

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern

Bestilling:
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo
Telefon: 23 40 82 00
Telefaks: 23 40 81 05

ISBN 82-8082-175-9 trykt utgave
ISBN 82-8082-185-6 elektronisk utgave
Opplag: 100

Strategimøte 2005:

Virale gastroenteritter

Anbefalinger og sammendrag av forelesninger

Redaktører:

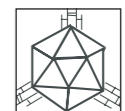
Are Dalen

Kirsti Vainio

Elisebet Haarr

Ingeborg Aaberge

Gunnar Hoddevik



Referansegruppe for ekstern
kvalitetssikring i virologi og serologi

STRATEGIMØTE

VIRALE GASTROENTRITTER

3. november 2005

Gjestehuset Lovisenberg
Lovisenberggt. 15 A, Oslo

PROGRAM

OG

SAMMENDRAG AV FORELESNINGER

Programkomite:

Are Dalen, Kirsti Vainio, Elisebet Haarr

Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISBN: 82-8082-175-9 trykt utgave

ISBN: 82-8082-185-6 elektronisk utgave

Innholdsfortegnelse

| | |
|---|-------------|
| Program | 5 |
| Introduksjon | 7 |
| Oppsummering og anbefaling | 9 |
| Etterord | 10 |
| Karakteristika, klassifisering og terminologi ved gastroenterittvirus <i>Bjørn Grinde</i> | 13 og 23-33 |
| Serotyper og immunitet ved gastroenterittvirus <i>Are Dalen</i> | 14 |
| Patofysiologiske mekanismer og klinikk ved virale gastroenteritter <i>Oddbjørn Brubakk</i> | 15 |
| Rolle av molekylær viruskarakterisering i forebygging av norovirusinfeksjon <i>Elmira Isakbaeva</i> | 16 |
| Norovirus; diagnostikk, forekomst og overvåking av utbrudd i Norge <i>Kirsti Vainio</i> | 17 |
| Trenger vi en ny rotavirusvaksine i Norge? <i>Elmira Isakbaeva</i> | 19 |
| Adenovirus gastroenteritt <i>Svein Arne Nordbø</i> | 20 |
| Astrovirus <i>Ellen Holter</i> | 21 |
| Vedlegg: Karakteristika, klassifisering og terminologi ved gastroenterittvirus. Skjematisk oversikt | 23-33 |

Program

10.00 -10.05 Velkommen ved leder av referansegruppen

Del 1: Basale, kliniske og epidemiologiske aspekter

Møteleder Helge Myrmel

10.05 -10.15 Orientering om programmet ved møteleder

Helge Myrmel

10.15 -10.40 Karakteristika, klassifisering og terminologi ved gastroenterittvirus (20 + 5')

Bjørn Grinde

10.40 - 11.00 Serotyper og immunitet ved gastroenterittvirus (15+5') Are Dalen

11.00 – 11.20 Kaffepause

11,20 – 11.40 Patofysiologiske mekanismer og klinikk ved virale gastroenteritter (15 + 5')

Oddbjørn Brubakk

11.40 – 12.00 Rolle av molekylær viruskarakterisering i forebygging av norovirusinfeksjoner. (15 + 5') Elmira Isakbaeva

12.00 – 13.00 Diskusjon del 1

13,00 – 14.00 Lunch

Del 2: Karakteristika og diagnostikk for spesifikke gastroenterittvirus

Møteleder: Tore Gutteberg

14.00 -14.35 Norovirus; diagnostikk, forekomst og overvåking

(30 + 5') Kirsti Vainio

14.35 -15.00 Trenger vi en ny rotavirusvaksine i Norge?

(20 + 5') Elmira Isakbaeva

15.00 -15.20 Adenovirus gastroenteritt

(15+5') Svein Arne Nordbø

15.20 – 15.40 Astrovirus

(15 + 5') Ellen Holter

15.40 -16.25 Diskusjon del 2 og oppsummering

Introduksjon

Gastroenterittvirus har hatt gode betingelser i det moderne samfunn i de siste decennier. Utstrakt reisevirksomhet gir nye eksponeringsmuligheter. De tallrike, omfattende epidemier på cruiseskip kan ha sammenheng med en aldrende og til dels skrøpelig populasjon av reisende og bruk av komfortable men vanskelig steriliserbare tekstiler; spesielt gulvtepper.

Vi har situasjoner hvor smitte fra enkeltkilder kan gi massespredning. Norovirusepidemien med utspring fra skjell tatt opp i Louisiana ga utbrudd i 14 andre stater i USA.

Fra Trondheim er det rapportert et utbrudd av Norovirusinfeksjon som rammet over hundre mennesker i Klæbu kommune i løpet av timer. Det hadde sammenheng med brudd på hovedvannledningen og inntak av vann i noen timer fra Nidelven ved Snøan. Det er nesten ingen bebyggelse i dette området, og det sammenholdt med det enorme volum av vann som hadde fortynnet virus gjør det nesten ubegripelig at så mange kunne smittes.

I vår daglige dont konfronteres vi hyppigst med utbrudd i helseinstitusjoner. Overbelegg og gangpasienter bidrar nok ofte til spredning. Svake punkter i den hygieniske standard er en annen faktor.

Mikrobiologene har en viktig oppgave i hurtigst mulig å identifisere etiologisk agens ved utbrudd. Nyere molekylærgenetisk metoder gjør at vi nå er vesentlig bedre rustet for å løse oppgaven.

I dette strategimøtet går vi gjennom de viktigste av aktuelle agens og foretrukne metoder for å påvise dem.

Oppsummering og anbefalinger

| Virus | Familie | Genom | alder | klinikk | Test |
|--|---------------|----------------------------|------------|---------|------------------|
| Rota gr A (Hovedsakelig 5 serotyper; G1-G4 og G9) | Reoviridae | Dobbel-tråd RNA | ≤ 5år | +++ | EM, EIA*, RT-PCR |
| Norovirus | Caliciviridae | Positiv sens enkeltråd RNA | Alle aldre | ++ | EM, EIA, RT-PCR* |
| Sapovirus | ” | ” | ≤ 5 år | * | EM, EIA, RT-PCR* |
| Astrovirus | Astroviridae | ” | ≤ 5 år | * | EM, EIA, RT-PCR* |
| Adenovirus type 40/41 | Adenoviridae | Dobbel-tråd DNA | ≤5 år | + /+++ | EM, EIA*, RT-PCR |

* = anbefalt metode

EIA = Enzym Immuno Assay. De aktuelle EIA er kommersielle og finnes i et utall varianter. De fleste er av god kvalitet.

Sapovirus: Det står i de tykke bøker at Norovirus er ansvarlig for 90% av virale gastroenteritter. Det er nesten riktig når det gjelder yngre og middelaldrende voksne. Det er ikke riktig når det gjelder de eldste og yngste. Sapovirus er mer utbredt i Østen enn hos oss, og er klinisk snillere. Flere undersøkelser i Vesten har vist at omtrent 20 % av gastroenteritter hos barn under 5 år skyldes Sapovirus. Kanskje burde vi ta med Sapovirus i repertoiret?

Norovirus deles i 5 genogrupper (GG) hvor GG1 er assosiert med sykdom i 25% og GG2 i 75%, mens GG4 forekommer sjelden. GG3 og GG5 er animalske varianter. I tillegg er det mer enn 17 genetiske ”clusters”. Det betyr at vi får med jevne mellomrom varianter hvor våre primere og prober ikke fungerer. Pandemier med Norovirus sprer seg raskt og det kan sirkulere flere genotyper til enhver tid. Det er en av grunnene til at det er sterkt ønskelig å opprettholde en (eventuelt nasjonal) EM service i virologi.

Hos immunkompromitterte, som HIV-infiserte og transplanterte, er CMV og EBV hyppigste årsak til enteritt. De vil også ha en prolongert utskillelse av Rotavirus. Det er sett en del tilfeller av langvarig utskillelse av Norovirus hos pasienter med stråleskadd tarm. Virusutskilling hos disse og immunkompromitterte burde vært studert systematisk, da det kan ha betydning for smittespredning i institusjoner.

Retningslinjer for prøvetaking.

- Avføringsprøver tæs innen 48 timer etter symptomdebut
- Ta fecesmasse. Prøver tatt med pinne blir ikke like bra. Ingen tilsetning av konserveringsmiddel.
- Kjøøl til 4' C. IKKE FRYS.

Ukontrollert frysing og tining vil kunne sprengte virus og andre mikroorganismer med utsiving av enzymer og eksponering av nukleinsyrer.

Etterord

Hvor flinke er vi egentlig i påvsning av agens ved gastroenteritter ? I industrialiserte land finner en ikke et sikkert etiologisk agens i mer enn 40-50 % av tilfellene. Vi har en del virus som har vært antatt å kunne gi gastroenteritt hos mennesker:

1. Coronavirus. Stort enkeltrådet RNA virus. Utbredt i mange dyrearter hvor det kan gi generalisert sykdom inkludert gastroenteritt. SARS minnet oss om at det samme kan være tilfelle hos mennesket selv om gastroenteritten ikke var det største problemet.
2. Torovirus. Stort enkettrådet RNA virus som hører hjemme i Coronaviridae. Opphopning av tilfeller med torovirus utskillelse hos pasienter med neonatal nekrotiserende enterocolitt. Finnes også hos frisk kontroll. Usikker betydning.
3. Picobirnavirus. Beskrevet først i 1988, dobbeltrådet RNA virus. Genomet består av 2 segmenter. Funnet relativt hyppig hos diarrepasienter (barn), men igjen, også ofte hos friske kontroll
4. Pestivirus. Enkeltrådet RNA virus som gir alvorlig og ofte kronisk gastroenteritt hos storfe. Muligheten for at det kan overføres til mennesker har vært luftet men ikke dokumentert.

Det er neppe tvil om at vi ennå har langt igjen før vi har kartlagt alle agens. Vår mangel på kunnskap gjelder også andre forhold ved virale gastroenteritter. Norovirusene er et godt eksempel. De er uhyre smittsomme og 50-100 infeksiose virus er nok til å gi klinisk infeksjon. I løpet av 24-48 timer skjer det massive fysiologiske endringer i tarmen med utskillelse av store mengder virus. Virusutskillelsen stopper nesten like fort som den startet. Det kan umulig være det tradisjonelle immunapparatets fortjeneste og en må gå ut fra at det finnes effektive mekanismer i vertscellen som stopper virusproduksjonen. (Noe en nå begynner å se konturene av med den bedre kunnskap om det iboende immunforsvar.) Norovirusifeksjonen viser også betydning av genetik hos vertsansimen. En har visst lenge at noen ser ut til å slippe unna klinisk sykdom i Noroepidemier. Det viser seg at det har sammenheng med ABO histo-blodtypeantigener (HBGA), som er reseptormolekyler for Norovirus. HBGA type b beskytter mot infeksjon med Norovirus genogruppe I og homozygote med nonsens mutasjon i et humant sekretorgen er resistent mot symptomatisk infeksjon med Norovirus genogruppe II.

Det er vesentlige forhold ved virus gastroenterittvirus som ennå ikke er klarlagt både når det gjelder virus, vert og beskyttelsesmekanismer.

Sammendrag av forelesninger

Karakteristika, klassifisering og terminologi ved gastroenterittvirus

Bjørn Grinde, Avdeling for blodbårne og seksuelt overførte sykdommer, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Virus som er assosiert med gastroenteritt hos mennesker dreier seg om virus fra fem familier: Caliciviridae (Norwalk), Reoviridae (rotavirus), Astroviridae, Adenoviridae, og Coronaviridae, nevnt i rekkefølge ut i fra klinisk betydning i Norge.

Enterovirus synes ikke å forårsake mage eller tarmbesvær, trass i at de typisk formerer seg i tarmepitel. Ettersom de er svært vanlig å finne i avføring, bør man likevel være oppmerksom på dem.

(Den skjematiske gjennomgang i foredraget av virionstruktur, genomorganisering og subtypeklassifisering av de aktuelle virusene er vist på slutten av rapporten.)

Konferer vedlegg til slutt i rapporten.

Serotyper og immunitet ved gastroenterittvirus

Are Dalen, Mikrobiologisk avdeling, St. Olavs Hospital

Adenovirus er genetisk stabile, gir fortrinnsvis kliniske symptomer ved primær infeksjon med tendens til langvarig persistens og varig immunitet som er serospesifikk men med noe overlap. Rotavirus har med sitt segmenterte genom mulighet for rekombinasjon. De er forholdsvis stabile genetisk og det etableres langvarig immunitet etter primærinfeksjon, eventuelt vaksinasjon. De enkeltrådede RNA virus er mer genetisk labile og det oppstår lett serovarianter.

Immunforsvaret er basert på spesifikt IgA og innate (iboende) immunitet. Det er to isoformer av IgA som er like i funksjon. Det opptrer som monomer i serum (utgjør 15% av total Ig) , sekretorisk IgA er en dimer hvor to kjeder er knyttet sammen via en J kjede. Det produseres mer enn 30 mg/kg/dag med IgA på slimhinner (mer enn de totale IgG produksjon). Plasmaceller nær slimhinner produserer IgA som bindes basalt til epitelceller via poly Ig receptor (binder IgA og i mindre grad IgM) med påfølgende receptormediert endocytose. Komplekset transporteres til celleoverflaten som vender mot lumen hvor receptormolekylet kappes enzymatisk og IgA frigjøres på slimhinneoverflaten. Reseptorresten som henger igjen, kalles sekretorisk komponent, beskytter IgA mot nedbrytning. IgA har ikke, i motsetning til IgG, definerte effektorfunksjoner. Bidraget i forsvaret er nøytralisering av toksiner og blokkering av bindingsligander på smittestoff. Smittestoff trenger særlig lett igjennom det såkalte M-celle laget. Dette ligger over Peyersk plaques så smittestoffet havner rett i immunfella. IgA mangel er den vanligste genetiske immundefekt (1 av 700). Slike pasienter kan ha lettere for å få alvorlige gastroenteritter men ofte fungerer de normalt. Det er forklart ved at IgM kan om enn i mindre grad transporteres til lumen samme vei som IgA. En viktig faktor i det generelle forsvar er sirkulasjon av plasmaceller. IgA produserende plasmaceller primet i tarm kan vandre for eksempel til mamma og avlevere antistoff mot morens tarmflora til brystmelk.

Det har i løpet av de 2-3 siste år blitt klart at iboende immunitet har en avgjørende betydning for beskyttelse mot virusinfeksjoner eller rettere virussykdommer. Dette er særlig godt dokumentert for norovirus. En kortversjon av saken; STAT1 er et signalmolekyl som indueres av mange cytokiner og vekstfaktorer og er sterkt involvert i initiering av immunrespons. RAG2 er et gen hvis produkt er involvert i rekombinasjonsprosessen i immunresponsen. Mangel på RAG2 gir både svikt av B- og T celle funksjon. En gruppe studerte mus som manglet både STAT1 genet og RAG2 genet. De døde av en generalisert virus infeksjon som skyldtes et tidligere ukjent virus som bar alle kjennetegn på et Norovirus (ble døpt Murint Norovirus 1) Normale mus hadde både kort inkubasjonstid og klinisk sykdom etter infeksjon pr os. RAG2 defekte mus en mild sykdom men persisterende virusutskillelse. Av alle effekter knyttet til STAT1 signalering viste det seg at induksjon av interferon α/β - og interferon γ receptor var det avgjørende. Manglet en av receptorene var forløpet upåfallende. Manglet begge, økte risikoen for letalt forløp med mer enn en faktor på 10 000. Det ser altså ut til at adekvat interferon effekt er avgjørende mens adaptiv immunrepons påvirker varighet av utskillelse. Dette en nå også vet om de terminale effektor mekanismer ved intracellulært virusdrap av interferon, med målsøkende , korte RNA biter knyttet til endonukleaser, har brakt både forsvar mot virusinfeksjoner, persistens og muligheter for terapi i et nytt lys.

Patofysiologiske mekanismer og klinikk ved virale gastroenteritter

Oddbjørn Brubakk, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål US

I globalt perspektiv er enteritt en alvorlig tilstand med beregnet 1000 millioner tilfeller og med 3-4 millioner dødsfall årlig.

Klinisk kan ikke akutt viral gastroenteritt skilles fra enteritt forårsaket av bakterier. Vanligvis er det hos ellers friske individer en selvbegrensende tilstand med diaré og oppkast som varer i fra 1 til 7 døgnet, men kan av og til vare lengre og i sjeldne tilfeller bli kronisk.

Inkubasjonstiden er som regel under 48 timer og smitteveien fekal-oral selv om en i forbindelse med norovirus utbrudd også antar smitte via aerosoler fra oppkast.

Det er først og fremst barn i alderen fra 6 til 24 måneder som blir angrepet av viral enteritt, og da oftest av rotavirus. Nyfødte synes å være beskyttet av maternale faktorer og et umodent intestinalt system.

Gjentatte infeksjoner antas å gi en viss beskyttelse og forklarer hvorfor barn angripes oftere enn voksne. Beskyttelsen kan imidlertid være kortvarig som en ser ved norovirusutbrudd i institusjoner.

Behandling ved alle former for viral enteritt er rehydrering med væske og elektrolytter, helst i form av oral administrasjon, evt parenteralt ved oppkast. Det er gjort lovende forsøk med inhibitorer av intestinal sekresjon, tilførsel av immunglobuliner og kolostrum fra immunisert kveg.

Dødsfall forekommer ved sterk dehydrering og elektrolyttforstyrrelser som fører til hjertestans. Krampeanfallet og aspirasjon av oppkast kan også være dødsårsak.

Hos voksne er calicivirus hyppigste årsak til akutte enteritter. Hos immunkompromiterte som HIV-infiserte og transplanterte er CMV og EBV hyppigste årsak til enteritt.

Patogenesen ved virale enteritter er ikke like godt studert for alle aktuelle virus. Ved rotavirus enteritter er det vist at det oppstår en atrofi av epitelet i tarmens villi med kompensatorisk dannelse av sekretoriske, umodne celler. Det er også holdepunkter for en redusert permeabilitet for makromolekyler som laktose. Det er vist at virus kan stimulere tarmens nervesystem med utskillelse av vann og elektrolytter som resultat.

Ved norovirusenteritt er det vist en forsinkelse i ventrikkelens tømning, noe som kan være av betydning for sykdomsbildet.

Rolle av molekylær viruskarakterisering i forebygging av norovirusinfeksjon

Elmira Isakbaeva, Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt Folkehelseinstituttet

Utvikling av PCR metoden tidlig på 1990-tallet har gjort diagnostikk av norovirusinfeksjon lettere. I dag er norovirus kjent som den mest vanlige årsaken til infeksjøs gastroenteritt blant personer i alle aldersgrupper. Norovirus forårsaker $\leq 50\%$ av alle matbårne utbrudd i industrialiserte land og er ansvarlig for mange infeksjoner i helseinstitusjoner og sykehus. I tidligere studier, ble norovirus oppdaget i 35 % av pasienter med sporadisk gastroenteritt med kjent agens og i 14 % av barn under 3 år som ble innlagt på sykehus med gastroenteritt. I dag er fullstendig epidemiologisk etterforskning av norovirusutbrudd ikke mulig uten PCR-diagnostikk og molekylære metoder. Genetisk viruskarakterisering er nødvendig for å identifisere nye stammer og forandringer i epidemiologien av norovirusinfeksjon. Anvendelse av molekylære metoder er et nyttig redskap i identifisering av smittemåter og forskjeller mellom stammer. De er også nyttige for å velge målrettede kontrolltiltak ved utbrudd.

Norovirus; diagnostikk, forekomst og overvåking av utbrudd i Norge

Kirsti Vainio, Avdeling for infeksjoner som smitter via luftveiene, Folkehelseinstituttet

Norovirus infeksjon er den vanligste årsaken til akutt gastroenteritt, spesielt hos voksne. Norovirus gastroenteritt opptrer ofte som utbrudd, og er vanlig blant eldre bosatt på helseinstitusjon. Slike utbrudd forekommer vanligvis om vinteren. Utbrudd kan føre til stor ressursmessig belastning for institusjonene, og pålitelig diagnostikk er viktig.

Norovirus diagnostikk kan utføres ved elektronmikroskopi, antistoffpåvisning, viruspåvisning med ELISA og RT-PCR. De seneste årene har flere mikrobiologiske laboratorier i Norge etablert påvisning av norovirus ved RT-PCR. Ved folkehelseinstituttet (FHI) gjøres norovirus diagnostikk ved real-time RT-PCR. Metoden skiller mellom genogruppe I (GI) og genogruppe II (GII). Videre karakterisering av virusisolater fra utbrudd gjøres ved sekvensering av deler av polymerase genet.

Norovirus påvist ved FHI i perioden 1999-2005:

Basert på månedsmeldingene vi mottar fra de mikrobiologiske laboratoriene, ble rundt 40% av alle norovirus positive funn frem tom. 2004 meldt fra FHI. I 2005 er kun 15-20% meldt fra oss. I perioden 1999-2005 har antall norovirus positive utbrudd påvist hos oss variert fra 10 til over 100 per år og de fleste utbrudd har forkommet på helseinstitusjoner. Majoriteten av norovirus i denne perioden i Norge, som i mange andre land, har vist seg å tilhøre GII4 stammen (Lordsdale virus). Vinteren 2002-2003 var det både flere utbrudd og utbruddssesongen var lengre, både i Norge og flere andre land i Europa. Det viste seg å være en ny GII4 variant som var årsaken til den økte forekomsten av norovirus gastroenteritt i mange land i Europa denne vinteren. Den nye GII4 varianten ble påvist i Europa tidlig i 2002, mens i Norge ble den påvist først i november 2002. Også i Norge dominerte den nye varianten resten av 2002-2003 sesongen. Norovirus ble påvist i 59 utbrudd av akutt gastroenteritt i 2003, i 25 utbrudd i 2004, og i 18 utbrudd i 2005. Den nye GII4 varianten dominerte første halvdel av 2004, mens den gamle GII4 varianten dominerte siste halvdel av 2004 og hele 2005.

Overvåking av norovirus utbrudd i Norge

DIVINE-NET (Prevention of emerging food-borne viral infections) er et nettverk for overvåking av matbårne norovirus utbrudd i Europa. DIVINE-NET har som mål å bedre både nasjonal og internasjonal overvåking av utbrudd forårsaket av norovirus. Laboratorieovervåking basert på rask påvisning og karakterisering av virusisolater fra utbrudd er en viktig del av denne overvåkingen. Et av hovedmålene er derfor bedret diagnostikk og genetisk karakterisering av norovirus, samt å etablere et varslingssystem mellom medlemslandene for raskt å kunne oppdage eventuelt nye virusvarianter assosiert med internasjonale utbrudd.

I mange av medlemslandene har det vist seg at de fleste norovirus utbrudd forekommer på helseinstitusjoner, og det ble derfor i 2004 vedtatt at hvert land også kan melde institusjonsutbrudd.

Hvert medlemsland plikter seg til å rapportere norovirus positive utbrudd til DIVINE-NET. I Norge har vi ingen systematisk overvåking av norovirus utbrudd, og vi har derfor liten

kunnskap om omfanget av slike utbrudd i befolkningen. Etter at sykehusinfeksjoner ble meldingspliktig, er det imidlertid meldt en rekke utbrudd av norovirus på norske helseinstitusjoner. Vi ønsker å etablere et nasjonalt norovirus nettverk for å bedre overvåking av norovirus både i og utenfor helseinstitusjoner i Norge.

Trenger vi en ny rotavirusvaksine i Norge?

Elmira Isakbaeva, Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt Folkehelseinstituttet

Vaksiner mot norovirus er for tiden hovedstrategien for å redusere sykdomsbyrden over hele verden, og flere vaksinekandidater er nylig blitt lisensiert eller er i en senere fase av kliniske studier. Den nye vaksinen vil snart bli tilgjengelig i Europa. Dette fordrer at beslutningstakere må vurdere å introdusere denne vaksinen i sin nasjonale vaksinasjonsplan. anbefaling av en ny vaksine er avhengig av flere faktorer som sykdomsbyrden, vaksinens safety og efficacy, kostnadseffektivitet og forventet effekt og gjennomførbarhet av vaksinasjonsstrategier. Basert på publiserte studier er rotavirus sykdomsbyrden i Europa karakterisert av høye innleggelsesrater om vinteren og betydelige helse- og samfunnsmessige kostnader. Derfor kan vaksinasjonen være et aktuelt tiltak. Mange europeiske land har allerede gjort beregninger av sykdomsbyrde og økonomiske kostnader for å vurdere behovet for en ny vaksine. Slike beregninger er dessverre ikke tilgjengelige i Norge. Likevel er behovet for å ta en avgjørelse om introduksjonen av vaksinen åpenbart. Tidligere studier fra Finland og Danmark, land med like stor befolkning og liknende sosioøkonomisk struktur, har vist at ca. 50000 rotavirustilfeller oppstår hvert år. Begge land har også vist at å introdusere en ny vaksine mot rotavirus kunne redusert sykdomsbyrden og helse kostnadene betraktelig. Dette kan også gjelde for Norge, men en grundig evaluering av epidemiologisk og samfunnsmessig påvirkning av rotavirusvaksinasjonen er påkrevet før man anbefaler denne vaksinen i en nasjonal vaksinasjonsplan.

Adenovirus gastroenteritt

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital

Adenovirus-assosierte gastroenteritter er vanligvis forårsaket av serotype 40 og 41 (subgruppe F), og utgjør 5-20% av hospitaliserte gastroenteritter hos barn i industrialiserte land. De fleste pasientene er under 2 år, men også hos eldre barn og voksne kan bli syke. Det er ingen sesongmessige variasjoner. Smittemåten er sannsynligvis fra person til person (fækal-oral kontaktsmitte) og kontaminert vann eller fødemidler er ikke rapportert som smittekilde. Lokale utbrudd på sykehus og i daghjem er beskrevet.

Inkubasjonstiden er 3 til 10 dager, og diarè, ofte ledsaget av respiratoriske symptomer, er mer uttalt enn oppkast og feber. Symptomene varer som regel lengre enn ved andre virale gastroenteritter (ofte en uke eller lengre). Asymptomatisk utskillelse forekommer.

I motsetning til andre subgrupper av adenovirus er serotype 40 og 41 vanskelig å dyrke i cellekultur, og diagnostikken er derfor basert på andre deteksjonsmetoder. Heller ikke elektronmikroskopi har noen plass i rutinediagnostikken fordi metoden er ressurskrevende og sensitiviteten relativt lav.

Mest brukt er agglutinasjonstester og immunoassay (EIA) som har en rimelig bra sensitivitet, men subgruppe-spesifisiteten varierer en del mellom de ulike testene. Høyest sensitivitet har PCR. Ved St. Olavs Hospital benytter vi en real-time PCR som detekteres adenovirus fra samtlige subgrupper. Positive isolater blir typet ved sekvensering av PCR-produktet. I vårt materiale er det serotype 41 som dominerer, og serotype 40 detekteres bare unntaksvis. Det er ikke uvanlig å finne utskillelse av andre typer adenovirus (spesielt fra subgruppe B og C) i fæcesprøver fra barn med feber og respiratoriske symptomer som også kan gi gastroenterittsymptomer. Adenovirus er et robust DNA-virus som kan detekteres i fæces i opptil flere uker med meget sensitive metoder som PCR. Ved akutte gastroenteritter forårsaket av adenovirus hvor det ofte utskilles store mengder virus i avføringen, kan det være tilstrekkelig å benytte mindre sensitive metoder som agglutinasjonstester eller EIA. Semikvantitative metoder som real-time PCR er sannsynligvis den beste diagnostiske metoden som er tilgjengelig for rutinemessig diagnostikk.

Astrovirus

Ellen Holter, Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet

Humane og animale astrovirus er medlemmer i familien Astroviridae. Arvestoffet er enkelt-trådet RNA.

De animale astrovirus infiserer: lam, kalver, hjortedyr, grisunger, kattunger, hunder, mus, kalkuner, ender. Hver av disse er spesiesspesifikke, ingen antigen kryssreaktivitet.

Viruset er 28-30 nm og har fem- eller sekstakket stjerneform i elektronmikroskopipreparater – men dette sees bare hos 10% av partiklene i preparatet. Viruspartiklene som ikke har stjerneform, er noe større og har pigger (spikes). Virus dyrket i LLCMK2-celler mangler stjerneform. Det er åtte serotyper, serotype 1 er den viktigste. Viruset tåler pH 3-10, kloroform, detergenter, lipidopløsende medier, 60 °C 5 min, -70-85 °C i 6-10 år, men tåler ikke gjentatt frysing og tining.

Infeksjon med humant astrovirus rammer først og fremst småbarn, gamle i institusjon, immunkompromitterte, men også friske voksne personer utsatt for viruskontaminert mat eller vann. Subklinisk infeksjon forekommer. Det er beskrevet kronisk infeksjon hos immunkompromitterte (1). Serologiske studier tyder på at astrovirus er en vanlig infeksjon (2), at mange infiseres i tidlig barnealder (3), og forsøk med voksne frivillige tyder på at antistoff i serum har beskyttende effekt (4). CD4+ T-celler har trolig også betydning for å hindre gjentatte infeksjoner (5).

Smittemåte: fecal-oral ved kontaminert mat og vann, person-til-person-kontakt, muligens også ved aerosoler. Det er holdepunkter for at virus replikerer i tynntarmens epitelceller, etter å ha kommet inn der ved endocytose (6,7). Inkubasjonstid 3-4 dager. Symptomer: vandig diaré med eller uten oppkast, feber og magesmerter. Symptomene er vanligvis mildere enn ved rotavirusinfeksjon. Sykdomsvarighet: 2-4 dager. Virus kan påvises i fæces fra 1 døgn før symptomer opptrer, og til flere dager etter at symptomene er opphørt.

Hyppighet i forhold til andre gastroenterittvirus angis forskjellig i ulike studier. Noen studier angir astrovirus og adenovirus som hyppigst (8,9), andre angir astrovirus som nest hyppigst etter rotavirus (10,11), eller som tredje etter rota- og adenovirus (12), og i en studie i Danmark fant man rotavirus, norovirus og adenovirus som hyppige årsaker, men bare sporadisk astrovirus (13). Resultatene ser ut til å avhenge av pasientmateriale (alder, sykehusinnlagt/poliklinisk, på forhånd innlagt på sykehus, immunkompromittert/immunkompetent) og av hvilke metoder for påvisning av virus som er brukt.

Påvisning:

Dyrkning i cellekultur: Flere typer celler er mottakelige for astrovirus, av disse er en cellelinje fra humant colon-carcinom (CaCo-2-celler) best egnet, og gir CPE i løpet av tre dager. Sensitiviteten angis i en studie til å være 42% sammenliknet med RT-PCR (14).

Elektronmikroskopi: Kan være vanskelig da kun 10% av viruspartiklene viser karakteristisk stjerneform.

Antigenpåvisning med EIA: EIA-testene som er nevnt i de nyere studiene, er angitt å ha en sensitivitet på fra snaut 50% til 60% sammenliknet med genompåvisning (15, 14, 16).

RT-PCR: Sensitivitet sammenliknet med dyrkning og antigenpåvisning: se ovenstående linjer. Det er beskrevet en multiplex RT-PCR for samtidig påvisning av norovirus, astrovirus og adenovirus, med tilsvarende sensitivitet og spesifisitet som de enkelte PCR-er (14).

Referanser

1. Kurtz JB, Lee TW. 1987. Astroviruses: human and animal. Ciba Found. Symp.128:92-107
2. LeBaron CW, Furutan NP, Lew JF et al. 1990. Viral agents of gastroenteritis. MMWR 39 (RR-5):1
3. Kurtz J, Lee T. 1978. Astrovirus gastroenteritis age distribution of antibody. Med Microbiol Immunol, 166:227-230
4. Kurtz JB, Lee TW, Craig JW, Reed SE. 1979. Astrovirus infection in volunteers. J Med Virol 3:221-230
5. Molberg Ø, Nilsen EM, Sollid LM, Scott H, Brandtzaeg P, Thorsby E, Lundin KEA. 1998. CD4+ T-cells with specific reactivity against astrovirus isolated from normal human small intestine. Gastroenterology 114:115-122
6. Phillips AD, Rice SJ, Walker-Smith JA. 1982. Astrovirus within human small intestinal mucosa. Gut,23:A923-924
7. Donelli G, Superti F, Tinari A, Marziano ML. 1992. Mechanism of astrovirus entry into Graham 293 cells. J Med Virol, 38: 271-277
8. Grohmann GS, Glass RI, Pereira HG et al. 1993. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. N Engl J Med, 329: 14-20
9. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS et al. 1994. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. Gastroenterology, 107:1398-1407
10. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, Blacklow NR. 1991. Astroviruse as a cause of gastroenteritis in children. N Engl J Med, 324:1757-1760
11. Cruz JR, Bartlett AV, Herrmann JE et al. 1992. Astrovirus-associated diarrhea among Guatemalan ambulatory rural children. J Clin Microbiol, 30:1140-1144
12. McIver CJ, Hansman G, White P, Doultree JC, Catton M, Rawlinson WD. 2001. Diagnosis of enteric pathogens in children with gastroenteritis. Pathology 2001 Aug;33(3):353-358
13. Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen K, Kroghfelt K, Petersen E, Mølbak K, Gerner-Smidt P. 2005. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. J Clin Microbiol, Aug 2005, p.3636-3641, Vol.43, No.8
14. Rohayem J, Berger S, Juretzek T, Herchenröder O, Mogel M, Poppe M, Henker J, Rethwilm A. 2004. A simple and rapid single-step multiplex RT-PCR to detect norovirus, astrovirus and adenovirus in clinical stool samples. J Virol Methods, Vol 118, Issue 1, June 2004, p.49-59
15. Gunson RN, Mackie P, Leanord A, Carman WF. 2003. First rotavirus, now astrovirus: the evolving benefits of RT-PCR. Commun Dis Public Health. April 2003;6(1):66-67
16. Walter JE, Mitchell DK. 2003. Astrovirus infection in children. Curr Opin Infect Dis 2003, 16:247-253

Vedlegg

Karakteristika, klassifisering og terminologi ved gastroenterittvirus.

Skjematisk oversikt

Bjørn Grinde, Avdeling for blodbårne og seksuelt overførte sykdommer, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Aktuelle virus

Fra følgende familier:

Caliciviridae (Norwalk)

Reoviridae (rotavirus)

Adenoviridae

Astroviridae

Coronaviridae

(Enteroviridae)

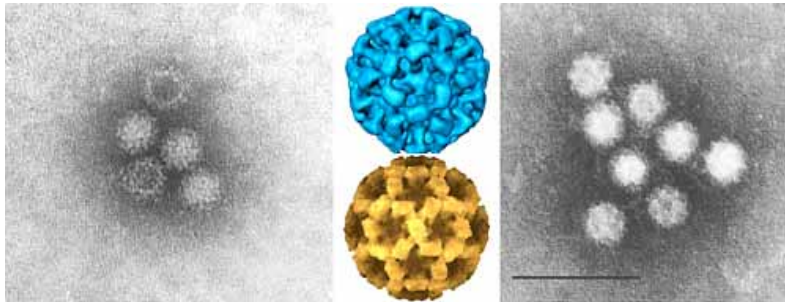
Caliciviridae

Små (ca 30 nm) partikler

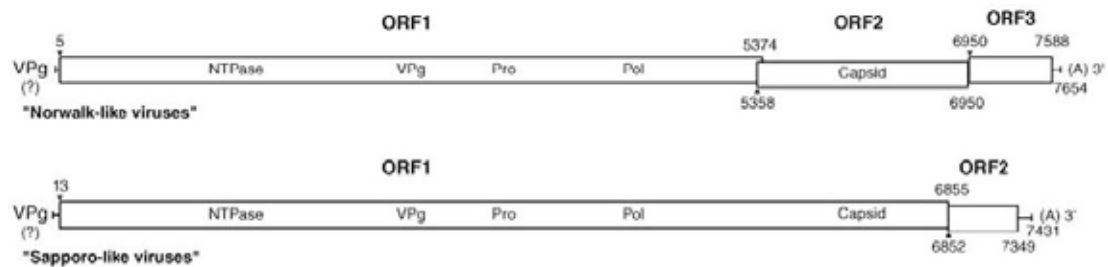
Uten membran

To forskjellige morfologier

Plusstråd, ssRNA genom, ca 7.5 kb



Caliciviridae - genom



Calicivirida - inndeling

Vesivirus

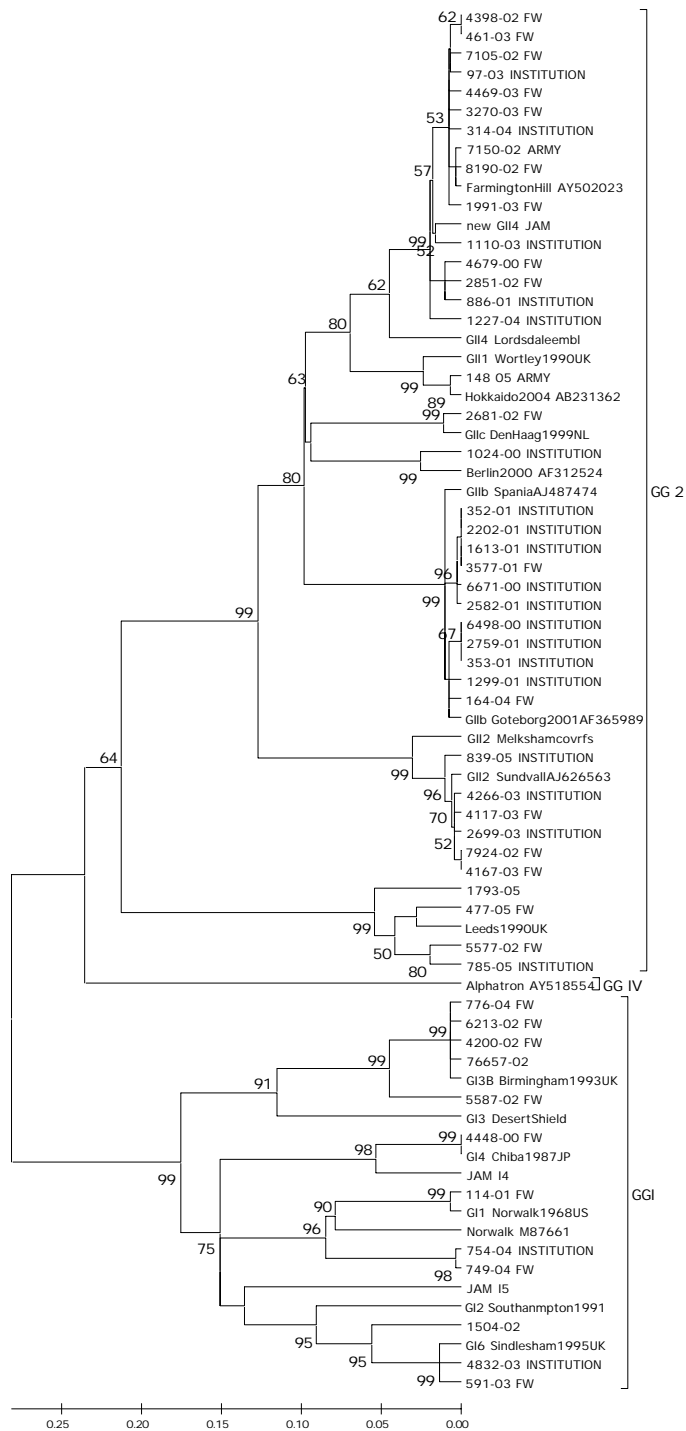
Lagovirus

Norovirus (Norwalk-like viruses)

Sapovirus (Sapporo-like viruses)

unassigned viruses

Slektstre av Norovirus genotyper påvist i utbrudd i Norge i perioden 2000-2005



I Norge er det til nå kun påvist Genogruppe (GG) 1 og 2. Mat- og vann-bårne utbrudd er markert ”FW” og utbrudd i institusjon er markert ”Institution”. Ref. K. Vainio and M. Myrmel. J of Clin Microbiol (2006) Vol. 44, No. 10; p. 3695-3702.

Reoviridae

Orthoreovirus - Vertebrates

Orbivirus - Vertebrates

***Rotavirus* - Vertebrates**

Coltivirus - Vertebrates

Aquareovirus - Vertebrates

Cypovirus - Invertebrates

Fijivirus - Plants

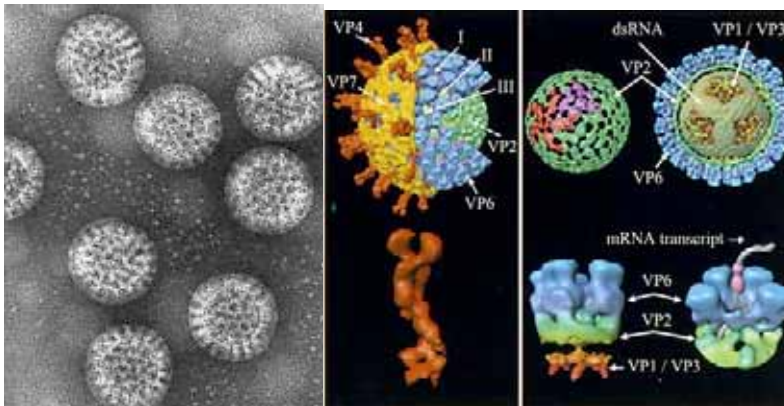
Phytoreovirus - Plants

Oryzavirus - Plants

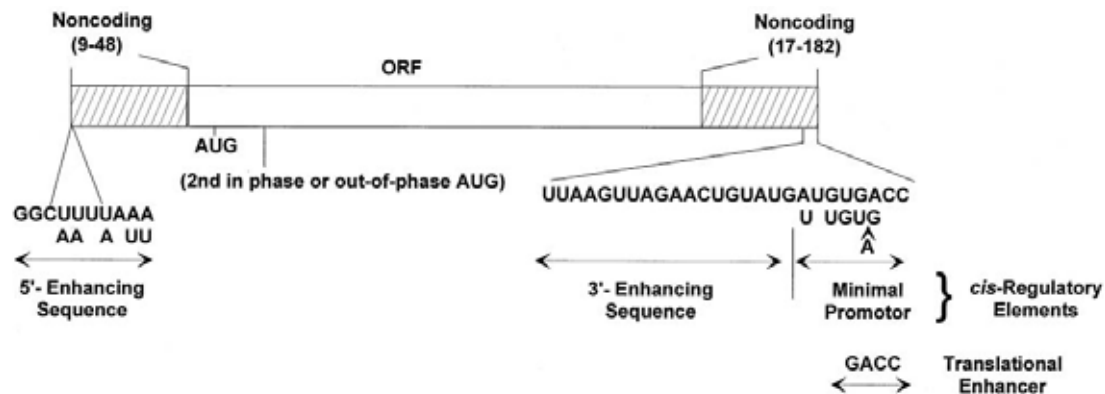
Rotavirus

Ca 70 nm partikler

11 segmenter dsRNA (hver gir ett protein)



Rotavirus – genomsegment



Rotavirus - klassifisering

Gruppe A, B og C rotavirus hos mennesker og dyr

Gruppe D, E, F og G bare hos dyr

Gruppe A vanligst hos menneske

Kun gruppe A i Norge?

Gruppe A genotype/serotype

TABLE 3. Rotavirus VP4 genotypes [P] and serotypes (P)

| Genotype | Serotype | Strain followed by species of origin | |
|----------|----------|---|---|
| | | Human | Animal ^a |
| 1 | 6 | | Bo/C486, Bo/NCDV, Bo/BRV033, Bo/A5, Bo/CR231/39, Bo/J2538, Si/SA11 4fm, Si/SA11-FEM, Eq/26/94, Ov/LRV1 |
| 2 | 5B | | Si/SA11 Cl3, Si/SA11-SEM |
| 3 | 5B | | Si/FRV, Fe/FRV64 |
| | 5A | Ro1845, HCR3 | Ca/K9, Ca/CU-1, Ca/RS15, Fe/Cat97 |
| 4 | 1B | RV-5, DS-1, S2, L26, KUN, E210, CHW17 | |
| 5 | 7 | | Bo/UK, Bo/WC3, Bo/B641, Bo/61A, Bo/678, Bo/V1005, Bo/IND, Po/4S |
| 6 | 2A | M37, 1076, RV-3, ST3, McN13, US1205 | |
| | 2B | | Po/Gottfried, Po/BEN-144, Po/S5, Po/S7, Po/SB-2A |
| 7 | 9 | | Po/OSU, Po/TFR-41, Po/C60, Po/A821, Po/A138, Po/YM, Po/A253, Po/BMI-1, Po/AT/76, Po/C95, Po/C134, Po/CC117, Po/SB-1A, Po/CRW-8, |
| | | Po/BEN-307, Po/A131, Po/EE, Po/ISU-64, Eq/H-1 | |
| 8 | 1A | Wa, KU, P, YO, MO, VA70, D, AU32, CH-32, CH-55, CHW2, CH927A, WI61, F45, AI-75, Hochi, Hosokawa, BR1054 | Po/S8, Ov/LRV |
| 9 | 3 | K8, AU-1, PA151, M318, AU228, 02/92 | Fe/FRV-1, Fe/Cat2 |
| 10 | 4 | 69M, 57M | |
| 11 | 8 | 116E, I321 | Bo/B223, Bo/A44, Bo/KK3, Bo/B-11, Bo/KN-4, Bo/CR129, Bo/BR65/255, Eq/R-22, Ov/LRV2 |
| 12 | 4 | | Eq/H-2, Eq/FI14, Eq/FI23, Eq/FR4, Eq/FR8, Eq/69, Eq/124, Eq/EQ431, Eq/K311, Eq/K1673 |
| 13 | 13 | | Po/MDR-13, Po/A46, Po/Clon8 |
| 14 | 11 | PA169, HAL1166, Mc35, MG6, GR475/87 | La/ALA, La/C-11, La/BAP-2, Cap/Cap455 |
| | 11? | | La/R-2 |
| 15 | | | Ov/lp14, Ov/lp16 |
| 16 | 10 | | Mu/Eb, Mu/EW, Mu/EC |
| 17 | | | Pl/PO-13, Bo/993/83, Ch/Ch-1, Ty/Ty-1, Ty/Ty-3 |
| 18 | 12 | | Eq/L338 |
| 19 | | | Po/4F |
| 20 | | | Mu/EHP |

^aSpecies of origin of animal strains indicated by abbreviations: Si, simian; La, lapine; Po, porcine; Ca, canine; Eq, equine; Fe, feline; Bo, bovine; Ov, ovine, Cap, caprine; Ty, turkey; ch, chicken; Mu, murine; Pl, pigeon.

Data updated from ref. 104, with permission.

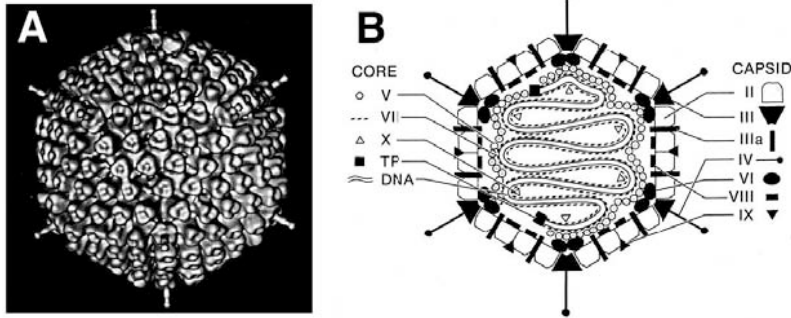
Typing avhengig av hvilket gen/protein man ser på.

Genotyping og serotyping ikke helt sammefallende.

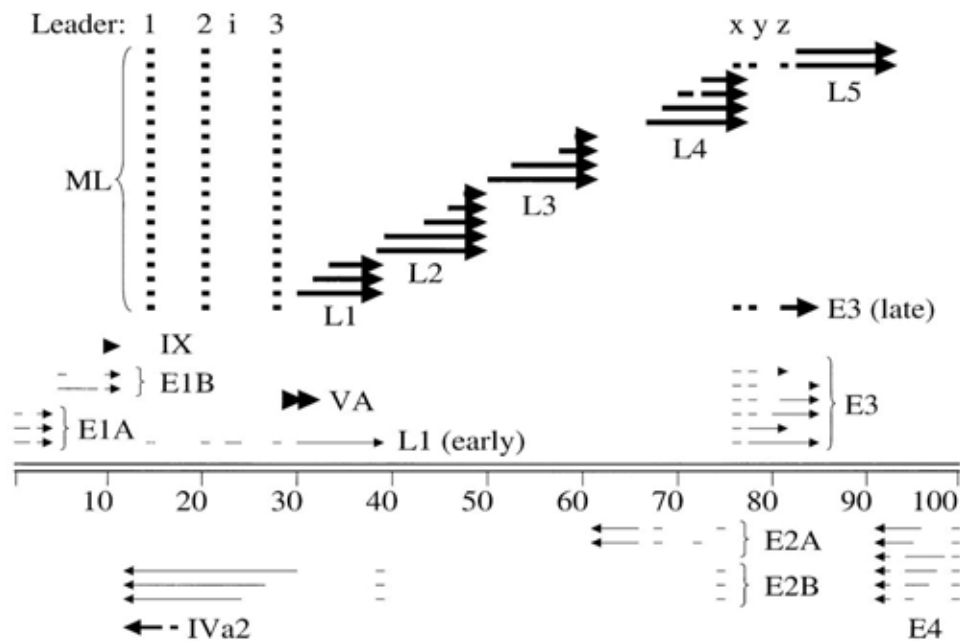
Adenovirus

70 to 100 nm partikler

36 kb dsDNA



Adenovirus - genom



Figuren gir en oversikt over gener til adenovirus. Genomet er historisk delt inn i early (E) og late (L) gener ettersom når de er uttrykt i virusets livssyklus.

Adenovirus - klassifisering

To genera:

Mastadenovirus (mennesker og pattedyr)

Aviadenovirus (fugler)

5 humane subgrupper med 49 serotyper

To serotyper knyttet til gastroenteritt: 40 og 41

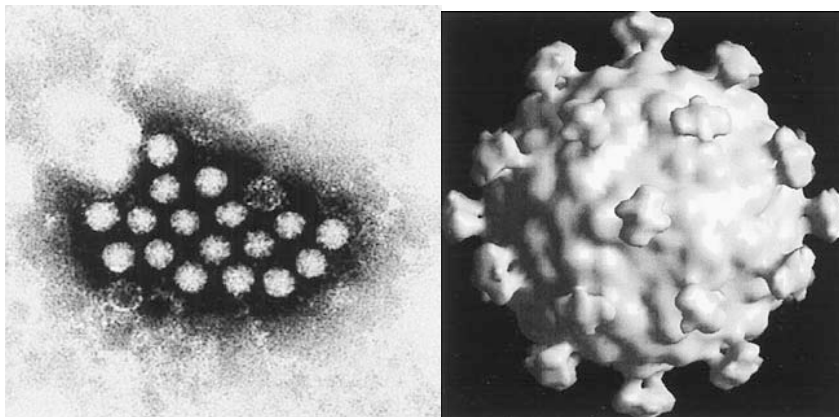
TABLE 1. Classification schemes for human adenoviruses (mastadenovirus H)

| Subgroup | Hemagglutination groups | Serotypes | Oncogenic potential | | Percentage of G-C in DNA |
|----------|---|---|------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| | | | Tumors in animals | Transformation in tissue culture | |
| A | IV (little or no agglutination) | 12, 18, 31 | High | + | 48-49 |
| B | I (complete agglutination of monkey erythrocytes) | 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35 | Moderate | + | 50-52 |
| C | III (partial agglutination of rat erythrocytes) | 1, 2, 5, 6 | Low or none | + | 57-59 |
| D | II (complete agglutination of rat erythrocytes) | 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49 | Low or none (mammary tumors) | + | 57-61 |
| E | III | 4 | Low or none | + | 57-59 |
| F | III | 40,41 | Unknown | | |

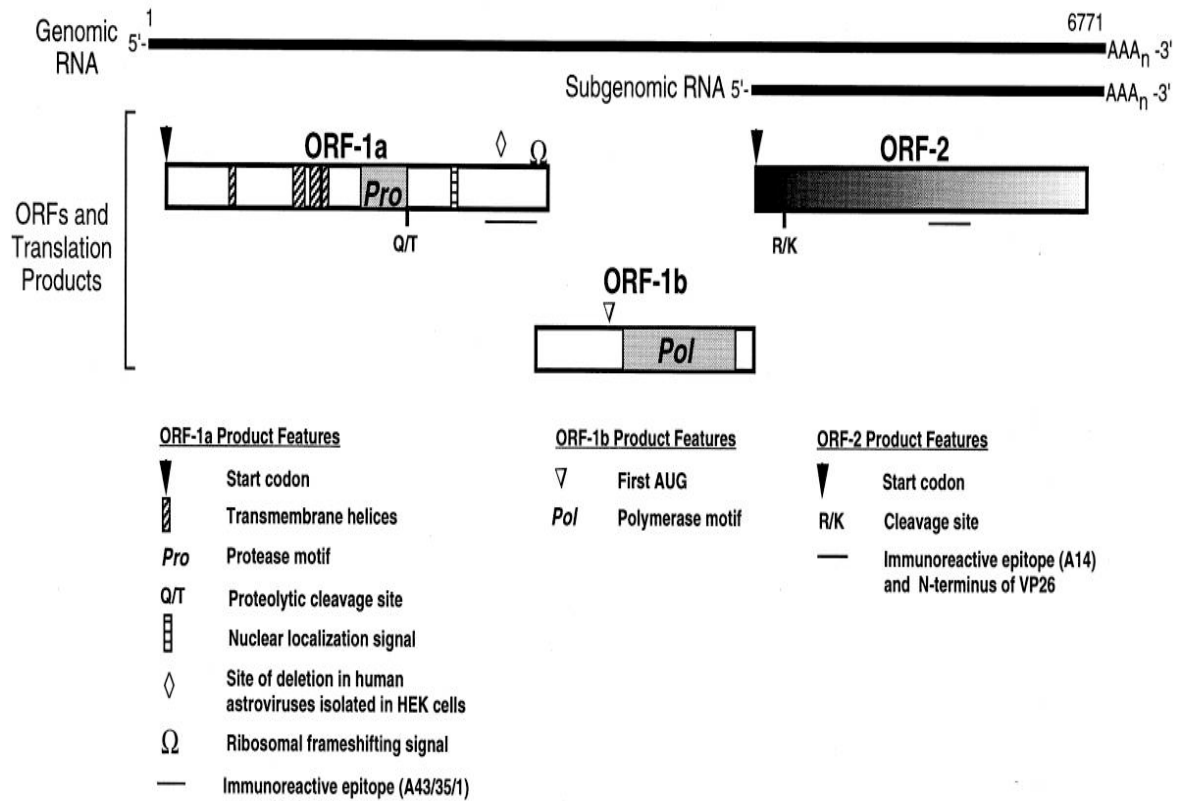
Astrovirus

28 nm partikler

7 kb, plusstråd ssRNA

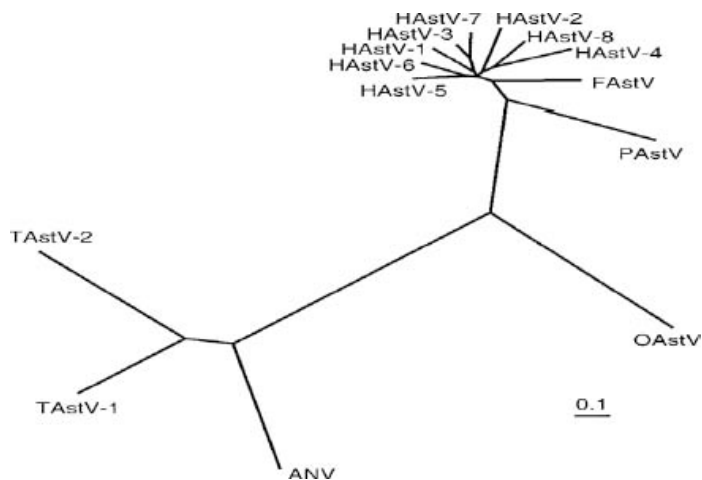


Astrovirus - genom



Astrovirus – klassifisering

8 humane genotyper

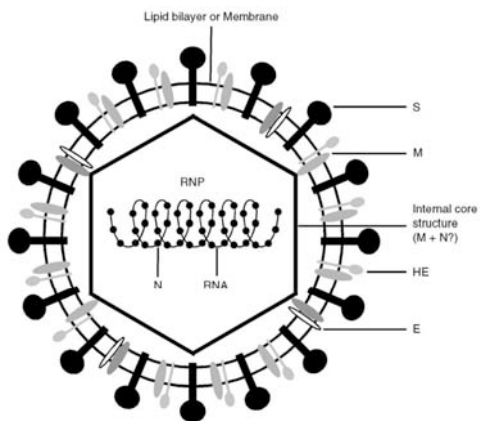
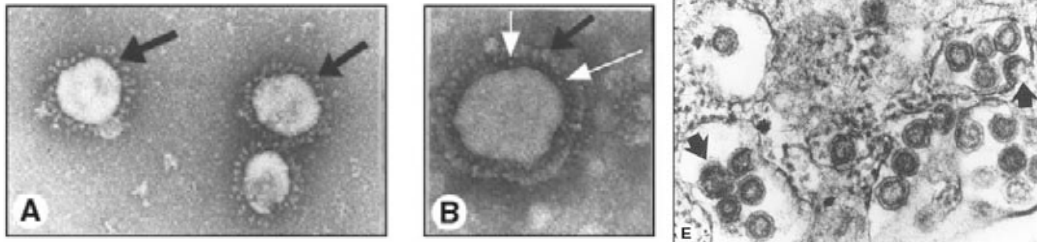


Coronavirus

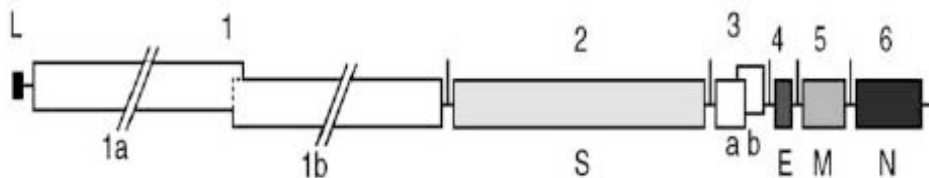
100 – 120 nm partikler

Har membran

27 – 32 kb plusstråd ssRNA



Coronavirus - genom



Coronaviridae - klassifisering

To genus:

coronavirus (mennesker og dyr)

torovirus (bare dyr)

Coronavirus: Tre serogrupper/genogrupper (+SARS)

Gruppe I: respiratorisk infeksjon hos menneske

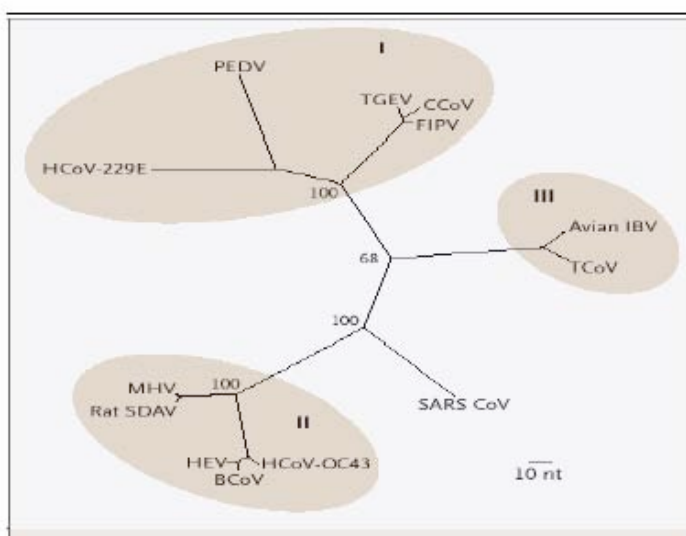
Gruppe II: respiratorisk og enterisk infeksjon hos menneske

Gruppe III: kun fugl

TABLE 1. Serotypes, natural hosts, and diseases of coronavirus

| Antigenic group | Virus | Host | Respiratory infection | Enteric infection | Hepatitis | Neurologic infection | Other ^a |
|-----------------|-------------|---------|-----------------------|-------------------|-----------|----------------------|--------------------|
| I | HCoV-229E | Human | X | | | ? | |
| | TGEV, PRCoV | Pig | X | X | | | X |
| | CCoV | Dog | | X | | | |
| | FECoV | Cat | | X | | | |
| | FIPV | Cat | X | X | X | X | X |
| | RbCoV | Rabbit | | X | | | X |
| II | HCoV-OC43 | Human | X | ? | | ? | |
| | MHV | Mouse | X | X | X | X | |
| | SDAV | Rat | | | | | X |
| | HEV | Pig | X | X | | X | |
| | BCoV | Cow | X | X | | | |
| | TCoV | Turkey | X | X | | | |
| III | IBV | Chicken | X | | X | | X |
| | TCoV | Turkey | X | X | | | |

Coronavirus - fylogeni



Enterovirus

J Med Virol. 2005 Oct; 77(2):257-64:

Identification of enteroviral infection among infants and children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam. **Phan TG, Nguyen TA, Shimizu H, Yagyu F, Okitsu S, Muller WE, Ushijima H.**

Prevalens hos barn med gastroenteritt i Vietnam: 9.8 %

Prevalens hos friske norske barn: 11.6 %

