

RAPPORT

2019

STRATEGIMØTE 2018

Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte - en oppdatering

Program • Oppsummering • Abstrakter

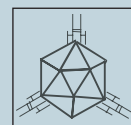
Redaktører:

Grete A. Birkeland Kro, OUS Rikshospitalet

Svein Arne Nordbø, St.Olavs Hospital

Gro Njølstad, Haukeland universitetssjukehus

Regine Barlinn, OUS Rikshospitalet



Referansegruppe for ekstern
kvalitetssikring i virologi og serologi

Strategimøte november 2018

Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering

Program · Oppsummering · Abstrakter

Redaktører:

Grete A. Birkeland Kro, OUS Rikshospitalet

Svein Arne Nordbø, St.Olavs Hospital

Gro Njølstad, Haukeland universitetssjukehus

Regine Barlinn, OUS Rikshospitalet

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2019

Tittel:

Strategimøte november 2018
Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering

Forfattere:

Regine Barlinn, Svein Arne Nordbø, Gro Njølstad, Grete Birkeland Kro

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

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISBN 978-82-8406-017-0 elektronisk utgave:

Sitering: Barlinn R, Nordbø SA, Njølstad G, Kro GB. Strategimøte 2018: Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering, Folkehelseinstituttet med flere. Rapport august 2017. Tilgjengelig på www.fhi.no

Programmet var satt sammen av en programkomite bestående av Regine Barlinn, Svein Arne Nordbø, Gro Njølstad og Grete Birkeland Kro som var leder for komiteen.

Møteledere var Svein Arne Nordbø (del I), Pål Jennum (del II) og Gro Njølstad (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, juni 2019

Innhold

Innledning	4
Oppsummering og anbefalinger	6
Cytomegalovirus	12
Parvovirus B19	22
Enterovirus	28
Parechovirus	32
Humant herpesvirus 6	34
Zikavirus	35
HIV	44
Hepatitt-B virus	47
Hepatitt-C virus	49
Treponema pallidum	51
Toxoplasma gondii	53
Rubellavirus	57
Patologens undersøkelser ved spontanabort og perinatal død	61
Oppbevaring av prøvemateriale	64
Mikrobiologisk prøvetagning og diagnostikk ved intrauterine-og perinatale infeksjoner	65
Deltakerliste	73

Innledning

Gro Njølstad, Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus
E-post: gro.njoelstad@helse-bergen.no

I regi av «Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi» ble det den 01.11.2018 holdt strategimøte om «Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering» på Gjestehuset, Lovisenberg sykehus i Oslo.

Årets strategimøte var en oppdatering av tidligere Strategimøte fra 2003 som omhandlet «Diagnostikk av virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte». Utvalget av agens som ble omtalt i Strategimøte 2018 var relatert til infeksjoner der det er størst diagnostiske endringer og i tillegg var også syfilis og toxoplasmainfeksjon med. Alle aktuelle agens kunne ikke omtales i et eget innlegg da programmet var stramt, men er med i oppsummerende tabeller som ble presentert på slutten av møtedagen.

	<p>”Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi” inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om</p> <h2 style="text-align: center;">Diagnostikk av infeksjoner hos gravide, foster og nyfødte- en oppdatering</h2>
---	--

Møtedato: 01.11.2018

Møtested: Gjestehuset, Lovisenberg sykehus, Oslo

Program:

Møteledere: Svein Arne Nordbø, Pål Jenum og Gro Njølstad

Tidspunkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
09.45 -10.00	15 min	Frukt og kaffe	
10.00 -10.05	5 min	Velkommen Innledning ved leder for referansegruppen	Gro Njølstad
		Del I: Møteleder Svein Arne Nordbø	
10.05 - 10.20	15 min	Cytomegalovirus	Grete A. B. Kro
10.20 - 10.35	15 min	Parvovirus B19	Regine Barlinn
10.35 - 10.45	10 min	Enterovirus	Susanne Dudman
10.45 – 11.00	15 min	Diskusjon og oppsummering	
11.00 - 11.15	15 min	Kaffepause	
11.15 - 11.25	10 min	Parechovirus	Svein Arne Nordbø
11.25 - 11.35	10 min	Humant herpesvirus 6	Svein Arne Nordbø
11.35 - 11.50	15 min	Diskusjon og oppsummering	
11.50 - 12.00	10 min	Zikavirus	Dagny Haug Dorenberg
12.00 - 12.10	10 min	Diskusjon og oppsummering	
12.10 - 12.55	45 min	Lunsj	
		Del II: Møteleder Pål Jenum	
12.55 - 13.05	10 min	HIV	Anne Marte Bakken Kran
13.05 - 13.15	10 min	Hepatitt B og C virus	Anne Marte Bakken Kran
13.15 - 13.25	10 min	Treponema pallidum	Anne Marte Bakken Kran
13.25 - 13.40	15 min	Diskusjon og oppsummering	
13.40 - 13.55	15 min	Toxoplasma gondii	Pål Jenum
13.55 - 14.05	10 min	Rubellavirus	Susanne Dudman
14.05 - 14.20	15 min	Diskusjon og oppsummering	
14.20 –14.35	15 min	Kaffepause	
		Del III: Møteleder Gro Njølstad	
14.35 - 14.50	15 min	Patologens undersøkelser ved spontanabort og perinatal død	Kristina Vogt
14.50 - 15.00	10 min	Oppbevaring av prøvemateriale + Infeksjonstesting ved 150 dødfødsler i MoBa	Regine Barlinn
15.00 - 15.15	15 min	Mikrobiologisk prøvetagning og diagnostikk ved intrauterine- og perinatale infeksjoner	Marit Helen Ebbesen
15.15 - 15.50	35 min	Diskusjon og oppsummering	
15.50 -16.00	10 min	Oppsummering av møtet	Møteledere

Oppsummering og anbefalinger

Cytomegalovirus

CMV-diagnostikk hos gravide anbefales ved mistanke om primærinfeksjon under svangerskapet eller like før konsepsjon og/eller der funn hos foster gir mistanke om CMV-infeksjon.

Tidligere prøver, også eventuelle prøver tatt før svangerskapet, bør undersøkes hvis tilgjengelig.

Hos gravide med positiv CMV-IgM og -IgG bør aviditetsanalyse utføres dersom ikke infeksjonstidspunktet kan fastslås ut fra tidligere prøver. Aviditetsanalyse utføres ved referanselaboratoriet på Rikshospitalet.

Dersom det på grunnlag av funn er mistanke om CMV-infeksjon hos foster og CMV-infeksjon (primær, reinfeksjon eller reaktivering) i svangerskapet ikke kan utelukkes, anbefales rutinemessig CMV-PCR i spytt- og urinprøve fra barnet tatt så raskt som mulig og senest innen 3 uker etter fødsel.

Ved klinisk mistanke om CMV-infeksjon hos nyfødt anbefales CMV-PCR både i spytt- og urinprøve av barnet, tatt så raskt som mulig og senest innen 3 uker etter fødsel. Dersom CMV påvises i spytt og/eller urin, anbefales også CMV-PCR i EDTA-blod eller EDTA-plasma.

Hos nyfødte som ikke passerer hørselstest skal det i følge Nasjonal faglig retningslinje for screening av hørsel hos nyfødte utføres CMV-PCR i spyttprøve. Påvist CMV-DNA i spytt må bekreftes med CMV-PCR i urin.

Det er viktig å sikre at spyttprøve til CMV-PCR tas korrekt.

Ved utredning av gravide og nyfødte med mistanke om CMV-infeksjon bør valg av analyser og analyseresultatene vurderes av medisinsk mikrobiolog.

Parvovirus B19

Gravide bør testes ved kjent eksponering. Hos gravide med parvovirusinfeksjon kan antistoffer ikke nødvendigvis påvises pga stor mengde virus som nøytraliseres og danner immunkomplekser. Fra infeksjon hos mor til infeksjon hos fosteret går det vanligvis 2-12 uker. Ved ultralydfunn hos fosteret kan derfor IgM hos mor ikke alltid lenger påvises. Det anbefales derfor prøve til både serologi og PCR ved spørsmål om infeksjon hos gravide.

Det er først og fremst infeksjon hos mor i de første 20 ukene i svangerskapet at parvovirus B19 kan gi komplikasjoner.

Ved spørsmål om nylig eksponering, siste 3- 4 uker, vil et IgG-positivt og IgM-negativt prøveresultat med negativ PCR tale for tidligere gjennomgått infeksjon og dermed immunitet.

En gravid kvinne som har vært eksponert for parvovirus B19 kan regnes som ikke smittet dersom IgG, IgM og PCR er negativ etter 3 uker. Dersom prøven er tatt tidligere enn 3 uker, bør man be om ny prøve.

Påvist viremi med nivå $>10\ 000$ IU/ml taler for aktuell eller nylig infeksjon.

Lav virusmengde, <10 000 IU/ml, kan detekteres i lang tid og infeksjonen kan ha skjedd før svangerskapet selv om det påvises DNA i blodet under graviditeten. Dette bør fremkomme i kommentar til resultatet.

Enterovirus

Ved sepsis-liknende bilde hos nyfødte bør enterovirusdiagnostikk utføres, samt ved tegn til hjertesykdom hos fosteret/barnet.

Det er ofte nødvendig å ta prøver fra flere lokalisasjoner (se tabell i abstrakt).

Under graviditet bør diagnostikk med enterovirus-PCR vurderes ved hydrops, spontan-abort og fosterdød uten annen kjent årsak. I enterovirus-sesongen, sommer og høst, bør terskelen for å gjøre enterovirus-PCR være lav. Screening av asymptomatiske gravide er imidlertid ikke indisert.

Dersom enterovirusinfeksjon påvises hos mor, bør ultralydmonitorering av fosteret vurderes. Hvis anomalier påvises, kan fostervannsprøve vurderes.

Antistoffanalyser er ikke aktuelt i rutinediagnostikken.

Parechovirus

Humant parechovirus genotype 3 er klinisk sett den viktigste genotypen fordi det kan gi et sepsis-liknende bilde og meningoencefalitt hos nyfødte og spedbarn. Humant parechovirus genotype 3 er en av de hyppigste årsakene til meningitt/encefalitt hos spedbarn.

Parechovirus kan påvises i luftveiene og skilles ut i feces hos småbarn uten at de gir nevneverdige symptomer. Det er først og fremst funn av humant parechovirus genotype 3 i serum og spinalvæske som er forbundet med alvorlig sykdom.

For diagnostikk er real-time PCR som detekterer de fleste genotypene mest brukt.

Antistoffanalyser er ikke aktuelt i rutinediagnostikken.

Humant herpesvirus 6

Primærinfeksjon postnatalt kan gi alvorlig CNS-infeksjon, hepatitt, feberkramper, trombocytopeni samt symptomer fra luftveier og gastrointestinaltraktus, men humant herpesvirus 6 (HHV-6) kan også påvises uten sikkert klinisk korrelat. Vurderingen av et funns kliniske betydning kan derfor være vanskelig.

Det er ikke sikre holdepunkter for at HHV-6 forårsaker intrauterine komplikasjoner hos foster, men viruset kan overføres fra mor til barn både transplacentært og som kromosomalt integrert genom i kjønnseller (sistnevnte er vanligst). 0,2-1,0 % av befolkningen har et kromosomalt integrert humant herpesvirus 6-genom (ciHHV-6) som kan overføres til barna og påvises i høye konsentrasjoner i alle typer vev med cellekjerne uten å forårsake sykdom. En slik situasjon vil vare livet ut. ciHHV-6 kan overføres fra mor eller far, og bekreftes med positiv HHV-6 PCR i hårrøtter fra foreldrene.

PCR er den beste diagnostiske testen (se tabell 2 for aktuelle prøvematerialer). Antistoffanalyser anbefales ikke.

Zikavirus

Alle asymptomatiske gravide og partnere av gravide som har reist i land hvor zikavirus er endemisk, anbefales screeningtest med antistoffpåvisning (IgM/IgG) 4 uker etter siste mulige eksponering.

Oppfølgingsprøve anbefales ved negativt resultat, dersom første prøve er tatt før det er gått 4 uker etter siste mulige eksponering.

Ved symptomer kan PCR i blod og urin i tillegg til antistoffanalyser være aktuelt.

Ved laboratoriebekreftet aktuell infeksjon og der man ikke kan utelukke at infeksjonen har funnet sted i svangerskapet, anbefales henvisning til fostermedisinsk senter for utredning. Dette anbefales uavhengig av om fosteret har tegn på fødselsdefekter.

I tillegg anbefales utredning ved fosterdød og hos foster/barn med påviste fødselsdefekter der det foreligger epidemiologisk tilknytning til zikavirus (reise til endemiske strøk/risiko for seksuell smitte) i svangerskapet, uavhengig av laboratoriefunn hos mor (og partner).

Zikavirus-epidemiologien endrer seg stadig, og retningslinjene for diagnostikk av dette viruset må derfor oppdateres fortløpende (se Folkehelseinstituttets hjemmesider).

HIV

Det er anbefalt at alle gravide under første konsultasjon får tilbud om å bli undersøkt for HIV-infeksjon. Ved vedvarende risiko for smitte anbefales flere tester i løpet av svangerskapet. Undersøkelsen utføres i serumprøve med 4. generasjons serologisk test supplert med konfirmasjonstesting av gjentatt reaktive prøver. Hos kvinner i fødsel med ukjent HIV-status, bør HIV-test tas umiddelbart.

Hos gravide med HIV-infeksjon anbefales HIV-RNA kvantitering ved første kontroll i svangerskapet, og deretter hvert trimester hos kvinner med fullt supprimert virus. Ved endring av behandling kontrolleres HIV-RNA hyppigere etter gjeldende retningslinjer. HIV-RNA måles i tillegg i uke 34-36 og ved forløsningstidspunktet. Hos ubehandlede, eller ved tegn til behandlingssvikt, gjøres resistensundersøkelse.

Barnet følges opp poliklinisk ved 2-3 uker, 6-8 uker og 4-6 måneders alder med klinisk undersøkelse og blodprøver. Anbefalt analyse er HIV-provirus-DNA PCR i fullblod (utføres ved referanselaboratoriet på OUS Ullevål). HIV-1-RNA PCR godkjent for diagnostisk bruk kan også benyttes, men spesielt prøven tatt ved 6-8 uker bør undersøkes med provirus – DNA PCR. Navlestrengblod skal ikke brukes.

Måling av antistoffer for å følge fall i antistoffmengde fra 8 ukers alder til 6 mnd alder kan vurderes. Serologi anbefales hos barnet mellom 12-18 måneder. Dersom antistoffer ikke påvises, kan vertikal smitte utelukkes, og videre undersøkelser er ikke nødvendig.

Hepatitt B-virus

Alle gravide anbefales undersøkelse av HBs-antigen og anti-HBcore tidlig i svangerskapet.

Ved påvisbart HBs-antigen eller "core-alene" hos den gravide anbefales prøve til HBV-DNA-kvantitering.

HBV-DNA-kvantitering i plasma bør utføres innen uke 24-28, siden kvinner med høye virus- nivåer behandles med antiviralia fra 3. trimester.

Barn som er perinatalt eksponert for hepatitt B (mor påvisbart HBs-antigen eller "core-alene") skal ha immunglobulin umiddelbart etter fødsel og starte HBV-vaksinasjon. 1-3 måneder etter barnets siste vaksinasjonsdose anbefales det å undersøke for HBs-antigen, anti-HBcore og anti-HBs. Anti-HBs >10 IU/l målt 1-3 måneder etter siste vaksine og samtidig negativ status for anti-HBcore og HBs-antigen, tyder på vellykket vaksinasjon.

Hepatitt C-virus

Hepatitt C-virus testing av risikogrupper anbefales. Kvinner med vedvarende smitterisiko gjennom svangerskapet, bør tilbys testing ved flere tidspunkt.

Ved påviste antistoffer bør HCV-RNA PCR utføres og repeteres etter 3-6 måneder hvis den første er negativ. Hvis begge HCV-RNA-undersøkelsene er negative foreligger ikke kronisk HCV-infeksjon og det er ikke holdepunkt for at barnet kan smittes.

Gravide med akutt eller kronisk HCV-infeksjon bør testes for HCV-RNA gjennom svangerskapet. Siste prøve bør tas nær opptil fødsel.

Barn av mødre med påvist HCV-RNA i svangerskapet eller seropositive mødre der HCV-RNA ikke er undersøkt, skal følges opp. Det anbefales PCR for HCV-RNA ved 3 måneder og 6 måneders alder. I tillegg anbefales antistoffundersøkelse ved 18 måneders alder.

Treponema pallidum

Det anbefales at alle gravide undersøkes for syfilis i første trimester. Hos kvinner med reell smitterisiko gjennom svangerskapet, bør testen gjentas.

Anbefalt screeningtest er EIA/CMIA eller tilsvarende for påvisning av IgG eller total-antistoff. Reaktive prøver undersøkes videre med spesifisitetstest (TPPA/TPHA) og non-treponema-test som markør for sykdomsaktivitet (reagintest, RPR/VDRL) og helst også IgM etter samme testalgoritme som hos ikke-gravide.

Ved positiv antistoffanalyse med tegn til sykdomsaktivitet skal den gravide tilbys syfilis-behandling så tidlig som mulig og bør raskt henvises til spesialist i infeksjonsmedisin.

Ved positiv antistoffanalyse der det ikke er serologisk holdepunkt for sykdomsaktivitet, må smittetidspunkt og eventuell tidligere behandling avklares. Kontrollprøver etter behandling anbefales som for ikke-gravide.

Oppfølging av barnet er vanligvis kun aktuelt der mor har ubehandlet syfilis, er behandlet for syfilis i det aktuelle svangerskapet, eller der aktuell infeksjon ikke kan utelukkes pga funn hos fosteret. Det anbefales serumprøve av barnet like etter fødsel for undersøkelse av spesifikt IgM og reagintest (RPR). Det bør også tas reagintest hos mor for sammenlikning av titer. Prøvene bør gjentas etter 3 måneder, og eventuelt også etter 6 og 9 måneder ved vedvarende høyt titer.

Toxoplasma gondii

I Norge er det ikke anbefalt rutinemessig serologisk screening av gravide med tanke på toxoplasmainfeksjon. Testing utføres derfor prinsipielt på indikasjon.

Det bør undersøkes om det foreligger tidligere prøver. Der IgG er påvist før svangerskapet er det ikke indikasjon for ny testing.

Både IgG- og IgM-analyse bør utføres.

For asymptotiske gravide som er IgG-positive og IgM-negative, anbefales ikke videre kontroller. Det konkluderes med tidlige infeksjon for minst et halvt år siden.

For gravide med kliniske symptomer på mulig tidlig toxoplasmainfeksjon og, som er svakt IgG positive og IgM negative, kan kontrollprøve etter 1-2 uker vurderes.

Isolert positiv IgM er mest sannsynlig en uspesifikk reaksjon, noe som bør fremkomme som kommentar til resultatet. Det anbefales rask kontrollprøve (1-2 uker) for å utelukke infeksjon i tidlig fase.

Ved spesifikk eksponering anbefales at første prøve tas så raskt som praktisk mulig. Dersom pasienten er seronegativ, anbefales kontrollprøve minst 3 uker etter siste eksponering.

Der både IgG og IgM påvises anbefales videresending til referanselaboratoriet, OUS Rikshospitalet, for aviditetstesting. Før videresending bør det undersøkes om det foreligger tidligere prøver.

Det anbefales testing av nyfødte med kliniske tegn som kan passe med kongenitt infeksjon. IgA anbefales hos nyfødte i tillegg til PCR, IgM og IgG. Det anbefales også testing av nyfødte når det er sannsynlig/sikker toxoplasmainfeksjon hos mor i svangerskapet.

Rubellavirus

Rutinemessig testing av gravide kvinner skal ikke lenger utføres.

Kvinner som kan dokumentere to doser vaksine eller tidligere har fått påvist IgG >10 IU/ml har ikke behov for antistofftesting.

Kvinner som har dokumentasjon på at de har fått kun én dose rubellaholdig vaksine anbefales én dose MMR-vaksine uten testing etter svangerskapet.

Kvinner som ikke er vaksinert eller har usikker vaksinasjonsstatus bør få målt rubellaantistoff. Testing er spesielt aktuelt for kvinner oppvokst utenfor Europa, de kan mangle immunitet i over 10% av tilfellene.

Medfødt rubella bør vurderes hos alle barn av gravide med dokumentert eller mistenkt rubellainfeksjon i svangerskap og ved klinisk suspekt medfødt rubella. I slike situasjoner benyttes både serologiske og genteknologiske tester og det er viktig å teste prøver fra både mor og barn. Aviditetstesting for rubella kan utføres ved referanselaboratoriet ved Folkehelseinstituttet.

Hvis det har forekommet eksposisjon i nærmiljøet, bør uvaksinerte gravide testes.

Oppbevaring av prøvemateriale

Oppbevaring av blod fra gravide ble diskutert på Strategimøtet, og det var enighet om å anbefale at prøvemateriale oppbevares i minst 5 år. Saken ble også tatt opp på Nasjonalt forum for medisinsk mikrobiologi 05.12.18, og anbefaling om minst 5 års oppbevaring ble

bifalt. Saken følges videre av Arbeidsutvalget i Nasjonalt forum for medisinsk mikrobiologi.

Mikrobiologisk prøvetagning og diagnostikk ved intrauterine- og perinatale infeksjoner

Det anbefales å innhente tidligere prøver der det er relevant for diagnostikken.

Tabell 1 og 2 er utarbeidet til bruk som hjelpemidler ved valg av analyser og prøvematerialer.

Cytomegalovirus

Grete A. Birkeland Kro, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

E-post: gbirke@ous-hf.no

Oppsummering:

- CMV-diagnostikk hos gravide anbefales ved mistanke om primærinfeksjon under svangerskapet eller like før konsepsjon og/eller der funn hos foster gir mistanke om CMV-infeksjon.
- Hos gravide med positiv CMV-IgG og IgM bør aviditetsanalyse utføres dersom ikke infeksjonstidspunktet kan fastslås ut fra tidligere prøver.
- Ved klinisk mistanke om CMV-infeksjon anbefales CMV-PCR både i spytt- og urinprøve, tatt så raskt som mulig og senest innen 3 uker etter fødsel. Dersom CMV påvises i spytt- og eller urin anbefales også PCR i blod/plasma.
- Der man under graviditeten utreder, men ikke kan utelukke en reaktivering, reinfeksjon eller primær CMV-infeksjon anbefales rutinemessig CMV-PCR i spytt- og/eller urinprøve tatt innen 3 uker etter fødsel.
- Hos nyfødte som ikke passerer hørselstest utføres primært CMV-PCR i spyttprøve
- Ved utredning av gravide og nyfødte med mistanke om CMV-infeksjon bør behovet for analyser og resultatene av analysene vurderes av mikrobiolog

Diskusjonspunkter:

- Bør det utføres CMV-PCR hos alle gravide med reell mistanke om CMV-infeksjon?
- Bør CMV-aviditetsanalyse hos gravide sentraliseres?
- Bør det anbefales rutinemessig CMV-PCR i urin- eller spytt innen 3 uker etter fødsel hos nyfødte der mor har vært utredet for CMV under svangerskapet?

Bakgrunn

De aller fleste CMV-infeksjonene er asymptomatiske(1). Smitte skjer gjennom kontakt med kroppsvæsker. Inkubasjonstiden for CMV er vanligvis 3 til 4 uker, men kan være inntil 8 uker. Mange blir smittet tidlig i livet; ved fødsel, gjennom brystmelk og gjennom tett kontakt med andre småbarn i barnehage. Seroprevalensen er påvirket av alder, sosioøkonomiske faktorer og geografiske forhold. I Norge har ca 60 % av gravide gjennomgått CMV-infeksjon før svangerskapet. Seronegative småbarnsmødre er spesielt utsatt for smitte under graviditeten. Forekomst av primær CMV-infeksjon i svangerskapet er 1-3%, dvs omtrent 600 kvinner pr år i Norge.

Risiko for smitte til fosteret er størst ved primær infeksjon i svangerskapet (30-40% transmisjon), sammenlignet med reinfeksjon eller reaktivering der transmissionsratene rundt 1 % (ref 2 og 3). Infeksjoner hos mor i pre- og peri-konsepsjonsfasen, dvs fra og med ca 2 mnd før konsepsjonen, gir også økt risiko for medfødt infeksjon hos barnet. Selv om risiko for smitte til foster er større ved maternell primærinfeksjon, er antallet kvinner med primær infeksjon relativt sett lite og flertallet av de medfødte infeksjonene ses derfor

hos barn av kvinner med non-primær infeksjon. Forekomsten av medfødt infeksjon i Sverige er estimert til 0,5% og en fersk finsk studie fant en prevalens på 0,2%. I Norge fant man en prevalens på 0,2 %, men der var prøvemateriale navlestrengsblod som har en lavere sensitivitet enn spytt og urin. En forekomst på 0,5% vil utgjøre ca 300 barn pr år i Norge.

Den vertikale transmisjonsraten øker muligens noe med økende gestasjonsalder, men en medfødt infeksjon har ofte mindre alvorlig forløp ved smitte sent i svangerskapet. Medfødte CMV-infeksjoner som gir sekveler forekommer oftest der mor hadde primær-infeksjon. Rundt 12 % av barn med medfødt CMV-infeksjon har symptomer ved fødsel. Blant de symptomatiske barna med medfødt CMV-infeksjon vil ca 50% få permanente sekveler (4). Blandt de asymptomatiske barna med medfødt CMV-infeksjon vil ca 13% få permanente sekveler, hvorav hørselsekveler er vanligst.

Internasjonal konsensus anbefaler ikke behandling av gravide med CMV-infeksjon (5). Hos nyfødte med medfødt CMV-infeksjon vurderes behandling ut fra symptomer og funn (6).

Aktuelle analyser

IgG

Tid før påvisbar antistoffproduksjon: ca 4 uker etter infeksjonstidspunktet

IgM

Tid før påvisbar antistoffproduksjon: ca 3 uker etter infeksjonstidspunktet

IgM kan dannes ved primærinfeksjon, men kan også sees ved reinfeksjon med annen CMV stamme og ved reaktivering. Omtrent 25% har IgM i mer enn 4 mnd etter primærinfeksjon (1) og hos noen kan IgM vedvare mange måneder. Kryssreaksjon med andre herpesvirus eller uspesifikke reaksjoner er ikke uvanlig for CMV-IgM. Ulike IgM analyser kan gi ulikt resultat, en studie har vist 55-79% korrelasjon mellom ulike kommersielle kits (7). Ved positiv IgM hos gravide anbefales at det utføres en alternativ IgM-analyse.

IgG aviditet

IgG aviditets undersøkelse bør utføres ved samtidig påvist CMV-IgG og IgM, dersom infeksjonstidspunktet ikke kan fastslås ut fra tidligere prøver.

Vanligvis øker aviditeten gradvis etter infeksjonstidspunktet; lav i 3-4 mnd, intermediær i 1-2 mnd og høy innen 5-6 mnd (1).

Resultatene mellom ulike kommersielle kits spriker betydelig og det er viktig å kjenne sin test (8). Hva som er cut-off for høy og lav indeks defineres for det enkelte kit. Aviditets-analysen vil i ca 90% av tilfellene gi lav indeks hos de med primærinfeksjon og høy indeks hos de med tidligere infeksjon (1). Noen personer har vedvarende lav aviditetsindeks (>18 uker). Lave CMV-IgG nivåer kan gi uriktige aviditets resultater og falske positive IgG er også rapportert ved svakt positive resultater. Der forløpskontroll er aktuelt bør prøvene analyseres i samme analyseoppsett.

Aviditetsindeks må vurderes med forsiktighet og alltid sammen med IgM og IgG resultater. Samlede resultater bør vurderes sammen med kliniske opplysninger av mikrobiolog som har god kjennskap til CMV-diagnostikk og til den aktuelle aviditetsanalysen som brukes ved laboratoriet.

DNA-påvisning med PCR

CMV DNA kan påvises i blod (fullblod/serum/plasma) ved viremi. Viremien er kraftigere og mere langvarig ved primærinfeksjonen, men virus kan også påvises i blod ved reaktivering.

CMV skilles ut i kroppsvæsker og sekreter, og kan påvises blant annet i urin, fostervann, spinalvæske, morsmelk, spytt og andre luftveissekreter. Etter primærinfeksjon kan utskillelse i spytt og urin vare i mange måneder. Virus kan også utskilles i sekreter ved reaktivering. Ved primær CMV-infeksjon vil ofte virusmengden i urin og spytt være betydelig høyere enn i plasma .

Sensitiviteten og spesifisiteten til ulike CMV-PCR analyser varierer noe, men er vanligvis høy, også for andre materialer enn plasma (hhv 90-100% og 97-100%)

Diagnostikk hos gravide

Testing av gravide er anbefalt ved mistanke om primær infeksjon under svangerskapet eller rett før konsepsjon og/eller der funn hos foster gir mistanke om en infeksjon. Det er internasjonal konsensus om at generell screening av gravide ikke er anbefalt (5 og 6). Hovedårsaken til dette er at det ikke finnes dokumentert effektiv behandling mot intrauterin infeksjon. Forebyggende hygienetiltak anbefales internasjonalt for å unngå smitte i svangerskapet. Immunstatusundersøkelse (IgG) kan være aktuelt hos helsepersonell eller andre risikogrupper som f.eks yrkesgrupper med nærkontakt med barn.

IgG serokonversjon i løpet av svangerskapet er gullstandard for serologisk påvisning av CMV-infeksjon i svangerskapet. Tidligere prøver fra pasienten vil derfor ofte være viktige for å avklare om primærinfeksjonen har skjedd under svangerskapet.

IgM er en sensitiv markør for primær CMV-infeksjon, men bare ca 50% av CMV-IgM positive har primær CMV-infeksjon (1). Resultatet av IgM analyser må derfor alltid tolkes sammen med IgG og aviditetsindeks.

Dersom infeksjonstidspunktet ikke kan fastslås ut fra tidligere prøver anbefales aviditetsanalyse anbefales ved positiv IgG og IgM. Der det ikke foreligger prøver som kan vise IgG serokonversjon kan IgM sammen med lav aviditetsindeks gi rimelig sikker indikasjon på primær CMV-infeksjon. Ved lav aviditetsindeks i 1. trimester blir ca 1 av 3 fostre infisert (1). Like viktig som å påvise en primærinfeksjon er å utelukke primærinfeksjon. Prøve må være tatt tidlig i svangerskapet for at en høy aviditetsindeks skal kunne bidra til å utelukke infeksjon i graviditeten. Ved høy aviditetsindeks i prøve fra 1.trimester er risiko for fosterinfeksjon vist å være svært lav og videre utredning av den gravide er ikke nødvendig. Ved første prøve tatt i 2. eller 3.trimester kan primærinfeksjon ikke utelukkes selv om aviditeten er høy.

CMV DNA påvises hyppigere ved aktuell eller nylig gjennomgått primærinfeksjon sammenlignet med reaktivering eller reinfeksjon (76% vs 0,5% Ref 9). Fravær av CMV DNA i den gravides blod utelukker ikke aktuell infeksjon pga kort viremisk fase. CMV DNA påvisning i blod kan brukes som et supplement til serologiske undersøkelser ved reell mistanke om CMV-infeksjon.

CMV kan også smitte til foster hos kvinner med en ikke primær infeksjon (reaktivering eller reinfeksjon) og aviditetsanalyse kan i noen tilfeller gi uriktige resultater. Ved sterk

klinisk eller anamnestisk mistanke om CMV-infeksjon bør derfor tidligere prøver analyseres og CMV-PCR utføres selv om IgM er negativ. CMV-aviditet kan i disse tilfellene vurderes selv om IgM er negativ. Det anbefales konferering med Fostermedisinsk avdeling om videre vurdering.

Da ingen av analysene er 100% sensitive, anbefales at det rutinemessig tas prøver av barnet etter fødsel (se Diagnostikk nyfødte) i tilfeller der det er utredet for CMV-infeksjon i svangerskapet.

Diagnostikk hos foster

Ved føtal CMV-infeksjon skiller fosteret ut CMV i urinen og viruset kan påvises i fostervannet. Ved mistanke om infeksjon hos fosteret er det aktuelt å ta en fostervannsprøve og undersøke for CMV. Evt tagging av fostervannsprøve vurderes av fostermedisiner på bakgrunn av fosterfunn og mors mikrobiologiske prøveresultater. CMV påvises med CMV DNA PCR, sensitivitet 90-100%. For å redusere risiko for falskt negativ prøve må det tas hensyn til inkubasjonstid hos mor og foster samt at urinproduksjon hos fosteret må være etablert. Fostervannsprøve bør derfor ikke utføres før gestasjonsalder er minst 20-21 uker og tidligst 6-8 uker etter antatt smittetidspunkt hos mor. Påvist CMV DNA tilsier infeksjon, men ikke nødvendigvis skader eller komplikasjoner hos fosteret.

Der det ikke påvises CMV DNA i fostervannet anbefales at det rutinemessig tas spytt- og urinprøve til CMV-PCR innen 3 uker etter fødselen.

Ved ikke-levende foster og mistanke om CMV-infeksjon anbefales at det tas fostervann, blodprøve/navlestrengsblod og biopsi fra placenta til CMV DNA analyse. Ved en evt obduksjon anbefales at det tas biopsi fra affiserte organer til CMV DNA påvisning. Det er viktig at biopsien ikke formalinbehandles. I tillegg bør mor undersøkes med serologi ved fødsel samt i tidligere prøver hvis dette finnes.

Diagnostikk hos nyfødte

Diagnostikk er aktuelt:

- nyfødte der det er mistanke om CMV-infeksjon hos mor eller der infeksjon i svangerskapet er bekreftet
- Der det på grunnlag av funn er mistanke om CMV-infeksjon hos foster og CMV-infeksjon (primær, reinfeksjon eller reaktivering) i svangerskapet ikke kan utelukkes, anbefales rutinemessig CMV-PCR i spytt- og urinprøve tatt innen 3 uker etter fødsel.
- nyfødte som ikke passerer hørselsscreening/premature der hørselsscreening ikke kan utføres; egen anbefaling for CMV-diagnostikk

Ved klinisk mistanke om CMV-infeksjon, eller ved bekreftet infeksjon, anbefales CMV-PCR både i spytt- og urinprøve, tatt så raskt som mulig og senest innen 3 uker etter fødsel. Spyttprøven tas med virus transportmedium og pensel som er anbefalt av laboratoriet den skal sendes til. Referanselaboratoriet ved OUS Rikshospitalet anbefaler UTM virus transportmedium med normal pensel. Prøven bør tas minst en time etter siste amming for å unngå kontaminering med CMV fra morsmelk. Penselen plasseres mellom barnets kinnslimhinne og gummen i overkjeven og skal ligge 1 minutt for å absorbere nok materiale. Penselen plasseres deretter i virustransportmediet. Feil prøvetagning kan gi falskt

negativt resultat. Hos nyfødte på CPAP eller respirator kan munnslimhinnene være tørre og sjansen for falskt negativ prøve er øket. Dersom CMV påvises i spytt- og eller urin anbefales også CMV-PCR i blod/plasma. I en studie der CMV-PCR fra urin- og spyttprøver ble sammenlignet fant man at 4 av 26 urin positive nyfødte var negative i spytt og 2 av 24 spytt positive nyfødte var negative i urin (12). Ved referanselaboratoriet er det også sett eksempler på dette; CMV påvises i plasma og urin, men ikke i spytt eller CMV påvises i plasma og spytt, men ikke i urin. Av denne grunn anbefales både spyttprøve og urinprøve. Der det er indisert (5) kan CMV-DNA analyse i spinalvæske utføres. CMV-DNA analyse i spytt/urin er ikke egnet for å følge grad av viremi, til dette benyttes kvantitering i plasma/blod.

Dersom det på grunnlag av funn er mistanke om CMV-infeksjon hos foster og CMV-infeksjon (primær, reinfeksjon eller reaktivering) i svangerskapet ikke kan utelukkes, anbefales rutinemessig CMV-PCR i spytt- og urinprøve tatt innen 3 uker etter fødsel.

Nasjonal faglig retningslinje for screening av hørsel hos nyfødte (10) anbefaler CMV-DNA analyse hos nyfødte som ikke passerer hørselsscreening og hos premature der hørselsscreening ikke kan utføres. Barnelegeforeningen har i sitt forslag til prosedyre (11) anbefalt følgende: a) CMV-DNA analyse utføres i spyttprøve tatt innen 3 uker etter fødsel. b) Ved påvist CMV-DNA i spyttprøven skal funnet konfirmeres av etterfølgende urinprøve pga mulig kontaminasjon i forbindelse med amming. Spytt er valgt som primært prøvemateriale fordi prøvetagning er enklere for spytt enn det er for urin. Prøvene bør tas så tidlig som praktisk mulig, også fordi en evt kontrollprøve fra urin må tas innen 3 uker. Hos nyfødte der man påviser en medfødt infeksjon bør man i tillegg gjøre CMV-DNA kvantitering i blod/plasma. Høy virusmengde er assosiert med mer alvorlig infeksjon.

I tilfeller der det er tvil om barnet er infisert med CMV bør antistoffer undersøkes i prøver fra mor for å bekrefte at hun er CMV positiv og om mulig tidfeste primærinfeksjonen

IgG overføres fra mor til foster fra 2.trimester, men hovedsakelig i 3.trimester. Maternelle antistoffer kan påvises hos barn inntil 18 mnd alder, men antistoffmengden vil være fallende. Halveringstiden for passivt tilført IgG er omtrent en måned. IgM transporteres ikke over placenta. Positiv IgM kan indikere infeksjon i svangerskapet, men det er påvisning av CMV-DNA med PCR som brukes til å stille diagnosen CMV-infeksjon.

Referanser:

1. Role of Cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in Diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Prince HE and Lapè-Nixon M. *Clinical and Vaccine Immunology* 2014 Oct; 21(10) 1377-1384. doi:10.1128/CVI.00487-14.
 2. Advancing Our Understanding of Protective Maternal Immunity as a Guide for Development of Vaccines To Reduce Congenital Cytomegalovirus Infections. Permar SR, Schleiss MR, and Plotkin SA. *J Virol*. 2018 Mar 14;92(7). pii: e00030-18
 3. Testing for Cytomegalovirus in Pregnancy. Saldan A, Forner G and, Mengoli C et al. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar;55(3):693-702. doi: 10.1128/JCM.01868-16. Epub 2016 Dec 28.
 4. Strategimøte 2013: Laboratoriediagnostikk ved cytomegalovirus-infeksjoner, Folkehelseinstituttet. H. Rollag, S.A. Nordbø og G. Tylden. Rapport Juni 2014. Tilgjengelig på www.fhi.no
-

5. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Rawlinson WD, Boppana SB, and Kimberlin DW et al. Lancet Infectious Diseases 2017 Jun;17(6):e177-e188.
6. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Luck SE, Wieringa JW, and Blázquez-Gamero D et al ; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Pediatr Infect Dis J. 2017 Dec;36(12):1205-1213.
7. Evaluation of the New Architect Cytomegalovirus Immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG Avidity Assays K. Lagrou, M. Bodeus, M. Van Ranst, and P. Goubau. J Clin Microbiol. 2009 Jun; 47(6): 1695–1699.
8. Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. Revello MG, Genini E, and Klersy C et al. J Clin Virol 48 (2010) 255-259
9. Cytomegalovirus DNAemia in pregnant women. Revello MG, Furione M, and Rognoni AA et al. Journal of Clinical Virology 61 (2014) 590-592
10. Screening av hørsel hos nyfødte. Nasjonal faglig retningslinje for screening av hørsel hos nyfødte <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/screening-av-horsel-hos-nyfodte>
11. Forslag til protokoll for utredning og oppfølging av medfødt CMV (cCMV) infeksjon hos barn som ikke passerer eller lar seg teste med hørselsscreening i nyfødtperioden. Støen R, Rønnestad A, and Salvesen B et al. Mars 2018. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Nyheter/2018/Nytt-forslag-til-protokoll-for-CMV-screening-av-barn-som-ikke-passerer-horselsscreening>
12. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ et al. Journal of clinical virology 36 (2006) 228-230

Forslag til utsvaring av resultater

Ved utredning av gravide og nyfødte med mistanke om CMV-infeksjon bør behovet for analyser og resultatene av analysene vurderes av mikrobiolog med erfaring innen CMV-diagnostikk.

Tabellen er veiledende. Resultatene fra hver pasient må individuelt vurderes og kommentarene må tilpasses laboratoriets egne tester, kliniske opplysninger og eventuelle øvrige funn.

Diagnostikk gravide		
Første prøve		
Resultat	Anmerkning	Svartekst
G -, M - PCR neg eller ikke utført		Ikke tidligere CMV-infisert. Ved mulig eksponering anbefales kontrollprøve tatt 3-4 uker etter siste mulige smitte. Dersom det da ikke påvises antistoffer anbefales for sikkerhets skyld prøve ytterligere 4 uker senere.
G -, M -		Sannsynligvis infeksjon i tidligste fase.

Diagnostikk gravide		
Første prøve		
Resultat	Anmerkning	Svarstekst
PCR pos		Kontroll av antistoffer og CMV-DNA (PCR) anbefales 1-2 uker etter siste prøve. Det anbefales også henvisning til spesialisthelsetjenesten; < 15 uker: Spesialist i gynekologi og obstetikk. > 15 uker: Fostermedisinsk avdeling Dersom resultatet ikke bekreftes anbefales kontrollprøve etter 2-3 uker for å se etter utvikling i antistoffmønsteret. Ytterligere kontrollprøver kan bli nødvendig
G-, M + PCR neg		Isolert positiv CMV-IgM kan skyldes en uspesifikk reaksjon, men kan også være uttrykk for en infeksjon i tidligste fase. Kontrollprøve anbefales tatt 2- 3 uker etter denne prøven. Ytterligere kontrollprøver kan bli nødvendig
G -, M + PCR pos		Sannsynligvis infeksjon i tidligste fase. Kontroll av antistoffer og CMV-DNA (PCR) anbefales 1-2 uker etter siste prøve. Det anbefales også henvisning til spesialisthelsetjenesten; < 15 uker: Spesialist i gynekologi og obstetikk. > 15 uker: Fostermedisinsk avdeling Dersom resultatet ikke bekreftes anbefales kontrollprøve etter 2-3 uker for å se etter utvikling i antistoffmønsteret. Ytterligere kontrollprøver kan bli nødvendig
G +, M -	Gravid < 12 uker	Tidligere CMV-infisert. Smitten har funnet sted før svangerskapet. Dersom funn hos foster gir mistanke om CMV-infeksjon anbefales rutinemessig CMV-PCR i spytt- og urinprøve fra den nyfødte, tatt så snart som mulig og senest 3 uker etter fødsel.
G +, M - PCR neg eller ikke utført	Gravid > 12 uker	Resultatet taler for en smitte som fant sted for mer enn 12 uker siden. Dersom funn hos foster gir mistanke om CMV-infeksjon anbefales rutinemessig CMV-PCR i spytt- og urinprøve fra den nyfødte, tatt så snart som mulig og senest 3 uker etter fødsel.
G +, M - PCR pos	Gravid hele svangerskapet	Resultatet taler for en smitte som fant sted for mer enn 12 uker siden. Påvist virus i blodet kan skyldes reaktivering, reinfeksjon eller vedvarende viremi etter gjennomgått primærinfeksjon. Tidligere prøver bør analyseres for om mulig å tidfeste primærinfeksjonen. CMV-aviditet kan vurderes. Det anbefales konferering med Fostermedisinsk avdeling om videre vurdering når disse resultatene foreligger.
G +, M + Aviditet: høy	Gravid < 12 uker	Tidligere CMV-infisert. Resultatet taler for at smitten har funnet sted før svangerskapet.
G +, M + Aviditet: høy	Gravid > 12 uker	Resultatet taler for en smitte som fant sted for minst 12 uker siden, eventuelt flere år tilbake i tid.

Diagnostikk gravide		
Første prøve		
Resultat	Anmerkning	Svartekst
PCR neg eller ikke utført		Rutinemessig anbefales urin og/eller spyttprøve av den nyfødte til CMV-PCR analyse. Prøven bør tas så raskt som mulig og senest 3 uker etter fødselen.
G +, M + Aviditet: høy PCR pos	Gravid hele svangerskapet	Resultatet taler for en smitte som fant sted for mer enn 12 uker siden. Påvist virus i blodet kan skyldes reaktivering, reinfeksjon eller vedvarende viremi etter gjennomgått primærinfeksjon. Det bør kontrolleres at relevante tidligere prøver er analysert for om mulig å tidfeste primærinfeksjonen. Det anbefales konferering med Fostermedisinsk avdeling om videre vurdering når disse resultatene foreligger.
G +, M + Aviditet: grense og lav PCR neg eller ikke utført	Gravid hele svangerskapet	Resultatet taler for en primær CMV-infeksjon som KAN ha skjedd i svangerskapet. Det bør kontrolleres at relevante tidligere prøver er analysert. CMV-PCR bør vurderes utført. Dersom det ikke kan utelukkes at infeksjonen har skjedd i svangerskapet, anbefales henvisning til spesialisthelsetjenesten; < 15 uker: Spesialist i gynekologi og obstetrikk > 15 uker: Fostermedisinsk avdeling.
G +, M + Aviditet: grense og lav PCR pos	Gravid hele svangerskapet	Resultatet taler for en primær CMV-infeksjon som KAN ha skjedd i svangerskapet. Det bør sjekkes at relevante tidligere prøver er analysert for om mulig å tidfeste primærinfeksjonen. Påvist virus i blodet kan i denne sammenhengen tyde på primærinfeksjon. Det anbefales samtidig henvisning til spesialisthelsetjenesten; < 15 uker: Spesialist i gynekologi og obstetrikk. > 15 uker: Fostermedisinsk avdeling.

Diagnostikk gravide		
Oppfølgingsprøve		
Resultat	Anmerkning	Svartekst
G -, Stasjonær M +		Isolert positiv CMV-IgM uten utvikling av spesifikt IgG siden forrige prøve (minst 2-3 uker etter), bekrefter uspesifikk IgM-reaksjon. Ikke holdepunkt for primær eller tidligere CMV-infeksjon
Serokonversjon		Sikker serokonversjon bekrefter primær CMV-infeksjon. Det anbefales henvisning til spesialisthelsetjenesten; < 15 uker: Spesialist i gynekologi og obstetrikk. > 15 uker: Fostermedisinsk avdeling.
Signifikant titerstigning IgG		Signifikant titerstigning i CMV-IgG fra forrige prøve kan tyde på primær CMV-infeksjon. Det anbefales at CMV-aviditet og CMV-PCR utføres og at resultatene vurderes samlet.

Diagnostikk foster CMV-påvisning i fostervann		
Resultat	Anmerkning	Svarstekst
PCR neg	Fostervann	Intrauterin CMV-infeksjon mindre sannsynlig. Sensitiviteten til undersøkelsen er avhengig av gestasjonsalder og tid etter mulig smitte. Rutinemessig anbefales urin og spyttprøve av den nyfødte til CMV-PCR analyse. Prøven bør tas så raskt som mulig og senest 3 uker etter fødselen.
PCR pos	Fostervann	Resultatet taler for intrauterin CMV-infeksjon. Urin- og blodprøve av barnet for CMV-PCR anbefales så raskt som mulig og senest 3 uker etter fødselen.

Diagnostikk barn inntil 18 mndr alder		
CMV-spesifikke kommentarer knyttet til <i>sykdomsutredning av barn < 3 uker</i>		
Resultat	Anmerkning	Svarstekst
PCR neg	Spytt og urin (begge bør tas)	Ikke holdepunkt for intrauterin CMV-infeksjon.
PCR pos	Spytt og urin (begge bør tas)	Funn av CMV i spytt taler for medfødt CMV-infeksjon, men funnet må bekreftes med urinprøve. Funn av CMV i urin bekrefter medfødt CMV-infeksjon. Det anbefales også blodprøve av barnet for CMV-DNA kvantitering med PCR.
CMV-spesifikke kommentarer knyttet til <i>nyfødte som ikke passerer hørselsscreening/premature der hørselsscreening ikke kan utføres, barn < 3 uker</i>		
Resultat	Anmerkning	Svarstekst
PCR neg	Spytt	Ikke påvist CMV-DNA i spytt. Dette taler imot intrauterin CMV-infeksjon. Merk: Falskt negativt svar kan ses dersom for lite spytt er absorbert i penselen.
PCR pos	Spytt	Funn av CMV i spytt taler for medfødt CMV-infeksjon. Påvist CMV-DNA i spytt kan være kontaminasjon fra morsmelk. Urinprøve må tas for å bekrefte funnet. Urinprøven tas så fort som mulig og senest 3 uker etter fødsel.
PCR neg	Urin oppfølgingsprøve	Funnet i spyttprøven er ikke reproduisert. Påvist CMV-DNA i spytt kan være kontaminasjon fra morsmelk.
PCR pos	Urin oppfølgingsprøve	Påvist CMV-DNA i urin bekrefter funnet i spyttprøven. Resultatene bekrefter medfødt CMV-infeksjon. Det anbefales også blodprøve av barnet for CMV-PCR.

CMV-spesifikke kommentarer knyttet til sykdomsutredning av barn > 3 uker til 18 mndr alder		
Resultat	Anmerkning	Svartekst
PCR neg G-, M-	PCR spytt og urin	CMV-infeksjon ikke påvist.
PCR neg G+, M-	PCR spytt og urin Det må vurderes ut fra alder og antistoffnivået om IgG antistoffene sannsynligvis er maternelle eller egenproduserte.	Maternelle: Sannsynlig maternelle IgG antistoffer Ved sterk mistanke om medfødt CMV-infeksjon kan CMV-PCR utføres i blod lagret på filterpapir. Rekvirerende lege bes ta kontakt med Nyfødtscreeningen, OUS Rikshospitalet Egenproduserte: Tidligere CMV-infeksjon. Tidfesting av infeksjon til før eller etter fødsel er ikke mulig ut fra denne ene prøven. Finnes tidligere prøver? Ved sterk mistanke om medfødt CMV-infeksjon kan CMV-PCR utføres i blod lagret på filterpapir. Rekvirerende lege bes ta kontakt med Nyfødtscreeningen, OUS Rikshospitalet.
PCR neg G+, M+	PCR spytt og urin	Aktuell CMV-infeksjon mulig. Tidfesting av infeksjon til før eller etter fødsel er ikke mulig ut fra denne ene prøven. Finnes tidligere prøver? Ved sterk mistanke om medfødt CMV-infeksjon kan CMV-PCR utføres i blod lagret på filterpapir. Rekvirerende lege bes ta kontakt med Nyfødtscreeningen, OUS Rikshospitalet.
PCR pos G+, M+/-	PCR spytt, urin og blod Spyttprøve kan kontamineres av CMV fra morsmelk og funnet må bekreftes med urin- eller blodprøve	Aktuell CMV-infeksjon mulig. Tidfesting av infeksjon til før eller etter fødsel er ikke mulig ut fra denne ene prøven. Ved medfødt infeksjon kan CMV skilles ut i urin og spytt i mange måneder. Finnes tidligere prøver? Ved sterk mistanke om medfødt CMV-infeksjon kan CMV-PCR utføres i blod lagret på filterpapir. Rekvirerende lege bes ta kontakt med Nyfødtscreeningen, OUS Rikshospitalet.
PCR neg	Blod lagret på filterpapir ved Nyfødtscreeningen	Medfødt CMV-infeksjon kan hverken bekreftes eller utelukkes. Undersøkelsens sensitivitet er 60-70%.
PCR-pos	Blod lagret på filterpapir ved Nyfødtscreeningen	Resultatet bekrefter medfødt CMV-infeksjon.

Parvovirus B19

Regine Barlinn, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

E-post: regbar@ous-hf.no

- Bør alle gravide undersøkes med PCR?
- Hva betyr et positivt PCR resultat?
- Hvilke tester bør vi ha tilgjengelig i Norge?

Bakgrunn: Parvovirus B19 (B19V) er årsaken til erythema infectiosum, den femte barnesykdom som forekommer endemisk med epidemiske perioder hvert 3-5 år. Virus overføres ved dråpesmitte, og man regnes som smittefri når utslettet kommer. Smittede personer er høyviremiske en kort periode (1-2 uker) for så gradvis å kvitte seg med viruset, men spesielt hos voksne kan lavgradig viremi påvises i flere måneder eller år etterpå (1, 2). Infeksjonen forekommer hyppigst i barnehage- og småskolealder og seronegative gravide med småbarns kontakt har derfor øket risiko for å pådra seg en infeksjon. I Norge er ca. 40% av alle kvinner i fertil alder mottagelig for infeksjon (3). Rundt 50% av smittede gravide er asymptomatiske.

B19V består av strukturelt VP1 og VP2 i tillegg til non-strukturelt NS1 protein og enkelttrådet DNA. Det finnes 3 genotyper, genotype 1 dominerer. Genotype 2 påvises sjelden og det diskuteres om genotype 1 har overtatt for genotype 2, som først og fremst påvises i vev fra personer født før tidlig 70-tallet. Genotype 3 forekommer hovedsakelig i Vest-Afrika.

B19V infiserer og replikerer i hematopoetiske stamceller og reseptoren er p-antigenet globosid. Infeksjon fører til manglende produksjon av reticulocytter og et forbigående fall i hemoglobinverdier som for ellers friske er helt uproblematisk. Fosteret er spesielt sårbart for B19V-infeksjon i 2 trimester mens erytropoesen foregår i føtal lever, med raskere turnover og øket behov pga rask vekst av fosteret. Alvorlig anemi hos fosteret kan føre til hjertesvikt og utvikling av hydrops fetalis, med væskeansamling i hud, slimhinner og hulrom. P-antigenet finnes også på andre celler, blant annet endotel, myokard og trofoblaster. B19V kan infisere cellene, men replikerer ikke her. NS1 proteinet virker cytotoxisk på cellen som igjen kan føre til apoptose. Hos en tredjedel fører infeksjon hos mor til vertikal smitte. Fra infeksjon hos mor til vertikal smitte går det vanligvis mellom 2-12 uker. Det er først og fremst smitte i de første 20 uker av graviditeten som er forbundet med risiko for hydrops fetalis og fosterdød. Det er rundt 10% risiko for fosterdød og rundt 3% risiko for hydrops ved infeksjon hos mor i de første 20 uker (4-7).

Et viktig mål med diagnostikken er å finne de mødrene som bør følges opp. Ved å angi et best mulig tidsestimat for infeksjonstidspunkt vil vi kunne bidra til at kun de med sannsynlig infeksjon i svangerskapet, trenger å følges opp av gynekolog/ fostermedisinere.

Når er det aktuelt å teste for B19V hos gravide?:

- Symptomer på B19V infeksjon
 - Kjent eller mulig B19V eksposisjon
 - Ultralydfunn som gir mistanke om en B19V infeksjon
 - Immunstatus av gravide/kvinner i fertil alder med yrkeseksposisjon?
-

Aktuelle analyser

B19V-DNA påvisning med PCR

World Health Organization International Standard for parvovirus B19 DNA og genotype panel finnes tilgjengelig (8-10). I hvilken grad B19V PCR påviser alle genotyper varierer mellom ulike analyser, mange har lavere sensitivitet for genotype 2 og 3. I Norge utføres kun kvalitativ/ semi-kvantitativ analyser. Kvantitativ analyse vil kunne fastslå viremiske nivåer som taler for aktuell eller nylig infeksjon.

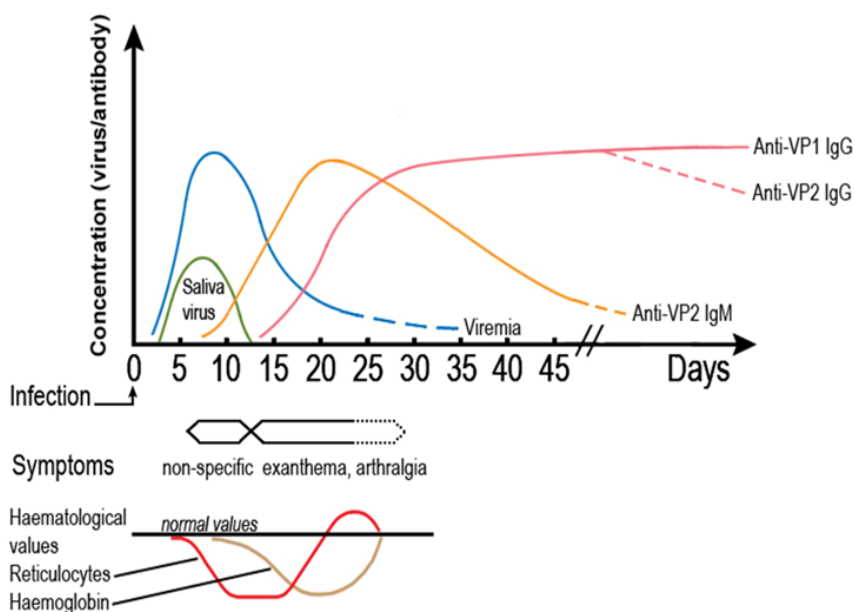
Serologi

Testene som brukes er stort sett basert på enten kun VP2- eller en kombinasjon av VP1 og VP2 antigener. Antistofftester basert på rekombinante antigener fremstilt som virus-lignende partikler (VLP) i eukaryote celler påviser antistoff mot konformasjonelle epitoper og de har vist seg å ha bedre sensitivitet, enn tester med rekombinante antigener uttrykt gjennom prokaryote celler der epitopet har en lineær struktur(11).

Serologisk diagnostikk utover IgG og IgM påvisning er ikke tilgjengelig i Norge. Det finnes en kommersiell aviditetstest og immunoblot med ulike rekombinante NS1, VP1 og VP2 antigener, som vil kunne være nyttig for å angi tidspunkt for infeksjon.

Diagnostikk av gravide

Inkubasjonstiden er vanligvis mellom 4 og 14 dager, men kan i sjeldnere tilfeller være opptil 21 dager spesielt ved forekomst av kun artrittsymptomer (2). IgM er vanligvis tilstede etter 10 dager med samtidig avtagende viremi, IgG er normalt påvisbart rundt dag 14.



Hos immunkompetente vil en tidlig antistoffrespons være rettet mot VP2, men etter hvert vil reaktiviteten mot VP1 dominere. Nivået av IgG-antistoff mot lineære VP2 epitoper faller gradvis og påvises ikke lenger enn 4-6 måneder etter infeksjon. IgG mot VP1 og konformasjonelt VP2 persisterer vanligvis. NS1 antigen påvises som regel ikke før etter uke 6-8, og sees hyppigst hos personer med mer langvarig infeksjon og persisterende viremi (12). Høy aviditet forekommer tidligst etter 4 uker. Tester som kan synliggjøre antistoffresponser mot ulike antigener og aviditetsundersøkelse vil kunne snevre inn tidspunkt for sannsynlig infeksjon (13). Behov for dette i diagnostikken av gravide vil bli diskutert på møtet.

En hyppig problemstilling i laboratoriet er spørsmålet om et positivt serologisk funn representerer en infeksjon oppstått i svangerskapet eller forut for dette. Tidfesting av infeksjonen er derfor viktig. Noen holdepunkter for angivelse av smittetidspunkt vil bli omtalt nedenfor.

Ved spørsmål om nylig eksponering, (3- 4 uker) vil et B19V IgG-positivt og IgM-negativt prøveresultat med negativ B19V-PCR tale for tidligere gjennomgått infeksjon og derved immunitet.

En gravid kvinne med eksponering, som etter 3 uker er B19V-IgG og -IgM negativ og samtidig B19V-PCR negativ kan regnes som ikke smittet. Hvis prøven er tatt tidligere enn 3 uker bør man be om ny prøve. Generelt bør det være lav terskel for å be om ny prøve ved ukjent eksponeringstidspunkt.

B19V IgM når en topp ca. 3 uker etter smitte, og faller relativt raskt. Hos noen er IgM ikke detekterbart etter 4 uker, mens det hos andre kan påvises i opptil et halvt år (14). Ved akutt infeksjon, særlig ved høye viruskonsentrasjoner kan antistoff og viruspartikler danne komplekser slik at antistoff ikke detekteres (15).

Forsinket serokonversjon hos gravide forekommer (16, 17).

Manglende B19V IgM hos en gravid ved utredning pga ultralydfunn kan skyldes at infeksjonen hos mor kan være relativt langt tilbake i tid. Ved påvist hydrops har B19V DNA analyse i mors blod vist å ha høyest diagnostisk sensitivitet (18, 19).

Det foreslås derfor at det bør tas prøve til **både** serologi **og** PCR ved spørsmål om infeksjon hos gravide.

Ved positiv IgG og positiv eller negativ IgM med samtidig lave virus konsentrasjoner er tidspunkt for infeksjon vanskelig å angi med sikkerhet. Her vil en prøve tatt tidligere i svangerskapet eller før svangerskapet kunne bidra med en avklaring.

Påvist viremi med nivåer $>10^4$ IU/ml taler for aktuell eller nylig infeksjon. Svært høye konsentrasjoner sees de første 1-2 ukene og spesielt barn kan ha toppverdier på 10^{12} IU/ml, men konsentrasjonen synker raskt.

Ved serokonversjon og høye viruskonsentrasjoner er aktuell infeksjon bekreftet.

Lave viruskonsentrasjoner $<10^4$ kan detekteres i relativt lang tid og behøver ikke være et resultat av en infeksjon i svangerskapet (1, 20). Påvisning av B19V DNA i lave konsentrasjoner bør derfor tolkes med forsiktighet. Her vil aviditet og immunoblot undersøkelse kunne bidra til videre avklaring. Det er ikke klarlagt hvorvidt persistens av lave konsentrasjoner av B19V-DNAemi samtidig med påvisbart nøytraliserende B19V-IgG

gir risiko for infeksjon hos fosteret. Det er nylig beskrevet to transfusjonsoverførte infeksjoner med erytrocyttkonsentrater med henholdsvis 10^3 og 10^4 IU/ml B19V-DNA, med samtidig nøytraliserende antistoffer tilstede, men ingen serokonversjon er beskrevet i plasmapools inneholdende $<10^4$ IU/ml med samtidig nøytraliserende antistoffer(21).

Påvisning av B19V-DNA i forskjellige vev har tidligere ført til at man har knyttet B19V, som mulig etiologisk agens, til en rekke sykdommer. Skyldes B19V-DNA som detekteres i lave konsentrasjoner i blodet, viruspartikler eller kun nakent B19V-DNA? Nyere studier kan tale for at det siste ikke kan utelukkes (22).

Generelt for alle situasjoner vil det være veldig nyttig med tidligere prøver og undersøke disse parallelt med den aktuelle prøven.

Oppfølging ved B19V-infeksjon i svangerskapet

Å kunne angi sannsynligheten for om en gravid har gjennomgått infeksjonen i svangerskapet eller ikke, vil være avhengig av en kombinasjon av testresultater og kliniske opplysninger. Hvis maternell infeksjon i svangerskapet blir bekreftet, eller hvis maternell infeksjon spesielt i de første 20 ukene ikke kan utelukkes anbefales henvisning for videre oppfølging ved gynekolog/ fostermedisiner.

Diagnostikk av foster

Aktuell diagnostikk hos fosteret er først og fremst ultralydundersøkelse med blodstrøms målinger av a.cerebri.media som gir indikasjon på anemi. Intrauterin transfusjon ved alvorlig anemi/ hydrops føtalis reduserer dødeligheten.

Føtal infeksjon kan ved behov bekreftes med B19V PCR-undersøkelse av fostervann eller navlestrengsblod, dette gjøres først og fremst ved samtidig transfusjon.

Testing av B19V IgM i føtalt blod er ikke anbefalt pga lav sensitivitet.

Referanser

1. Juhl D, Gorg S, Hennig H. Persistence of Parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. *Vox Sang.* 2014;107(3):226-32.
 2. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis.* 1985;152(2):257-65.
 3. Barlinn R, Rollag H, Trogstad L, Vainio K, Basset C, Magnus P, et al. High incidence of maternal parvovirus B19 infection in a large unselected population-based pregnancy cohort in Norway. *J Clin Virol.* 2017;94:57-62.
 4. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, Maternal Fetal Medicine C, Gagnon R, Bujold E, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC.* 2014;36(12):1107-16.
 5. Enders M, Klingel K, Weidner A, Baisch C, Kandolf R, Schallasta G, et al. Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection. *J Clin Virol.* 2010;49(3):163-8.
 6. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):513-8.
-

7. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(2):174-8.
 8. Baylis SA, Buchheit KH. A proficiency testing study to evaluate laboratory performance for the detection of different genotypes of parvovirus B19. *Vox Sang.* 2009;97(1):13-20.
 9. Baylis SA, Chudy M, Blumel J, Pisani G, Candotti D, Jose M, et al. Collaborative study to establish a replacement World Health Organization International Standard for parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. *Vox Sang.* 2010;98(3 Pt 2):441-6.
 10. Baylis SA, Ma L, Padley DJ, Heath AB, Yu MW, Collaborative Study G. Collaborative study to establish a World Health Organization International genotype panel for parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. *Vox Sang.* 2012;102(3):204-11.
 11. Manaresi E, Gallinella G, Venturoli S, Zerbini M, Musiani M. Detection of parvovirus B19 IgG: choice of antigens and serological tests. *J Clin Virol.* 2004;29(1):51-3.
 12. Hemauer A, Gigler A, Searle K, Beckenlehner K, Raab U, Broliden K, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 NS1-specific IgG in B19-infected and uninfected individuals and in infected pregnant women. *J Med Virol.* 2000;60(1):48-55.
 13. Maple PA, Hedman L, Dhanilall P, Kantola K, Nurmi V, Soderlund-Venermo M, et al. Identification of past and recent parvovirus B19 infection in immunocompetent individuals by quantitative PCR and enzyme immunoassays: a dual-laboratory study. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):947-56.
 14. Enders M, Schalasta G, Baisch C, Weidner A, Pukkila L, Kaikkonen L, et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics. *J Clin Virol.* 2006;35(4):400-6.
 15. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, Pfister H, Most J, Modrow S. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol.* 2011;51(2):115-20.
 16. Skjoldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG.* 2000;107(4):476-80.
 17. Bonvicini F, Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi GA, Musiani M, Zerbini M. Diagnosis of fetal parvovirus B19 infection: value of virological assays in fetal specimens. *BJOG.* 2009;116(6):813-7.
 18. Enders M, Weidner A, Rosenthal T, Baisch C, Hedman L, Soderlund-Venermo M, et al. Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. *J Infect Dis.* 2008;197(1):58-62.
 19. Bonvicini F, Puccetti C, Salvi NC, Guerra B, Gallinella G, Rizzo N, et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(10):3514-8.
 20. Lindblom A, Isa A, Norbeck O, Wolf S, Johansson B, Broliden K, et al. Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1201-3.
-

21. Servant-Delmas A, Morinet F. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol.* 2016;23(1):5-12.
 22. Molenaar-de Backer MWA, Russcher A, Kroes ACM, Koppelman MHGM, Lanfermeijer M, Zaaijer HL. Detection of parvovirus B19 DNA in blood: Viruses or DNA remnants? *J Clin Virol.* 2016;84:19-23.
-

Enterovirus

Susanne Gjeruldsen Dudman, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
E-post: Susanne.Dudman@ous-hf.no

Epidemiologi

Humane enterovirus (EV) er en stor gruppe av mer enn hundre virus som inkluderer poliovirus (PV), coxsachievirus, enterocytotoxic human orphan (ECHO) virus og enterovirus 68-71. Basert på fylogenetiske studier av VP1 kan de inndeles i 4 hovedgrupper A – D (1). Enterovirus forekommer over hele verden og har høyere forekomst og risiko for utbrudd sensommer eller høst. Global implementering av poliovaksinasjon førte til at antall PV tilfeller ble redusert med 99% fra 1988 til 2001. Dessverre finnes ennå ikke vaksiner mot andre EV på markedet her (2).

Fæcesprøver og enterovirus-positive prøver eller isolater mottas til typing ved FHI, f.eks. fra pasienter med akutt serøs meningitt eller meningoencefalitt forårsaket av enterovirus. Virale infeksjoner i sentralnervesystemet (CNS) er meldingspliktige til MSIS. Dessuten mottas fæcesprøver fra barn under 15 år med akutte slappe lammelser eller pareser (AFP) som undersøkes for poliovirus ved FHI's nasjonale polio/enterovirus referanselaboratorium (2).

Smittemåte og klinikk

Det primære replikasjonsstedet for EV er intestinaltraktus og resulterer i infeksjon som enten kan foregå subklinisk, føre til mild uspesifikk febril sykdom eller gi typisk kliniske tilstander med symptomer fra luftveier, hud eller sentralnervesystemet (2). Replikasjon i halsen kan skje forut for eller samtidig med oppformering i tarm. Deretter følger en viremisk fase med mulig involvering av flere målorgan f.eks. hud, myokard, meninger, hjerne eller ryggmarg.

Vanlig smittemåte er fekal-oralt og kontaktsmitte, men noen enterovirus overføres også via dråpesmitte f.eks. EV-D68 (3).

Klinisk kan EV-infeksjoner gi meningoencefalitt, akutte pareser, luftveisinfeksjon, konjunktivitt, hånd-fot-og munnsyke (HFMD), febrilt utslett, samt myo-/perikarditt. Symptomer hos gravide er de samme som hos andre voksne. Poliovirus kan forårsake poliomyelitt som er en av de mest alvorlige infeksjonene forårsaket av disse virusene. Alvorlige infeksjoner sees også ved andre enterovirus som kan føre til aseptisk meningitt, encefalitt og myokarditt. Også andre enterovirus enn polio kan forårsake AFP f.eks. coxsachievirus, EV-D68 og EV-A71 (3).

Komplikasjoner ved enterovirus infeksjon hos nyfødte og gravide

Ved EV-infeksjon hos mor nær termin er det risiko for smitte til den nyfødte som kan få alvorlige sykdomsmanifestasjoner. Imidlertid mangler data om transmisjonsrate ved EV infeksjon i svangerskap, men det finnes data tydende på transplacental overføring. Det er høyere risiko for smitte for gravide som har omsorg for barn under 15 år.

Hos nyfødte kan enterovirus infeksjon gi et sepsis-liknende bilde, med eller uten meningitt/meningoencefalitt (selv uten påvisning av celler i spinalvæske), og det er

foreslått å undersøke for enterovirus rutinemessig ved sepsis-liknende sykdom hos nyfødte (4). Det har vært funnet enterovirus hos opptil en fjerdedel av blodkultur-negative sepsistilfeller hos nyfødte. Spesielt i de første fire leveuker er mortaliteten høy ved EV-infeksjoner på grunn av multiorgansvikt, med mulig affeksjon av både hjerte, lever og CNS.

I første trimester kan infeksjoner forårsaket av EV potensielt få alvorlige konsekvenser f.eks. hydrops og fosterdød. Ulike mekanismer kan være involvert ved fosterdød f.eks. uterusinflammasjon, affeksjon av organdannelse (hjerne og hjerte). Sporadiske tilfeller av EV-infeksjoner har vært rapportert hos gravide i forbindelse med spontanabort og dødfødsler, men det finnes lite systematiske studier på dette området (5-7). En fransk kohortstudie ble nylig publisert og antyder at EV-infeksjoner er en underestimert årsak til obstetriske og perinatale komplikasjoner (5). Hos gravide med uforklart febersykdom eller intrauterin fosterdød ble det diagnostisert infeksjon med EV henholdsvis i 12% og 1% av tilfellene. Forfatterne anbefaler å gjøre EV-PCR ved feber av ukjent årsak i graviditet/peripartum og ved uforklart intrauterin fosterdød.

Diagnostikk og prøvetaking

Antistoffanalyser er av meget liten verdi ved enterovirus infeksjoner og utføres ikke lenger i Norge. Derfor bør agenspåvisning tilstrebes.

EV kan påvises i fæces (vanligvis høyest virusmengde), halsprøve, spinalvæske, vesikkel/sårprøve, blod (plasma, serum) og ev. fostervann, autopsimateriale ved dyrking eller PCR (8).

Klinikk avgjør best egnet prøvemateriale, men det anbefales å ta prøve fra flere lokalisasjoner spesielt hos små barn som kan ha uspesifikke symptomer (se tabell neste side).

De nylig publiserte retningslinjene fra ENPEN-nettverket gir en oppdatering om hvilke PCR-målområder som anbefales (8).

Tabell. Prøvetaking basert på klinikk, prøvemateriale anbefalt som førstevalg er understreket.

Klinisk bilde	Type prøvemateriale	Kommentar
Meningitt/ meningo- encefalitt	<u>Spinalvæske</u> , fæces <u>og</u> luftveisprøve, evt blod	EV RNA detekteres i spinalvæske i majoriteten av meningitt tilfeller ved PCR men ikke hos alle encefalitt pasienter; EV utskillelse i fæces og halsprøver er langvarig, men deteksjon er ikke nødvendigvis synonymt med etiologisk årsak.
Sepsis- lignende sykdom hos nyfødt	<u>Spinalvæske</u> , blod, fæces <u>og</u> luftveisprøve, evt. navlestrengsblod	Ofte vanskelig å skille fra meningitt. Virusmengde kan være høyere i blodet enn i spinalvæske. Vurder også å teste for parechovirus.
Akutte slappe pareser / myelitt	<u>Spinalvæske</u> , <u>fæces og</u> luftveis- prøve	Spinalvæske bør testes for enterovirus, men ved EV-D68 og EV-A71 infeksjon er virus i mange tilfeller kun detekterbart i luftveisprøve og/eller fæces. Derfor <u>bør testing av luftveisprøve gjøres for alle tilfeller med CNS /paralyse/myelitt affeksjon. NB vurder også PV.</u>
HFMD/lign. utslett	<u>Vesikkel væske</u> , luftveisprøve og/eller fæces	Vanligvis høy virus mengde i vesikkelvæske. (evt påvisning av Coxsachievirus-A6 i negl ved HFMD onychomadesis).

Klinisk bilde	Type prøvemateriale	Kommentar
Luftveis sykdom	Luftveisprøve, evt fæces	Nasofaryngeal aspirat eller pensel prøve anbefales. Bør teste for både humant rhinovirus og EV (NB kryss-reaksjoner i flere PCR metoder).
Myokarditt	Fæces, luftveisprøve, biopsi, blod	Typing kan være til hjelp siden coxsackie B virus er assosiert med myokarditt. Biopsi kan brukes for å bekrefte diagnosen.
Konjunktivitt	Penselprøve fra øye	Viral haemorrhagisk konjunktivitt grunnet enterovirus er svært smittomt.
Intrauterin fosterdød	Fostervannsprøve, blod, fæces fra mor. Evt. Biopsi, placentaprøve	Avhengig av klinisk bilde kan også andre typer prøver vurderes (eks spinalpunksjon og luftveisprøve)

Konklusjon og anbefalinger for diagnostikk i svangerskapet til diskusjon

Under graviditet bør diagnostikk med EV-PCR vurderes ved hydrops, spontanabort og fosterdød uten annen kjent årsak.

Under enterovirus-sesongen sommer og høst bør terskelen for å gjøre EV-PCR være lav. Screening av asymptomatiske er imidlertid ikke indisert.

Spesielt ved sepsis-liknende bilde hos nyfødte bør EV-diagnostikk utføres, samt ved tegn til hjertesykdom hos fosteret eller barnet.

Det er ofte nødvendig å ta prøver fra flere lokalisasjoner i utredning av EV-infeksjon, spesielt bør det tas prøve fra øvre luftveier ved mistanke om EV-D68 relatert AFP eller luftveisinfeksjon.

Dersom EV-infeksjon påvises hos mor, bør ultralydmonitorering av fosteret vurderes og hvis anomalier påvises kan fostervannsprøve vurderes.

Referanser

1. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Flemister MR, Brown BA, Pallansch MA. Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1. J Clin Microbiol. 1999;37(5):1288-93
2. Folkehelseinstituttet. Enterovirus infeksjoner – veileder for helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/enterovirusinfeksjoner---veileder-f/>
3. Milhano N, Borge KS, Bragstad K, Dudman SG..Management strategies of enterovirus D68 outbreaks: current perspectives. Review. Virus Adaptation and Treatment. 2018;10:1-7.
4. Harik, N. and R. L. DeBiasi (2018). Neonatal nonpolio enterovirus and parechovirus infections. Semin Perinatol 42(3): 191-197.
5. Khediri Z, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Ayoubi JM, Mandelbrot L, Picone O. Adverse effects of maternal enterovirus infection on the pregnancy outcome: a

prospective and retrospective pilot study. *Virology*. 2018 Apr 16;15(1):70. doi: 10.1186/s12985-018-0978-7.

6. Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 2006;21:446-57.
 7. Petersson K1, Norbeck O, Westgren M, Broliden K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death. *J Perinat Med*. 2004;32(6):516-21.
 8. Harvala H, Broberg E, Benschop K et al. Recommendations for enterovirus diagnostics and characterisation within and beyond Europe. *J Clin Virol*. 2018 Apr;101:11-17. doi: 10.1016/j.jcv.2018.01.008. Epub 2018 Feb 6. Review.
-

Parechovirus

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital, 7006 Trondheim.

E-post: Svein.Nordbo@stolav.no

Parechovirus (HPeV) er små RNA-virus uten yttermembran som tilhører familien Picornaviridae. HPeV er nær beslektet med enterovirus og er inndelt i 2 species: Parechovirus A (19 genotyper) og Parechovirus B (Ljunganvirus, 4 genotyper). Ljunganvirus er isolert fra smågnagere og kan gi fosterskade og intrauterin fosterdød hos disse, men dette er ikke bekreftet hos mennesker. HPeV genotype 1 (HPeV-1) er den mest utbredte genotypen og kan forårsake gastrointestinale symptomer og luftveisinfeksjoner. Asymptomatiske infeksjoner forekommer hyppig (1). HPeV genotype 3 (HPeV-3) skiller seg fra de andre genotypene ved at det er mer stabilt og sjelden er utsatt for rekombinasjoner. I tillegg er det mer nevrotropt enn de andre genotypene og kan gi alvorlig skade av hvit substans i hjernen (2). Det store flertall av fødende kvinner har beskyttende antistoffer mot HPeV-1, mens det kun er et mindretall som har antistoffer mot HPeV-3. Epidemiske utbrudd med HPeV-3 forekommer med noen års mellomrom, og rammer først og fremst barn under 3 måneders alder (6-90 dager). Hyppigste smittevei er fekal-oral eller via luftveier. Smittekilden er ofte søsken i småbarnsalder.

Mødre kan også smittes og skille ut virus, men intrauterine infeksjoner er ikke publisert. Nosokomiale utbrudd er beskrevet.

HPeV-3 er klinisk sett den viktigste genotypen fordi det kan gi et sepsis-liknende bilde og meningoencefalitt hos nyfødte og små spedbarn. De hyppigste kliniske presentasjonene er feber, alvorlig irritabilitet, krampeanfall, utslett og hepatitt. HPeV-3 er en av de hyppigste årsakene til meningitt/encefalitt hos spedbarn. Disse barna har økt risiko for langsiktige følgeskader. Et sepsis-liknende bilde er også beskrevet for HPeV genotype 4 i noen få tilfeller (3).

HPeV kan dyrkes i cellekultur, men sensitiviteten er lav, og HPeV-3 er spesielt vanskelig å dyrke. Molekylære metoder som HPeV-spesifikk RT-PCR er derfor å foretrekke. Real-time PCR som detekterer de fleste genotypene er mest brukt. Det finnes kommersielle parechovirus-tester som inngår i meningitt/encefalitt paneler som flere laboratorier bruker. Aktuelt prøvemateriale er spinalvæske, blod, fæces og luftveisprøver. Viruset er også påvist i prøve fra munn og i urin. Parechovirus kan påvises i luftveiene og skilles ut i fæces hos småbarn uten at de gir nevneverdige symptomer. Det er først og fremst funn av HPeV-3 i serum og spinalvæske som er forbundet med alvorlig sykdom. Tradisjonell typing ved nøytralisasjonstest i cellekultur er erstattet ved sekvensering av egnet genområde.

Serologi er ikke aktuelt i rutinediagnostikken da gode kommersielle tester ikke er tilgjengelig. Typespesifikk serologi kan gjøres med nøytralisasjonstest, men er mest aktuelt i forbindelse med seroepidemiologisk kartlegging. Disse antistofftestene utføres ikke i Norge.

Referanser

1. Olijve L, Jennings L, Wallsa T. Human Parechovirus: an Increasingly Recognized Cause of Sepsis-Like Illness in Young Infants. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 31: 1-17. pii: e00047-17. doi: 10.1128/CMR.00047-17.
-

2. Skram M, Skanke LH, Krogstad S, Nordbø SA, Nietsch L, Døllner H. Outbreak of Severe Parechovirus Infection in Norwegian Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1222-1225.
 3. Kolehmainen P, Jääskeläinen A, Blomqvist S, Kallio-Kokko H, Nuolivirta K, Helminen M, Roivainen, Lappalainen M, Tauriainen S. Human Parechovirus Type 3 and 4 associated with severe infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1109–1113.
-

Humant herpesvirus 6

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital, 7006 Trondheim.

E-post: Svein.Nordbo@stolav.no

Humant herpesvirus 6 (HHV-6) er et T-lymfocytotrop virus som kan infisere mange typer humane celler og vev. Spytt er sannsynligvis viktigste smittekilde. Det er ikke påvist smitte via blodtransfusjon eller brystmelk. Det finnes 2 species: HHV-6A og HHV-6B. HHV-6B er etiologisk agens ved exanthema subitum og kan gi høy feber, også uten synlig utslett. Gjennomsnittlig inkubasjonstid er 9 til 10 dager. HHV-6A har en mer uttalt nevrotropisme enn HHV-6B. I likhet med andre herpesvirus kan HHV-6 reaktiveres fra en latent tilstand, noe som vanskeliggjør tolkningen av et positivt PCR-resultat. 0,2-1,0 % av befolkningen har et kromosomt integrert HHV-6 genom (ciHHV-6) som kan overføres til barna og påvises i høye konsentrasjoner i alle typer vev med cellekjerne uten å forårsake sykdom.

HHV-6B forekommer mye hyppigere enn HHV-6A. Det kan påvises HHV-6 hos ca. 1% av nyfødte barn, og de aller fleste er asymptomatiske. I noen få slike tilfeller er det påvist defekt utvikling av CNS (1,2). Primærinfeksjon postnalt kan gi alvorlige CNS-infeksjoner, hepatitt, feberkramper, trombocytopeni, og symptomer fra luftveier og gastrointestinaltractus (1,2). Viruset er også påvist ved en rekke andre tilstander, men etiologisk rolle har vært vanskelig å bevise.

HHV-6 kan overføres fra mor til barn transplacentært eller som kromosomt integrert genom i kjønnsceller (vanligst). Langvarig og høy konsentrasjon av HHV-6 DNA i kroppsvæsker og vev tyder på ciHHV-6 og er oftest uten klinisk betydning, men aktiv replikasjon av viruset er også dokumentert i slike tilfeller. Diagnostisk for ciHHV-6 er påvisning av HHV-6 DNA i hårrøtter. PCR er den beste diagnostiske testen da dyrkning av perifere mononukleære celler er vanskelig og har lav sensitivitet. Kvantitativ PCR og eventuelt en mRNA test kan gi supplerende informasjon om det er en aktiv virusinfeksjon eller ciHHV-6, men er ikke i rutinemessig bruk. Som regel kommer man i mål med å undersøke hårrøtter til foreldrene og tidligere arkiverte sera fra dem. Påvisning av HHV-6 DNA i hårrøtter utføres ved Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital.

Antistofftester er vanskelig å tolke da ca. 90% av den voksne befolkningen er seropositive, og det er en uttalt grad av kryssreaktivitet med andre herpesvirus, spesielt når det gjelder IgM, og anbefales ikke.

Aciklovir har liten effekt på HHV-6, mens antivirale midler som er godkjent for behandling av CMV-infeksjoner (ganciklovir, foscarnet og cidofovir) kan forsøkes dersom det er indikasjon for behandling.

Referanser

1. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. Clin Microbiol Rev. 2015; 28: 313-35. doi:10.1128/CMR.00122-14.
 2. Human herpesvirus 6 infection in children: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. <https://www.uptodate.com/contents/human-herpesvirus-6-infection-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>.
-

Zikavirus

Dagny Haug Dorenberg, Folkehelseinstituttet

E-post: DagnyHaug.Dorenberg@fhi.no

Oppsummering

Zikavirus er et myggoverført flavivirus som ble oppdaget i Uganda, først hos aper i 1947 og deretter hos mennesker i 1952. Infeksjon hos mennesker forløper som oftest asymptomatisk men kan gi feber og utslett. Viruset kan også smitte via seksuell kontakt, blod og vertikalt fra mor til barn. De teratogene og nevrotrope egenskapene ved viruset ble nylig avdekket som følge av de store utbruddene i Fransk Polynesia (2013) og Sør- og Mellom Amerika (2015). Intrauterin infeksjon med zikavirus kan føre til nevrologiske fødselsskader (hjerneanomalier, mikrokefali), syns- og hørselstap, epilepsi og andre utviklingsforstyrrelser hos barnet.

Selv om zikaepidemien har avtatt betydelig de siste 2 årene, er det likevel mye som tyder på at viruset kommer til å sirkulere i subtropiske- og tropiske deler av verden fremover. Risiko for sporadiske utbrudd og smitte av reisende til endemiske strøk for zikavirus vil være tilstede og årvåkenhet er viktig i oppfølging av gravide med hensyn til mulig eksponering for virus.

Laboratoriediagnostikk er rettet mot både mor og barn, både ved direkte påvisning av virus (PCR) i ulike materialer og ved immunitetstesting (IgM/IgG) i serum.

De kommersielle testene for påvisning av antistoffer er generelt gode, men det er fare for kryssreaktivitet. Tolkning av serologiske analyseresultat må vurderes på bakgrunn av kliniske opplysninger, reiseanamnese, vaksinestatus (vaksiner mot gulfeber-, japansk encefalitt- og skogflåttencefalitt-(TBE)-virus) og den epidemiologiske situasjonen.

Direkte påvisning av zikavirus er svært nyttig for utredning av infeksjon hos mor og barn, men både positive og negative funn kan by på tolkningsproblemer i materialer som placenta, navlestrengblod og fostervann der spørsmål om kongenitalt zikavirussyndrom skal avklares. Funnt av zikavirus i fostervann i kombinasjon med patologiske ultralydfunn styrker mistanke om kongenitalt zikavirussyndrom. Omfanget av mulige fødselsdefekter er ikke helt kartlagt, og symptomer på fødselsskader kan være fraværende ved fødsel. Barn født med mistanke om intrauterin zikaviruseksponering bør følges opp av spesialisthelsetjenesten.

Bakgrunn

Zikavirus er et medlem i Flaviviridae-familien under genus Flavivirus, nært beslektet med dengue-, gulfeber-, japansk encefalitt (JE)- og skogflåttencefalitt (TBE)-virus, og delt i en asiatiske (aktuell utbruddsstamme) og en afrikansk linje.

Det er et kapselkledd, ikke-segmentert, enkeltrådet RNA-virus, som hovedsakelig smitter ved myggstikk fra den infiserte asiatiske tigermyggen, *Aedes aegypti*.

Klinikk og immunrespons

Rundt 80 % av infeksjonene med zikavirus forløper asymptomatisk. Det kliniske forløpet er vanligvis mildt med akutt innsettende feber, makulopapuløst utslett, hodepine, myalgier, leddsmerter og ikke-purulent konjunktivitt som varer fra et par dager opptil én uke. Det er sjelden behov for sykehusinnleggelse og dødsfall er uvanlig, men kan forekomme, spesielt ved immunsvekkelse. Etter infeksjon er det antatt langvarig immunitet (1). Klinisk forløp hos barn smittet rundt fødsel eller senere, er ganske likt det som beskrives i den voksne populasjonen. Generell bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) bør unngås hos små barn på grunn av fare for Reyes-syndrom (2).

Andre smitteveier og komplikasjoner

Viruset kan også overføres via seksuell kontakt, blod og vertikalt fra mor til barn. Smitte fra mor til barn var årsaken til at et usedvanlig høyt antall av barn ble født med mikrokefali etter zikautbruddene i Fransk Polynesia (2013-14) og Brasil (2015-16). Klinisk mistanke om perinatal smitte ble i beskrevet hos fødende kvinner fra Fransk Polynesia i 2013-14 (3). Intrauterin smitte med zikavirus og kongenitale fødselsdefekter ble inngående beskrevet i en kasuistikk fra Driggers et al. (4), og som viste forlenget maternell viremi og funn av zikavirus RNA i fostervann, abortert materiale og hjerne hos dødfødt barn. Det er likevel lite som tyder på at gravide er mer mottakelige for symptomatisk eller alvorlig infeksjon, men det er dokumentert økt risiko for komplikasjoner som spontanabort, tidlig fødsel og keisersnitt (5).

Virus patogenese/virusutskillelse

Zikavirus overføres hovedsakelig fra infisert myggbitt og angriper først ulike mottagelige celler i huden der det kan replikere, for eksempel i hudens forsvarsceller (dendritiske celler). Viruset spres videre til blod og ulike organer etter en kort inkubasjonstid på et par dager. Viremisk fase er vanligvis kortvarig rundt en ukes tid i serum/plasma, men kan påvises noe lengre i fullblod (6). I enkelte tilfeller kan virus påvises i serum i uvanlig lang tid, som beskrevet hos gravid kvinne der virus ble påvist i serum 107 dager etter symptomdebut, og hos et spebarn, smittet intrauterint, i serum 60 dager etter fødsel (7, 8). Viruset kan dessuten skilles ut i flere uker til måneder i ulike kroppsvæsker som vaginalsekret (2 uker), sæd (6 mnd) og urin (1 mnd) etter smitte. Det har vært mulig å påvise levende virus ved dyrkning i sæd opptil 69 dager. De aller fleste som utviklet symptomer på zikafeber etter seksuell smitte, ble smittet av indeksskasus i løpet av de første 14 dagene (9). I en ny studie som har fulgt virusutskillelse i sæd hos menn, viser rask reduksjon de første 30 dagene, og hos > 99% av dem er viruset ikke lenger påvisbart etter tre måneder. Langvarig viruspåvisning var hyppigere hos de eldre pasientene (10). Denne studien har bidratt til endring av retningslinjer om familieplanlegging fra CDC, som nå anbefaler menn å vente i minst tre måneder fra sist mulig eksponering for zikavirus, i stedet for tidligere anbefalinger om seks måneder (11). Levende virus er påvist i morsmelk (4 dager) etter symptomdebut. Risiko for å smitte av barnet er likevel svært liten slik at amming likevel er anbefalt (12).

Teratogent og nevrotropt virus

I placenta kan zikaviruset trolig infisere cytotrofoblaster i chorionepithelet og transporteres av føtale makrofager (Hofbauer-celler) i placentavev, spesielt i tidlig fase av svangerskapet. Ikke alle mekanismer er kjent, men mye tyder på at viruset skiller seg fra noen andre virus i gruppen «TORCH» ved at den ikke induserer kronisk inflammasjon i

placenta i samme grad (13). Viruset er nevrotropt og binder seg til en rekke mottagelige nerveceller og til de neurale «stamcellene» hos fosteret. Dette resulterer i celledød og skader i fosterets nervevev. Fosteret er derfor spesielt utsatt for alvorlige neurologiske komplikasjoner ved infeksjon i tidlig embryonalfase når den føtale hjernen utvikles (14).

Vertikal smitte fra mor til barn

Fosteret og den nyfødte kan smittes via mor, enten hematogent over placenta eller ved direkte kontakt med en infisert fødselskanal. De fleste fostre forblir friske selv om de utsettes for smitte intrauterint, og andelen gravide som overfører smitten til barnet er fortsatt noe usikkert. Ved en systematisk gjennomgang gjort av Honein et al. (15) fant man at antall fødselsdefekter lå på ett snitt rundt 6% av alle fostre eller levende fødte barn uavhengig av smittetidspunkt hos mor, mens risiko lå på rundt 11% der mor hadde zikavirusinfeksjon rundt konsepsjon eller i løpet av 1. trimester. Nyere oppdateringer av dette materiale viser at andel av fødselsdefekter ved smitte i 1. trimester har økt fra 11-15% (16). Alvorlige fosterskader ble ikke rapportert der mor hadde vært bekreftet smittet sent i svangerskapet. Andel fosterskader var omtrent likt fordelt mellom gravide med og uten symptomer.

Kongenitalt zikavirussyndrom

Komplikasjoner ved intrauterin infeksjon kan variere fra få og lite uttalte symptomer til fullt utviklet syndrombilde som beskrevet ved alvorlig kongenitalt zikavirussyndrom.

Syndrombildet består av intrauterin vekstretardasjon, lett kalsifisering av føtale organer, placenta, spinalmarg og fosterhinner, samt andre alvorlige malformasjoner, øyeanomali og underutvikling av hodeskalle (mikrokefali). Utviklingsforstyrrelser av hjernevev resulterer i hjernehypoplasi (tynn cerebral cortex og kalsifikasjoner subkortikalt) og hydrocefalus. Det kan ta opptil flere uker fra den føtale infeksjonen til mikrokefali og forkalkninger i hjernen kan påvises med ultralyd (4). Zikavirus kan fortsette å replikere i hjernevev etter at barnet er født og er funnet i spinalvæske opptil 17 måneder i etter fødsel, beskrevet i ett enkelt tilfelle (17). Normal hodeomkrets ved fødsel utelukker derfor ikke neurologiske komplikasjoner, og mikrokefali kan utvikles postnatalt som er vist i en studie fra Brasil (18). Den nyfødte kan framvise hypertone ekstrapyramidale symptomer og kontrakturer i ledd. Sensorisk hørselstap kan påvises ved fødsel men kan også debutere senere og må følges over tid (19). Andre symptomer som søvnforstyrrelser, svelgeproblemer og diafragma-paralyser kan oppstå senere i forløpet. Det er fortsatt mye usikkerhet rundt omfanget av fødselsdefekter og mye tyder på at senskader kan forekomme selv ved normale funn ved fødsel. Barna bør følges opp av spesialisthelsetjenesten med bla. syns- og hørselstest. Cerebral UL eller MR er viktige supplement (20).

Laboratoriediagnostikk

Medisinske mikrobiologer ved FHI har i samarbeid med gynekologer ved nasjonalt kompetansesenter for fostermedisin og pediatere ved Oslo universitetssykehus (OUS) utarbeidet retningslinjer for utredning av perinatale zikavirusinfeksjoner basert på internasjonale anbefalinger (ECDC, CDC, WHO) og tilpasset norske forhold.

Mer informasjon finnes på Folkehelseinstituttets hjemmesider under «Råd til helsepersonell»:

<https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/zika/rad-til-helsepersonell-om-zikafeber>
og oversikt over endemiske områder/landlister under «Råd til gravide og andre reisende»:
<https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/zika/rad-til-gravide-og-andre-reisende--landliste/>

Omfang og indikasjon for utredning av perinatale infeksjon med zikavirus

1. Screening av reisende

Alle asymptomatiske gravide og partnere av gravide som har reist i endemisk land anbefales screeningstest med antistoffpåvisning (IgM/IgG) rett etter reise. Ny oppfølgingsprøve anbefales ved negativt resultat, dersom første prøve er tatt før det er gått 4 uker etter siste mulige eksponering. I tilfeller der det er behov for rask avklaring, kan PCR i serum og/eller urin være indisert. Se «Algoritme for zikavirusdiagnostikk hos gravide» under <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/zika/rad-til-helsepersonell-om-zikafeber>.

2. Videre utredning ved mistanke om infeksjon eller avvikende prøveresultat

Ved symptomer på infeksjon eller ved funn av reaktive antistoffer mot zikavirus kan videre utredning med PCR i serum/plasma og urin i tillegg til annen relevant differensialdiagnostikk (dengue- og chikungunyavirus) vurderes. Den gravide kan ha ervervet immunitet mot zikavirus, eller mot et annet flavivirus (som oftest denguevirus), før aktuelle svangerskap. Utredning av ev tidligere immunitet/vaksinasjon mot et annet flavivirus kan derfor være nyttig i en historisk prøve for å avklare muligheter for kryssreaktivitet i testen. Nøytralisasjonstesting (NT) for nærmere spesifisering av antistoff mot zikavirus kan være aktuelt for å utelukke kryssreagerende antistoffer, selv om metoden ikke alltid kan eliminere disse dersom nylig vaksinasjon mot- eller infeksjon med annet flavivirus. Nøytralisasjonstest kan utføres ved Folkhälsomyndigheten i Stockholm.

3. Utredning av foster ved mistanke intrauterin infeksjon

Indikasjon og utredning av perinatal zikavirusinfeksjon og henvisning til fostermedisinske senter er laboratoriebekreftet eller sannsynlig smitte hos den gravide uavhengig av om fosteret eller barnet har tegn på fødselsdefekter.

I tillegg anbefales utredning av foster eller barn med påviste fødselsdefekter der det foreligger epidemiologisk tilknytning til zikavirus (reise til endemiske strøk/risiko for seksuell smitte) i svangerskapet, uavhengig av laboratoriefunn hos mor (og partner).

Tidspunkt for prøvetakning og hvilket prøvemateriale som tas, avhenger av klinikk og hvilke prosedyrer som utføres. Indikasjon for fostervannsprøver må vurderes i hvert enkelt tilfelle. Verdien av fostervannsprøve og optimalt tidspunkt for prøvetakning er ikke tilstrekkelig kjent. Antatt smittetidspunkt i svangerskapet, fosterets gestasjonsalder og patologiske UL-funn andre kliniske opplysninger samt psykososiale forhold må vektlegges og vurderes opp mot risiko for komplikasjoner ved prosedyren.

Diagnostiske tester

Det finnes etterhvert flere kommersielle serologiske tester på markedet som er CE/IVD og FDA-godkjente (21). Påvisning av IgA-antistoffer i kombinasjon med IgM/IgG, kan øke

sensitivitet og spesifisitet i de serologiske testene. Hurtigtester og aviditetstesting for zikavirus er lite utbredt, og tester utviklet til dette formålet er ikke tatt i bruk i Norge.

Oversikt over laboratoriediagnostikk, se vedlegg.

Direkte påvisning av zikavirus med PCR

1. Utredning av den gravide og maternelt materiale (fostervann/placenta)

Blod (serum/plasma evt fullblod), urin, fostervann og biopsi fra fosterhinne, placenta eller diverse vevsprøver ved abortert materiale.

Tolkning/kommentarer

PCR i fullblod og urin kan være alternative materialer for å få et forlenget diagnostisk vindu.

Den viremiske fasen kan være betydelig forlenget hos gravide, sannsynlig betinget i pågående replikasjon i placenta og/eller i fosteret. Det er likevel vanligere at den gravide har forbigående kortere viremi, og at barn smittet tidlig i mors liv ofte har kvittet seg med viruset ved fødsel. I slike tilfeller kan påvisning av virus i fostervannsprøve være nyttig der det foreligger mistanke om kongenitalt zikavirussyndrom.

Selv om mistanke om kongenitalt zikavirussyndrom kan styrkes ved (typiske) patologiske UL funn og deteksjon av viralt RNA i fostervann, kan påvisning av zikavirus i fostervann representere et tilleggfunn og bør ikke ekskludere andre årsaker til fostermisdannelser.

Negativ PCR i fostervann kan heller ikke utelukke zikavirus som årsak til fosterskader siden virus kan være eliminert eller flukturere rundt deteksjonsgrense.

Påvisning av zikavirus i placentavev kan ikke skille mellom maternell og føtal infeksjon, men er likevel nyttig ved utredning av kongenitalt zikavirussyndrom. Placentabiopsi bør da tas slik at prøven er mest mulig representativ for barnet.

2. Partner til gravide kvinner

Direkte påvisning av virus i sæd hos partner gjøres ikke rutinemessig men kan være indisert ved mistanke om årsak til aktuell smitte i svangerskap.

3. Direkte påvisning av virus med PCR hos foster/død- eller levendefødt barn

Blod (serum/plasma evt fullblod/kardialt blod), urin, ev spinalvæske, navlestrengblod og prøve fra munnhule/svelg (fostervann) evt nasofarynks hos nyfødt. Biopsi av navlestreng og diverse vevsprøver ved autopsi undersøkes med PCR.

I tillegg bør biopsi sendes patologisk avdeling for histopatologiske undersøkelser.

Tolkning/kommentarer

Viremisk fase kan være betydelig lengre hos barnet (8) og funn av viralt RNA i spinalvæske kan forekomme i lang tid etter fødsel (17). Ved negativ funn i serum og urin (IgM/PCR) hos barnet, kan spinalvæske være indisert (22).

Ved undersøkelse av navlestrengblod er det fare for kontaminering med maternelt blod.

Immunitetsundersøkelse/påvisning av antistoff (IgM/IgG)

Vanligvis kan man påvise IgM-antistoffer mot zikavirus i løpet av den første uken og inntil 3 mnd etter symptomdebut. Påvisning av spesifikke IgG-antistoffer er mulig etter 1-2 uker med forventet signifikant titerstigning etter et tidsintervall på 2-3 uker.

1. Antistoffpåvisning (IgM/IgG) hos den gravide (ev partner)

Utredning av symptomer ved importfeber (utslett, feber) anbefales det å samtidig undersøke for andre aktuelle virus (dengue- og chikungunyavirus). Undersøkelse av parseira/titerstigning er indisert ved positivt utslag i enkeltprøve. Sistnevnte gjelder også for screening av asymptomatisk infeksjon. Det er spesielt tidligere immunitet mot denguevirus, som etter vår erfaring (FHI), har gitt mest kryssreaksjon i testen for antistoffpåvisning av zikavirus. Vi anbefaler derfor undersøkelser av antistoffer mot denguevirus ved reaktive IgM- eller IgG- antistoffer mot zikavirus. Nøytralisasjonstest kan vurderes for best mulig spesifisitet. Historiske prøver av den gravide fra før svangerskapet være aktuelt for å avklare tidligere immunitet mot zikavirus og/eller andre flavivirus (kryssreaktivitet)

Tolkning/kommentarer

Det er større sannsynlighet for nylig eller aktuell infeksjon ved påvisning av IgM, men denne kan være påvisbar lenger enn 12 uker ved primære infeksjoner, og nærmere angivelse av smittetidspunkt kan derfor være vanskelig (23).

Hvis man tidligere har vært infisert med et annet flavivirus (for eksempel denguevirus) kan IgM-responsen være lav, kortvarig eller fraværende ved infeksjon med nytt flavivirus som for eksempel zikavirus (sekundær flavivirusinfeksjon).

2. Antistoffpåvisning hos barnet

Undersøkelsen gir begrenset tilleggsinformasjon annet enn ev påvisning av IgM i serum eller spinalvæske (22). Undersøkelse av spinalvæske er ikke indisert dersom det er påvist enten IgM eller virus (PCR) mot zikavirus i serum eller urin hos barnet.

Tolkning/kommentarer

Funn av isolert IgM kan være falsk positiv og bør konfirmeres i en oppfølgingsprøve.

Etter at maternelle antistoff (IgG) er borte (>18 mnds alder) kan påvisning av nøytraliserende antistoffer forsøkes. Funn av spesifikke IgG-antistoffer etter dette tidspunktet tyder på at barnet har vært eksponert for zikavirus.

Fravær av antistoffer kan i sjeldne tilfeller skyldes manglende immunrespons hos den nyfødte og utelukker ikke perinatal zikavirusinfeksjon. Likevel er det mindre sannsynlig for at fostermisdannelsene skyldes zikavirusinfeksjon ved negative testresultat i serum (PCR, IgM) og urin (PCR) (24).

Referanser:

1. Baud D, et al. An update on Zika virus infection, Lancet 2017
 2. Goodman AB, et al. Characteristics of Children Aged <18 Years with Zika Virus Disease Acquired Postnatally — U.S. States, January 2015–July 2016, MMWR, CDC, 2016
-

3. Besnard M, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*, 2014
 4. Driggers RW, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*, 2016
 5. Brasil P, et al, Zika Virus Infection in Pregnant Woman in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016.
 6. Murray KO, et al. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole Blood. *Emerging Infectious Diseases*, 2017
 7. Suy A, et al. Prolonged shedding of Zika virus viremia during pregnancy. *N Engl J Med*, 2016
 8. Oliveria DBL, et al. Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. *N Engl J Med*, 2016
 9. Moreira J, et al. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017
 10. Mead PS, et al. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. *N Engl J Med*, 2018
 11. Polen KD, et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure- United States, August 2018, CDC
 12. M. Dupont-Rouzeryol, et al. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016
 13. Olganier D, et al. Mechanisms of Zika Virus Infection and Neuropathogenesis DNA AND CELL BIOLOGY, 2016
 14. Tang H, et al. Zikavirus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*, 2016.
 15. Honein MA, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA* 2017
 16. Reynolds MR, et al. Vital signs: update on Zika virus-associated birth defects and evaluation of all U.S. infants with congenital Zika virus exposure-U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017.
 17. Brito CAA et al. Persistent detection of Zika virus RNA for an infant with severe microcephaly-a case report. *BMC Infectious Diseases* 2018
 18. van der Linden V, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth-Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly*, CDC, 2016
 19. Rasmussen SA, et al. Zika Virus and Birth Defects- Reviewing the Evidence for Causality, *N Engl J*, 2016
-

20. Abebanjo T, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection- United States, October 2017. CDC.
21. Ohst C et al. Reliable Serological Testing for the Diagnosis of Emerging Infectious Diseases. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018
22. Cordeiro MT, et al. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. Lancet, 2016
23. Testing & Diagnosis, Zika Virus. Updated Guidance. CDC, 2018
24. de Araújo TVB, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection and other risk factors in Brazil:final report of a case-control stud. Lancet Infect Dis.2018

Laboratoriediagnostikk ved mistanke om perinatal zikavirusinfeksjon eller kongenitalt zikavirusyndrom					
Aktuelle prøver	Prøvemateriale	Volum	Transport-medium	Oppbevaring	Analyse
Prøve av den gravide, ev partner*	Serum/plasma/ev fullblod kan være et alternativ ved sterk mistanke om smitte og der serum/plasma er negativt	Minimum 50-100 µl (serologi) Minimum 200 µl (PCR)	Serumglass, EDTA-plasmarør	Kjøleskap (+4°C) før forsendelse, fryses ved ankomst (-20°C/ ev -70°C)	PCR/serologi
	Urin ev sæd*	Minimum PCR 200 µl	Sterilt uringlass	Kjøleskap (+4°C) før forsendelse, fryses (-70°C)	PCR
	Fostervann		Sterilt glass		
Ved fødsel eller abortert materiale	Biopsi fra placenta/fosterhinne (maternell og føtal side)	Biopsier	Sterilt glass med fysiologisk saltvann (ikke tilsatt formalin)	Kjøleskap (+4°C) før forsendelse, fryses (-70°C)	PCR
	Biopsi fra navlestreng		Beholder tilsatt formalin		
	Biopsi fra placenta, fosterhinne, og/eller navlestreng i tillegg til vevsbiopsier ved autopsi (fosterdød/dødfødsel)				
	Navlestrengblod	Minimum 200 µl (PCR)	Serumglass, EDTA-plasmarør	Kjøleskap (+4°C) før forsendelse, fryses (-70°C)	PCR. Serologi? Navlestrengblod kan være kontaminert av maternelt blod og
	Forts.neste side				

Laboratoriediagnostikk ved mistanke om perinatal zikavirusinfeksjon eller kongenitalt zikavirussyndrom					
Aktuelle prøver	Prøvemateriale	Volum	Transport-medium	Oppbevaring	Analyse
					serologi har noe begrenset verdi.
	Alle prøver som er egnet og indisert for dyrkning		Sterilt glass	Fryses så raskt som mulig (-70°C)	Virusdyrkning for PRNT** v/ FOHM
Nyfødt/spebarn	Serum/plasma, evt føtalt blod via kardialpunksjon ved senabort/dødfødsel	Minimum 50-100 µl (serologi)	Serumglass, EDTA-plasmarør	Kjøleskap (+4°C) før forsendelse, fryses ved ankomst (-20°C/ ev -70°C)	Serologi (kan gjentas), PCR
	Urin	Minimum 200 µl (PCR)	Sterilt glass		PCR
	Munnhule/svelg (dersom ikke fostervann tas primært)		Virustransportmedium eller i steril glass uten tilsetning		PCR (alternativt til fostervann)
	Spinalvæske (dersom urin- og serumprøve er negative)		Sterilt glass		Serologi (IgM)*** og PCR

* Sæd kan være aktuelt av partner der det er mistanke om seksuell smitte før eller under svangerskap

**PRNT (Plaque-Reduction-Neutralizing-Testing)

***Serologi utføres ved immunfluorescens (IF) i spinalvæske.

Utover standardmateriale som serum til antistoffpåvisning (serologi), serum/plasma og urin til PCR-undersøkelser, er metodene ikke gjennomgående validert.

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/perinatal-diagnostikk-av-zikavirus.pdf>

HIV

Anne-Marte Bakken Kran, Mikrobiologisk avdeling, OUS Ullevål

E-post: a.m.b.kran@medisin.uio.no

Bakgrunn

På verdensbasis er vertikal smitte fremdeles et betydelig problem, først og fremst i land uten god tilgang til effektiv antiretroviral behandling (ART). De fleste barn med HIV-infeksjon er smittet under siste del av svangerskapet, under fødselen eller ved amming. Den klart viktigste risikofaktor for smitte er viremi hos mor, og effektiv ART til den gravide er det viktigste forebyggende tiltaket. Dersom den gravide er ubehandlet, er risiko for perinatal smitte anslått til 15-30%, og helt opp i 45% smitterisiko dersom kvinnen ammer (1,2). Med den oppfølging som er anbefalt i norske og europeisk retningslinjer (3), er smitterisiko trolig < 1%. Denne oppfølgingen innebærer behandling av den gravide med ART, regelmessig oppfølging av infeksjonsmedisiner under svangerskapet, valg av forløsningsmetode avhengig av virusmengde, antiretroviral profylakse til barnet i 4-6 uker, og råd om å avstå fra amming (3, 4). Siden disse anbefalingene ble implementert, er det i Norge registrert totalt 4 tilfeller av perinatal smitte (i 2000, 2013, og to tilfeller i 2018).

Status for temaet i dag

Det er tre problemstillinger der mikrobiologiske analyser er aktuelle: Primærdiagnostikk som ledd i infeksjonsscreening av gravide, oppfølging av gravide med HIV-infeksjon og oppfølging av barn født av mødre med HIV-infeksjon. Videre oppfølging av barn med erkjent HIV-infeksjon omtales ikke her.

Primærdiagnostikk som ledd i infeksjonsscreening av gravide:

I henhold til nasjonale retningslinjer for svangerskapsomsorgen, bør alle gravide på første konsultasjon få tilbud om å bli undersøkt for HIV-infeksjon for å forebygge smitteoverføring fra mor til foster/barn. Ved vedvarende risiko for smitte, anbefales flere tester i løpet av svangerskapet. Undersøkelsen utføres i serumprøve etter samme retningslinjer som for HIV-diagnostikk forøvrig, med 4. generasjons serologisk test supplert med antistoff konfirmasjonstesting av gjentatt reaktive prøver. Det bemerkes at uspesifikke reaksjoner sees hyppigere hos gravide enn i andre pasientpopulasjoner, både fordi graviditet i seg selv innebærer en økt risiko for uspesifikk reaksjoner i primært testen (5), og fordi den positive prediktive verdien av testen reduseres når man screener en populasjon med lav prevalens.

Dersom HIV-infeksjon diagnostiseres hos den gravide, er det viktig behandling startes så raskt som mulig. Laboratoriet kan bidra til dette gjennom kommunikasjon med rekvirent. Dette er særdeles viktig dersom HIV-infeksjon diagnostiseres først i tredje trimester. Hos kvinner i fødsel med ukjent HIV status, bør HIV-test tas umiddelbart. HIV hurtigtest kan benyttes dersom serologi ikke er tilgjengelig.

Oppfølging av gravide med HIV-infeksjon:

I tillegg til vanlige svangerskapskontroller hos fastlege/jordmor, bør en gravid kvinne med HIV-infeksjon følges opp av infeksjonslege. Det skal gjøres HIV RNA kvantitering ved

første kontroll i svangerskapet, og deretter hvert trimester hos kvinner med fullt suppressert virus. Hos ubehandlede eller ved tegn til behandlingssvikt, gjøres resistensundersøkelse. Ved endring av ART i forbindelse med svangerskapet, kontrolleres HIV RNA hyppigere etter gjeldende retningslinjer (3). HIV RNA måles i tillegg i uke 34-36 og ved forløsningstidspunktet. Forløsningsmetode baserer seg i stor grad på nivå av HIV RNA ved uke 34-36. Vaginal forløsning anbefales ved HIV RNA < 50 kopier/ml ved uke 36 og helst ved minst to foregående målinger. Planlagt keisersnitt i uke 38 anbefales ved HIV RNA > 50 kopier/ml eller ukjent virusnivå ved uke 36. Noen klar gevinst av keisersnitt fremfor vaginal forløsning ved virusnivåer under 1000 kopier/mL er ikke sikkert dokumentert (4). Amming frarådes. Selv om risikoen for smitte ved amming svært liten dersom mor er fullt virussupprimert, er den ikke neglisjerbar.

Oppfølging av barn født av mødre med HIV-infeksjon:

Barnet følges opp poliklinisk ved 2-3 uker, 6-8 uker og 4-6 måneders alder med klinisk undersøkelse og blodprøver. Maternelle antistoffer passerer placenta og kan gjenfinnes hos barnet inntil 18 måneders alder. Antistoffundersøkelser er derfor uegnet til å oppdage vertikal smitte. Anbefalt analyse er undersøkelse av HIV-1 DNA provirus i fullblod som utføres ved referanselaboratoriet på Ullevål. Andre aktuelle analyser er HIV-1 RNA kvalitativ PCR og HIV-1 RNA kvantitering i plasmaprøve. Navlestrengblod skal ikke brukes.

Referanselaboratoriets metode for påvisning av HIV-1 DNA provirus, er en in house nested PCR med amplifikasjon av to ulike genområder. Spesifisiteten konfirmeres ved gelelektroforese, og man har mulighet til å sekvensere PCR-produktet. Dette gir god kontroll på spesifisiteten. Prøvevolumet er 300 ul EDTA fullblod, altså betydelig mindre volum enn for de kvantitative HIV RNA analysene.

HIV-1 RNA-kvantitering er tilgjengelig ved flere laboratorier for oppfølging av erkjent HIV-infeksjon, men de fleste av disse analysene er ikke godkjent fra produsent for primær-diagnostisk bruk. Dette kan være problematisk dersom man får resultater omkring nedre deteksjonsgrense. På grunn av mangel på spesifisitetskontroll i flere av disse kommersielle analysene, bør eventuelle svake positive resultater bekreftes med andre analyser.

Det pågår diskusjoner både blant pediatere og mikrobiologer i Norge om hvorvidt undersøkelse av HIV-1 DNA provirus i fullblod og kommersiell HIV RNA kvantitering i plasma bør likestilles i oppfølging av disse barna. Det er flere grunner til at provirusundersøkelse er en bedre egnet undersøkelse (6), blant annet fordi mindre prøvevolum er påkrevet (noe som er av betydning hos de minste barna), resultatet er upåvirket av ART, og det er mulighet for konfirmering av spesifisitet som forklart over. Av praktiske årsaker er det allikevel ofte enklere å utføre HIV RNA undersøkelser mange steder i landet. Sannsynligvis vil man i praksis oppdage en reell HIV-infeksjon dersom HIV RNA kvantitering utføres ved de tre anbefalte tidspunkt. Det er verdt å merke seg at HIV RNA påvirkes både av maternell ART og av zidovudinbehandlingen barnet får de første ukene, mens integrert HIV DNA provirus påvirkes i mindre grad og kan påvises også under behandling (7). Det anbefales derfor at minst en av de tre undersøkelsene bør være HIV DNA provirus, fortrinnsvis prøve nummer 2, i og med at denne tas under eller like etter ART-behandling som kan påvirke resultatet HIV RNA analysene.

For barn født av mødre med HIV-2 infeksjon, må barnet følges opp med egen PCR som påviser HIV-2. Analyse for undersøkelse av HIV-2 DNA provirus er tilgjengelig ved referanselaboratoriet.

Behov for oppfølging av barnet helt til maternelle antistoffer forsvinner ved 18 mnd alder diskuteres (7). Dette praktiseres i liten grad i Norge i dag, men man kan ha god støtte av å måle antistoffer for å følge titerfall fra 8 ukers alder til 6 mnd alder. Hos barn eldre enn 18 mnd, anbefales serologisk diagnostikk. Hos barn mellom 12-18 mnd kan serologi utføres før PCR. Dersom antistoffer ikke påvises, kan vertikal smitte utelukkes, og videre undersøkelser er ikke nødvendig.

Referanser:

1. Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV*. 2018 Aug;5(8):e457-e467.
 2. UNAIDS: On the fast-track to an AIDS-free generation. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/GlobalPlan2016_en.pdf, Accessed 30th Aug 2018
 3. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2018. <https://www.hivfag.no/hivpositive-kvinner1/graviditet#art-i-svangerskap-og-under-forlosning> , Accessed 30th august 2018.
 4. Generell veileder I pediatri. Generell veileder/ Infeksjoner, vaksiner og undersøkelse av adoptivbarn/ HIV og AIDS. <http://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&menuitemkeylev3=6019&key=144449> , Accessed 30th august 2018.
 5. Doran TI Parra E . False-positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant women. *Arch Fam Med* . 2000;9:924–929.
 6. Havens PL, Waters D. Management of the infant born to a mother with HIV infection. *Pediatr Clin North Am*. 2004 Aug;51(4):909-37, viii.
 7. Gillespie SL et al. Diagnostic testing for HIV infection in infants and children younger than 18 months. Up to Date. Nov 2017. Accessed august 2018.
-

Hepatitt-B virus

Anne-Marte Bakken Kran, Mikrobiologisk avdeling, OUS Ullevål

E-post: a.m.b.kran@medisin.uio.no

Bakgrunn

Alle gravide bør tilbys test for hepatitt B virus (HBV) ved første svangerskapskontroll (1). Intrauterin smitte ved akutt hepatitt B er sjelden, med smitte ved fødsel forekommer oftere (35-90% avhengig av virusnivået hos mor) (2). Barn som smittes perinatalt har høy risiko for å bli kronisk bærer. Vaksine og immunglobulin til barnet like etter fødsel reduserer risiko for vertikal smitte og for kronisk HBV-infeksjon. Det er ikke holdepunkter for økt smitterisiko ved amming (3).

Status for temaet i dag

Det er tre problemstillinger der mikrobiologiske analyser er aktuelle: Diagnostikk av gravide, oppfølging av gravide med akutt eller kronisk HBV-infeksjon og oppfølging av barn født av mødre med HBV-infeksjon. Anbefalinger for videre oppfølging av barnet omtales ikke her.

Diagnostikk av gravide

Siden 2018 er det anbefalt å tilby undersøkelse av HBsAg og anti-HBc tidlig i svangerskapet hos alle gravide (1). Kvinner med vedvarende smitterisiko gjennom svangerskapet, bør tilbys testing ved flere tidspunkt. Ved påvisbart HBsAg eller "core-alene", anbefales prøve til HBV DNA PCR, og oppfølging av barnet med vaksine og immunglobulin.

Oppfølging av gravide med akutt eller kronisk HBV-infeksjon

Gravide med påvisbart HBsAg bør følges opp, og HBV DNA kvantitering i plasma bør utføres innen uke 24-28. Ved høyt virusnivå anbefales antiviral behandling under svangerskapet med oppstart i begynnelsen av tredje trimester.

Oppfølging av barn født av mødre med HBV-infeksjon

Barn som er perinatalt eksponert for hepatitt B, skal ha immunglobulin umiddelbart etter fødsel og starte HBV-vaksinasjon. HBV-serologi av barnet skal tas etter fullført vaksinasjon. Dette gjøres 1-3 måneder etter siste dose og man undersøker for HBsAg, anti-HBc og anti-HBs fordi vaksine og immunglobulin ikke kan forebygge alle tilfeller av hepatitt B-infeksjon. Kroniske bærere (HBsAg-positive barn) bør følges opp videre av barnelege. Tidligere har anti-HBs > 100 IU/l ved 18 måneders alder vært ansett som uttrykk for vellykket vaksinerings (4). Nyere data viser at anti-HBs > 10 IU/l målt ved 12 mnd alder er tilstrekkelig (5), og i USA er retningslinjene endret i henhold til dette (6). For barn født av mødre med HBV-infeksjon anbefales derfor anti-HBs analyse ved 13-15 mnd, og nivå >10 IU/ml tyder på vellykket vaksinasjon.

Referanser

1. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen: Forebygging av smittsomme sykdommer og screening for infeksjoner hos gravide. Helsedirektoratet.no , oppdatert 05.07. 2018.
 2. Stray_Pedersen B et al. www.legeforeningen.no Norsk gynekologisk forening / Veiledere / Veileder i fødselshjelp (2014). Veileder i fødselshjelp (2014) / Virale infeksjoner hos gravide / Virus hepatitt B.
 3. Generell veileder i pediatri. Generell veileder/ Infeksjoner, vaksiner og undersøkelse av adoptivbarn/ Virale hepatitter (A, B og C). <http://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&menuitemkeylev3=6031&key=144454>, Accessed 30th august 2018.
 4. Wathne KO, Rojahn A. Hepatitt B hos barn – diagnostikk, oppfølging og behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2002;122: 1981-4
 5. Ko SC, Schillie SF, Walker T, et al. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. Vaccine 2014;32:2127-33.
 6. Centers for disease Control and Prevention (CDC), Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Update: Shortened Interval for Postvaccination Serologic Testing of Infants Born to Hepatitis B-Infected Mothers. October 9, 2015 / 64(39);1118-20
-

Hepatitt-C virus

Anne-Marte Bakken Kran, Mikrobiologisk avdeling, OUS Ullevål

E-post: a.m.b.kran@medisin.uio.no

Bakgrunn

Hepatitt C overføres fra mor til barn under svangerskap eller ved fødsel hos opptil ca 5%, og de fleste smittes i siste mnd av svangerskapet eller ved fødsel (1). Det er ikke anbefalt rutinemessig testing for hepatitt C virus (HCV) av alle gravide, men HCV omtales som en smittsom sykdom som lege og/eller jordmor bør være oppmerksom på, og testing av risikogrupper er anbefalt (1,2). Det finnes i dag meget effektiv behandling av HCV-infeksjon, men disse medikamentene er kontraindisert i svangerskapet og er heller ikke godkjent til bruk hos små barn.

Status for temaet i dag

Det er tre problemstillinger der mikrobiologiske analyser er aktuelle: Diagnostikk av gravide, oppfølging av gravide med akutt eller kronisk HCV-infeksjon og oppfølging av barn født av mødre med HCV-infeksjon.

Diagnostikk av gravide

Det anbefales at gravide som tilhører risikogrupper for HCV-smitte testes i svangerskapet med antistofftest etter samme retningslinjer som ikke-gravide (2,3). Ved påviste antistoffer bør HCV RNA PCR utføres ved to ulike tidspunkt i graviditeten. Ved to negative PCR, er det ikke holdepunkt for at barnet kan smittes. Kvinner med vedvarende smitterisiko gjennom svangerskapet, bør tilbys testing ved flere tidspunkt.

Oppfølging av gravide med akutt eller kronisk HCV-infeksjon

Gravide med akutt eller kronisk HCV-infeksjon bør følges opp av spesialist, og plasma HCV RNA følges gjennom svangerskapet. Virusnivåene stiger ofte mot slutten av svangerskapet, og siste prøve bør tas nær opptil fødsel (4). Det er ikke holdepunkt for at forløsningsmetode har betydning for smitterisiko, og heller ikke dokumentert at barnet kan smittes gjennom amming (5).

Oppfølging av barn født av mødre med påvist anti-HCV

Ved to negative HCV RNA PCR hos mor før eller under svangerskapet, er ingen videre oppfølging av barnet nødvendig (4). Barn av mødre med påvist HCV RNA i svangerskapet eller seropositive mødre der HCV RNA ikke er undersøkt, skal følges opp. Norske pediatere anbefaler enten plasma HCV RNA PCR ved 3 mnd og 6 mnd alder, eller måling av anti-HCV når maternelle antistoffer er forsvunnet ved 18 mnd alder (4). Andre anbefaler at antistoffundersøkelse ved 18 mnd alder gir sikrest diagnose, og at det evt kan suppleres med undersøkelse av plasma HCV RNA PCR ved ett tidspunkt mellom 3-6 mnd alder (5,6). Gjentatte PCR før 18 mnd alder ser ikke ut til å ha tilleggsverdi (6). Forslag til norske anbefalinger, er at det utføres HCV RNA PCR en gang ved 3-6 mnd alder, supplert med antistoffundersøkelse ved 18 mnd alder.

Referanser

1. Arnesen T og Nøkleby H. Hepatitt C og graviditet. En litteraturgjennomgang, Folkehelseinstituttet. Notat 2018. Tilgjengelig på www.fhi.no
 2. Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen: Forebygging av smittsomme sykdommer og screening for infeksjoner hos gravide. Helsedirektoratet.no, oppdatert 05.07. 2018.
 3. Faglig veileder for oppfølging og behandling av hepatitt C hos voksne (Versjon 7 - mars 2017). www.legeforeningen.no
 4. Generell veileder i pediatri. Generell veileder/ Infeksjoner, vaksiner og undersøkelse av adoptivbarn/ Virale hepatitter (A, B og C). <http://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&menuitemkeylev3=6031&key=144454>, Accessed 30th august 2018.
 5. Goldberg E, O'Donovan DJ. Vertical transmission of hepatitis C virus. Up to date June 2018. <https://www.uptodate.com/contents/vertical-transmission-of-hepatitis-c-virus>. Accessed August 31th 2018.
 6. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. www.hcvguidelines.org (Accessed on August 31, 2018).
-

Treponema pallidum

Andreas Lind og Anne-Marte Bakken Kran, Mikrobiologisk avdeling, OUS Ullevål

E-post: uxlindr@ous-hf.no og a.m.b.kran@medisin.uio.no

Bakgrunn

De siste årene har man hatt en øking av meldte syfilistilfeller. I 2017 fikk MSIS meldt 223 tilfeller av syfilis mot 188 tilfeller i 2016 og 172 i 2015(1). Syfilis er oftere asymptomatisk hos kvinner enn hos menn og dette er særlig viktig å være oppmerksom på hos gravide(2). Overføring av syfilis til fosteret kan skje under hele graviditeten, men sjelden før 2. trimester. Risiko for overføring avhenger av sykdomsstadium, med høyest risiko (70 - 100 %) der mor er i primær- eller sekundærstadiet og lavere (ca. 10%) ved sen latens og tertiær-syfilis(3). Eventuelle fosterskader er meget varierende fra asymptomatisk ved fødsel i 60 - 70 % av tilfellene, til multiorgan-affeksjon i form av blant annet hudutslett, hemolytisk anemi, leversvikt, nyresvikt, mental retardasjon, døvhet, blindhet og død-fødsel(1). Adekvat behandling av syfilis før 16. svangerskapsuke hindrer i praksis all smitte til fosteret, men også behandling senere i graviditeten vil gi en betydelig reduksjon av risiko. Kongenitt syfilis er svært sjeldent, det siste meldte tilfelle av medfødt syfilis til Folkehelseinstituttet var i 1998.

Syfilistesting av gravide var lovpålagt i Norge fram til 1995, men er ikke lengre en del av det generelle screeningprogrammet. Retningslinjene anbefaler likevel sterkt at alle gravide bør tilbys syfilistesting tidlig i svangerskapet og i dag undersøkes i praksis de fleste screeningprøver fra gravide for syfilis selv om det ikke er lovpålagt. Høy oppslutning om screening vil trolig redusere faren for mørketall, da mange gravide med syfilis ikke selv er klar over at de er smittet og dermed heller ikke får utført en syfilistest. I Danmark har man hatt generell syfilis-screening av gravide siden 2010. Av ca. 64 000 screeninger i 2017, oppdaget man 10 kvinner med syfilis hvorav 8 var født i Danmark(4). Vi har i de siste årene også i Norge hatt flere slike tilfeller hos gravide der mistanken om smitte på forhånd var liten. I 2016 ble 14 kvinner diagnostisert med syfilis, syv av disse ble oppdaget ved svangerskapskontroll(1).

Status for temaet i dag

Det er tre problemstillinger der mikrobiologiske analyser er aktuelle; Primærdiagnostikk som ledd i infeksjonsscreening av gravide, oppfølging av gravide med syfilisinfeksjon og oppfølging av barn født av mødre med syfilis. Behandling og videre oppfølging av barn med diagnostisert syfilis omtales ikke her.

Diagnostikk av gravide

Gravide bør undersøkes for syfilis i første trimester. Hos kvinner med reell smitterisiko gjennom svangerskapet, bør testen gjentas. Anbefalt screeningstest er EIA/CMIA eller tilsvarende for påvisning av antistoffer mot *Treponema pallidum* (IgG eller total-antistoff). Reaktive prøver undersøkes videre med spesifitetstest (TPHA/TPPA) og non-treponema-test som markør for sykdomsaktivitet (reagintest, RPR/VDRL) og helst også IgM etter samme testalgoritme som hos ikke-gravide.

Oppfølging av gravide med syfilis

Ved positiv serologi med tegn til sykdomsaktivitet skal den gravide tilbys syfilisbehandling så tidlig som mulig og bør raskt henvises til spesialist. Ved positiv serologi der det ikke er serologisk holdepunkt for sykdomsaktivitet, må smittetidspunkt og eventuell tidligere behandling avklares. Dersom kvinnen ikke tidligere er adekvat behandlet, bør behandling vurderes. Kontrollprøver etter behandling anbefales som for ikke-gravide.

Oppfølging av barn født av mødre med syfilis

Oppfølging av barnet er kun aktuelt der mor har ubehandlet syfilis eller er behandlet for syfilis i det aktuelle svangerskapet. Man anbefaler at det tas serumprøve av barnet like etter fødsel for undersøkelse av spesifikt IgM og reagintest (RPR). Det bør også tas reagintest hos mor for sammenlikning, i og med at maternelle antistoffer kan påvises hos barnet. I henhold til europeiske retningslinjer (IUSTI3), er kongenitt syfilis sannsynlig ved påvist IgM hos barnet like etter fødsel, eller ved en 4-folds økning av RPR/non-treponematest hos barnet sammenliknet med mor. Barnelege vurderer eventuell behandling av det nyfødte barnet basert på klinikk og serologiske svar. Ved lavere eller negativ RPR, bør prøvene gjentas etter 3 måneder, og eventuelt også etter 6 og 9 måneder ved vedvarende høyt titer. PCR er sjelden aktuelt, men det kan i enkelte tilfeller være relevant (prøve fra placenta, autopsimateriale, blod eller i materiale fra suspekterte lesjoner).

Referanser

1. Folkehelseinstituttet, www.fhi.no
 2. Sundhetsstyrelsen: Anbefalinger for svangreomsorgen.
 3. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Oct;30(10):e78-e79.
 4. Statens Serum institut: Screening af gravide er en succes. [https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2018 Uge 36](https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2018%20Uge%2036)
-

Toxoplasma gondii

Pål A. Jenum, Avdeling for laboratoriemedisin, Medisinsk mikrobiologi, Vestre Viken

E-post: pajenum@online.no

Bagrunn

Toxoplasmainfeksjon er en zoonose forårsaket av den encellede parasitten *Toxoplasma gondii* (gresk: toxon=bue, plasma=formet). Reservoar for parasitten er katter (hovedvert) hvor protozoen har sitt kjønnede stadium. Infiserte katter skiller ut parasittegg (oocyster) som taes opp av mellom-verter som kan være mennesker, de fleste pattedyr og fugler. Hos mellomverten utvikles pseudocyster i ulike vev, særlig muskel- og nervevev. Dette betyr at gjennomgått primærinfeksjon gir en permanent latent infeksjon. Parasitten kan også overføres fra mellomvert til mellomvert. Ved konsum av rått eller ufullstendig varmebehandlet kjøtt med cyster overføres parasitten til nye verter. Risikofaktorer for smitte med toksoplasmose i Norge er:

- konsum av rått eller ufullstendig varmebehandlet kjøtt og kjøttprodukter, særlig fra sau og gris
- konsum av uvaskete grønnsaker eller frukt
- direkte kontakt med avføring fra katter.

Inkubasjonstiden er relativt kort 1-2 uker og antistoffresponser kommer etter 2-3 uker. Gravide som gjennomgår primærinfeksjon i svangerskapet kan overføre smitten vertikalt til fosteret. Sannsynligheten for smitteoverføring ved primærinfeksjon er under 5% i første trimester, 15-30% i annet trimester og 50-80% i 3. trimester. Risikoen for skade hos smittet foster er størst i første trimester og minst i 3. trimester hvor smitten oftest forløper asymptomatisk. Smitteoverføring kan medføre abort eller gi skader som hydrocefalus, mental retardasjon, nedsatt syn eller blindhet. Medfødt smittede barn kan være asymptomatiske ved fødsel men utvikle symptomer senere i livet.

Primærinfeksjon hos den gravide forløper vanligvis asymptomatisk eller med få symptomer. Feber og influensaliknende sykdom som hodepine, muskelsmerter og lymfadenopati kan forekomme hos ca. 25% av de smittede. Inkubasjonstiden er 5 - 21 dager. Om lag 10% av de gravide, men med noen etniske og geografiske forskjeller, har gjennomgått primærinfeksjon før svangerskapet. For disse anses fosteret beskyttet mot smitte ved eventuell ny smitte i svangerskapet.

Diagnostikk

Tre hovedspørsmål knyttes til diagnostikk av de gravide:

1. Hvem skal testes?
2. Når skal det testes?
3. Hvordan skal det testes?

Tre spørsmål knyttes til diagnostikk av barnet:

1. Hvilke barn skal testes?
 2. Hvordan skal barn testes?
 3. Hvilke resultater bekrefter medfødt toxoplasmainfeksjon?
-

For den gravide baseres diagnostikken på serologiske analyser.

For foster/nyfødt baseres diagnostikken på en kombinasjon av genmolekylære analyser og serologi.

Hvem skal testes?

Norge er det ikke anbefalt rutinemessig serologisk screening av gravide med tanke på toxoplasmainfeksjon. Testing utføres derfor prinsipielt på indikasjon:

- Klinisk sykdom (influensalignende, lymfadenopati)
- Økt risiko/mulig eksponering:
 - Kattekontakt, utenlandsreise, inntak rått kjøtt, ikke etnisk norsk
- **Ønske fra den gravide selv? (til diskusjon)**

Når skal det testes?

Ved klinisk sykdom: Umiddelbart. Kontrollprøve kan bli aktuelt.

Ved spesifikk eksponering: Umiddelbart, pluss eventuelt minst 3 uker etter siste eksponering

for å fange opp infeksjon tidligst mulig. Hvis negativ etter 3 uker: Ny prøve 1-2 uker senere.

Ved kontinuerlig risiko eller etter ønske fra den gravide: Så tidlig som mulig i svangerskapet, pluss svangerskapsuke 22 og uke 38 ved negativ primærprøve

Ved fødsel av barn med symptomer på mulig kongenitt infeksjon.

Hvordan skal det testes? (med tolkning)

Toxoplasma IgG og IgM.

Ved IgG – og IgM – : Ved klinisk sykdom eller spesifikk eksponering: Kontrollprøve.

Ved kontinuerlig risiko eller etter ønske fra den gravide:
Helserådgivning og oppfølgingsprøver gjennom svangerskapet.

Ved IgG + og IgM – : Tidligere infisert for minst et halvt år siden. Ikke ny prøve.

Ved IgG – og IgM + : Sannsynlig uspesifikk reaksjon, men mulig infeksjon i tidligste fase. Rask kontrollprøve før endelig konklusjon. Flere kontrollprøver kan være aktuelt.

Ved IgG + og IgM + : Mulig aktuell toxoplasmainfeksjon. Videreundersøkelse med IgG-aviditetsanalyse.

Ved høy aviditet: Infeksjonstidspunkt >6 måneder tidligere

Kan aviditeten bli høy før 6 måneder er gått?

Ved lav aviditet (>15 svangerskapsuke): Aktuell toxoplasmainfeksjon i svangerskapet kan ikke utelukkes.

Ved lav aviditet (≤ 15 svangerskapsuke): Mulig aktuell toxoplasmainfeksjon i svangerskapet, men avvent svar av kontrollprøve etter minst 3 uker. Dersom uendrede funn: Sannsynlig smitte før svangerskapet.

Både IgM + og lav aviditet kan bestå lenge etter primærsmitte.

IgG serokonversjon eller økende antistoffmengde i serumpar bekrefter aktuell infeksjon.

Hva er signifikant økning i antistoff?

Hvilke barn skal testes?

Nyfødte med kliniske tegn på mulig kongenitt infeksjon.

Når den gravide har fått diagnostisert sikker (IgG serokonversjon eller økende antistoffmengde) eller aktuell toxoplasmainfeksjon i svangerskapet kan ikke utelukkes.

Skal vurderingen av behov for testing overlates til fostermedisinere?

Hvordan skal barn testes?

I graviditeten:

Fostervannsanalyse (PCR) anbefales så snart som mulig, men tidligst etter svangerskapsuke 15.

Nyfødte:

Fostervannsanalyse (PCR) ved fødsel om mulig.

Navlestrengsblod ved fødsel: PCR og Toxoplasma-IgG, -IgM og -IgA.

Ved funn positiv PCR, IgM eller IgA: Gjenta i postnatalt tatt prøve.

Hvilke laboratorier bør kunne utføre toxoplasma-IgA-analyse?

Navlestrengsblod ikke tilgjengelig:

Blodprøve: PCR og Toxoplasma-IgG, -IgM og -IgA.

HUSK: Et EDTA-rør til PCR pluss et serum eller gel til antistoffanalysene.

Ved ½-års alder:

Serumprøve til Toxoplasma-IgG og -IgM.

Hvis fremdeles positiv IgG, gjenta analysene ved ca 9 måneders alder.

Hvilke resultater bekrefter medfødt toxoplasmainfeksjon?

Påvisning av Toxoplasma gondii i fostervann eller blod ved PCR.

PCR kan ikke anses 100% sensitiv. Negativt svar utelukker ikke kongenitt smitte.

Påvisning av Toxoplasma -IgM eller -IgA i postnatalt tatt serumprøve.

Navlesterengsblod kan kontamineres av maternelt blod og gi falskt positivt resultat.

Påvisning av IgA i barnets blod er mer sensitivt og spesifikt enn påvisning av IgM.

Påvisning av persisterende/manglende mengdereduksjon i Toxoplasma – IgG i serumprøve ved 6-9 måneders alder.

Referanser

1. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Prevalence of Toxoplasma gondii specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 87-92.
 2. Findal G, Barlinn B, Sandven I, Stray-Pedersen B, Nordbø SA, Samdal HH, Vainio K, Dudman SG, Jenum PA. Toxoplasma prevalence among pregnant women in Norway: a cross-sectional study. *APMIS* 2015; 4: 321-5.
 3. Jenum PA, Stray-Pedersen B. Development of specific immunoglobulins G, M and A following primary Toxoplasma gondii infection in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2907-13.
 4. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of Toxoplasma gondii infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2900-6.
 5. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen A-G. Improved diagnosis of primary Toxoplasma gondii infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1972-7.
 6. Findal G, Stray-Pedersen B, Holter EK, Berge T, Jenum PA. Persistent low toxoplasma IgG avidity is common in pregnancy: experience from antenatal testing in Norway. *PLoS One*. 2015 Dec 29;10(12):e0145519. doi: 10.1371/journal.pone.0145519. eCollection 2015.
 7. Findal G, Helbig A, Haugen G, Jenum PA, Stray-Pedersen B. Management of suspected primary Toxoplasma gondii infection in pregnant women in Norway: twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Apr 26;17(1):127. doi: 10.1186/s12884-017-1300-1. PMID: 28267783
 8. Foulon W, Pinon J-M, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, Villena I, Jenum PA, Hayde M, Naessens A. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 843-7.
 9. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, Lebech M, Stray-Pedersen B, Hayde M, Pinon JM, Petersen E, Foulon W. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999; 135: 714-9.
 10. Jenum PA, Holberg-Petersen M, Melby KK, Stray-Pedersen B. Diagnosis of congenital Toxoplasma gondii infection by polymerase chain reaction (PCR) on amniotic fluid samples. The Norwegian experience. *Acta Path Microbiol Immunol Scand* 1998; 106: 680-6.
 11. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby K, Eskild A, Eng J. Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: Results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 405-12.
-

Rubellavirus

Susanne Gjeruldsen Dudman, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
E-post: Susanne.Dudman@ous-hf.no

Epidemiologi

Rubella eller røde hunder forårsakes av rubellavirus (RV) i familien togaviridae og er meldepliktig sykdom 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 vedvarende opphør av virussirkulasjon har vært vist.

Rubellavaksine ble siden 1978 tilbudt jenter i ungdomsskolen og fra 1983 innført i det norske barnevaksinasjonsprogrammet i form av MMR vaksinen ved 15. måneder og 12 års alder, en levende svekket kombinasjonsvaksine med meslinger og kusma (3). Før introduksjon av vaksinasjon var rubella en barnesykdom som opptrådte i epidemier med 4-5 års mellomrom, siste store utbrudd i Norge var i 1978-9. Fra 2012 erklærte WHO at rubella var eliminert i Norge og de siste tiårene har det kun vært rapportert enkelte importtilfeller (3). Det siste tilfellet av medfødt rubellasyndrom etter smitte i Norge var i 1990. Siste tilfelle av mor-til-barn smitte var i 2002 hos en innvandrersom var smittet i Somalia og fødte barnet i Norge (4). Imidlertid kan sykdommen importeres hit fra land der rubella fortsatt forekommer endemisk i Asia og Afrika, samt fra utbrudsland i Europa f.eks. Polen.

Smittemåte og klinikk

RV overføres ved nærdråpesmitte og smitteførende periode er en uke før og minst fire dager etter opptreden 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 lymfeknuter på hals, 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.

Rubella i svangerskapet

Infeksjon tidlig i svangerskapet kan forårsake intrauterin død og spontanabort. Fosterskader (medfødt rubellasyndrom) kan opptre spesielt ved infeksjon i første trimester i form av misdannelser i øye, øre, hjerte og psykomotorisk retardasjon (5). Risiko for fosterskade anslås til omtrent 90 % dersom den gravide blir smittet i første trimester, men synker betydelig i tredje svangerskapsmåned og er nede i ca. 10 % i fjerde måned. Etter 20. svangerskapsuke er fosterskade svært sjelden. Hvis den gravide får rubella i de første åtte uker av svangerskapet vil opptil 20% abortere (5).

Kongenital rubella infeksjon

RV spres med blodet og fører til infeksjon av placenta og deretter persisterer ofte infeksjonen resten av svangerskapet. Smitte kan skje via skader i endotel i chorions blodkar og det induseres en generalisert persisterende infeksjon hos fosteret som ikke er i

stand til å svare med adekvat immunrespons. Ved intrauterin fosterdød kan RV påvises i de fleste organer ved autopsi.

Kliniske manifestasjoner ved medfødt rubella syndrom innbefatter affeksjon av øyne (glaukom, katarakt, retinopati), nevralt hørselstap, hjertefeil, sentralnervesystemet (mikrokefali, meningoencefalitt, forsinket utvikling), lever (ikterus første levedøgn), milt og andre organer (5). Viruset kan persistere i mange år hos barna og kan påvises f.eks. i øyelinse, spinalvæske, hjernevev, thyroideavev. Ved asymptomatisk medfødt infeksjon kan RV RNA påvises opptil tre måneders alder (6).

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 nukleinsyre påvisning bør tas i løpet av første sykdomsuke, men RV kan påvises ved PCR i opptil 14 dagers tid i hals eller urin men i lavere mengde etter dag 7.

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

Vær oppmerksom på at positiv prediktiv verdi av IgM påvist i en eliminasjonssetting er svært 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.

Undersøkelse av rubella infeksjon i svangerskapet og medfødt rubella

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). Intervall på seks uker mellom serokonversjon hos mor og amnioncentese er anbefalt. Sensitiviteten er også avhengig av om fostervannsprøven er transportert på tørris og lagret på -70°C.

Ved mistanke om rubella, f.eks. ved unormal fosterutvikling eller ultralydfunn, kan også føtalt blod undersøkes for IgM-antistoffer som har sensitivitet $\geq 98\%$ og spesifisitet 100%. Ved abort eller dødfødsel kan også andre prøvemateriale nevnt ovenfor være aktuelle for PCR undersøkelse og i tillegg kan placentabiopsi undersøkes.

Hos barn med mistanke om medfødt rubellainfeksjon skal prøve til påvisning av RV 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 - måneders alder (6). Den passive maternelle beskyttelsen av IgG antistoffer forsvinner hos majoriteten før seks måneders alder i land med høy vaksinasjonsdekning (8).

Hos barn med symptomer på medfødt rubella syndrom kan IgM persistere opptil ett års alder, men hos 50% av tilfellene forsvinner IgM innen seks måneders alder (6). Derfor kan ikke negativ IgM ved seks måneders alder eller senere utelukke rubella. IgG titer stigning kan også brukes til å støtte diagnosen. Spesifikk rubella IgM kan vanligvis påvises hos nyfødte med asymptomatisk rubellainfeksjon de første tre måneder etter fødsel, men sjelden senere enn dette.

Immunstatustesting i svangerskap

Det er i henhold til den nye veilederen for omsorg i svangerskapet ikke lenger nødvendig å screene alle gravide for rubella immunitet. 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 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 rubella-antistoff. 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. Kvinner som er født og oppvokst i tropiske og subtropiske land mangler immunitet mot rubella langt oftere enn europeiske kvinner (10,11).

Ved positivt prøveresultat som indikerer aktuell rubellainfeksjon skal den gravide henvises som øyeblikkelig hjelp til nærmeste fostermedisinske senter.

Konklusjon og anbefalinger til diskusjon:

Det bør sjekkes om kvinner er vaksinert mot rubella helst før første svangerskap (Sysvak, Mine vaksiner) og dersom de er uvaksinert gis vaksine forutsatt at graviditet er utelukket. Testing er spesielt aktuell for kvinner oppvokst utenfor Europa som kan mangle immunitet i over 10% av tilfellene.

Rutinemessig testing av gravide kvinner skal ikke lenger utføres.

Medfødt rubella bør vurderes hos alle barn av gravide med dokumentert eller mistenkt rubellainfeksjon i svangerskap, samt ved føtal vekstretardasjon og ved klinisk suspekt medfødt rubella. I slike situasjoner benyttes både serologiske og genteknologiske tester og det er viktig å teste prøver fra både mor og barn.

Gravide bør unngå kontakt med syke som kan ha rubella infeksjon, også på grunn av at det kan dreie seg om parvovirus B19. Hvis det har forekommet eksposisjon i nærmiljøet bør uvaksinerte gravide testes.

Referanser

1. 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.
2. 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>
 3. 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
 4. Folkehelseinstituttet. Rubella (røde hunder) – veileder for helsepersonell. <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/rubella-rode-hunder---veileder-for/>
 5. 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
 6. 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/
 7. 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.
 8. 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.
 9. Barlinn 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-rode-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.
-

Patologens undersøkelser ved spontanabort og perinatal død

Christina Vogt, Avdeling for patologi, St.Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim

E-post: christina.vogt@ntnu.no

Bakgrunn

Ved Avdeling for patologi, St. Olavs hospital utgjør aborter og dødfødte ca. halvparten av alle foster- og perinatalobduksjoner. Av disse finner vi en infeksjon i ca. 30%, men kun i knapt en fjerdedel av tilfellene finner vi et agens. Infeksjoner er hyppigst ved spontanaborter i andre trimester.

I et forskningsprosjekt undersøkte vi 30 uforklarte føtale dødsfall med tanke på forekomst av virale infeksjoner ved hjelp av immunhistokjemi og PCR. Immunhistokjemi ble utført på lungevev og placenta for å undersøke hvorvidt det kunne foreligge en CMV eller parvovirus infeksjon. I de tilfellene der det tidligere ikke forelå serologi fra mor ble det utført PCR på placentavev med tanke på HSV 1 og 2, enterovirus og parechovirus.

Alle disse analysene var negative.

Generelle betraktninger

Ved obduksjon av fostre og dødfødte kan i prinsippet de samme prøvene tas som for undersøkelse av levende fødte barn, men her må man spesielt vurdere prøvetaking i forhold til graden av maserasjon/autolyse, hvor lenge fosteret har vært dødt og mors sykehistorie. Det er viktig å huske at f.eks. virus vil kunne påvises ved PCR selv om vevet er dårlig bevart.

Prøvetakingsrepertoar og anbefalinger varierer noe fra sted til sted og det anbefales derfor å kontakte det lokale laboratoriet i aktuelle tilfeller.

Det finns en rekke ulike protokoller ved obduksjon av fostre og barn og prosedyrene varierer med hensyn til hva som anses som nødvendig eller ønskelig. Generelt blir mikrobiologisk undersøkelse ansett som et nyttig bidrag til undersøkelsen, spesielt gjelder dette levendefødte barn. Tid fra død til obduksjon kan ha betydning for tolkning av eventuelle funn, men uansett anbefales det å gjøre bakteriologisk dyrkning, likeledes virologisk undersøkelse av nasofarynksaspirat og lungevev fordi det kan være vanskelig å påvise histologiske forandringer.

Aktuelle prøver

Direkte agenspåvirkning med PCR i blodprøve eller vevsprøve (lever, milt, lunge, hjerte) er å foretrekke fremfor antistoffundersøkelse. Dyrkning av virus utføres ved noen få laboratorier. Blod kan undersøkes med tanke på IgM-antistoffer mot Toxoplasma, Listeria monocytogenes, cytomegalovirus og Parvovirus-B19, men Listeria dyrkning er bedre enn serologi. Antistoffundersøkelse kan være teknisk vanskelig i postmortalt blod på grunn av autolyse og må vurderes i hvert enkelt tilfelle. Eventuell prøvetaking bør derfor vurderes i hvert enkelt tilfelle, avhengig av hvor lenge fosteret/barnet har vært dødt.

Bakteriologisk undersøkelse

- Hjerterblod og spinalvæske: Kan sendes i sterilt rør
- Lunge/milt/lever/nyre/hjerte: Små vevsbiter legges i tørt, sterilt rør
- Puss eller sekret i luftveiene: Penselprøve sendes på sterilt saltvann eller egnet medium
- Avføring: Sendes på prøveglass uten tilsetning

Virologisk undersøkelse

- Aspirat fra nasofarynx: Materiale fra nasofarynx aspireres og overføres til rør med virustransportmedium. I nødsfall kan man også bruke sterilt saltvann. Ved levendefødte barn er prøve ofte tatt på barneavdelingen
- Penselprøve fra hals: Sendes i virustransportmedium eller sterilt saltvann. Agens kan påvises ved PCR, eventuelt dyrkning (ved noen få laboratorier). Som regel undersøker man for enterovirus, influensavirus, parainfluenzavirus, adenovirus, RS-virus og coronavirus
- Avføring: Prøveglass uten tilsetning. Agens kan påvises ved PCR eller dyrkning. Som regel undersøker man for enterovirus
- Blod: Sendes i sterilt rør for direkte agenspåvisning ved PCR
- Spinalvæske: Sendes i sterilt rør. Agens kan påvises ved PCR eller dyrkning. Som regel undersøker man for enterovirus og parechovirus
- Urin: Prøveglass uten tilsetning for direkte agenspåvisning ved PCR eller dyrkning (cytomegalovirus)
- Vesikkelvæske/sekreter: Penselprøve sendes i virustransportmedium eller sterilt saltvann. Herpes simplex virus og varicella zoster virus kan påvises ved PCR, dyrkning eller antigenpåvisning.
- Lunge, hjerte, lever, milt: Små vevsbiter legges i tørt, sterilt rør. Det er viktig å ta prøvene sterilt. Enterovirus ved PCR er aktuelt for hjertevev, for lungevev undersøkes som regel forskjellige luftveisvirus ved PCR eller immunhistokjemi, for lever er PCR aktuelt for hepatittvirus (B og C) og cytomegalovirus, og på miltvev parvovirus og herpesvirus

Pakker

Enterovirus, parvovirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, og eventuelt parechovirus og toxoplasma er aktuelle å undersøkes på vev. Hepatittvirus kun ved sykdom hos mor og varicella ved suspekt klinikk.

Tolkning av prøveresultater

Må vurderes i hvert enkelt tilfelle sammenholdt med klinikk og histologiske funn.

Litteratur

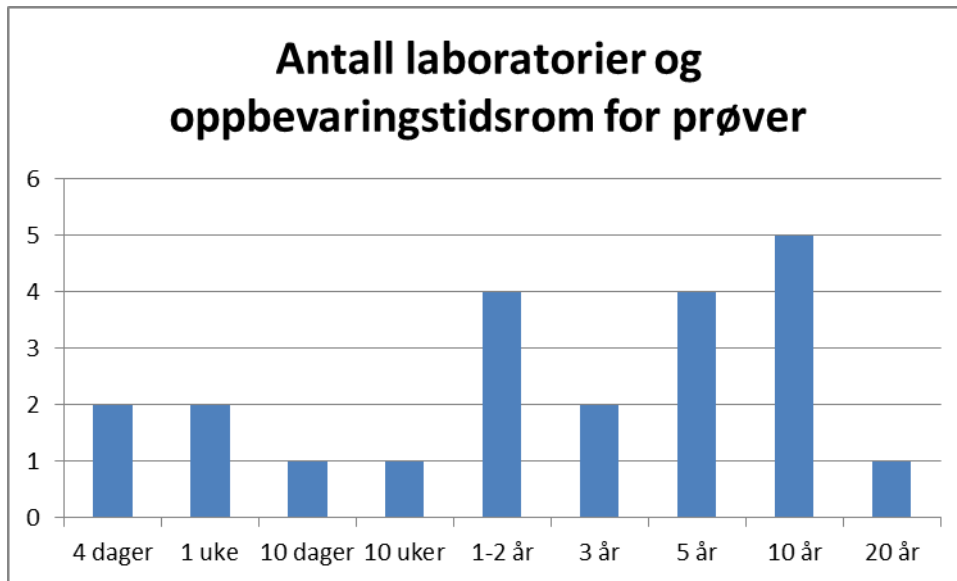
1. Opsjøn B, Vogt C. Explaining fetal death – what is the contribution of fetal autopsy and placental examination? *Pediatr Dev Pathol* 2016;19:24-30.
 2. Opsjøn BE, Nordbø SA, Vogt C. Unrecognized viral infections and chromosome abnormalities as a cause of fetal death - examination with fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry and polymerase chain reaction. *APMIS*. 2017;125(9):826-832.
 3. Vege, Å. Mikrobiologisk undersøkelse, kapittel 11. I: Bjugn, R, leder. Veileder ved obduksjon av fostre og barn. Skriftserie for leger, Den norske legeforening 2004.
 4. Frøen JF, Vege Å, Ormerod E, Stray-Pedersen B. Påvisning av dødsårsak ved intrauterin død – hvilke undersøkelser bør gjøres? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:326–30
 5. Berry J, Allibone E, McKeever P, Moore I, Wright C, Fleming P. The pathology study: The contribution of ancillary pathology tests to the investigation of unexpected infant death. I: Fleming P, Blair P, Bacon C, Berry J, red. *Sudden unexpected deaths in infancy, the CESDI studies*. London: HMSO, 2000.
-

Oppbevaring av prøvemateriale

Regine Barlinn, Avdeling for mikrobiologi, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

E-post: regbar@ous-hf.no

I en spørreundersøkelse høsten 2018 til alle landets mikrobiologiske laboratorier i forbindelse med strategimøtet kom det frem at det er stor variasjon i hvor lenge de ulike laboratoriene oppbevarer prøver fra gravide. Tidsrommet varierte mellom 4 dager og 20 år, der rundt halvparten oppbevarte prøver i 5 år.



Mikrobiologisk prøvetagning og diagnostikk ved intrauterine-og perinatale infeksjoner

Marit Helen Ebbesen, Mikrobiologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

E-post: marit.helen.ebbesen@helse-bergen.no

Tabell 1: Aktuelle agens ved ulike symptomer/funn

Symptomer/funn Foster/nyfødt	Mest aktuelle agens i Norge	Supplerende agens
Encephalitt/meningitt	Cytomegalovirus Herpes simplex-virus Enterovirus Humant parechovirus	Humant herpesvirus 6 Lymphocytic choriomeningitt virus Rubellavirus Treponema pallidum Varicella-zoster-virus
Hepatosplenomegali	Cytomegalovirus Herpes simplex-virus Enterovirus Toxoplasma gondii	Rubellavirus Treponema pallidum Varicella-zoster-virus På spesiell indikasjon: Malaria
Hjerneskader og nevrologiske skader (inkl mikrocefali og hydrocephalus)	Cytomegalovirus Herpes simplex-virus Toxoplasma gondii Enterovirus	Lymphocytic choriomeningitt virus Rubellavirus Treponema pallidum Varicella-zoster-virus På spesiell indikasjon: Zikavirus
Hjertefeil/ hjerte affeksjon	Enterovirus Parvovirus B19	Rubellavirus
Hydrops foetalis	Parvovirus B19 Cytomegalovirus Toxoplasma gondii	Treponema pallidum Enterovirus
Hørselsskader	Cytomegalovirus	Rubellavirus På spesiell indikasjon: Zikavirus
Intrauterin fosterdød (IUDF)	Cytomegalovirus Parvovirus B19 Herpes simplex-virus Enterovirus Toxoplasma gondii	Lymphocytic choriomeningitt virus Rubellavirus Treponema pallidum Varicella-zoster-virus På spesiell indikasjon: Zikavirus
Polyhydramnion (infeksjon er sjelden årsak til isolert polyhydramnion)	Cytomegalovirus Parvovirus B19	Rubellavirus Toxoplasma gondii Treponema pallidum
Prematur fødsel	Cytomegalovirus Herpes simplex-virus	HIV Meslingvirus Rubellavirus Toxoplasma gondii Treponema pallidum På spesiell indikasjon: Malaria

Symptomer/funn Foster/nyfødt	Mest aktuelle agens i Norge	Supplerende agens
Respirasjonsproblem/ pneumoni/ luftveissymptomer	Cytomegalovirus Enterovirus RS-virus Herpes simplex-virus	Adenovirus Humant herpesvirus 6 Humant papillomavirus Influenzavirus Rubellavirus Toxoplasma gondii Treponema pallidum Varicella-zoster-virus
Sepsis-liknende bilde nyfødt	Cytomegalovirus Enterovirus Humant parechovirus Herpes simplex-virus Adenovirus Influenzavirus	
Small gestational age (SGA)	Cytomegalovirus	HIV Rubellavirus Toxoplasma gondii Treponema pallidum Varicella-zoster-virus På spesiell indikasjon: Malaria og Zikavirus
Spontanabort (sen)	Cytomegalovirus Parvovirus B19 Herpes simplex-virus Enterovirus Toxoplasma gondii	HIV Lymphocytic choriomeningitt virus Meslingvirus Rubellavirus Treponema pallidum På spesiell indikasjon: Zikavirus
Øyeskader/infeksjon	Cytomegalovirus Toxoplasma gondii Herpes simplex-virus Enterovirus	Lymphocytic choriomeningitt virus Rubellavirus Treponema pallidum Varicella-zoster-virus På spesiell indikasjon: Zikavirus

Tabell 2 Aktuelle agens og prøvematerialer:

Aktuelle agens	Gravid kvinne		Foster		Nyfødt	
	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer	Analyser
Adenovirus	-	-	-	-	Nasofarynks-, svelgsekret Feces EDTA-fullblod Spinalvæske	PCR
Cytomegalovirus (CMV)	Serum eller plasma EDTA-fullblod*	IgM og IgG evt IgG aviditet evt PCR	Fostervann Ved fosterdød også: Biopsi av affiserte organer inkl. placenta. EDTA-fullblod* fra navlestreng	PCR	Urin Spytt EDTA-fullblod* evt fra navlestreng Placentavev Spinalvæske Serum eller plasma	PCR (Dyrkning i cellekultur) evt IgM og IgG
Enterovirus			Fostervann Ved fosterdød også: Biopsi av affiserte organer inkl. placenta. EDTA-fullblod* fra navlestreng	PCR (Dyrkning i cellekultur)	Nasofarynks-, svelgsekret Vesikkelinnhold, sårsekret Feces EDTA-fullblod* evt fra navlestreng Placentavev Spinalvæske	PCR (Dyrkning i cellekultur)

Aktuelle agens	Gravid kvinne		Foster		Nyfødt	
	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer		Prøvematerialer	Analyser
Hepatitt B-virus	Serum eller plasma EDTA- plasma**	HBs-antigen, HB-core antistoff, HBs-antistoff, evt HBe-serologi PCR	-	-	-	-
Hepatitt C-virus (HCV)	Serum eller plasma EDTA- plasma**	HCV-antistoff PCR	-	-	EDTA- plasma**	PCR
Herpes simplex-virus	Vesikkelinnhold, sårsekret Cervix, vagina Serum eller plasma	PCR IgM og IgG	Fostervann Ved fosterdød også: Biopsi av affiserte organer inkl. placenta. EDTA-fullblod* fra navlestreng	PCR	Vesikkelinnhold, sårsekret Nasofarynks-, svelgsekret Konjunktivalsekret EDTA-fullblod* evt fra navlestreng Placentavev Spinalvæske evt serum eller plasma	PCR evt IgM og IgG
HIV	Serum eller plasma EDTA- plasma**	HIV-antistoff PCR	-	-	EDTA-fullblod** EDTA-plasma**	HIV-provirus-DNA-PCR HIV-RNA-PCR

Aktuelle agens	Gravid kvinne		Foster		Nyfødt	
	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer	Analyser
Humant herpesvirus 6	EDTA-fullblod	PCR	-	-	EDTA- fullblod evt fra navlestreng Placentavev Spinalvæske Evt hårrøtter	PCR
Humant papillomavirus (HPV)	-	-	-	-	Nasofarynks-, svelgsekret	PCR
Humant parechovirus	-	-	-	-	Nasofarynks-, svelgsekret Feces EDTA-fullblod* evt fra navlestreng Spinalvæske	PCR
Influenzavirus	Nasofarynks-, svelgsekret	PCR	-	-	Nasofarynks-, svelgsekret	PCR
Lymphocytic choriomeningitis virus***	Serum, EDTA-fullblod	IgM og IgG	Serum, EDTA-fullblod fra navlestreng	IgM og IgG	Serum, EDTA-fullblod Spinalvæske, urin, EDTA-fullblod, spinalvæske	IgM og IgG evt PCR
Malaria	EDTA-fullblod	Mikroskopi Antigentester PCR	-	-	EDTA-fullblod	Mikroskopi Antigentester PCR

Aktuelle agens	Gravid kvinne		Foster		Nyfødt	
	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer	Analyser
Meslingvirus (morbilli)	Serum eller plasma Munnsekret, urin	IgM og IgG PCR	- -	- -	Serum eller plasma Munnsekret, urin	IgM og IgG PCR
Parvovirus B19	Serum eller plasma EDTA-fullblod*	IgM og IgG PCR	Fostervann Ved fosterdød også: Biopsi av affiserte organer inkl. placenta. EDTA-fullblod* fra navlestreng	PCR	Serum eller plasma EDTA-fullblod* evt fra navlestreng Placentavev	IgM og IgG PCR
Rubellavirus	Serum eller plasma Hals-, munnsekret EDTA-fullblod Urin	IgM og IgG evt aviditet PCR	Fostervann Ved fosterdød også: Biopsi av affiserte organer inkl. placenta. EDTA-fullblod fra navlestreng	PCR	Hals-, munnsekret Urin EDTA-fullblod evt fra navlestreng Placentavev Spinalvæske Serum eller plasma	PCR IgM og IgG

Aktuelle agens	Gravid kvinne		Foster	Nyfødt	Aktuelle agens	
	Prøvematerialer	Analyser	Prøvematerialer		Prøvematerialer	Analyser
Zikavirus	Serum*	IgM og IgG	Fostervann	PCR	Serum*	IgM og IgG
	EDTA-fullblod* Urin	PCR	Ved fosterdød også: Biopsi av affiserte organer inkl. placenta. EDTA-fullblod* fra navlestreng		EDTA-fullblod* evt fra navlestreng Urin Nasofarynks-, svelgsekret Spinalvæske Placentavev	

* Utføres i fullblod, plasma og/eller serum avhengig av laboratoriets analyse. Se informasjon fra det aktuelle laboratoriet.

** Se laboratoriets egne retningslinjer for behandling av prøvematerialet

*** Diagnostikk utføres ved Statens Serum Institutt i Danmark, kun aktuelt hvis andre agens er negative.

Merknader:

Til mikrobiologiske analyser skal biopsier sendes på sterilt glass tilsatt litt saltvann, evt virus transportmedium til virusanalyser (IKKE formalin/parafin)

Navlestrengsblod kan være kontaminert med maternelle antistoff/virus. Funn fra navlestrengsblod bør bekreftes med prøve fra barnet.

Virusdyrkning utføres ved mikrobiologisk avdeling St.Olavs hospital og ved Haukeland universitetssjukehus. Undersøkelsen er mest aktuelt ved enterovirus

Deltakerliste

Strategimøte i virologi 1. november 2018 - Diagnostikk hos gravide, foster og nyfødte - en oppdatering

Foredragsholdere og møteledere				
Svein-Arne	Nordbø	St. Olavs hospital	Svein.Nordbo@stolav.no	foredragsholder og møteleder
Pål	Jenum	Vestre Viken HF	pal.jenum@vestreviken.no	foredragsholder og møteleder
Gro	Njølstad	Haukeland universitetssykehus	gro.njoelstad@helse-bergen.no	møteleder
Grete	Kro	Oslo universitetssykehus - Rikshospitalet	gbirk@ous-hf.no	foredragsholder
Regine	Barlinn	Folkehelseinstituttet	regine.barlinn@fhi.no	foredragsholder
Susanne	Dudman	Folkehelseinstituttet	susanne.gjeruldsen.dudman@fhi.no	foredragsholder
Dagny	Dorenberg	Folkehelseinstituttet	dagny.dorenberg@fhi.no	foredragsholder
Anne Marte Bakken	Kran	Oslo universitetssykehus - Ullevål	a.m.b.kran@medisin.uio.no	foredragsholder
Christina	Vogt	St. Olavs hospital	Christina.Vogt@ntnu.no	foredragsholder
Marit Helen	Ebbesen	Haukeland universitetssykehus	marit.helen.ebbesen@helse-bergen.no	foredragsholder
Øvrige deltakere				
Anders	Bredberg	Sykehuset Innlandet - Lillehammen		representant
Andreas	Emmert	Sykehuset i Østfold	andreas131266@outlook.com	representant
Ane Kristine	Natvik	Vestre Viken HF - Bærum sykehus	ANENAT@vestreviken.no	observatør
Annette	Onken	Vestre Viken HF - Bærum sykehus	annette.onken@vestreviken.no	representant
Andreas	Christensen	St. Olavs hospital	a.christensen@ntnu.no	
Astri Lervik	Larsen	Akershus Universitetssykehus	astri.lervik.larsen@ahus.no	representant
Carina	Thilesen	Unilabs laboratoriemedisin	Carina.Thilesen@unilabs.com	representant
Einar	Nilsen	Helse Møre og Romsdal	dr.nilsen@helse-mr.no	representant
Elisabeth	Toverud Landaas	Oslo universitetssykehus Ullevål	etlandaas@gmail.com	observatør
Ellen Kristine	Holter	OUS Rikshospitalet	ellen.holter@outlook.com	representant
Garth	Tylden	Universitetssykehuset Nord-Norge	garth@mikko.no; garth.tylden@unn.no	medlem av referansegruppen
Hilde	Fardal	Stavanger Universitetssjukehus	hilde.fardal@sus.no	observatør
Ingeborg	Langåsdalen	Sykehuset i Vestfold	Ingeborg.Langasdalen@siv.no	observatør
Janne	Møller-Stray	Vestre Viken HF - Drammen	jmoell@vestreviken.no	representant
Jonas	Nilson	Sykehuset Innlandet - Lillehammer	nilson.jonas@hotmail.com	observatør
Kirsten Irene Ege	Bygdås	Folkehelseinstituttet	kirsten.bygdas@fhi.no	medlem av referansegruppen
Kristin	Bechensteen	St. Olav Hospital		observatør
Kristine Karlsrud	Berg	Helse Møre og Romsdal	Kristine.karlsrud.berg@helse-mr.no	observatør
Liv Jorunn	Kleiveland Hafne	Helse Fonna - Haugesund sjukehus	liv.jorunn.kleiveland.sonsteby@helse-fonna.no	representant

Monica Regine	Romstad	Stavanger Universitetssjukehus	monica.regine.romstad@sus.no	representant
Olaug Marie	Reiakvam	Furst medisinske laboratorium	omreiakvam@furst.no	representant
Paula	Hillestad	Folkehelseinstituttet	paula.hillestad@fhi.no	observatør
Reidar	Hjetland	Helse Førde	reidar.hjetland@helse-forde.no	representant
Simreen Kaur	Johal	Nordlandssykehuset Bodø		observatør
Siri	Nordtveit	Sykehuset Østfold		observatør
Sølvi	Noraas	Sørlandet sykehus Kristiansand	solvi.noraas@sshf.no	representant
Tine	Dons	Akershus Universitetssykehus	b32694@ahus.no	observatør
Tone	Kofstad	Drammen sykehus	tonkof@vestreviken.no	observatør
Trygve	Tjade	Furst Medisinsk Laboratorium	ttjade@furst.no	representant
Unn	Houge	Sykehuset Sørlandet - Kristiansand	unn.houge@sshf.no	medlem av referansegruppen
Veselka Petrova	Dimova-Svetoslavova	Oslo universitetssykehus - Ullevål	vesdim@ous-hf.no	representant
Yngvar	Tveten	Sykehuset Telemark	Yngtve@sthf.no	representant
Åshild	Marvik-Rødland	Sykehuset i Vestfold	aamarv@siv.no	representant

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2019
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no