliomyelitt. Dette kalles vaksineassosiert paralytisk poliomyelitt (VAPP) og opptrer med en frekvens på 1 av 2,9 millioner vaksineringer (3) (virusstammene som forårsaker dette bildet kalles vaksinederivert poliovirus (VDPV)). Her må man veie risikoen for poliomyelitt opp mot risikoen for vaksineassosiert poliomyelitt. OPV var trivalent inntil poliovirus type 2 ble erklært utryddet i 2015, og bivalent (type 1 og 3) etter dette. Samtidig med avtagende forekomst av villtypevirus ser vi for tiden en økende forekomst av vaksinederivert poliovirus type 2 (VDPV2). Når immuniteten i befolkningen faller mot én serotype kan vaksinederiverte virusstammer av samme type spres. Dette gir oss et paradoks når man skal avslutte bruken av orale vaksiner. Jo lavere immuniteten er i befolkningen jo større er faren for at patogen virus, som har sitt utspring i den samme vaksinen, kan spre seg. Det har vist seg at vaksinstammer kan persistere i enkelte pasienter, først og fremst immunosupprimerte pasienter, og være i stand til å spre seg når immuniteten i befolkningen er lav (4). I denne overgangsfasen etter avsluttet OPV2-vaksinering anbefaler derfor GPEI én avsluttende boosterdose med IPV etter standard OPV-vaksinering (5). GPEI går ellers inn for en gradvis overgang til rent IPV-baserte programmer. Dette anbefales for det første i alle land med vaksinedekning på over 90%.

Programmet i Norge:

- Inaktivert poliovaksine gis sammen med DTP-, Hib- og HBV-vaksine ved 3, 5 og 12 måneders alder
- IPV-boost ved 7 og 15 års alder
- IPV-boost hvert 10.-15. år deretter
- Vaksinedekningen i Norge er høy: 97% hos 2-åringer og 94% hos 16-åringer

Poliovirus er fortsatt et viktig virus globalt sett med potensiale til å forårsake alvorlige utbrudd. Vi er nå i siste fase av utryddelsesprosjektet, og i denne fasen er det avgjørende at alle land har et aktivt overvåkingsprogram. Overvåkingen er primært basert på testing av prøver fra barn med akutte slappe pareser (AFP). Det anbefales to avføringsprøver tatt med minst 24 timers mellomrom samt én luftveisprøve. I Norge har vi årlig ca. 8-10 AFP-tilfeller. Det er viktig at disse identifiseres og testes. Det er etablert et nettverk av ansvarlige leger ved alle landets barneavdelinger for å sikre denne overvåkingen. I 2018 og 2019 mottok referanselaboratoriet prøver fra henholdsvis 8 og 12 pasienter med AFP. Alle var negative for poliovirus. Enterovirus D68 ble påvist i én av prøvene (luftveisprøve) fra 2018. På toppen av dette utfører de fleste laboratorier i landet PCR-basert primærdiagnostikk for enterovirus. Disse testene bør kunne detektere poliovirus. Her bør man være spesielt årvåken overfor pasienter i alle aldre som har motoriske utfall og som kommer fra høyendemiske land (Pakistan eller Afghanistan).

Referanselaboratoriet tilbyr typebestemmelse av enterovirus basert på sekvensering av deler av kapselproteingenet VP1, og det oppfordres til at eluat fra prøver fra alle pasienter med nevrologiske symptomer og som er positive for enterovirus sendes til typebestemmelse enten lokalt eller ved referanselaboratoriet. Fæcesprøve bør tas i tillegg, og denne bør sendes til referanselaboratoriet. Dette vil gi ytterligere bredde til landets overvåkingssystem for poliovirus. I 2009 ble første poliovirusisolat i Norge siden 1992 identifisert etter en slik bredere tilnærming. Det dreide seg om en gutt innlagt på Ullevål sykehus med feber og luftveissymptomer. Enterovirus var tilfeldig funn, og sekvensering utført ved FHI viste at det var et vaksinevirus fra trivalent OPV. Gutten utviklet ikke pareser eller tegn på sentralnervøs affeksjon. Han hadde ikke nylig vært vaksinert. Ingen sekundærtillfeller ble påvist.

Overvåking av poliovirusforekomst i kloakk gjøres i enkelte land. Dette er ikke vurdert som kostnadseffektivt i Norge.

Alle prøver mottatt i AFP-programmet dyrkes i cellekulturer ved referanselaboratoriet. Ved oppvekst gjøres typespesifikk PCR for poliovirus samt evt. serotypebestemmelse basert på virusnøytralisasjon i cellekultur (celletyper). Serologisk poliovirusdiagnostikk er sjeldent indisert. Dette kan være aktuelt ved usikker vaksinasjonsstatus og til bedømmelse av vaksinerespons hos immunsvekkede. I tillegg er serologisk test obligatorisk for ansatte som arbeider med dyrket poliovirus. Denne må dekke alle tre serotypene og utføres ved CDC i Atlanta. Serologisk diagnostikk for poliovirus type 1 og 3 tilbys ved Folkhälsomyndigheten i Stockholm og Statens Serum Institut i København.

Anbefalinger

- Alle laboratorier bør ha en enterovirus-PCR som dekker for poliovirus
- AFP-programmet må støttes og videreføres
- I tillegg bør fæcesprøve og evt. primær-eluat fra alle pasienter med påvist enterovirus-meningitt eller encefalitt sendes til referanselaboratoriet
- Referanselaboratoriet kan ellers bistå med typebestemmelse av enterovirus-isolater fra laboratorier som ikke selv utfører genotyping. Dette vil være mest aktuelt ved alvorlige sykdomsbilder eller utbrudd.

Referanser

- 1 Global polio eradication initiative. <http://polioeradication.org/>. Lest 8.9.2020.
- 2 Chard AN, Datta SD, Tallis G, et al. Progress Toward Polio Eradication - Worldwide, January 2018-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 784-789. doi:10.15585/mmwr.mm6925a4
- 3 Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004;292(14):1696-1701. doi:10.1001/jama.292.14.1696
- 4 Aghamohammadi A, Abolhassani H, Kutukculer N, et al. Patients with Primary Immunodeficiencies Are a Reservoir of Poliovirus and a Risk to Polio Eradication. *Front Immunol.* 2017; 8: 685. doi:10.3389/fimmu.2017.00685
- 5 Polio vaccines: WHO position paper – Mars 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 91: 145-168.

Rotavirus

Susanne Gjeruldsen Dudman, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Moustafa Gibory, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Epidemiologi

Rotavirus er hyppigste årsak globalt til alvorlig akutt gastroenteritt (AGE) hos barn under 5 år (1). Viruset er et dobbeltrådet RNA virus med 11 gen segmenter. Rotavirus tilhører familien Reoviridae og inndeles i serotypene A-J basert på typing av VP7 eller G-protein og VP4 eller P-protein. Serotype A er vanligste årsak til diare hos små barn, mens type B og C som også gir human sykdom forekommer sjeldnere og mer sporadisk. Bruun og medarbeidere fant ved overvåking i fra 2009-2013 at 65% av hospitaliserte barn under 5 år med AGE på fire store norske sykehus hadde rotavirusinfeksjon (2). I Norge er rotavirusinfeksjon mest vanlig mellom januar og juni med topp i mars-april. Rotavirusinfeksjon er meldepliktig til MSIS.

Smittemåte og klinikk

Rotavirus overføres ved kontaktsmitte fra person til person. En smittedose på mindre enn 100 viruspartikler kan føre til sykdom. Siden rotavirus kan overleve i miljøet i flere dager eller uker, er vanlig god hygiene ikke tilstrekkelig til å hindre smitteoverføring, derfor anbefaler WHO vaksinasjon (3). Mer sjeldent enn fekal-oral smitte er overføring via forurenset drikkevann.

Etter at virus har kommet inn i tarmtraktus skjer replikasjon i epitelceller i tynntarm og derav osmotisk diare ved tarmcelleskade og nedsatt væskeabsorpsjon. Virusets enterotoksin kalles NPS4 og er sentral i patogenesen ved den sekretoriske diareen som viruset også forårsaker grunnet økt elektrolytt (Cl) utskillelse i tarm (via intracellulært Ca²⁺).

I inntil en tredjedel av tilfellene sees ingen eller svært milde symptomer. Subklinisk infeksjon er vanlig ved reinfeksjon. Typisk klinikk er moderat feber, oppkast og diare som varer en ukes tid. Vanligvis er infeksjonen selvbegrensende, men dehydrering som særlig rammer spedbarn kan gi fatalt forløp. Immunsvekkede kan ha langvarig forløp med komplikasjoner fra ulike organer spesielt nyre og lever.

Kun delvis immunitet utvikles etter første infeksjon, men senere infeksjoner er generelt mindre alvorlige. Det utvikles antistoffer etter naturlig infeksjon og vaksinasjon, der nøytraliserende antistoffer mot VP7 og VP4 er viktigst for beskyttelsen.

Det finnes ingen spesifikk behandling, men ved nedsatt almenntilstand og dehydrering bør terskelen for væskebehandling og sykehusinnleggelse være lav. Voksne kan også få AGE forårsaket av rotavirus, og reinfeksjon kan skje i alle aldre. Det kan sees utbrudd på institusjoner for eldre og i militærleirer. God håndhygiene, basale smittevernrutiner og isolasjon inntil 48 timer etter symptomfrihet er viktige forebyggende tiltak ved enkelttilfeller eller utbrudd.

Diagnostikk ved mistanke om akutt infeksjon

Ved mistanke om aktuell infeksjon bør det tas avføringsprøve (evt. rektalpensel på virustransportmedium) for påvisning av rotavirus nukleinsyre ved PCR (4). Prøve til nukleinsyrepåvisning bør tas så tidlig som mulig i løpet av første sykdomsuke, men RVA kan påvises ved PCR i opptil 50 dager i fecesprøve men i lav mengde etter dag 7.

Diagnosen kan også bekreftes ved påvisning av antigen ved ELISA metode.

Ved alvorlig rotavirus infeksjon kan virus også påvises i blod i 3-7 dager etter symptomdebut.

Referanselaboratoriet ved FHI utfører genotyping av rotavirus VP4 og VP7 i feces og rektalpensler ved multipleks semi-nested RT-PCR og påvisning av VP6 gen ved spesifikk qRT-PCR (egenprodusert) (5,6).

Det utføres også påvisning av rotavirus vaksinevirus i feces og rektalpensler ved qRT-PCR (egenprodusert), samt sekvensering av rotavirus ved utbrudd.

Rotavirusvaksine

To vaksiner mot rotavirusinfeksjon finnes på markedet i Norge. Begge vaksinene er orale og består av levende, svekket virus og har vist seg effektive og trygge når første dose gis ved 6-ukersalder. Rotavaksine ble september 2014 innført i det norske barnevaksinasjonsprogrammet i form av Rotarix® vaksinen ved 6 ukers alder og andre dose minst etter fire ukers tid men senest ved 24 ukers alder. Rotarix® bygger på én virusstamme (G1P8) som gir god kryssbeskyttelse mot de andre vanlige virusstammene. Vaksinen har vist å gi ca. 85% beskyttelse mot rotavirusdiaré og opp mot 100% beskyttelse mot alvorlig rotavirusdiaré med dehydrering (7). En eldre vaksine, Rotashield® ble trukket fra markedet på grunn av økt risiko for intussusepsjon hos barn over tre måneders alder, derfor har øvre aldersgrense for rotavaksine blitt satt ved 24 ukers alder (8).

Langtidsbeskyttelse etter vaksinasjon er lite studert men per i dag foreligger data som tyder på nokså uendret beskyttelse de første tre årene (3). Boosterdoser med rotavirusvaksine anbefales ikke. Det er ikke funnet direkte samsvar mellom antistoffnivå etter vaksinasjon og graden av beskyttelse. Antistoffundersøkelse brukes ikke i rutinediagnostikken, men benyttes i forbindelse med vaksinstudier. IgA antistoffer i tarm og muligens i serum utgjør hoved beskyttelsen, men det har ikke blitt fastslått noe korrelat til beskyttelse (9).

Hos majoriteten av vaksinerte spedbarn kan vaksinstammen skilles ut i avføring i en til to ukers tid etter første vaksinedose (10). Dette medfører at både PCR og antigenester for rotavirus kan gi positivt resultat. For å skille mellom vaksinstamme og villvirus utføres det typing ved FHI.

Overvåking av rotavirus ved referanselaboratoriet ved FHI

FHI mottar for overvåking av genotyper både rotavirus-positive avføringsprøver og rektalpensel prøver (evt. nukleinsyrepreparat i spesielle tilfeller). Hvert mikrobiologisk laboratorium bes om å innsende de første 10 rotavirus-positive prøvene per måned. FHI utfører referanseundersøkelser på rotavirus ved at positive prøver ved primærlaboratoriet vil bli bekreftet med alternativ metode. I den nasjonale

rotavirusovervåkingen utføres genteknologiske analyser for genotyping av sirkulerende virus og påvisning av vaksinevirus. Hvis kliniker eller primærlaboratoriet mistenker at en positiv prøve er forårsaket av vaksineviruset, bør prøven sendes FHI for analyse med RT-PCR som påviser vaksinstammen. Genetisk karakterisering av viruset er også viktig ved utbrudd. Rotavirus har segmentert genom og høy rekombinasjonsrate, derfor sirkulerer flere genotyper i samme populasjoner på samme tid (11).

Ved overvåkingen av rotavirus etter introduksjon av vaksinen i 2014 ble det observert en markant nedgang i antall positive rotavirus tilfeller og antall tilfeller av AGE samt koinfeksjoner (12). Tall fra referanselaboratoriet viste en nedgang på over 80% rotavirus tilfeller i 2016, sammenlignet med foregående sesong, og nedgangen var størst i aldersgruppen under 5 år. Det ble også sett en betydelig reduksjon (82%) i antall hospitaliserte barn med rotavirus sykdom i 2016 sammenlignet med 2015.

Overvåkingen av rotavirus stammer viste at før introduksjon av vaksinen i programmet var G1P[8] hyppigst. G2P[4] ble påvist i flest prøver i 2016, mens den vanligste genotypen var G9P[4] i 2017. Vaksinstamme ble verifisert i 12-19% av tilfellene med rotavirus av genotype G1.

Konklusjon og anbefalinger til diskusjon:

- Rotavirusovervåking basert på genotyping med innsending av positive prøver fra landets mikrobiologiske laboratorier er viktig for å undersøke effekt av vaksinasjonsprogrammet. Per idag bes om at de første ti positive rotavirus prøver hver måned sendes til FHI (13).
- Positive prøver fra nylig Rotarix vaksinerte barn bør sendes til referanselaboratoriet for undersøkelse for vaksinevirus.

Referanser

- 1 Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance N. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013. *Clin Infect Dis.* 2016;62 Suppl 2:S96-S105.
- 2 Bruun TMD, Salamanca BVMP, Bekkevold TMP, et al. Burden of rotavirus disease in Norway: using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35: 396- 400.
- 3 World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper: January 2013–Recommendations. *Vaccine.* 2013; 31(52): 6170- 6171.
- 4 Gibory M, Haltbakk I, Flem E, Vainio K, Salamanca BV, Stordal K, Nordbo SA, Jakobsen K, Haarr E, Dudman SG. Rotavirus detection in bulk stool and rectal swab specimens in children with acute gastroenteritis in Norway. *J Clin Virol.* 2017 Nov 1;97:50-53. doi: 10.1016/j.jcv.2017.10.017
- 5 Banerjee I, Ramani S, Primrose B, et al. Modification of rotavirus multiplex RT-PCR for the detection of G12 strains based on characterization of emerging G12 rotavirus strains from South India. *J Med Virol.* 2007; 79(9): 1413- 1421.
- 6 Iturriza-Gómara M, Kang G, Gray J. Rotavirus genotyping: keeping up with an evolving population of human rotaviruses. *J Clin Virol.* 2004; 31(4): 259- 265.

- 7 Folkehelseinstituttet. Rotavirusvaksine- veileder for helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rotavirusvaksinasjon---veileder-for/>
- 8 Bruun T, Watile SSV, Tveteraas IH, Flem E. Intussusception among Norwegian children: What to expect after introduction of rotavirus vaccination? *Vaccine*. 2019 Sep 10;37(38):5717-5723. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.058.
- 9 Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine*. 2020;38(9):2250-2257. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.046
- 10 Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(10): 642- 649.
- 11 Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res*. 2014 Sep 22;190:75-96. doi: 10.1016/j.virusres.2014.06.016.
- 12 Gibory, M, Dembinski, JL, Flem, E, Haltbakk, I, Dudman, SG. Effect of rotavirus vaccine implementation on the prevalence of coinfections with enteric viruses in Norway. *J Med Virol*. 2020; 1– 6. <https://doi-org.ezproxy.uio.no/10.1002/jmv.26013>
- 13 Folkehelseinstituttet. Veileder for mikrobiologiske laboratorieanalyser. Rotavirus. <https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/agens-a-a/rotavirus/>

HPV

Patricia Campbell, Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Akershus universitetssykehus

Innledning

Humant papillomavirus (HPV) er en kausal faktor for utvikling av livmorhalskreft. Viruset er også assosiert med kreft i bl.a. munn, øsofagus, anus, vulva og penis. HPV-genotypene er gradert med hensyn til sannsynlig risiko for kreftutvikling (table 1). Det finnes omfattende litteratur om mekanismer for HPV-assosiert kreft, samt vaksineutvikling, vaksineeffekt og kost/nytte-beregning av vaksinasjon (1,2,3,4,5).

Tabell 1. Klassifisering av HPV-genotyper etter potensiale til å utvikle invasiv kreft(2).

Risikogruppe	HPV-genotype
Høyrisiko	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Sannsynlig høyrisiko	68
Mulig høyrisiko	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97
Lavrisiko	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 71, 72, 81, 84, 89

Cytologi har vært benyttet som primærscreening i Livmorhalsprogrammet siden 1995 for kvinner 25-69 år og det har vært anbefalt å ta celleprøve fra livmorhalsen hvert tredje år for å avdekke eventuelle celleforandringer og kreft. HPV-testing har vært benyttet som sekundærscreening etter lavgradige og usikre funn med cytologi. Med studier nasjonalt og internasjonalt som viser at HPV-testing er mer sensitivt for å oppdage celleforandringer sammenlignet med cytologi, er man i Norge nå i gang med implementering av HPV-testing som primærscreeningstest for kvinner 34-69 år.

Testing for HPV

Test av HPV omfatter livmorhalsscreening og testing av vevsbiopsi etter kreftdiagnose, der HPV-status kan være av betydning for prognose av kreft i orofarynx. Diagnostikk er et tett samarbeid mellom mikrobiologi- og patologispesialitetene, samt allmenntmedisin, gynekologi, gastrokirurgi og Øre-Nese-Hals spesialiteter.

Testing av vev gjøres ikke rutinemessig men kan gjøres etter avtale med HPV-referanselaboratoriet ved Akershus universitetssykehus (Ahus).

HPV-typing av kondylomer (vorter) er ikke anbefalt. Vortene må behandles på bakgrunn av symptomer, uavhengig av HPV-status. Dette fordi infeksjon med HPV er vanlig, forbigående og fører ikke til kreft i de fleste tilfeller, så testing kan føre til unødvendig pasientangst og oppfølging.

I fagmiljøet er det sterkt frarådet å benytte HPV testing som 'bevis' i overgrepssaker (6). Slike henvisninger blir avvist.

Prøvematerialet

I Livmorhalsprogrammet benyttes enten PreservCyt eller SurePath som cellemedium, avhengig av hvilket cytologisystem laboratoriet benytter. For referansediagnostikk ved HPV-referanselaboratoriet kan det utføres HPV-analyse av celleprøver på disse mediene, samt på vevsprøver. Det er også mulig å gjøre analyser på TMVL, UTM, urin, celleblokk, eNAT, eSWAB, men disse er pr. i dag ikke verifisert for analysene som gjøres på Ahus.

Testmetoder

Referanselaboratoriet bruker av en rekke analysemetoder, som kan ses her:

<https://www.ahus.no/fag-og-forskning/tjenester/laboratorietjenester/nasjonalt-referanselaboratorium-for-humant-papillomavirus-hpv#analysemetoder>

For referansediagnostikk benyttes i hovedsak Luminex (in house, adaptert fra WHO HPV-referanselaboratoriet i Stockholm) og AnyPlex II HPV28 Genotyping Assay (Seegene/Bergman Diagnostika AS). Det kan også benyttes In-house real-time PCR, neste generasjons sekvensering (NGS) og ved spørsmål om delesjoner i HPV-genomet kan HPV-helgenomsekvensering benyttes (7). Hvilken testmetode som benyttes avhenger gjerne av problemstilling.

For primærscreening og sekundærscreening er det retningslinjer for hvilke tester som tilfredsstillende faglige krav. I Norge i dag benyttes i hovedsak Roche Cobas 4800 HPV, BD Onclarity HPV og Abbott RealTime High Risk HPV, hvorav de to førstnevnte er de eneste som benyttes i primærscreening per i dag (8,9).

Screening for livmorhalskreft - Livmorhalsprogrammet

Livmorhalsprogrammet for deteksjon av livmorhalskreft administreres av Kreftregisteret, og er rettet mot kvinner mellom 25 og 69 år.

Det finnes ikke screeningsprogrammer for andre pasientgrupper eller andre anatomiske lokalisasjoner, og det er ikke anbefalt at slike screeningprøver tas.

Frem mot 2022 skal HPV-test gradvis erstatte cytologi som primær screeningstest for alle kvinner 34 til 69 år som ikke har historikk med unormale prøver fra tidligere eller relevante kliniske symptomer eller funn. Testen skal gjennomføres hvert femte år istedenfor hvert tredje år som er anbefalt tidsintervall for cytologi-basert screening. En pilot har pågått i Rogaland, Hordaland og Trøndelag fra 2015-2018, og fra 2018 er HPV som primærscreening innført i disse fylkene. Landets resterende fylker vil ha en gradvis oppstart og innføring av HPV primærscreening, i hovedsak innen 2022.

Kvinner 25 til og med 33 år skal fortsatt ha cytologi som primærscreening fordi HPV-infeksjon i denne aldersgruppen er svært vanlig og ofte forbigående. HPV-testing kan derfor medføre unødvendig oppfølging og eventuell overbehandling av kvinner i denne aldersgruppen, og derfor regnes cytologisk undersøkelse som et bedre alternativ. For kvinner mellom 34 og 69 år er en forbigående HPV-infeksjon mindre vanlig, og risikoen for en persisterende HPV-infeksjon som kan utvikle seg til celleforandringer er høyere (10).

HPV-vaksinasjon

Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefaler at HPV-vaksine inngår i nasjonale barnevaksinasjonsprogram. I perioden 2009-2017 har Gardasil (MSD: beskytter mot HPV 6, 11, 16 og 18) blitt benyttet i barnevaksinasjonsprogrammet og gitt til jenter i 7. klasse. Fra høsten 2017 ble denne erstattet av Cervarix (GlaxoSmithKline) som beskytter mot HPV 16 og 18. Fra høsten 2018 har også gutter fått tilbud om HPV-vaksine på lik linje med jenter. Infeksjon med HPV 16 og 18 er årsak til ca. 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft, mens HPV 6 og 11 forårsaker over 90 % av alle kjønnsvorter. Forutsetningen for beskyttelse er at man ikke har en pågående infeksjon med HPV 16 eller 18 ved vaksinasjon og vaksinen gis derfor før seksuell debut. Det er ikke anbefalt å teste for HPV før vaksinasjon (11).

HPV-vaksinen består av proteiner som ligner deler av overflaten på viruset. Vaksinen inneholder ikke levende virus, og kan ikke gi HPV-infeksjon eller kreft. Vaksinen inneholder ikke kvikksølv. Det er ikke noe som tyder på at HPV-vaksine kan være årsak til prematur ovarial svikt (11).

Cervarix gis som et todoseregime. Todoseregimet er kun godkjent for aldersgruppen 9-14 år.

De to dosene skal gis med et intervall på minst seks måneder. Immunresponsen når dosene er gitt med dette intervallet er da like god som ved bruk av tre doser til eldre aldersgrupper.

Folkehelseinstituttet anbefaler en vaksinedose om høsten og en dose på våren, slik at det blir mulig å overholde minimumsintervallet i løpet av samme skoleår. Går det kortere tid mellom dosene skal alltid tre doser gis. Tredje dose skal da gis minst fem måneder etter andre dose.

I tillegg skal følgende ha tre doser:

- Jenter som starter HPV-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet etter at de har fylt 15 år
- Unge kvinner født 1991 og senere som ble vaksinert gjennom et midlertidig toårig opphenningsprogram (2016-17)
- Vaksinen er godkjent for bruk til kvinner opptil 26 år (11)

Det finnes ingen innhentingsprogram for vaksinasjon av eldre gutter. Det er omstridt diskusjon i venerologi fagmiljøet om det er forsvarlig å ikke innhente eldre gutter med gratis vaksinasjon (12).

Effekt av vaksinasjon

Gjennom sammenstilling av data fra Kreftregisteret og SYSVAK sammenliknes forekomst av forstadier til livmorhalskreft blant vaksinerte og uvaksinerte kvinner.

I tillegg melder Kreftregisteret alle forstadier til livmorhalskreft og tilfeller av livmorhalskreft til FHI (MSIS) (13). For et utvalg av kvinner med forstadier til livmorhalskreft og for alle tilfellene av livmorhalskreft, innhentes deretter vevsprøver fra landets patologilaboratorier for HPV-analyse ved HPV-referanselaboratoriet ved Akershus

universitetssykehus (overvåking av HPV i Meldingssystemet for smittsomme sykdommer). Positive HPV-prøvesvar registreres i MSIS-registeret.

Referanser

- 1 <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonel/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/>
- 2 <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonel/Faglig-Radgivningsgruppe/kvalitetsmanual2/2.-livmorhalskreft-og-humant-papillomavirus/>
- 3 Molden T. et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in urine samples from Norwegian women aged 17 and 21 years: A nationwide cross-sectional study of three non-vaccinated birth cohorts. *Papillomavirus Res* 2016 Dec, 2: 153-158.
- 4 Feiring B. et al. Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway *J Inf Dis* 2018, 218:12, 1900-1910. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy432>
- 5 Brotherton J.M.L. Impact of HPV vaccination: Achievement and future challenges. *Papillomavirus Res.* 2019 Jun; 7: 138-140. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.004>
- 6 Bussen S. et al. Anogenital warts in childhood – always a marker for sexual abuse? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2012 Jan; 72(1): 43-48. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280417>
- 7 Lagstöm S. et al. TaME-seq: An efficient sequencing approach for characterization of HPV genomic variability and chromosomal integration. *Sci Rep.* 2019 Jan 24;9(1):524.
- 8 <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonel/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/krav-til-hpv-tester/krav-til-hpv-tester-som-kan-brukes-i-primarscreening/>
- 9 <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonel/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/krav-til-hpv-tester/Krav-til-HPV-tester-som-gir-takstrefusjon/>
- 10 <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/hpv/hvorfor-hpv-test-forst-fra-34-ar/>
- 11 <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/>
- 12 Iversen O-E., Moi H. Hvor lenge skal vi diskriminere mot gutter i HPV-vaksinering? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020 May 22;140(8). doi: 10.4045/tidsskr.20.0138.
- 13 <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/msis/msis-biobank/hpv-i-msis/>

Varicella og herpes zoster

Grete Birkeland Kro, Avdeling for Mikrobiologi, OUS Rikshospitalet

Hovedpunkter

- Påvisbare antistoffer etter vaksinasjon indikerer beskyttelse mot vannkopper
- Lavere sensitivitet i kommersielle IgG-analyser sammenlignet med gullstandard kan gi falskt negative resultater
- Betydningen av bortfall av påvisbare antistoffer er vanskelig å angi sikkert, men sannsynligvis er immuniteten noe svekket.

Diskusjonspunkter

- Hvilken cut-off verdi bør brukes for varicella-zoster IgG på Liaison Diasorin ?
- Hvordan sikre at vi i Norge har tilgjengelig en referanse varicella-zoster IgG metode?
- Burde personer over 50 år informeres om muligheten for å ta herpes-zoster-vaksine?
- Burde det etableres en ordning for vaksinasjon av ungdom som ikke har hatt vannkopper?

Bakgrunn

I Norge inngår vaksinasjon mot varicella zoster-virus (VZV) ikke i barnevaksinasjonsprogrammet. I Nord Europa får de fleste barn vannkopper innen 6-års alder (1). Insidens av vannkopper og herpes zoster i Norge er ikke kjent (2). Seroprevalensen i voksen befolkning i Norge er høy, 95%, men i noen innvandrergrupper er det lavere andel immunet (3).

Ved primær varicellainfeksjon kreves vanligvis ingen behandling hos immunfriske barn. Behandling med antivirale midler kan være aktuelt hos immunsupprimerte eller andre hvor det er økt risiko eller der det foreligger komplikasjoner.

10-20 % av de som har gjennomgått infeksjon får herpes-zoster. Risikoen for herpes zoster øker ved alder over 50-60 år, immunsvikt og ved gjennomgått primærinfeksjon før 18-mnd alder (2) Antiviral behandling kan være aktuelt ved alvorlig sykdom og bør dersom indisert igangsettes innen 72 timer etter utslettet debuterte.

Immunitet

Gjennomgått infeksjon gir hos immunfriske vanligvis livslang immunitet. Cellemediert immunitet mot VZV er mediert av både CD4 + og CD8+ lymfocytter og opprettholdes vanligvis i flere tiår etter gjennomgått varicellainfeksjon (4). Den cellemedierte immuniteten ser ut til å være den viktigste faktoren for å holde VZV under kontroll og personer som har medfødte feil i cellemediert immunitet, får høydose steroider, strålebehandling eller kjemoterapi er spesielt utsatt for alvorlig VZV-infeksjon (4). Cellemediert immunitet reduseres fra 50-års alder.

Antistoffer har også betydning for immuniteten og seropositivitet korrelerer godt med beskyttelse mot VZV-infeksjon. VZV-antistoffer kan påvises etter infeksjon og vaksinasjon. Etter vaksinasjon påvises IgG antistoffer vanligvis innen 1 måned. Imidlertid kan antistoffnivået være betydelig lavere (10-30 ganger) enn hos personer som har hatt vannkopper. I en studie av friske voksne ble antistoffer påvist hos 100 av 100 seks uker etter andre vaksinedose. Antistoffmengden faller med tiden. 1-3 år etter vaksinasjon ble det i en studie påvist antistoffer hos 69% og 36% med hhv en fluorescent antibody to membrane antigen test (FAMA) og kommersiell ELISA-test (4). En annen studie viste at 30% mistet FAMA påvisbare antistoffer etter i gjennomsnitt 8 år etter vaksinasjonen (4).

Påvisbare antistoffer kan forsvinne både hos naturlig infiserte og vaksinerte. Betydningen av bortfall av påvisbare antistoffer er vanskelig å angi sikkert, men sannsynligvis er immuniteten noe svekket. Lavere sensitivitet i kommersielle IgG-analyser sammenlignet med gullstandard kan gi falskt negative resultater. Selv om antistoffer ikke kan påvises kan cellulær immunitet vedvare, og studier viser at også etter bortfall av antistoffer er risiko for å få VZV-infeksjon og alvorlighetsgraden av denne betydelig redusert hos de som tidligere har vært seropositive.

Det er ikke avklart hvordan antistoffmengden eller cellemediert immunitet vil være over tid hos vaksinerte i befolkningsgrupper uten naturlig sirkulerende VZV, der de vaksinerte ikke eksponeres for viruset (4).

Typen vaksiner

Varicella-vaksine

Vaksine mot varicella ble utviklet på 1970-tallet og er en del av det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet i flere land, f.eks. Finland, Tyskland, Hellas, Latvia, USA, Australia, Japan og Canada. Vaksinene som er i ordinær bruk mot varicella og mot herpes-zoster er levende svekkede vaksiner. Viruset som brukes er Oka-stamme dyrket i humane diploide celler i kultur. Det er to varicellavaksiner tilgjengelig i Norge. Basisvaksinasjon består av to doser med 6 ukers mellomrom. Serokonversjonsraten er omkring 85 % etter en dose og 99% etter to doser hos immunfriske barn. Hos immunfriske voksne er serokonversjonsraten noe lavere, hhv 82 og 90% (4). Vaksinene gir omkring 85% beskyttelse mot vannkopper, og minst 95% beskyttelse mot moderat og alvorlig sykdom. Varigheten av immunitet etter vaksinasjon er foreløpig usikker. Langtidsstudier trengs for at dette kan avklares, men i en oppfølgingsstudie av vaksinerte barn i Japan var 25 av 25 fremdeles seropositive etter 20 år (4).

Vaksinen er generelt indisert hos ikke-immune personer med alvorlig underliggende sykdom som medfører risiko for alvorlig vannkoppesykdom og ikke-immune nærkontakter til denne gruppen. Vaksinen er også indisert hos friske ikke-immune tenåringer/voksne og som posteksposisjonsprofylakse hos ikke-immune. Se vaksinasjonsveileder for helsepersonell for spesifisert liste over indikasjoner (5). Det anbefales å undersøke VZV-antistoffer før vaksinasjon for å unngå å vaksinere unødvendig.

Personer med medfødt eller ervervet immunsvikt skal ikke ha den levende svekkede vaksinen. Vaksinen skal ikke gis til gravide. Se vaksinasjonsveileder for helsepersonell for spesifisert liste over kontraindikasjoner (5). Tilførsel av normalt immunoglobulin eller andre blodprodukter de siste tre månedene kan hemme vaksineresponsen.

Bivirkninger av varicellavaksine er oftest lette lokalreaksjoner. Noen får systemisk reaksjon i form av en lett varicellalignende sykdom, med debut fra få dager til flere uker etter vaksinasjon. Vaksinstammen kan ved slikt vaksineutslett smitte til andre, men dette ses nesten utelukkende ved vaksinasjon av immunsvekkede (4). Vaksinen gir i likhet med sykdommen en latent infeksjon som kan føre til herpes zoster senere i livet, men risikoen ser ut til å være lavere enn etter vannkoppesykdom[10].

Herpes zoster-vaksine

Levende-svekket vaksine mot herpes zoster og postherpetisk nevralfgi(PHN) forbundet med herpes zoster har vært tilgjengelig i Norge siden 2006. I en stor placebokontrollert studie ble det vist at vaksinen hadde en samlet effekt på omkring 60 % mot sykdommen, ved å halvere forekomsten av herpes-zoster og i tillegg redusere forekomst og varighet av PHN [12]. Årsak til effekten antas å være økt cellemediert immunitet mot varicella zoster-virus. Herpes zoster-vaksine benyttes ikke som behandling etter zosterutbrudd eller PHN.

Vaksinen består av levende svekkete virus av samme stamme som brukes i varicellavaksinen. Herpes zoster-vaksinen har ca 14 ganger høyere virusmengde per dose enn varicellavaksinen. Vaksinasjon består av én dose og behovet for boosterdose er ikke klarlagt.

Indikasjon for vaksinen er beskyttelse mot helvetesild og PHN hos personer over 50 år. De aller fleste personer over 50 år har gjennomgått vannkopper og personer som ikke husker om de har hatt vannkopper kan derfor likevel vaksineres mot helvetesild.

Folkehelseinstituttet anser det derfor ikke som nødvendig å ta laboratorieprøve på immunitet mot varicella før vaksinerings (5).

Personer med medfødt eller ervervet immunsvikt skal ikke ha den levende svekkede vaksinen. Se vaksinasjonsveileder for helsepersonell for spesifisert liste over kontraindikasjoner(5).

Bivirkninger er oftest lette lokalreaksjoner, i sjeldnere tilfeller artalgi, myalgi og hodepine. Svært sjelden har det forekommet tilfeller av vannkopper og herpes zoster med vaksinstammen etter herpes zoster-vaksine.

En ikke-levende vaksine mot varicella zoster-virus finnes også. Vaksinen Shingirix® er registrert som legemiddel på godkjenningfritak. Den er godkjent som boostervaksine hos personer som har gjennomgått varicella, men har lavt nivå av antistoffer. Den er ikke godkjent for basisvaksinasjon av seronegative personer. Ikke-levende vaksine er aktuelt hos personer der varicella-vaksinasjon er indisert, men som har kontraindikasjoner mot levende-svekket vaksine.

Passiv immunisering

Immunglobulin med høyt innhold av antistoff mot vannkopper (varicella zoster-immunglobulin, VZIG) kan hindre utbrudd av vannkopper hos ikke-immune personer hvis det gis kort tid etter smitteeksponering. I vaksinasjonsveilederen angis innen 10 dager etter eksponering, mens det i Pediatriveilederen angis 72-96 t (5, 6). VZIG er aktuelt hos personer som er seronegative og spesielt sårbare for alvorlig forløp av varicella. Se vaksinasjonsveiledere for helsepersonell for spesifisert liste over indikasjoner(5). I Pediatriveilederen er det angitt at dersom det er sterk indikasjon for passiv immunisering og det ikke er mulig å få VZIG tidsnok, kan vanlig immunglobulin gis (6).

Diagnostikk av immunitet og vaksinerespons

IgG

Etter vannkopper kan IgG påvises så tidlig som 4 dager etter utbrudd av utslettet, med høyest antistoffmengde etter 4-8 uker. Nivået forblir vanligvis høyt i omkring et halvt år for deretter å falle til omkring halve. IgG kan påvises i flere tiår etter infeksjonen hos friske voksne. Antistoffresponen mot VZV hos friske personer vil typisk være forhøyet i perioder, grunnet ny eksponering for VZV eller subklinisk reaktivering (4).

Immunstatusanalyse med IgG er indisert ved spørsmål om behov for vaksinasjon/immunitet, som f.eks standard utredning før de fleste typer immunosuppressiv behandling, gravide uten kjent immunstatus og eksponerte helsearbeidere uten kjent immunstatus.

Gullstandard metode for påvisning av VZV-antistoffer er Fluorescent antibody to membrane antigen test (FAMA), en arbeidskrevende analyse med VZV-infiserte fibroblaster. Ingen mikrobiologiske laboratorier i Norge utfører denne analysen. I en sammenlignende studie av 3 ELISA tester utført ved det tyske referanselaboratoriet for VZV, kom Enzygnost anti-VZV/IgG best ut med sensitivitet på 99,6% og spesifisitet på 100% sammenholdt med FAMA (7). Serion ELISA Classic VZV IgG og Euroimmun anti-VZV ELISA (IgG) kom noe dårligere ut med sensitivitet hhv 99,2% og 90,5% og spesifisitet 89,4% og 100%.

Mange laboratorier benytter automatiserte analyser til kliniske prøver. Det foreligger få studier som sammenligner automatiserte tester med gullstandard. Sammenholdt med manuelle ELISA-analyser er imidlertid automatisterte analyser generelt mindre sensitive. En hyppig brukt automatisert analyse er DiaSorin Liaison IgG®. For denne analysen er det en diskusjon omkring valg av cut-off verdi. Produsenten angir cut-off 150 mIU/ml mens den vitenskaplige komitè for vaksinasjon i Tyskland (STIKO) anbefaler å gi ut verdier 100 mIU/ml som positive, med grensverdier mellom 50 og 100 (8). I en studie der Liaison-analysen ble sammenlignet med en referansetest (TRFIA) i et materiale med mange svakt positive prøver økte sensitiviteten fra 67% til 86% og spesifisiteten ble redusert fra 100% til 95,8% når cut-off ble endret fra 150 mIU/ml til 100 mIU/ml (9). Ved Rikshospitalet har vi ut fra sammenligning med Enzygnost valgt å basere oss på STIKO sine grenser og lagt cut-off midt i gråsonen, dvs på 75 mIU/ml. Gråsonen omkring cut-off basert på variasjonskoeffisienten. Positivt resultat regner vi som over 2 x cut-off, dvs 150 mIU/ml.

Automatiserte analyser kan brukes til screening av gjennomgått infeksjon. Positive resultater regnes som indikasjon på immunitet, seronegative bør regnes som ikke-immune. Personer som har gråsoner og svakt positive verdier har usikker immunstatus. Ved kontroll etter vaksinasjon og i vaksinstudier anbefaler litteraturen at mer sensitive metoder benyttes (ELISA, FAMA) (7, 10) Ved de fleste laboratoriene i Norge er slike tester nå ikke tilgjengelig.

Ved usikkerhet omkring tidligere gjennomgått infeksjon kan evt tilgjengelige tidligere prøver analyseres. Man bør også være oppmerksom på at passivt tilførte immunoglobuliner, som mange grupper immunosupprimerte får jevnlig, vil inneholde VZV-IgG. IgG-analysene skiller ikke mellom tilførte antistoffer og pasientens evt egne. De passivt tilførte antistoffene vil ha en halveringstid på omkring en måned.

IgM

IgM kan påvises både ved primær VZV-infeksjon og ved herpes zoster. Ikke alle har påvisbart IgM. Hos de som får påvisbart IgM ved vannkopper er det vanligvis høyest nivå 3-10 dager etter debut av utslettet (4).

Kryssreaksjoner med andre herpesvirus forekommer, spesielt med herpes simplex-virus.

Noen spesielle grupper

Nyfødte

Hos nyfødte kan vannkopper gi alvorlig sykdom dersom de ikke har maternelt overførte antistoffer. Merk at antistoffer i hovedsak overføres i siste del av svangerskapet og at premature derfor har lite antistoffer.

Nyfødt barn av seronegativ mor bør behandles med VZIG hvis mor får utbrudd av vannkopper fra en uke før til en uke etter fødselen eller barnet eksponeres for vannkopper inntil en uke etter fødselen. Risikoen for alvorlig sykdom er størst hvis mor får utbrudd av vannkopper mellom fire dager før og to dager etter fødselen.

Gravide/fødende

Vannkopper hos mor i siste uke før eller like etter fødselen kan gi vannkopper hos barnet, med høy risiko for alvorlig forløp. Gravide som utsettes for vannkoppesmitte og ikke vet om de har hatt vannkopper, bør testes for VZV-antistoffer. Aciklovir tabletter foreslås gitt til gravide med nyoppstått VZV-infeksjon fra 20. svangerskapsuke. Indikasjonen er å beskytte kvinnen mot alvorlig forløp av sykdommen. Varicella zoster-virus immunoglobulin (VZIG) anbefales til gravide (uansett svangerskapslengde) uten immunitet for VZV innen 4 dager fra smittetidspunkt dersom de har blitt utsatt for signifikant smitte (11).

Friske ikke-immune ungdommer/voksne

Voksne som får primær varicella zoster-infeksjon har større risiko for uttalte symptomer og alvorlig sykdom. Antivirale midler er ikke godkjent til bruk mot vannkopper i Europa, men det er likevel vanlig å gi ved vannkopper hos voksne.

En av indikasjonene for varicellavaksine er «friske, ikke-immune tenåringer og voksne, spesielt kvinner som planlegger å bli gravide» (5). Voksne som blir vaksinert har generelt en noe svakere immunrespons enn barn. Voksne som mister påvisbare antistoffer etter vaksine har risiko for å få vannkopper ved eksponering, ca 10% får vannkopper tross vaksine, men sykdommen har da vanligvis et mildt forløp (4).

Immunsupprimerte

Hos immunsupprimerte kan varicella zoster-infeksjon få fatal utgang. De som får primærinfeksjon er mest utsatt for alvorlig forløp. Pasienter med generell reduksjon av cellulær immunitet kan få ny infeksjon eller reaktivering av latent infeksjon, tross målbare nivåer av spesifikke antistoffer. Det er gjort flest studier av VZV-infeksjon og vaksine hos barn siden de aller fleste voksne har gjennomgått infeksjon. Barn som har hatt vannkopper eller som tidligere er vaksinert, er mindre utsatt for alvorlig sykdom. Dette

betyr at en viss grad av immunitet består selv om barna utsettes for immunsupprimerende behandling og kjemoterapi (6).

Det finnes egne retningslinjer for vaksinasjon mot varicella for mange grupper immunsupprimerte barn. Generelt vil man om mulig vaksinere seronegative barn og familiemedlemmer FØR forestående immunsuppresjon. Hos barn som ikke rekker vaksinasjon før kreftbehandling kan vanligvis levende svekket varicellavaksine gis til seronegative pasienter 6 og 8 måneder (2 doser) etter avsluttet kreftbehandling.

Hos noen immunsupprimerte kan det være behov for mer enn to doser, og vaksinasjonen bør derfor følges opp med måling av antistoff etter 2 måneder. Revaksinasjon anbefales hvis antistoffmengden er under beskyttende nivå.

Det finnes enkelte rapporter om alvorlige vaksine-vannkopper etter vaksinasjon av betydelig immunsupprimerte barn (3). I studier av vaksinasjon hos barn med leukemi fikk 5% av de som hadde avsluttet kjemoterapien utslett mens 50% av de som fikk vedlikeholds-kjemoterapi fikk utslett. Utslettet hos ALL-pasienter er vanligvis makulopapulløst og vesikulært og kan ligne på en mild type varicella (4).

Som profylakse etter eksponering anbefales hos immunsupprimerte barn vanligvis aciclovir/valaciklovir hos seronegative og hos de betydelig immunsupprimerte seropositive. Varicella zoster-immunoglobulin kan også være aktuelt som profylakse hos betydelig immunsupprimerte seronegative barn (6).

Referanser

- 1 Nardone A, de Ory F, Carton M, Cohen D, van Damme P, Davidkin I, et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine*. 2007;25(45):7866-72.
- 2 Folkehelseinstituttet. Smittevernveilederen
<https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/varicella-vannkopper-og-herpes-zost/>
- 3 Bjerke SE, Vangen S, Holter E, Stray-Pedersen B. Infectious immune status in an obstetric population of Pakistani immigrants in Norway. *Scandinavian journal of public health*. 2011;39(5):464-70.
- 4 Gershon A.A. TM, Seward J.F. Varicella vaccine. In: Plotkin S.A. OWA, Offit P.A., editor. *Vaccines*. 6 th ed: Elsevier; 2013. p. 837 - 69.
- 5 Folkehelseintituttet. Vaksinasjonsveileder for helsepersonell
<https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/varicella--og-herpes-zostervaksinas>
- 6 barnelegeforening N. *Pediatriveileder* kapittel 3.22 Varicella/Herpes zoster hos barn ved immunsuppresjon, transplantasjon og kreftbehandling
<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=247451&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965>
- 7 Sauerbrei A, Schäfler A, Hofmann J, Schacke M, Gruhn B, Wutzler P. Evaluation of three commercial varicella-zoster virus IgG enzyme-linked immunosorbent assays in comparison to the fluorescent-antibody-to-membrane-antigen test. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2012;19(8):1261-8.

- 8 Koch-Institut R. Mitteilung der Ständigen impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Fragen und Antworten zu verschiedenen Impfungen. Epidemiol Bull. 2001:58.
- 9 Maple PA, Rathod P, Smit E, Gray J, Brown D, Boxall EH. Comparison of the performance of the LIAISON VZV-IgG and VIDAS automated enzyme linked fluorescent immunoassays with reference to a VZV-IgG time-resolved fluorescence immunoassay and implications of choice of cut-off for LIAISON assay. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2009;44(1):9-14.
- 10 Sauerbrei A. Varicella-zoster virus infections - antiviral therapy and diagnosis. GMS infectious diseases. 2016;4:Doc01.
- 11 forening Ng. Veileder i fødselshjelp (2020)
<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/virale-infeksjoner-hos-gravide#varicella>

Influenza

Prof. Rebecca Cox, Influenzasenteret, Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen og Avdeling for mikrobiologi, Haukeland Universitetssjukehus

Influenza er en viktig årsak til virale luftveisinfeksjoner og forårsaker årlig betydelig morbiditet og mortalitet. Virus er overført ved direkte kontakt- og dråpesmitte, og gir en akutt øvre luftveisinfeksjon. Influenzavirus sirkulerer i vinterhalvåret på den nordlige halvkule. Hvert år dør ca. 1000 personer av influensainfeksjon i Norge. Pasienter med alvorlig influensa kan behandles med antivirale midler (neuraminidasehemmer) og disse har vist å redusere mortalitet for pasienter i sykehus, men har størst effekt om de startes raskt. Hurtig diagnostikk, særlig nye metoder som kan brukes i allmennpraksis og pasientnært kan bidra til rask oppstart av behandling i risikogrupper som igjen redusere mortalitet (1).

Det er 2 typer virus (influenza A og influensa B) som sirkulerer i befolkningen og forårsaker influensasykdom. Influenza A virus deles videre inn i flere subtyper basert på overflater protein HA og neuraminidase. Det finnes fire ulike typer influenzavirus, men bare type A (H1N1 og H3N2) og B (B/Yamagata og B/Victoria) forårsaker den sesongbaserte influensasykdom.

Influenzaviruset gjennomgår stadig mutasjoner og kan derfor klare å unnsnippe immunforsvaret ved at antistoffer fra tidligere infeksjoner, ikke beskytter mot mutert virus (2). De ulike influenzavirusene forandrer seg med forskjellige hastighet fra år til år. Beskyttende antistoff som dannes ved infeksjon og vaksinasjon rettes hovedsakelig mot det største overflateprotein Hemagglutinin (HA) på influenzaviruset. HA består av et immundominant hodedomene med 5 antigeniske regioner og et stilkdomene. Hemagglutinin har en hovedrolle i influensainfeksjon ved at hodet på HA-proteinet binder til reseptorer på epitelceller i de øvre luftveiene, dermed vil antistoff mot HA-hodet hindre infeksjon. Dette gir effektiv beskyttelse som kan vare i flere år, men kun mot infeksjon av samme virus som man ble vaksinert mot eller infisert av. Bredden av antistoffresponsen etter naturlig influenzavirusinfeksjon er avhengig av eksponeringshistorien til det infiserte individet og varierer fra person til person. Antistoffer som binder til den konserverte stilken på HA-proteinet også kan gi beskyttelse mot influenzavirus, og kan være nøkkelen til fremtidens universelle influensavaksiner, fordi denne delen muterer i liten grad (3). I tillegg når det ikke finnes spesifikke antistoff mot virus, er det T-celler som gjenkjenner konserverte deler av virus som kan gi bedre beskyttelse mot influensasykdom (4-7).

Sykdomsbyrden kan begrenses med influensavaksinasjon. Influenzavaksinen er en velkjent og godt utprøvd vaksine med få bivirkninger. Dagens influensavaksiner må reformuleres årlig for å holde følge med virusets hurtige evolusjon, og 3-4 utvalgte virusstammer inkluderes vanligvis i sesongvaksinene (2 influensa A og 1 eller 2 influensa B virus) (8). Effekten av vaksinen reduseres allerede etter seks måneder pga kontinuerlige mutasjoner, og derfor må influensavaksinen oppdateres for hver sesong. Dersom andre virusstammer sirkulerer i befolkningen, enn dem som inkluderes i vaksinen, vil ikke vaksinen gi optimal beskyttelse. Den tradisjonelle inaktiverede vaksinen (IIV) er gitt intramuskulær mens den levende attenuerte influensavaksinen (LAIV) er et alternativ for barn. En fordel med LAIV er at den administreres som neseppray, noe som gjør den særlig egnet for pediatrik immunisering. Årlig influensavaksinasjon er anbefalt av Folkehelseinstituttet til 1,6 millioner nordmenn som er i ulike risikogrupper for alvorlig

sykdom eller død hvis de blir smittet. Høyrisiko grupper inkludere gravide i 2. og 3. trimester, eldre over 65år, personer med kroniske hjerte/kar sykdommer, lungesykdommer, diabetes, nevrologiske sykdommer, nedsatt immunsvær og svært alvorlig fedme (BMI>35) (9,10). I tillegg anbefales også helsepersonell med pasientkontakt influensavaksinasjon. I andre land f. eks USA er influensavaksine anbefalt til alle personer over 6 måneder, men i de fleste land er det prioritert anbefaling til høy risiko grupper. Eldre personer har ofte svake immunsvær pga «immunosenesence», og det er fra i år anbefalt bruk av influensavaksine med en forsterkningsmilder (adjuvans) for beboere i sykehjem og omsorgsboliger i Norge for å øke immunresponsen til vaksinen med mål å gi bedre beskyttelse (11).

Norge har hatt en lavere vaksinasjonsdekning enn 75% som er anbefalt av Verdens helse organisasjon (WHO,) men tiltak de siste årene har økt vaksinasjonsdekningen. Under covid-19 pandemien er det viktig at alle i risiko grupper er gitt tilbud om influensa vaksinasjon spesielt siden det er overlapp mellom risiko grupper for alvorlig sykdom fra influensa og SARS-CoV-2 (12).

Konklusjon

Influensa virus forårsaker årlige utbrudd/ epidemier som kan forebygges med vaksinasjon av høy risikogrupper. Det er spesielt viktig at risiko gruppe for influensa er vaksinert under covid-19 pandemi.

Referanser

Generell referanse om influensa

<https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal>

- 1 Muthuri SG, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data, *The Lancet Respiratory Medicine* 2014, 2, (5) 395-404,
- 2 Krammer, F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol* 19, 383–397 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0143-6>.
- 3 Madsen A, Cox RJ Prospects and Challenges in the Development of Universal Influenza Vaccines. *Vaccines* 2020 8(3):361. 10.3390/vaccines8030361
- 4 McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR and Beare PA. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N Engl J Med* 1983;309:13-7
- 5 Hayward AC, Wang L, Goonetilleke N, et al. Natural T Cell-mediated Protection against Seasonal and Pandemic Influenza. Results of the Flu Watch Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1422-31
- 6 Sridhar S, Begom S, Bermingham A, et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. *Nat Med* 2013;19:1305-12
- 7 Wilkinson TM, Li CK, Chui CS, et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat Med* 2012;18:274-80

- 8 Sridhar S, Brokstad KA and Cox RJ. Influenza Vaccination Strategies: Comparing Inactivated and Live Attenuated Influenza Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2015;3:373-89.
- 9 <https://www.fhi.no/sv/influenza/influensavaksine/influensavaksine/>
- 10 <https://www.fhi.no/sv/influenza/influensavaksine/influensavaksinering-hosten-2020/>
- 11 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>
- 12 https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/Interim_SAGE_influenza_vaccination_recommendations.pdf?ua=1

SARS-CoV-2 agenspåvisning

Olav Hungnes, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Abstrakt ikke mottatt, presentasjon fra møtet er derfor satt inn.



SARS-CoV-2 agenspåvisning

Strategimøte om Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus
29 oktober 2020

Olav Hungnes og Karoline Bragstad,
Referanselaboratorium for koronavirus med alvorlig utbruddspotensiale
Seksjon for influensa | Avdeling for influensa | Område for smittevern og miljø,
Folkehelseinstituttet



Koronavirus: - En underfamilie i ordenen Nidovirales

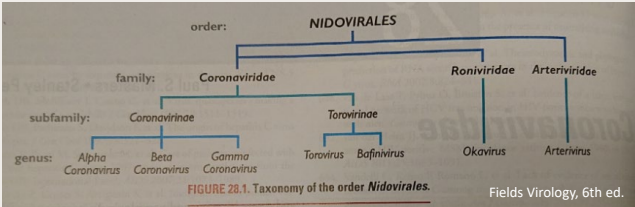
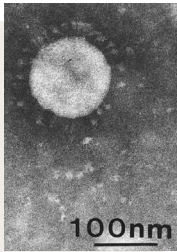


FIGURE 28.1. Taxonomy of the order *Nidovirales*.
Fields Virology, 6th ed.



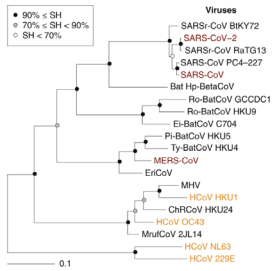
100nm
Elisabeth Kjeldsberg, SIFF|FHI

- Mange ulike koronavirus hos mennesker og dyr
- Fire vanlige forkjølelsevirus, MERS CoV, SARS
- COVID-19-viruset er i nær slekt, men tydelig forskjellig fra SARS-CoV fra 2003
- Har av ICTV blitt plassert sammen med SARS CoV og flere andre slektninger i species

SARS-related coronavirus

c

- 90% ≤ SH
- 70% ≤ SH < 90%
- SH < 70%



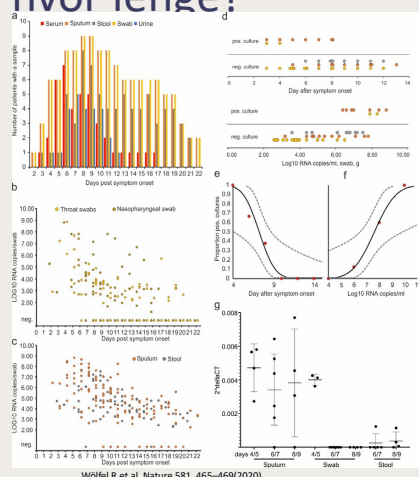
Viruses	Species
SARS-CoV BKY72	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
SARS-CoV RaTG13	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
SARS-CoV PC4-227	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
Bat Hp-BetaCoV	Bat Hp-beta-coronavirus Zhejiang/2013
Ro-BatCoV GCCDC1	Rousettus bat coronavirus GCCDC1
Ro-BatCoV HKU9	Rousettus bat coronavirus HKU9
E-BatCoV C704	Eidolon bat coronavirus C704
Pt-BatCoV HKU5	Pipistrellus bat coronavirus HKU5
Ty-BatCoV HKU4	Tylonycteris bat coronavirus HKU4
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
ErCoV	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
MNV	Hedgehog coronavirus 1
HCov HKU1	Murine coronavirus
ChRCov HKU24	Human coronavirus HKU1
HCov OC43	China flutua coronavirus HKU24
MudCoV ZIL14	Belacoronavirus 1
HCov NL63	Myodes coronavirus ZIL14
HCov 229E	Human coronavirus NL63
	Human coronavirus 229E

ICTV Coronavirus Study Group

Hvor i kroppen, når, og hvor lenge?

- Binder til reseptoren ACE-2 som blant annet bæres av lungeepitelceller
- Vokser også godt i øvre luftveier
- Høye virusmengder kan forekomme tidlig i hals/neseprøver
 - Men det har vært eksempler der virus kun ble funnet i nedre luftveier
- Dyrkbart virus blir borte før PCR-påvisbart virus
- Spor av virus-RNA kan påvises i mange uker hos noen
 - Hva betyr dette? «RNA-rester»? Persistens?

FHI - 22.03.2021



Covid-19 – hvilke typer test er tilgjengelige?

- PCR – høykvalitets test på laboratorium
 - Aktuell infeksjon
 - Gullstandard
 - Logistikken kan ta tid
 - Kapasitet begrenset
 - Kan være positiv lenge etter aktiv infeksjon(?)
- Molekylære hurtigtester
 - Teknisk nesten likeverdig med laboratorie-PCR
 - Kan utplasseres nær de som skal testes
 - Hurtig svar, raskere logistikk
 - Begrenset kapasitet, skalerer dårlig
 - Den høye følsomheten skaper fallgruber for utrent personell
- Antigen hurtigtester
 - Raske svar
 - Enkle å bruke, ofte uten spesialutstyr
 - Egnet for storskala, der prøve tas
 - Begrenset følsomhet, vil fange opp færre av de positive
 - Hvor stort problem er noe lavere følsomhet?
- Antistofftester
 - Finnes både som enkle hurtigtester og som utstyrskrevede laborietester
 - Varierende sensitivitet og spesifisitet
 - Kan fortelle om gjennomgått infeksjon
 - Usikkert om de påviser faktisk immunitet

22.03.2021

FHI -

SARS-CoV-2 agenspåvisning

Utvikling og etablering av PCR testevne

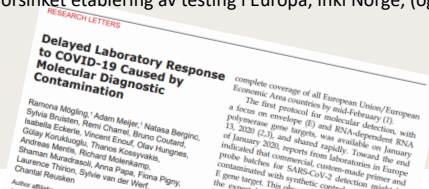
- Virussekvens ble tilgjengelig 10 januar, allerede 15.januar var PCR-protokoll og positivt kontrollmateriale tilgjengelig fra Charité i Berlin
 - De var forberedt pga fokus på betakoronavirus hos flaggermus
 - Test som dekker hele sarbecovirus species – et trygt valg den gang – Charité E-gen RT-PCR fortsatt mest brukt
- FHI hadde fungerende test 23.januar
- Regionslaboratorier fra 27. januar, utrulling i varierende tempo inntil de fleste medisinsk mikrobiologiske laboratoriene var operative i løpet av februar/tidlig mars
- Tilgjengelighet av positivt kontrollmateriale var en flaskehals
- Initielt fokus på høy sensitivitet, for å sikre tidlig oppdagelse
- Ringtester i april – mai
- Oppskalering – hvor går grensen for laboratoriene?

FHI - 22.03.2021

SARS-CoV-2 agenspåvisning

Utvikling av PCR testevne – en nær-døden opplevelse flere steder

- PCR er ultrafølsom og dermed sårbar for forurensninger
- De syntetiske primerne produseres på bestilling hos firmaer som har mange andre kunder
- Noen må ha bestilt lange DNA som tilsvarer mål-sekvensen for PCR-metoden
- En ørliten forurensning i produksjonsmiljøet førte til at andre brukeres primere ble forurenset
- Mange primer-porsjoner ga positiv reaksjon selv uten prøve
 - Det vanskeligste er når forurensningen er så liten at den bare gir feilreaksjon av og til
- Store problemer som hemmet og forsinket etablering av testing i Europa, inkl Norge, (og CDC/ USA?)



FHI - 22.03.2021

Antigen hurtigtester

Hurtig, storskala, enkel, mindre sensitiv

- **Aktuelt der:**
 - Utilstrekkelig tilgang til laboratorietest – skala og svartid
 - Der det omfang og svartide her viktigere enn høy sensitivitet
- Må ha en viss sensitivitet i forhold til gullstandard (PCR), f.eks. $\geq 80\%$ (WHO)
- Må ha høy spesifisitet
- Dette må være tilfelle for den populasjonen man tester i
- Det settes i gang pilottesting i Norge



FHI - 22.03.2021

SARS-CoV-2 agenspåvisning

Utfordringer

- Sterke premisser, behov og forventninger fra utenfor fagmiljø
- Oppskalering og opprettholdelse av laboratorienes testevne - voksesmerter
 - Det globale markedet, og produksjonskapasitet for forbruksmateriell og reagenser, var ikke forberedt på økningen i etterspørsel
 - Prøvetakingsstyr
 - Smittevernstyr for prøvetakere
 - Materiell/reagenser for RNA-ekstraksjon
 - Problemene er ikke helt løst
- Testing utenfor laboratorier – kvalitet og sikkerhet
- Andre agens - diagnostikk
- Exit-strategi – hva blir det normale etter pandemien?

FHI - 22.03.2021

Diagnostikkens betydning for pandemihåndtering

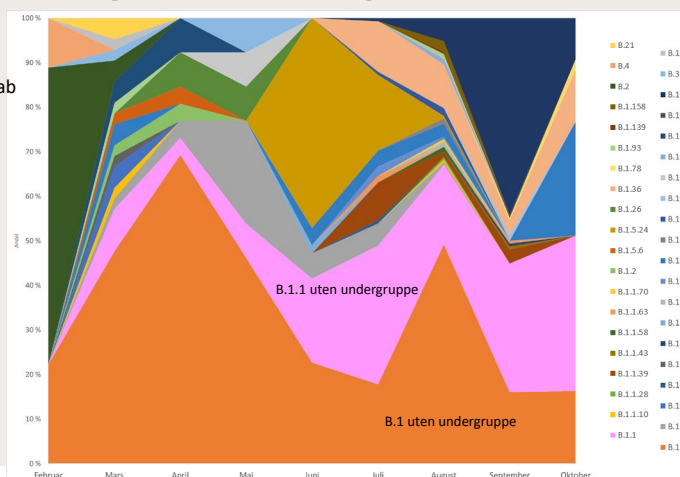
Hva med laboratoriediagnostikk for neste pandemi/krise?

- Teknisk know-how er på plass for rask utvikling og implementering av test mot nye smittestoff
 - Før kommersielle tester kommer på banen, og der kommersielle tester ikke blir tilbudt
- Men ny lovgivning er på vei (implementering av EU IVD forordning i nasjonal lov, mai 2022)
 - Snevrer inn og skaper usikkerhet rundt lovlighet og handlingsrom for egentilvirket diagnostikk
 - Hvis laboratoriene ikke lenger får praktisere bruk av egentilvirket diagnostikk, vil know-how raskt forvitne
 - Laboratorier vil ikke klare å ta i bruk nye tester som ikke er ferdigvare med alle stempler på plass

FHI - 22.03.2021

Viruskarakterisering - overvåking

- Fullgenomsekvensering ved ref.lab
- De enkelte utbruddsvariantene kommer og går – stort sett
 - Indikerer suksess
- Varianter med endret fenotype?
 - Smittsomhet?
 - Patogenisitet?
 - Antigen drift?
- Endringer som påvirker testenes påvisningsevne?



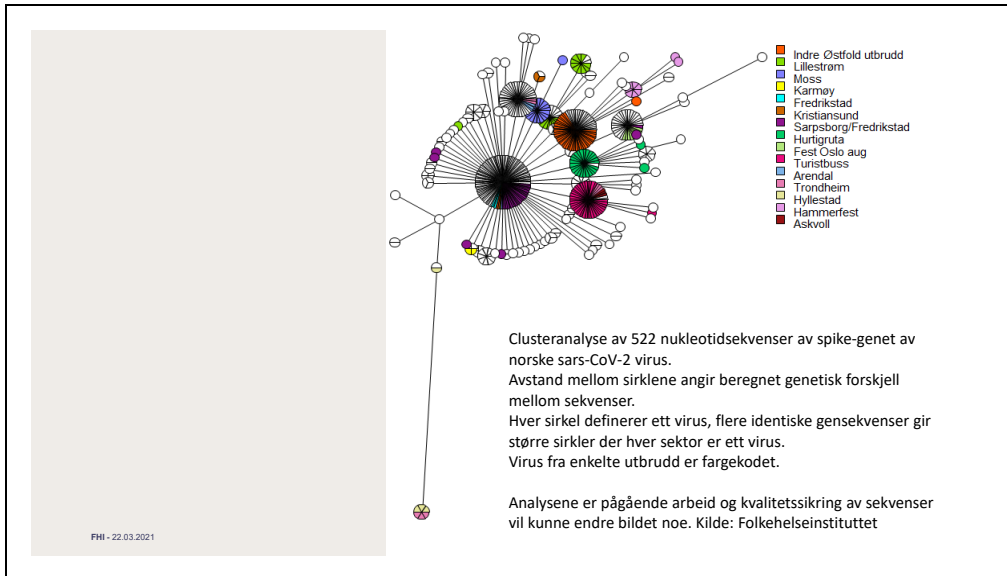
FHI - 22.03.2021

SARS-CoV-2 agenspåvisning

Oppsummering

- Viruset kan (nesten alltid) påvises i øvre luftveisprøve (nese – svelg – spytt)
- Testing for covid-19 kom raskt i gang men det er begrenset kapasitet og hurtighet til svar
 - Men det står bedre til enn i mange andre land
- Testen gir ikke alltid sant svar
- Testen blir ikke bedre enn prøven
- Mange ulike typer test – kan være egnet til ulike behov
- Ulike testbehov: pasient-ivaretagelse, smittebegrensning, overvåking, forskning&utvikling
 - I fremtid: vaksineeffektivitet/svikt, resistens
- Helhetlig testing der andre agens inngår – pakker og multipleksing
- Usikkerhet rundt fremtidig diagnostisk responsevne – under ny europeisk lovgivning

FHI - 22.03.2021



SARS-CoV-2 immunitet og vaksinestatus

Susanne G Dudman, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Ingeborg S. Aaberge, Område for smittevern, Folkehelseinstituttet

Virusreplikasjon og det medfødte immunsystemets respons

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) som forårsaker covid-19 pandemien tilhører betacoronavirus slekten i likhet med dets nærmest beslektede SARS-CoV, som var årsak til et globalt utbrudd av alvorlig luftveisinfeksjon i 2002-3 (1). Viruset er et enkeltrådet RNA virus som primært replikerer i luftveiseepitelceller og kan angripe bronkioler og alveoler i lungene. De tre viktigste proteinene kalles M (membran) protein, E (envelope) protein og S protein som danner pigger (S=spike) på overflaten. SARS-CoV-2 infeksjon initieres ved at S glykoproteinet bindes til angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) på overflaten av cilierte celler i luftveiene (2).

Etter at virus har kommet intracellulært via endocytose starter replikasjon raskt i alveolære epitelceller. Deretter blir virus RNA oppfattet av mønstergjenkjenningsreseptorer hvilket gir startskuddet for det medfødte immunsystemets forsvarsmekanismer inkludert type 1 interferon og NK-celler. Interferon (IFN) frigjort fra infiserte celler binder seg til IFN- α reseptorer på ikke-infiserte celler som deretter fører til en kaskade av signaler som blant annet aktiverer IFN stimulerte gener og initierer produksjon av antivirale proteiner (3).

NK-celler setter raskt i gang produksjon av IFN- γ og kjemokiner i tillegg til sin antivirale aktivitet.

Nylig har det blitt påvist at SARS-CoV-2 benytter flere av de samme mekanismene som SARS-CoV for å unngå responsen fra det medfødte immunsystemet f.eks ved å interferere med funksjonen til dendritiske celler (3).

En konsekvens av hemming av dendritiske celler er forsinket antistoffproduksjon og økt virusmengde, samt dysregulering av cytokiner, spesielt kjemokiner. SARS-CoV-2 har dessuten flere kjente virulensmekanismer for å blokkere produksjonen av IFN- α/β slik at virus eliminasjon unngås, f.eks. via den viktige virulensfaktoren NSP1.

En annen viktig virulensfaktor hos SARS-CoV-2 er E proteinet som påvirker ionetransporten i cellene og forsterker inflammasjonen via stimulering av bl.a. enzymet Caspase-1 som konverterer procytokiner til aktive interleukiner og fører til celledød. SARS-CoV-2 hemmer også NK-celle cytotoxiciteten via dysregulering av signalstoffer deriblant IL-6 og fører til apoptose som resulterer i betydelig lymfopeni med reduserte mengder av NK-celler, B-celler og CD4+/CD8+ T-celler (4). Nedsatt lymfocyt mengde og økt cytokinmengde sees sjelden hos barn som oftest har et mildt forløp av covid-19 (5).

Både endring i NK-celle og IFN- β produksjon som reduserer kroppens evne til å blokkere virusreplikasjonen og cytokinstorm med immunpatologisk lungeskade mediert av blant annet av IL-6, er sentrale i utviklingen av det alvorlige forløpet som sees hos et mindretall av pasientene (4). Det gjøres nå kliniske studier på anti-cytokin midler som f.eks Tocilizumab som hemmer IL-6 og Canakinumab mot IL-1 β for å undersøke effekt mot lungeskade samt om disse motvirker alvorlig forløp og mortalitet (3).

Nylig ble det funnet at overaktivering av komplementsystemet var assosiert med respirasjonssvikt hos norske covid-19 pasienter (6). Graden av komplementaktivering var

uavhengig av mengden virus som var tilstede, noe som kan tyde på at tilstanden er virus-utløst snarere enn virus-drevet. Antistoffmengden var forbundet med mer alvorlig sykdom, og kraftig komplementaktivering økte sannsynligheten for å utvikle et alvorlig sykdomsforløp. Særlig var sluttproduktet til det aktiverte komplementsystemet (terminalt komplement kompleks eller C5b-9) sterkt assosiert med utvikling av respirasjonssvikt ved sykehusinnleggelse og dette danner grunnlag for å studere midler som blokkerer komplementsystemaktivering f.eks Eculizumab i behandling av alvorlig covid-19.

Spesifikk immunrespons ved SARS-CoV-2 infeksjon

Humoral immunitet med B-celle respons er nødvendig for å kontrollere virusinfeksjon ved produksjon av spesifikke antistoffer og T-celle mediert immunrespons stimulerer til dannelse av antistoffproduserende plasmaceller og hukommelse B-celler. Antistoffer kan hemme virusinfeksjonen ved direkte nøytralisering av virus, eller ved opsonisering som stimulerer fagocytose og aktivering av komplement systemet og NK-celle mediert apoptose.

IgM og IgA antistoffer blir påvisbare etter 5 dager (mellom 2-6) fra symptomdebut, mens IgG antistoffer opptrer fra dag 14 (mellom 10-18 dager) (7).

Seropositivetsraten for IgM og IgG varierer med hvilke protein som det måles antistoffer mot. Rekonvalesenssera har vist henholdsvis 94% and 88% seropositivetsrate for IgG og IgM mot nukleoprotein N-antigen, men høyere rater på 100% IgG og 94% IgM positive har vært påvist mot S proteinets reseptorbindingssted (7). Senere studier viser omtrent like god antistoffrespons mot begge antigen, og framtidige publikasjoner med større materialer vil gi bedre grunnlag for vurdering av ulike serologiske metoder (16).

Hos pasienter med alvorlig forløpende covid-19 sees ofte høyere IgG verdier enn ved mild infeksjon (8). Nivået av spesifikke antistoffer ser ut til å korrelere med virus nøytralisasjons titer (8).

Studier tyder på at tidlig (før dag 14) administrasjon av passivt tilførte spesifikke antistoffer har effekt. Dette passer med at viremien har topp i første uke av infeksjonen slik at størst nøytraliserende effekt oppnås da (8). Rekonvalesenssera må samles fra friske givere som har overlevd covid-19 og må ha minst IgG antistoff mengde på 1:320 ved nøytralisasjonstest. Det gjøres nå studier på bruk av rekonvalesens sera, samt terapi med monoklonal antistoffer hos pasienter med covid-19 (8).

Cellemediert immunitet spiller en sentral rolle ved virusinfeksjoner generelt og også ved koronavirusinfeksjoner. CD4 positive T-celler hjelper B-cellene til å produsere antistoffer, aktiverer makrofager og bidrar til betennelsesreaksjon. CD8 positive T-celler dreper virusinfiserte celler. Mye av kunnskapen om T-celle responser ved koronavirus baserer seg foreløpig på studier av det gamle SARS-CoV. T-celle responsen kan være rettet mot mange epitoper på koronaviruset (S, N, M og ORF3) selv om CD4 T-celle responsen hovedsakelig er rettet mot S proteinet. T-celle responsen er mer langvarig enn B-celle antistoffrespons og kan påvises 6-11 år etter infeksjon (11,12,13).

Dysregulering av T-celle responsen kan bidra til immunpatologi i lungene ved covid-19 infeksjon. Lymfopeni, særlig nedsatt antall CD8 positive T-celler ser ut til å korrelere med alvorlighet av sykdom.

Analysen for måling av T-celle immunitet mot covid-19 er foreløpig ikke kommersielt tilgjengelig, men det arbeides med utvikling av både IGRA og ELISPOT tester.

Serologisk diagnostikk

Diagnosen SARS-CoV-2 infeksjon bør tilstrebes å foregå ved agenspåvisning i akutfasen, men senere i forløpet kan tilfeller også bekreftes ved påvisning av spesifikke antistoffer ved ELISA metode. Det er imidlertid viktig å vurdere indikasjon for antistoff testing utfra tid etter symptomdebut. Dersom prøven har blitt tatt tidlig i forløpet kan ikke et negativt resultat utelukke SARS-CoV-2 infeksjon, det anbefales da kontrollprøve. Flere kommersielle tester er nå tilgjengelig på markedet. De er enten separate IgA, IgM og IgG tester eller kombinasjonstester som detekterer total antistoff av både IgG og IgM type.

En del studier foreligger nå som sammenligner testenes yteevne i klinisk praksis. Brochet og medarbeidere undersøkte fem serologiske assays i bruk globalt (WANTAI®, BIORAD®, EUROIMMUN®, ABBOTT® and LIAISON®) og fant at generelt var sensitiviteten bedre for pasienter som var sykehusinnlagt sammenlignet med milde polikliniske tilfeller (9). Valg av antigen var mindre viktig enn formatet, da IgG påvisning alene var mindre sensitiv sammenlignet med total antistoff påvisning. Kryssreaksjoner mot andre vanlige coronavirus var mindre problem i testene.

Videre viser studier at sensitiviteten er høyere jo lengre ut i forløpet prøven tas og dersom covid-19 pasienter testes etter 14 dager er majoriteten av tilfellene positive (10). Roche rapporterer at 100% av PCR positive pasienter ble positive i total antistoff testen etter 14 dagers forløp og ved testing av kryssreaktivitet var spesifisiteten 99,5% med falskt positivt utslag kun overfor enkelte akutte tilfeller av CMV og EBV.

For å øke positiv prediktiv verdi av antistofftester kan parsera undersøkes og kriterier for positivt tilfelle være serokonversjon med utvikling av IgG (ev. etter isolert positiv IgM) eller firefolds titerstigning i IgG.

Dersom laboratoriet har P3 laboratorium der virusdyrkning kan skje, vil en egenprodusert anti-SARS-CoV-2 nøytralisasjonstest være egnet konfirmasjonstest.

For å favne antistoff responsen bredere er det mulig å utvikle en metode med immunfluorescensfarging av SARS-CoV-2 infiserte celler for å detektere både IgM/IgG antistoffer i serum fra pasienter.

Flere av de tilgjengelige testene er utviklet for antistoff påvisning i både serum og plasma. Haselmann og medarbeidere rapporterer imidlertid at cutoff bør valideres for hver type prøvemateriale da laboratoriet hadde erfart at plasma kunne gi høyere OD-verdier enn serum, noe som kunne ha betydning for grenseverdier (10).

Det er viktig å implementere kituavhengig kvalitetskontroll.

Det er behov for internasjonal kvalitetsstandard slik at resultater kan harmoniseres og sammenlignes mellom laboratorier.

Det er foreløpig ingen sikker korrelasjon mellom påvist anti-SARS-CoV-2 IgG og beskyttende immunitet.

Tabell 1. Karakteristika ved syv kommersielle antistofftester basert på produsentinformasjon

	ABBOTT®	BIORAD®	EURO- IMMUN®	LIAISON®	ROCHE COBAS®		EDI™	WANTAI®
Viralt antigen	Nukleokapsid	Nukleokapsid	Spike 1	Spike 1/ Spike 2	Nukleokapsid		Nukleokapsid	Reseptorbindende domene (RBD)
Immunglobuliner	IgM/IgG	Total IgM/IgG	IgG	IgG eller IgM/IgG	Total IgM /IgG		IgM/IgG	Total IgM/IgG
Format	CMIA (Indirekte)	ELISA	ELISA (Indirekte)	CLIA (Indirekte)	ECLIA		ELISA	ELISA

Status for utvikling av vaksiner

Ingen vaksiner mot covid-19 finnes per i dag på markedet i Norge. Globalt utvikles nå et stort antall (>100) forskjellige vaksinekandidater mot SARS-CoV-2. Ifølge WHO rapporten fra 25.august 2020 er nå 31 covid-19 kandidat vaksiner i kliniske utprøvinger, hvorav 26 er minst i fase 1 studier og seks er i fase 3 (14). De fleste vaksinekandidatene har S proteinet som sitt primære antigen (15). Antistoffer mot S proteinet vil forhindre interaksjon med ACE2 reseptoren.

Utvikling av flere av de vaksinekandidatene som er kommet lengst i utviklingen baserer seg på erfaring fra utvikling av vaksinekandidater mot Ebola virus, SARS-CoV og MERS CoV og Zika virus.

WHO startet arbeidet med veikart for forskning og utvikling for det nye koronaviruset allerede i januar 2020. For å koordinere dette arbeidet bruker de sin R&D Scientific Advisory Group of Experts (SAGE) og det ble i tillegg avholdt et større møte i Genève 11-12 februar, der de inviterte eksperter fra hele verden for å få innspill til dette arbeidet. WHO har også utarbeidet «Target product profile» (TPP) for vaksine mot covid-19 som beskriver minimumskrav til en slik vaksine.

Alle aktuelle vaksinekandidatene må først gjennom en preklinisk testfase i dyr der de viser immunogenisitet og effekt, og deretter toksikologiske studier før de kan tas i bruk i fase 1 studier i mennesker. I fase 1 studier testes vaksinens sikkerhet og effekt på en liten gruppe friske voksne personer. Dersom resultater fra fase 1 studier er tilfredsstillende, går man videre med fase 2 og fase 3 kliniske studier. I fase 2 inngår et større antall personer og immunogenisitet av ulike doser og doseringsregime prøves ut i tillegg til sikkerhet av vaksinen. I fase 3 kliniske studier inngår et større antall deltakere og beskyttende effekt og sikkerhet prøves ut.

Vanligvis tar det minst 4-7 år å utvikle og teste ut nye vaksiner slik at de kan godkjennes av legemiddelmyndigheter til bruk i mennesker, mens for vaksiner mot covid-19 er tidsplanen 12-18 måneder. Utprøving og testing i de ulike kliniske fasene kan gå nærmest parallelt, dvs. at man går videre til neste utprøvningsfase samtidig som man analyserer data ferdig fra kliniske og prekliniske studier.

Det er viktig at vaksinen er sikker og at den induserer nøytraliserende antistoff for å blokkere binding til ACE2 reseptor og dermed hindrer viruset å komme seg inn i cellene og at vaksinen induserer T-celle mediert respons. Det finnes foreløpig ikke et korrelat til beskyttelse, og effektstudier er derfor viktige i tillegg til studier av immunogenisitet.

Det arbeides med en internasjonal standard for måling av immunitet mot SARS-CoV-2 etter vaksiner og med å etablere et internasjonalt referanseserum. CEPI er bl.a. involvert i dette arbeidet. Det arbeides også med å etablere et sentralisert laboratorienettverk for ELISA, VNT og ELISPOT metode for å måle immunitet etter vaksiner med covid-19 vaksine.

Det er et bredt spekter av ulike vaksineplattformer blant covid-19 vaksinekandidatene som er under utvikling. Til dels brukes vaksineplattformer som er godkjent fra før og til dels brukes nye vaksineplattformer som ikke er brukt i vaksiner som er godkjent til mennesker i dag.

De forskjellige vaksineplattformene har ulike egenskaper, fordeler og ulemper. DNA, RNA plattformer, inaktiverede virus plattformer, levende attenuerte virus plattformer, virale vektorplattformer, protein/subunit vaksiner synes være mest aktuelle for utvikling av vaksiner mot covid-19. Det finnes ikke i dag DNA- og RNA-vaksiner som er godkjent for bruk i mennesker bl.a. fordi det har vært vanskelig å oppnå ønsket effekt. Disse vaksineplattformene har imidlertid et potensiale til å kunne utvikles raskt sammenlignet med andre metoder, men må deretter igjennom samme utprøvningsprosess som andre vaksiner.

Tabell 2. Noen vaksinekandidater mot covid-19 basert på kjente vaksineplattformer.

Vaksineplattform	Vaksinekandidat	Utvikler/producent	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Inaktivert (drept virus)	PiCoVacc (Sinovac)	KinaWuhan/Sinopharm, Kina	x	x	x
Proteinbasert subenhet	Novavax	Sanofi USA/GSK Frankrike	x	x	x
	SARS-CoV-2 Sclamp	Univ of Queensland /CSL, Australia	x		
Virusliknende partikkel (VLP)	Recombinant Coronavirus like particle	Medicago/GSK, USA	x		

Tabell 3. Noen vaksinekandidater mot covid-19 basert på nye vaksineplattformer.

Vaksineplattform	Vaksinekandidat	Utvikler/producent	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Virusvektor (ikke replikerende)	ChAdOx1S (AZD1222)	Oxford/Astra Zeneca, Storbritannia	x	x	x
	Ad5 [®] Ad26.COVS.2.S	CanSino Biological, Kina	x	x	x
	Gam-Covid-Vac [®]	Janssen (J&J), USA	x	x	x
	Sputnik V	Gamaleya Research Institute, Russland	x	x	x
DNA	INO-4800	Inovio, USA	x	x	
RNA (mRNA)	mRNA-1273	Moderna/NIAID, USA	x	x	x
	CureVac	Tyskland	x	x	
	BioNTech (BNT162)	Fosun Pharma/Pfizer, Tyskland	x	x	x

Status for de kliniske utprøvingene av ulike vaksinekandidater oppdateres regelmessig, se: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (14)

Vaksiner mot covid-19 som skal brukes i Norge vil være godkjent av den europeiske legemiddelmyndighet EMA og Statens legemiddelverk.

Konklusjon og anbefalinger til diskusjon

- Indikasjon for SARS-CoV-2 antistoff test er påvisning av gjennomgått infeksjon, samt påvisning i sen fase av akutt sykdom som supplement til virus påvisning. Dessuten er antistoff påvisning nyttig hos covid-19 pasienter som i akutfasen var asymptomatiske eller subkliniske og som senere utvikler komplikasjoner.
- Serologisk verifisert tilfelle burde også kunne inkluderes i MSIS kriterier for meldepliktig laboratoriebekreftet covid-19.
- Ved mistanke om akutt SARS-CoV-2 infeksjon er SARS-CoV-2 nukleinsyrepåvisning gullstandard, men supplert med serologisk diagnostikk ved negativ PCR vil langt flere tilfeller oppdages. Ved pågående infeksjon kan ikke negativ serologi resultat utelukke SARS-CoV-2 infeksjon. Kontrollprøve anbefales etter 3-4 uker ved grenseverdi eller negativt testresultat siden utvikling av antistoffer kan skje sent i sykdomsforløpet
- Antistoffnivå har per idag ikke sikker relasjon til beskyttelse og immunitet
- Foreløpig finnes ingen sikker dokumentasjon på varighet av immunrespons etter naturlig infeksjon eller vaksinasjon

Sammendraget ble skrevet i august/september 2020 basert på tilgjengelige publikasjoner og det oppfordres til å benytte nye litteratursøk for oppdatert informasjon. Den pågående pandemien har ført til at en enorm mengde artikler har blitt publisert som open access (men ofte uten noen form for fagfelle vurdering). European Society for Clinical Virology har sine SARS-CoV-2 publikasjoner åpent tilgjengelig på forlagets nettsider og det finnes samling av ressurser på nettsiden til Infectious Diseases Society of America (16,17).

Referanser

- 1 Huang C et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. Online: Jan 24 DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- 2 Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020; 46(4): 586- 590.
- 3 Bouayad A. Innate immune evasion by SARS-CoV -2: Comparison with SARS-CoV. Reviews in Medical Virology. e2135. Online: 30 July 2020.
- 4 Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y. et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature 583, 437–440 (2020). <https://doi.org.ezproxy.uio.no/10.1038/s41586-020-2355-0>
- 5 Lu, X., et al. (2020). "SARS-CoV-2 infection in children – Understanding the immune responses and controlling the pandemic." Pediatric Allergy and Immunology 31(5): 449-453.
- 6 Holter JC, Pischke SE, de Boer E et al. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. Proceedings of the

- National Academy of Sciences Sep 2020, 202010540; DOI: 10.1073/pnas.2010540117
- 7 Keam, S., et al. "Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection." *Reviews in Medical Virology*. Online: June 9 2020
 - 8 Zhao, J., et al. (2020). "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019." *Clinical Infectious Diseases*. ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
 - 9 Brochot E et al. Comparison of different serological assays for SARS-CoV-2 in real life. *Journal of Clinical Virology Online* 02 August 2020.
 - 10 Haselmann, V., et al. (2020). "Comparison of test performance of commercial anti-SARS-CoV-2 immunoassays in serum and plasma samples." *Clinica Chimica Acta* 510: 73-78.
 - 11 Grifoni A. et al. (2020): Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*.181; 1489-1501.
 - 12 Vabret N., et al. (2020). "Immunology of COVID-19. Current state of the science." *Immunity* 52, June16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200337>
 - 13 Munthe LA. (2020). "Koronaviruset – kryssimmunitet, flokkimmunitet og vaksineutvikling» *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0298
 - 14 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 - 15 Taxt AM, Grødeland G, Lind A, Müller F (2020). Status for vaksineutvikling mot covid-19. *Tidsskr Nor Legeforen* 13:1328-1334.
 - 16 ESCV journal *Clinical Virology*: <https://www.journals.elsevier.com/journal-of-clinical-virology/open-access-articles>
 - 17 <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/diagnostics/antibody-testing>

TBE

Åshild Marvik. Mikrobiologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold

Bakgrunn

Tick-borne encephalitis (TBE) er en flåttbåren virusinfeksjon som kan ramme sentralnervesystemet (CNS). Tick-borne encephalitis virus (TBEV) er et flavivirus bestående av tre subtyper med ulik vektor, virulens og geografisk utbredelse; europeisk (TBEV-Eu), fjerne Østen (TBEV-FE) og sibirske subtype (TBEV-Sib) (1). I Norge er kun TBEV-Eu påvist (2). I tillegg til flåttbårne infeksjoner med TBEV-Eu forekommer sporadiske utbrudd/tilfeller av matbårne infeksjoner via upasteuriserte melkeprodukter, oftest fra geit. TBEV RNA ble nylig påvist i norsk upasteurisert kumelk, men det har ikke vært kjente tilfeller med matbåren TBE i Norge (3). TBE utgjør et folkehelseproblem i deler av Sentral- og Øst-Europa. Norge er regnet som et lav-endemisk land, men deler av kysten i sørøst Norge er kjent risikoområde for TBE smitte (1). Forekomsten av TBE er sesongavhengig og i 2018 ble 95 % av tilfellene i Europa rapportert i perioden Mai – November (4). Første registrerte TBE tilfelle i Norge var antatt smittet på Tromøya, Agder fylke, i 1997 (5). TBE er meldepliktig til MSIS under sekkediagnosen «virale infeksjoner i sentralnervesystemet». I perioden 2010-2017 har det vært påvist ca. 10 tilfeller av innlandssmitte i året, alle etter flåttbitt i kystnære strøk hovedsakelig i Agder og Vestfold og Telemark fylke. I 2018 og 2019 har det vært en tilsynelatende økning med hhv 22 og 28 meldte tilfeller av innlandssmitte (6).

Det kliniske bildet ved TBEV infeksjon spenner fra asymptomatisk til encefalitt, og det antas at flertallet av smittede har et subklinisk forløp (7-9). Inkubasjonstiden varierer fra dager til uker, men ikke alle pasienter har observert et flåttbitt i forkant. TBE forårsaket av TBEV-Eu har i de fleste tilfeller et karakteristisk to-puklet forløp. I første fase, viremifasen, presenterer pasientene influensalignende symptomer (feber, hodepine og muskelverk). Deretter følger som oftest en afebril periode før symptomene på inflammasjon i sentralnervesystemet i form av meningitt (~ 50 %), meningoencefalitt (~40 %) eller sjeldnere encephalomyelitt (7, 8, 10). Immunsvekkede og eldre har økt risiko for alvorlig forløp, mens barn som hovedregel har et mildere forløp (8, 11). Mortaliteten er lav, under 1 % i Europa, og det finnes ingen spesifikk antiviral behandling (12). Forebyggende tiltak består i å unngå flåttbitt samt vaksinasjon.

Diagnostikk av TBE

Diagnostikk med henblikk på TBE er hovedsakelig aktuelt for pasienter innlagt med mistanke om meningitt/encefalitt (13).

Diagnostiske kriterier for et sikkert TBE tilfelle (7):

1. Symptomer på inflammasjon i CNS: meningitt, meningoencefalitt eller encefalomyelitt og
2. Pleocytose > 5 x 10⁶ celler/l og
3. Minst ett av følgende laboratoriekriterier
 - a) Påvisning av TBEV-spesifikk IgM og IgG i serum
 - b) Påvisning av TBEV-spesifikk IgM i CSF

- c) TBEV IgG serokonversjon
- d) Påvisning av TBEV RNA i klinisk prøvemateriale

Antistoffpåvisning i serum, tradisjonelt ved bruk av ELISA, er hjørnesteinen i diagnostikken av TBE (7, 13). Spesifikke antistoffer er ikke tilstede i første sykdomsfase, slik at negativ serologi i denne fasen ikke utelukker tilstanden (13). Ved debut av andre fase vil påvisning av TBEV IgM og IgG i serum, i kombinasjon med forhøyet celletall i spinalvæsken, være diagnostisk (7, 13). De fleste pasienter med CNS affeksjon har utviklet både IgM og IgG antistoffer i serum ved innleggelsestidspunkt. TBEV IgM kan påvises i flere måneder etter infeksjon, mens TBEV IgG persisterer og gir antatt livslang immunitet (13). TBEV serologi er etablert ved Sørlandet Sykehus, Sykehuset i Vestfold og FHI. Ved Sykehuset i Telemark og Sykehuset i Vestfold benytter man i tillegg en immunkromatografisk TBEV IgM hurtigtest (ReaScan® TBE IgM) for raskere diagnostisk avklaring (14).

Påvisning av TBEV antistoffer i spinalvæske utføres ikke rutinemessig. Ved debut av symptomer på inflammasjon i CNS vil kun ca. 50 % ha TBEV antistoffer i CSF, mens nær 100 % har påvisbare antistoffer etter 10 dager (13). Vaksinesvikt er sjeldent forekommende, men kan by på diagnostiske utfordringer (7). TBE ved vaksinesvikt karakteriseres i litteraturen av en forsinket IgM og kraftig IgG respons, og påvisning av intratekal antistoffproduksjon er da anbefalt metode for å stille diagnosen (7).

Ulike ELISA analyseplattformer benytter ulike antigener og resultatene er ikke kalibrert mot en internasjonal standard, resultatene er derfor ikke direkte sammenlignbare (15, 16). Generelt har ELISA testene høy sensitivitet, men moderat spesifisitet grunnet kryssreaktivitet mot andre flavivirus forårsaket av felles antistoffbindende seter i envelope (E) protein på virusenes overflate (15, 17). Utfordringen med flavivirus-kryssreaktivitet er hovedsakelig IgG relatert og er en diagnostisk utfordring ved diagnostikk av flavivirus-infeksjoner generelt. Humanpatogene flavivirus omfatter blant annet Japansk encefalitt virus, dengue virus, gulfebervirus, hepatitt C-virus og vestnilvirus. Kryssreaktivitet kan være et diagnostisk problem ved påvisning av isolert TBEV IgG, som i seroprevalensstudier eller ved vurdering av immunitet etter vaksinasjon. Kjennskap til tidligere flavivirus eksponering, i form av infeksjon og/eller vaksinasjon, er derfor viktig for korrekt tolkning av serologisvar. I tilfeller hvor kryssreaktivitet kan være aktuelt, bør TBEV IgG resultatet konfirmeres med påvisning av nøytraliserende TBEV antistoffer (7). Nøytralisasjonstest er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge, men Folkhälsomyndigheten i Stockholm utfører slik analyse. Man bør også være oppmerksom på at behandling med intravenøs immunglobulin (IVIG) kan medføre passiv tilførsel av TBEV IgG.

TBEV RNA kan detekteres i serum i løpet av første sykdomsfase før nøytraliserende antistoffer har tilkommet (13). Nukleinsyre påvisning kan derfor være aktuelt hos pasienter som utvikler feber i etterkant av flåttbitt, men utføres sjeldent i praksis (18). Ved TBE, forårsaket av TBE-Eu, er som hovedregel TBEV RNA ikke påvisbart i spinalvæske ved debut av symptomer på CNS affeksjon (13, 18, 19). PCR anbefales derfor ikke som ledd i standardutredning av et mistenkt TBE tilfelle, men bør vurderes ved klinisk mistanke om TBE hos immunosupprimerte pasienter med negativ TBE serologi (20). TBEV RNA er påvist i urinprøver fra TBE pasienter, som er i encefalittstadiet av sykdommen, men den diagnostiske gevinsten er foreløpig ikke avklart (21). FHI har nasjonal referansefunksjon for TBEV og har etablert flere ulike metoder for nukleinsyre påvisning.

Vaksinasjon

WHO anbefaler TBE-vaksine for alle aldersgrupper over ett år som bosatt i høy-endemiske områder (≥ 5 cases/100 000/år). I Norge anbefales TBE vaksine til alle risikoutsatte, definert som voksne og barn som ofte blir bitt av flått langs kysten i områder hvor det er rapportert om humane TBE tilfeller (Agder, Telemark og Vestfold og tidligere Buskerud fylke) (22).

I Norge har vaksinene TicoVac (fra og med 16 år) og TicoVac junior (fra 1 år) markedsføringstillatelse. De inneholder den europeiske virusstammen Neudörfl, men beskytter mot alle subtyper av TBE-virus (23).

Vaksinasjonsregimet består av en grunnvaksinasjon og deretter booster doser med jevne mellomrom. Man bør være oppmerksom på at grunnvaksinasjonen hos immunfriske under 60 år er på tre doser, mens personer over 60 år, samt personer med immunsviktilstander, bør ha fire doser. Ved behov for vedvarende beskyttelse gis booster doser i intervall på 3 eller 5 år, basert alder og immunkompetanse.

Serologikontroll etter vaksinasjon er som hovedregel ikke indisert, men ved fravær av tidligere flaviviruseksponering (infeksjon/vaksine), har studier vist god korrelasjon mellom ELISA TBEV IgG titer og tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer (17).

Konklusjon/anbefalinger/diskusjonspunkter

- TBE-serologi bør utføres rutinemessig hos personer innlagt med aseptisk meningitt/encefalitt og som har oppholdt seg i risikoområde for TBEV smitte, i Norge hovedsakelig kystnærestrøk i Agder og Vestfold og Telemark.
- Påvisning av TBEV IgM og IgG i serum i kombinasjon med passende klinikk og pleocytose er diagnostisk
- Rutinemessig serologikontroll etter gjennomgått vaksinasjon anbefales ikke.
- Isolert positiv TBEV IgG bør ledsages av en kommentar om mulig kryssreaktivitet med andre flavivirus.

Til diskusjon: Hvilke mikrobiologiske laboratorier bør ha TBE IgM hurtigtest tilgjengelig?

Referanser

- 1 Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia—an overview. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011;2(1):2-15.
- 2 Skarpaas T, Golovljova I, Vene S, Ljostad U, Sjursen H, Plyusnin A, et al. Tickborne encephalitis virus, Norway and Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(7):1136-8.
- 3 Paulsen KM, Stuen S, das Neves CG, Suhel F, Gurung D, Soleng A, et al. Tick-borne encephalitis virus in cows and unpasteurized cow milk from Norway. *Zoonoses and public health.* 2018.
- 4 control ECfDpa. Tick-borne encephalitis. In: ECDC, editor. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019.
- 5 Skarpaas T, Sundoy A, Bruu AL, Vene S, Pedersen J, Eng PG, et al. [Tick-borne encephalitis in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(1):30-2.

- 6 Folkehelseinstituttet. Årsrapport 2019. Overvåkning av infeksjonssykdommer som smitter fra mat, vann og dyr, inkludert vektorbårne sykdommer. . 2020.
- 7 Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland Å, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1214-e61.
- 8 Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *The Lancet*. 2008;371(9627):1861-71.
- 9 Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain*. 1999;122(11):2067-78.
- 10 Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):561-75, x.
- 11 Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection*. 2000;28(2):74-7.
- 12 Beaute J, Spiteri G, Warns-Petit E, Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(45).
- 13 Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003;21:S36-S40.
- 14 Albinsson B, Jääskeläinen AE, Värvi K, Jelovšek M, GeurtsvanKessel C, Vene S, et al. Multi-laboratory evaluation of ReaScan TBE IgM rapid test, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*. 2020;25(12):1900427.
- 15 Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A, Klockmann U, Biel S. Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J Clin Virol*. 2001;20(3):179-82.
- 16 Niedrig M, Avšič T, Aberle SW, Ferenczi E, Labuda M, Rozentale B, et al. Quality control assessment for the serological diagnosis of tick borne encephalitis virus infections. *J Clin Virol*. 2007;38(3):260-4.
- 17 Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, Clement J, McKenna P, Kunz C, et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol*. 1996;48(1):102-7.
- 18 Veje M, Studahl M, Johansson M, Johansson P, Nolskog P, Bergström T. Diagnosing tick-borne encephalitis: a re-evaluation of notified cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(2):339-44.
- 19 Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2007;25(43):7559-67.
- 20 Caracciolo I, Bassetti M, Paladini G, Luzzati R, Santon D, Merelli M, et al. Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. *J Clin Virol*. 2015;69:48-51.
- 21 Veje M, Studahl M, Norberg P, Roth A, Möbius U, Brink M, et al. Detection of tick-borne encephalitis virus RNA in urine. *J Clin Microbiol*. 2014;52(11):4111-2.
- 22 Folkehelseinstituttet. Skogflåttencefalittvaksine (TBE-vaksine) - veileder for helsepersonell: FHI; 2020 [cited 2020 19.08.2020]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/skogflattencefalittvaksinasjon-tbe/>

- 23 Orlinger KK, Hofmeister Y, Fritz R, Holzer GW, Falkner FG, Unger B, et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *J Infect Dis.* 2011;203(11):1556-64.

Hepatitt A

Rikard Rykkvin, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Abstrakt ikke mottatt, presentasjon fra møtet er derfor satt inn.



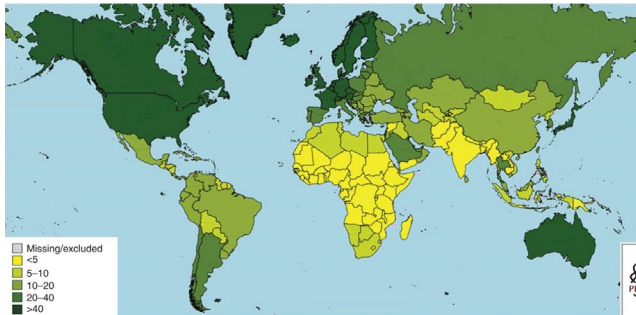
Hepatitt A

Strategimøte «Diagnostikk av vaksineforebyggbare virus»
29.10.2020

Rikard Rykkvin og Kathrine Stene-Johansen, FHI

Epidemiologi - globalt

- Globalt smittes ca. 1,5 millioner årlig – sannsynligvis underestimert pga asymptomatisk forløp vanlig (70% hos barn < 6 år)
- HAV forårsaket 7 134 dødsfall i 2016 (WHO)
- 0,5% av mortalitet forårsaket av viral hepatitt



AMPI (Age at midpoint of population immunity) – yngste alder hvor halvparten av fødselskohorten har serologisk immunitet

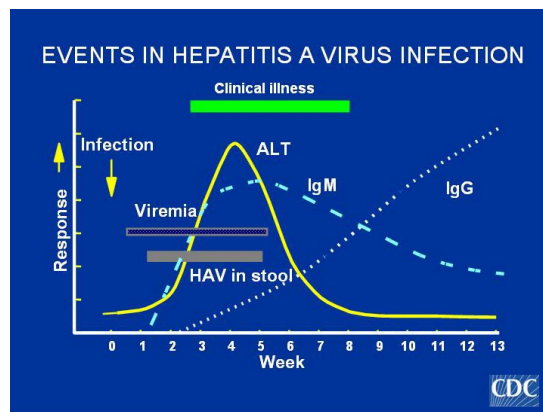
Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018

Epidemiologi - Norge

- Forekommer sporadisk, i hovedsak knyttet til reise eller utbrudd i risikogrupper som kan være utsatt for smitte gjennom sin atferd
- Flere landsomfattende utbrudd har vært registrert:
 - personer som tar stoff med sprøyter (1980-85, 1988 og 1995-99)
 - menn som har sex med menn (1997-98, 2004 og 2017)
 - mat- og vannbårne utbrudd er sjeldne i Norge, men i de senere år (2013 og 2014) har det vært noen multinasjonale utbrudd knyttet til importerte matvarer

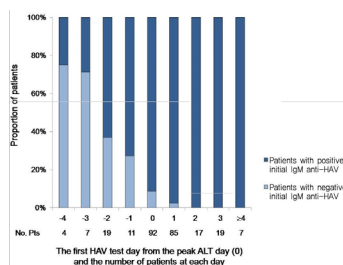
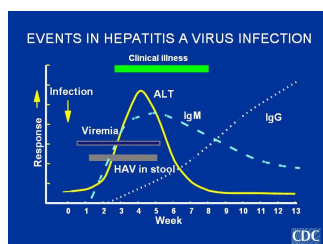
Diagnostikk

- Inkubasjonstid 4 uker (15-50 dg)
- IgM
 - påvises fra 5-10 dager før symptomdebut hos de fleste
 - synker under påvisbart nivå innen seks måneder, i sjeldne tilfeller påvisbart over ett år etter infeksjon
 - alternativ IgM-test ved tvil om spesifisitet (for eksempel Vidas ved reflab)
- IgG
 - påvises tidlig i rekonvalesensfasen



Diagnostikk

- Falske negative IgM hos symptomatiske?
 - Flere store studier fra Sør-Korea beskriver negativ IgM i første test hos 5-10% av innlagte HAV-pasienter
 - Retrospektiv studie (n=261) med 10,7% initielt IgM negative viste at optimalt tidspunkt for test (og derav også re-test) var minst to dager etter at ALAT toppet



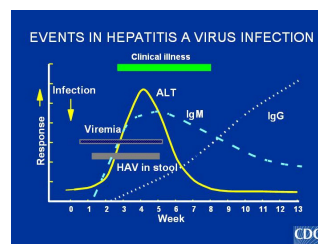
Diagnostikk

Isolert positiv IgG:

- Tidligere gjennomgått infeksjon som gir livsvarig immunitet
- Vaksinasjon

PCR:

- FHI tilbyr kvalitativ real-time RT-PCR (Altona) i serum/plasma
- Diagnostisk bruk i spesielle tilfeller: avklare mulig infeksjon i inkubasjonstiden, ved immunsuppresjon eller ved smitteoppsporing/utbruddsopklaring



Overvåking og utbruddsopklaring

- God overvåking i Norge har i flere tilfeller bidratt til utbruddsopklaring nasjonalt og internasjonalt
- Viktig for overvåkingen at prøver fra alle meldte HAV-tilfeller sendes til referanselaboratoriet for karakterisering
- HAV-RNA positive prøver sekvenseres (VP1/2PA-regionen) som en del av overvåking av HAV i Norge og EU i regi av ECDC
- Viktig å angi om prøven sendes inn for HAV konfirmasjonstesting eller overvåking ift. prioritering ved FHI

Vaksinasjon

- Tre ulike inaktiverte vaksiner tilgjengelig i Norge (Havrix, Vaqta og Avaxim)
 - Første dose gir beskyttelse minst ett år
 - Andre dose gis etter min. 6 mnd og sikrer langvarig beskyttelse
- Laveste beskyttende nivå for anti-HAV IgG er ikke klarlagt, men postvaksinasjonsstudier bruker ofte ≥ 10 mIU/ml
- Ettersom beskyttelse oppnås hos minst 95% av vaksinerte, anbefales vanligvis *ikke* serologisk testing etter vaksinasjon*

*Helse- og omsorgsdepartementet. Endrede retningslinjer for immunisering mot hepatitt A og B som refunderes av Folketrygden. Rundskriv I-2/2011 2011.

Anbefalinger - diskusjon

- Laboratoriene oppfordres fortsatt til å sende prøve fra alle MSIS-meldte tilfeller på eget initiativ til referanselaboratoriet (se tidligere Mikro-melding) – angi om behov for konfirmasjonstesting
- Serologisk testing etter vaksinasjon anbefales ikke
- IgM re-testing i ny prøve ved negativ test og fortsatt mistanke om HAV?

Rabies

Siri L Feruglio, Avdeling for smittevern og beredskap, Folkehelseinstituttet

Bakgrunn

Rabies forårsakes av rabiesvirus som er et virus i slekten lyssavirus, i familien rhabdoviridae. Rabies forekommer i alle verdensdeler, men er mest utbredt i Asia og Afrika. Årlig dør 60 000-70 000 personer av rabies, og 40% av disse er barn under 15 år. I 99% av alle tilfellene har den syke vært eksponert for rabiessmittet hund. I Norge ble det i 2019 påvist rabies hos en kvinne som var blitt bitt av en valp på Filippinene.

Smittemåte

Inokulasjon ved bitt, klor eller slikk på slimhinne eller skadet hud av infisert dyr. Smitte kan også skje ved flåing eller fangst av pattedyr. Dyr er mest smittsomt tidlig i sin rabiate fase. Rabies kan i sjeldne tilfeller smitte mellom mennesker ved transplantasjon. Virus kan ikke overføres gjennom hel hud. Det er aldri rapportert om smitte fra pasient til helsepersonell.

Inkubasjonstid

Inkubasjonstiden er avhengig av inokulums størrelse og avstand fra bittsted til hjernen, vanligvis 1-3 måneder, spredning fra få dager til >1 år. Dype bitt i hoderegionen (hode, hals, hender) er farligst. Vanligvis kortere inkubasjonstid hos barn.

Inkubasjonsperioden hos dyr varierer mye, fra 10 dager til mer enn et halvt år, vanligvis rundt to måneder. Når sykdomssymptomene inntreffer, vil dyret normalt dø i løpet av få dager.

Symptomer og forløp

Rabies har et raskt forløp. Sykdommen debuterer med prodromalsymptomer i form av influensalignende symptomer, smerter og ubehag i og rundt bittstedet.

I løpet av kort tid (2-8 dager) progredierer tilstanden til fulminant rabies som inndeles i to forskjellige former:

- Furiøs rabies (hos ca. 80%): Uro, depresjon, angstanfall og aggressivitet, initialt omvekslende med rolig oppførsel. Øket spyttsekresjon og krampeanfallet. Spasmer i svelg og hals (hydrofobi og aerofobi), gradvis økende pareser og koma. Etter koma inntreffer vil pasienten dø i løpet av 2 uker.
- Paralytisk rabies (hos ca. 20%) Ascenderende sensori-motorisk og autonom neuropati. Ikke agitasjon. Etter hvert tilkommer lammelse av respirasjonsmuskulatur, etterfulgt av koma og død.

Diagnostikk

Klinisk stilt diagnose med anamnese om utenlandsreise og kontakt med infisert dyr.

- Rabiesdiagnostikk utføres ved Folkhälsomyndigheten i Sverige. Prøven må sendes med kurer i samråd med egen mikrobiologisk avdeling, og klinisk mikrobiolog i beredskap ved Folkhälsomyndigheten tlf: 010-205 24 00 kontaktes for nærmer avtale om forsendelse. Når sykdommen har brutt ut kan virus, eller deler av virus, påvises i spytt eller fra hudbiopsi. Antistoffanalyser utføres også i Sverige.
- Spytt til PCR og virusdyrkning. Virus utskilles intermitterende, så flere prøver kan være nødvendige. Sendes avkjølt i sterilt glass uten tilsetning (PCR) og/eller virus transportmedium til dyrkning.
- Hudbiopsi til PCR. Biopsien tas bak øret eller i nakken ved hårfeste, og må ikke være mindre enn 1 cm i diameter (minimum 10 hårfollikler). Biopsien pakkes inn i sterilt kompress fuktet med saltvann og sendes avkjølt. Påviser rabiesvirus i nerver rundt hårfolliklene.
- Serum til serologi (immunofluorescens og neutralisasjonstest). Antistoffer sjelden påvisbare før >8 dager. Antistoffer i serum kan også skyldes tidligere vaksine eller behandling med humant rabies immunoglobulin.

Bekreftende diagnose er ofte basert på undersøkelse av hjernevev etter død. Rabies hos dyr diagnostiseres ved Veterinærinstituttet på grunnlag av PCR og immunfluorescens.

Behandling/forebyggende tiltak

Ved bitt/klor gjennom hel hud av mistenkt smitteførende dyr eller slikk på ikke hel hud:

- Rengjøring av sår: umiddelbar vask av området med såpe og vann i 15 minutter. Kontakt så helsetjenesten så raskt som mulig for å få tilgang til
- Rabiesvaksine
- Humant Rabies immunoglobulin (HRIG) ikke nødvendig hvis pasienten er pre-eksponeringsvaksinert og immunkompetent

Tilbudet ved lokalt helsevesen der pasienten er eksponert vil variere. Det er viktig at vaksineringsen ikke forsinkes dersom HRIG ikke er tilgjengelig med en gang. Hvis det har gått mere en 7 dager etter at første vaksinedose ble gitt, har HRIG ingen tilleggseffekt hos immunfriske personer som har fulgt anbefalt vaksinasjonsregime for posteksponeringsprofylakse.

For anbefalt dosering og bruk se <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rabiesvaksinasjon/#posteksponeringsprofylakse>

I Norge vil bruk av HRIG og vaksine som posteksponeringsprofylakse vurderes, godkjennes og utleveres av Folkehelseinstituttet (FHI), som kontaktes via smittevernvakta (21076348) eller telefon 21077000 på dagtid.

Vaksinen som brukes i Norge er en frysetørret oppløsning av inaktivert rabiesvirus. De rabiesvaksinene som nå er tilgjengelige i Norge, består av virus dyrket på humane diploide celler (embryonale fibroblaster), kyllingfosterceller eller apenyreceller i kultur.

Pre-eksponeringsprofylakse

Vaksinasjon mot rabies kan være aktuelt for enkelte yrkesgrupper og for reisende til områder der rabies forekommer og der medisinsk behandling ikke er raskt tilgjengelig, og vil avhenge av reisens varighet og type reise. Serologisk testing etter grunnvaksinering for reisende anbefales ikke. Egne anbefalinger for kontroll av grunnvaksinering foreligger for visse yrkesgrupper, i tabell 1 på

<https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rabiesvaksinasjon/#posteksponeringsprofylakse>

Konklusjon/anbefalinger

Rabies er en svært alvorlig og dødelig sykdom som kan forebygges med vaksine, både før og etter kontakt med smitteførende dyr. Pre-eksponeringsprofylakse bør vurderes for reisende som kan bli eksponert for bitt under reise, og da spesielt barn som skal bo eller reise i områder hvor de kan komme i kontakt med smitteførende dyr uten at foreldre får kjennskap til det.

Referanser

- Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018:
https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/
- https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab_1
- Prevention of human rabies: a challenge for the European Union and the European Economic Area. Euro Surveill. 2020;25(38):pii=2000158.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.38.2000158>

Deltakerliste

Fornavn	Etternavn	Stilling / tittel	Sykehus / laboratorium	Avdeling
Dagny Haug	Dorenberg	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Ane Kristine	Natvik	LIS D	Vestre Viken HF / Bærum sykehus	Medisinsk mikrobiologi
Trygve	Tjade	Overlege	Først Medisinske Laboratorium	
Yngvar	Tveten	Avdelingsoverlege	Sykehuset Telemark	Avdeling for laboratoriemedisin
Ingeborg	Aaberge	Fagdirektør	Folkehelseinstituttet	Smittevern, miljø og helse
Heidi Cecilie	Villmones	Overlege	Sykehuset i Vestfold	Mikrobiologisk avdeling
Andreas	Lind	Overlege	Oslo Universitetssykehus	Avdeling for mikrobiologi
Erling	Høyer	LIS 2	St. Olavs hospital	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Maria Schei	Haugan	LIS	St. Olavs hospital	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Veselka Petrova	Dimova-Svetoslavova	Overlege	OUS Ullevål	Avdeling for mikrobiologi
Robin	Belaska	LIS	Sykehuset i Tønsberg HF	Medisinsk mikrobiologi
Arne	Taxt	Lege	OUS Ullevål	Avd for mikrobiologi, Virus og Serologi
Andreas	Emmert	Medisinsk faglig rådgiver	Sykehuset i Østfold	Senter for laboratoriemedisin/ mikrobiologi
Hanne	Gilboe	LIS	Først Medisinske Laboratorium	Mikrobiologi
Sandra	Åsheim	Avdelingsoverlege	Nordlandssykehuset i Bodø	Mikrobiologisk fagområde
Elisabeth Toverud	Landaas	Overlege	OUS Ullevål	Avdeling for mikrobiologi
Annette	Onken	Seksjonsoverlege	Vestre Viken HF / Bærum sykehus	Medisinsk mikrobiologi
Anne-Marthe Urdal	Sand	LIS	OUS Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi
Anita	Kanestrøm	Overlege	Sykehuset Østfold Kalnes	Senter for laboratoriemedisin
Anja	Guleng	LIS	Sykehuset Østfold Kalnes	Mikrobiologisk avd
Susanne	Dudman	Overlege	Oslo universitetssykehus	Avdeling for mikrobiologi
Sara	Watle	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avd for smittevern og vaksine

Regine	Barlinn	Overlege	OUS Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi
Kristine Karlsrud	Berg	LIS	Sørlandet sykehus Kristiansand	Mikrobiologisk avd
Irene Beate	Olsøy	Overlege	Universitetssykehuset Nord-Norge	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Elisebet	Haarr	Overlege	Stavanger universitetssjukehus	Avd. for medisinsk mikrobiologi
Tine	Dons	Avdelingsoverlege	Sykehuset Innlandet, Lillehammer	Avd for medisinsk mikrobiologi
Anne Mari Granly	Kristiansen	Konst overbioingeniør	Sykehuset Innlandet, Lillehammer	Mikrobiologisk avdeling
Øyvind	Trydal	Konstituert overlege	Universitetssykehuset Nord-Norge	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Åshild	Marvik	Overlege	Sykehuset i Vestfold	Mikrobiologisk avdeling
Rebecca	Cox	Professor	Influensasenteret	Mikrobiologisk avd.
Maria	Mathisen	Overlege	Drammen sykehus	Avdeling for laboratoriemedisin, Medisinsk mikrobiologi
Ståle	Tofteland	Overlege/phD	Sørlandet sykehus	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Elisabeth	Sirnes	Overlege	Førde sentralsjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Lisbeth M	Næss	Seniorforsker	Folkehelseinstituttet	Smittevern og vaksine
Kamila	Karolewska	Overlege	Helse Førde	Mikrobiologisk avdeling
Astri Lervik	Larsen	Overlege	Akershus Universitetssykehus	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Reidar	Hjetland	Overlege/avd.sjef	Førde Sentralsjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Svein Arne	Nordbø	Overlege/avd.sjef	St. Olavs hospital	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Carina	Thilesen	Overlege	UniLabs	Mikrobiologisk avdeling
Siri	Feruglio	Overlege	Folkehelseinstituttet	Mikrobiologisk avdeling
Olav	Hungnes	Forsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Karoline	Bragstad	Forsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Rikard	Rykkvin	Overlege	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Kathrine	Stene-Johansen	Forsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Moustafa	Gibory	Forsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi
Kirsten Bjerkeim	Strand	LIS	Folkehelseinstituttet	Avdeling for virologi

Patricia	Campbell	Overlege	Akershus Universitetssykehus	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Eivor J.N	Jacobsen	Overlege	Molde sjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Magnhild Eide	Macpherson	LIS	OUS Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi
Grete Birkeland	Kro	Overlege	OUS Rikshospitalet	Avdeling for mikrobiologi
Gro	Njølstad	Overlege	Haukeland universitetssjukehus	Mikrobiologisk avdeling
Andreas	Christensen	Overlege	St. Olavs hospital	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Aase	Audun	Forsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for metodeutvikling og analyse
Gro	Tunheim	Forsker	Folkehelseinstituttet	Avdeling for metodeutvikling og analyse
Garth	Tylden	Overlege	Universitetssykehuset Nord-Norge	Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Hans - Johnny Schjeldrup	Nilsen	Overlege	St. Olavs hospital	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
Liv Jorunn	Hafne	Overlege	Haugesund sykehus	Lab. for med. mikrobiologi
Ghantous Milad	Chedid	Overlege	Haugesund sykehus	Lab. for med. mikrobiologi
Sølvi	Noraas	Avdelingssjef/ overlege	Sørlandet sykehus	Avdeling for medisinsk mikrobiologi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mai 2022
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no