

# **STRATEGIMØTE**

## **LABORATORIEDIAGNOSTIKK VED NYE OG UTBRUDDSAKTUELLE VIRUSINFEKSJONER**

PROGRAM

OPPSUMMERING

ABSTRAKTER

Redaktører:

Susanne G. Dudman, Folkehelseinstituttet

Helvi Holm Samdal, Oslo universitetssykehus Ullevål

Dagny Haug Dorenberg, Folkehelseinstituttet

Andreas Christensen, St Olavs Hospital

Dagfinn Skaare, Sykehuset i Vestfold HF

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISBN trykt utgave: 978-82-8082-628-2

ISBN elektronisk utgave: 978-82-8082-629-9

## **Innholdsfortegnelse**

<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	2
<b>Liste over forkortelser</b> .....	3
<b>Forord</b> .....	6
<b>Program</b> .....	7
<b>Sammendrag og anbefalinger</b> .....	8
<b>Del I: Importvirus/zoonoser</b> .....	9
<b>DEL II: Importerte luftveisvirus</b> .....	14
<b>DEL III: Utbruddsaktuelle virus i Norge</b> .....	16
<b>ABSTRAKTHEFTE</b> .....	19
<b>Laboratorieberedskap ved utbrudd – Metodeutvikling for nye virus</b> .....	20
<b>Viral hemorragisk feber (VHF) – ebolaberedskap</b> .....	22
<b>Diagnostikk av utbruddsaktuelle myggoverførte virus</b> .....	23
<b>Aktuelle flåttoverførte virus, en oppdatering og ny kunnskap.</b> .....	24
<b>Erfaringer av next generation sequencing (NGS) ved utbruddsetterforskning</b> .....	30
<b>Diagnostikk av nye influensavirus</b> .....	31
<b>Revidert og nytt planverk for smittevernberedskapen i Norge</b> .....	33
<b>Middle East Respiratory Syndrome coronavirus – virologi og epidemiologi</b> .....	34
<b>Polio og Enterovirus D68</b> .....	36
<b>Hepatitt E i Norge</b> .....	39
<b>Importvirus og blodtransfusjon</b> .....	42
<b>Meslinger</b> .....	44
<b>Nasjonalt beredskapslaboratorium ved FHI</b> .....	47
<b>Presentasjoner</b> .....	48
<b>Deltakerliste</b> .....	160

## **Liste over forkortelser**

AFP: Acute flaccid paralysis

AVL: Viral lysis buffer (Qiagen)

BoNT-A: Botulinum toxin serotype A

CBRN: Chemical, biological, radiological and nuclear

CCHF(V): Crimean-Congo hemorrhagic fever (virus)

CDC: Center for disease control (USA)

ECDC: European centre for disease control

EFSA: European Food Safety Authority

EIA: Enzyme immunoassay

ELISA: Enzyme linked immunosorbant assay

ENVID: European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases

EQUATOX: Establishment of Quality Assurance for the Detection of Biological Toxins of Potential Bioterrorism Risk

EV: Enterovirus

FBD: Nordisk beredskapsnettverk

FHI: Folkehelseinstituttet

FHM: Folkhälsomyndigheten

GBS: Guillain-Barré syndrom

HEV: Hepatitt E virus

IF: Immunofluoresens

HDir: Helsedirektoratet

IHR-forskrift: Forskrift om varsling av og tiltak ved alvorlige hendelser av betydning for internasjonal folkehelse

IVF: In vitro fertilisering/prøverørsbefruktning

IVIG: Intravenøse immunoglobuliner

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrom coronavirus

MeV: Meslingvirus

MMR: Measles (meslinger)/Mumps (kusma)/ Rubella (røde hunder) vaksine

MSIS: Meldingssystem for smittsomme sykdommer

NGS: Next generation sequencing

NT: Nøytralisasjonstest

OUS: Oslo Universitetssykehus

P4/BSL4: Biosafety level 4

PRNT: Plaque Reduction Neutralization Test

QUANHIP: Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens

R0: Antall mennesker som smittes direkte av et infisert individ. Forteller om spredningsevnen til et virus.

RT-PCR: Revers transkriptase-polymerase chain reaction

RT-Quick: PCR metode

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrom coronavirus

SEB: Staphylococcus Enterotoxin B

SFTS: Severe fever with thrombocytopenia syndrome

SLP: Sammenlignende laboratorieprøvninger

TBE(V/S/FE): Tick borne encephalitis (virus/Siberian/Far east)

VHF: Viral hemorrhagisk feber

WHO: World Health Organisation

(W)PV2: (wild type) poliovirus 2





## **Forord**

I regi av «Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi» ble det holdt strategimøte om «Laboratorieberedskap ved nye og utbruddsaktuelle virusinfeksjoner» den 29. oktober 2015 ved Gjestehuset, Lovisenberg, i Oslo.

Bakgrunnen for valg av tema var at det den siste tiden har blitt rapportert om flere utbrudd av nye «emerging» og kjente «re-emerging» virus. Det store ebolautbruddet i Vest-Afrika i 2014, samt oppdagelsen av et nytt coronavirus som ga alvorlig luftveisinfeksjon i 2012, viste behovet for beredskap innen dette feltet. Siden det kreves nær kommunikasjon med Folkhälsomyndigheten i Sverige vedrørende diagnostikk av viral blødningsfeber ble foredragsholder fra Stockholm invitert. Intensjonen med programmet var å sette fokus på utbruddsaktuelle virusinfeksjoner men ikke å gi en fullstendig oversikt over feltet. Det ble i etterkant lagt til et kapittel (utarbeidet av Dagny Haug Dorenberg) om diagnostikk av zikavirus på grunn av det store utbruddet i Latin-Amerika høsten 2015.

Programmet var satt sammen av en programkomite bestående av Helvi Holm Samdal, Dagny Haug Dorenberg, Andreas Christensen, Dagfinn Skaare og Susanne G. Dudman (leder).


Møteledere var Dagfinn Skaare (møteleder del I) og Andreas Christensen (møteleder del II).

Programkomiteens medlemmer og møtelederne er også redaktører av rapporten.

Rapporten inneholder oppsummering og anbefalinger slik det kom fram på møtet samt sammendrag av foredragene (manuskriptene) som er gjengitt i sin helhet. I tillegg har det etter tillatelse fra foredragsholderne blitt vedlagt bildene fra presentasjonene på møtet.

Oslo, juni 2016

Helvi Holm Samdal, Dagny Haug Dorenberg, Andreas Christensen, Dagfinn Skaare, Susanne G. Dudman.

	<p>”Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi” inviterer landets mikrobiologiske laboratorier til strategimøte om</p> <p style="text-align: center;"><b>Laboratorieberedskap ved nye og utbruddsaktuelle virusinfeksjoner</b></p>
<b>Program</b>	

**Møtedato:**  
29.10.2015

**Møtested:** Gjestehuset, Lovisenberg sykehus, Oslo  
**Møteledere:** Andreas Christensen og Dagfinn Skaare

Tidspunkt	Tid	Tittel	Foredragsholder
09.45 -10.00	15 m.	Frukt og kaffe	
10.00-10.05	5 m.	Velkommen Innledning ved leder for referansegruppen	Helvi Holm Samdal
		<b>Del I: Importvirus / zoonoser</b>	
10.05 -10.40	35 m.	Laboratorieberedskap ved utbrudd – metodeutvikling for nye virus	Karoline Bragstad
10.40 -10.55	15 m.	Viral hemoragisk feber – ebolaberedskap	Thomas Tolfvenstam
10.55 -11.10	15 m.	Oppsummering	Andreas Christensen
11.10-11.25	15 m.	Kaffepause	
11.25 -11.45	20 m.	Diagnostikk av utbruddsaktuelle myggoverførte virus	Thomas Tolfvenstam
11.45 -12.00	15 m.	Aktuelle flåttoverførte virus	Dagny Haug Dorenberg
12.00 -12.10	10 m.	Erfaringer av NGS ved utbruddsetterforskning	Thomas Tolfvenstam
12.05 -12.15	10 m.	Oppsummering	Dagfinn Skaare
		<b>Del II: Importerte luftveisvirus</b>	
12.15 –12.35	20 m.	Diagnostikk av nye influensavirus	Olav Hungnes
12.35 -12.55	20 m.	Pandemiberedskap og ny pandemiplan / plan alvorlige smittsomme sykdommer / koppeplanen	Siri Hauge
12.55 -13.15	20 m.	Middle East Respiratory Syndrome – epidemiologi og diagnostikk	Siri Hauge og Olav Hungnes
13.15 -14.00	45 m.	Lunsj	
		<b>Del III: Utbruddsaktuelle virus i Norge</b>	
14.00 –14.15	15 m.	Polio og Enterovirus D68	Susanne Dudman
14.15 -14.30	15 m.	Hepatitt E	Joakim Øverbø
14.30 -14.45	15 m.	Importvirus og blodtransfusjon	Lise Nissen-Meyer
14.45 –15.00	15 m.	Meslinger	Rikard Rykkvin
15.00 -15.10	10 m.	Beredskap ved FHI og kurs i transport kat. A	Siri Feruglio
15.10 -15.20	10 m.	Kaffepause	
15.20 -16.00	40 m.	Oppsummering. Anbefalinger	Møteledere

## **Sammendrag og anbefalinger**

## **Del I: Importvirus/zoonoser**

### **Laboratorieberedskap ved utbrudd – metodeutvikling for nye virus**

Nye infeksjøs agens oppdages stadig og mange av disse har et reservoar i dyreverdenen. I tillegg sees stadig utbrudd med tidligere kjente virus som vender tilbake. Det er viktig å kunne oppdage og påvise disse raskt for å kunne imøtegå utbrudd hos mennesker best mulig. Tidsaspektet mellom erkjennelsen av utbrudd med nyoppstått infeksjøs agens og internasjonal rapportering og respons er avgjørende for utviklingen og spredningen av utbruddet globalt. Praktiserende leger og andre med førstelinje pasientkontakt må tidlig informeres om infeksjoner som man skal være spesielt observante overfor i forbindelse med reise. Økende globalisering og reisevirksomhet kan medføre at et utbrudd ett sted i verden også gir smitterisiko her hjemme. I 2015 oppstod et stort utbrudd på sykehus i Sør-Korea som startet ved et importtilfelle av Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). For sen isolering og diagnose av pasienten, i tillegg til dårlig infeksjonskontroll, forvirring rundt rutiner og generell hygiene resulterte i mange smittede og døde.

Man må være forberedt på raskt å kunne utvikle metoder og teknikker for å påvise nye agens. Det er dessuten nødvendig å kunne oppdatere eller supplere allerede etablerte metoder for å kunne være i stand til å påvise nyoppståtte varianter av virus. I avsnittet om utbruddsberedskap ved Folkhälsomyndigheten nedenfor omtales et dataverktøy som kan være til hjelp i denne sammenheng (SMI-primer). Det er viktig å ha på plass rammeverk og strategier nasjonalt og regionalt for håndtering av slike nye og utbruddsaktuelle agens i god tid før et utbrudd oppstår.

### **Viral hemorragisk feber (VHF) – ebolaberedskap**

Folkhälsomyndigheten (FHM) som det eneste laboratoriet i Norden med P4/BSL4 fasiliteter, har døgnbemannet mikrobiologisk beredskap for blant annet høypatogene agens, se tabell 1. Vaktordningen har et tilbud som omfatter Norge, Danmark, Island og Finland, foruten Sverige. Tjenestemann i beredskap ved FHM kontaktes for avtale om forsendelse og undersøkelse av prøve (fortrinnsvis EDTA-blod) når viral hemorragisk feber (VHF) mistenkes.

For slike problemstillinger er det best å sende primærmateriale uten spesiell forbehandling av prøven, ved mottak kun av inaktivert blod eller ekstrakter er det begrenset hvilke analyser FHM kan utføre på materialet. Avsender ved lokalt laboratorium sørger for sertifisert pakking og forsendelse av prøven i kategori A og for at mistenkte tilfeller meldes telefonisk til FHI's døgnbemannede smittevern vakt (<http://www.fhi.no/artikler/?id=82746>).

Ved for eksempel mistanke om ebolavirusinfeksjon (EVD) kjøres PCR i EDTA-plasma etter inaktivering med AVL/trizol. Dersom positiv PCR, konfirmeres tilfellet ved sekvensering. I tillegg kan virusisolasjon ved dyrkning og påvisning med elektronmikroskopi gjennomføres. Dessuten har FHM et utvalg av serologiske tester overfor VHF (tabell 1).

**Tabell 1. Importerte virus og virus med utbruddspotensiale med angivelse av påvisningsmetode, prøvemateriale og sted for diagnostikk.**

Agens	Familie	Sykdom	Vektor/ smittevei	Sted for diagnostikk*	Biosikker- hetsnivå	Prøvemateriale	Metode
TBE-virus	Flavi	Encefalitt	Flått	FHI, FHM	3	Serum, spinalvæske	PCR, IF, EIA, NT
Sibirsk flåttbåret encefalittvirus	Flavi	Encefalitt	Flått	FHI, FHM	3	Serum, spinalvæske	IF, EIA, sekvensering
Fjerne østen-encefalittvirus/russisk vårsommer-encefalittvirus (RSSE)	Flavi	Encefalitt	Flått	FHI, FHM	3	Serum, spinalvæske	IF, EIA, sekvensering
Louping ill-virus	Flavi	Encefalitt	Flått	FHI	3	Serum, spinalvæske	PCR, EIA, sekvensering
Krim-Kongovirus	Bunya	Viral hemoragisk feber (VHF)	Flått	FHI, FHM	4	Serum, plasma	PCR, IF
Omsk hemoragisk feber-virus	Flavi	VHF	Flått	FHM	3	Serum, plasma	PCR
Alkhurmavirus	Flavi	VHF	Flått	FHM	4	Serum, plasma	PCR
SFTS-virus	Flavi	VHF	Flått	FHM	4	Serum, plasma	PCR
Kyasanur Forest-virus	Flavi	VHF	Flått	FHM	3	Serum, plasma	PCR
Colorado tick-fever-virus	Reo	Feber	Flått	FHM	2	Serum, plasma	PCR
Denguevirus	Flavi	Utslett og feber	Mygg	FHI; FHM	3	Serum, plasma	PCR, IF, ELISA, NT, serospesifikk PCR
Zikavirus	Flavi	Utslett og feber	Mygg	FHI, FHM, St Olav	2	Serum, plasma	PCR, IF, ELISA, NT
Chikungunyavirus	Alfa	Feber og artritt	Mygg	FHI, FHM	3	Serum, plasma	PCR, IF, ELISA
Sindbisvirus	Alfa	Feber og artritt	Mygg	FHI, FHM	2	Serum, plasma	EIA
Onyongvirus	Alfa	Feber og artritt	Mygg	FHM	2	Serum, plasma	PCR, IF
Ross River virus	Alfa	Feber og artritt	Mygg	FHM	2	Serum, plasma	IF
Ockelbo/Pagosta	Alfa	Feber og artritt	Mygg	FHM	2	Serum, plasma	ELISA
Usutuivirus	Flavi	Encefalitt	Mygg	FHM	3	Serum, plasma	PCR, IF
Gulfebervirus	Flavi	VHF	Mygg	FHI, FHM	3	Serum, plasma	PCR, IF
Vest Nil-virus	Flavi	Encefalitt	Mygg	FHI, FHM	3	Serum, spinalvæske	PCR, IF, EIA, NT
Japansk encefalittvirus	Flavi	Encefalitt	Mygg	FHI, FHM	3	Serum, spinalvæske	IF, ELISA, PCR, NT
Sandfluefebervirus (naples/sicilian grp)	Bunya	Feber	Mygg	FHI, FHM	2	Serum, spinalvæske	IF
Rift Valley-febervirus	Bunya	VHF	Mygg	FHI, FHM	3	Serum, plasma	IF, PCR, NT
California encefalittvirus	Bunya	Encefalitt	Mygg	FHM	2	Serum, spinalvæske	IF
St. Louis encefalittvirus	Flavi	Encefalitt	Mygg	FHM	3	Serum, spinalvæske	IF
Equine (eastern/western) encefalittvirus	Alfa	Encefalitt	Mygg	FHM	3	Serum, spinalvæske	IF
Ebolavirus	Filo	VHF	Direkte kontakt	FHI, FHM, OUS**	4	Serum, plasma	PCR, IF, isolasjon, EM
Marburgvirus	Filo	VHF	Direkte kontakt	FHI, FHM	4	Serum, plasma	PCR IF, isolasjon
Lassavirus	Arena	VHF	Dyrekontakt	FHM	4	Serum, plasma	PCR IF, isolasjon
New World Arenavirus	Arena	VHF	Dyrekontakt	FHM	4	Serum, plasma	PCR IF, isolasjon
Old world Arenavirus	Arena	VHF	Dyrekontakt	FHM	4	Serum, plasma	PCR
Andesvirus	Bunya	HPS	Direktkontakt	FHM	3	Serum, plasma	PCR
Hendravirus	Paramyx o	Encefalitt	Dyrekontakt	FHM	4	Serum, plasma	PCR IF, isolasjon
Nipahvirus	Paramyx o	Encefalit	Dyrekontakt	FHM	4	Serum, plasma	IF, PCR isolasjon
Koppevirus / variola	Pox	Utslett og feber	Luftsmitte	FHM	4	Vesikkelvæske	PCR, EM
Orthopox (ikke variola), Parapox	Pox	Diverse	Diverse	FHM	Diverse	Vesikkelvæske	PCR, EM
Hemoragiske hantavirus	Bunya	VHF	Dyrekontakt	FHI, FHM	3	Serum, plasma	IF, ELISA, PCR
MERS-CoV	Corona	Pneumoni	Dråpesmitte	FHI, FHM, OUS**	3	Luftveissekret, plasma	PCR, IF, ELISA, NT
SARS-CoV	Corona	Pneumoni	Dråpesmitte	FHI, FHM	3	Luftveissekret, plasma	PCR, IF, NT
Fugleinfluensa	Ortomyx o	Feber	Dråpesmitte	FHI, FHM	3	Luftveissekret	PCR, sekvensering
Rabiesvirus	Ortomyx o	Encefalitt	Dyrebit	FHM	3	Serum, plasma	PCR, NT
Prionprotein		Encefalitt		FHM	3	CSF	RT-Quick

\* FHI: Folkehelseinstituttet, Oslo. <http://www.fhi.no/tjenester/mikrobiologiske-analyser/provetaking-og-forsendelse>

FHM: Folkhälsomyndigheten, Stockholm. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/>

\*\*Mikrobiologisk avdeling på OUS ULlevål utfører MERS og Ebola PCR på pasienter som vurderes ved KIS senteret.

For følgende virus finnes ikke diagnostisk tilbud ved FHM: Powassanvirus, Royal Farm-virus, Eyachvirus, Murray Valley, Kokabera, Kunjin, Semliki forest, Spondweni

## **Diagnostikk av utbruddsaktuelle myggoverførte virus**

Analyserepertoar hos FHM ved mistanke om myggoverførte virus er omfattende, og er listet opp i tabell 1 sammen med analyserepertoaret ved FHI. For alle agens brukes følgende teknikker:

- Sanntids PCR (to målgener for de alvorligste sykdommene)
- Serologi (ELISA, IF – ofte egenutviklede)
- Nøytralisasjonstester (NT, PRNT)
- Virusisolering/dyrkning
- Elektronmikroskopi
- Populasjonssekvensering/helgenomsekvensering ved neste-generasjonssekvensering (NGS)

Prøvemateriale kan være EDTA-blod (VHF), serum eller spinalvæske.

## **Zikavirus** (avsnitt lagt til i etterkant av Strategimøtet)

I forbindelse med det pågående zikavirusutbruddet i Sør-og Mellom Amerika foreligger det nå sterke vitenskapelig sammenhenger mellom fosterskader som mikrokefali og Guillain-Barré syndrom (GBS). Zikafeber gir som oftest en mild influensalignende sykdom med feber, utslett, leddsmerter og konjunktivitt, og de fleste infeksjoner forløper asymptomatisk (60-80%).

Det diagnostiske fokus er utredning for akutt sykdom (differensialdiagnostisk ved importfeber på lik linje med for eksempel denguefeber) og utredning av gravide og pasienter med neurologiske komplikasjoner som GBS etter eksponering for zikavirus ved reise i utbruddsområder i Sør -og Mellom Amerika.

Utfordringer ved serologisk diagnostikk av zikavirusinfeksjoner er knyttet til krysreaksjoner med andre flavivirus på grunn av nært slektskap i flavivirusfamilien. Det er derfor viktig med opplysninger om reisevaksinasjon mot gulfeber, TBE og japansk encefalitt. I tillegg er opplysninger om tidligere reiser og evt gjennomgått denguefeber svært viktig for vurderingen av testresultatene.

Vedrørende diagnostikk av gravide med spørsmål om smitte i svangerskap er det spesielt viktig med kjennskap til hvilke land som har vært reisemål og til hvilket tidspunkt reisen foregikk. I tillegg er opplysninger om mulige eksponeringer samt om svangerskapslengde viktige. Det har blitt etterspurt utredning av partnere til gravide siden zikavirus kan smitte seksuelt, men denne gruppen er generelt anbefalt å bruke kondom ut resten av svangerskapet. Tidligere prøver av gravide, fra tiden før svangerskapet, har vist seg å kunne avklare noen spørsmål rundt smitte i aktuelle svangerskap. Det har blitt etablert et lavterskeltilbud ved alle

fostermedisinske sentre i Norge som følger gravide med positiv serologi. Dersom indikasjon foreligger tas det prøver av barn (navlestrengblod), fostervann og placenta ved fødsel..

Det foreligger ikke indikasjon for å teste menn som planlegger familieførøkelse (inkl. IVF) pga. begrenset testkapasitet, men disse anbefales å utsette fremtidige svangerskap etter gjeldende retningslinjer utarbeidet av FHI og HDir (<http://www.fhi.no/tema/zikafeber>). Disse retningslinjene oppdateres fortløpende.

FHI og St.Olavs Hospital har nå etablert diagnostikk for zikavirus som inkluderer serologi (ELISA) og IF (kun FHI) samt PCR til undersøkelse av serum (5-7 dager etter symptomdebut). PCR kan også utføres på urin, fostervann, placentabiopsi og navlestrengblod. Ved usikkerhet rundt anti-zika IgG-spesifisitet, har prøver blitt videresendt til Folkhälsomyndigheten for nøytralisasjonstesting (PRNT), se tabell 1.

Risiko for at zikavirus skal kunne etablere seg i myggpopulasjon i Norge er svært lav pga kaldt klima, men i sørlige deler av Europa overvåkes mygg, spesielt aedes-gruppen, nøye.



## Aktuelle flåttoverførte virussykdommer

Kjennskap til den globale utbredelsen av flåttoverførte virus og flåttvektorer er en viktig forutsetning for forebygging av utbrudd og sykdom hos mennesker og dyr.

Det viktigste flåttoverførte viruset i Norge er *Tick-borne Encephalitis Virus* (TBEV) som er årsak til nevroinvasiv sykdom (TBE). Forekomst av TBE-viruset er fortsatt lav i Norden selv om det er en økende trend både her og i andre europeiske land, noe som også kan ses i sammenheng med mildere klima og økt flåttutbredelse. Det er fryktet at den russiske skogflåtten, som kan være infisert av de mer patogene variantene av TBE-viruset, skal etablere seg i Norge, eller overføre disse virusvariantene til endemisk flått.

Det er mindre sannsynlig at andre flåttarter som *Myalomma marginatum* som er vert for *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus* (CCHFV), skal etablere seg i Norge, og det har til nå ikke vært rapportert om importtilfeller av CCHF.

Primær diagnostikk for TBE tilbys ved Tønsberg, Kristiansand og FHI, og tilfeller under utredning for et positivt funn bør sendes til det nasjonale referanselaboratoriet ved FHI. Ved FHI tilbys også testing for mange andre vektorbårne virusinfeksjoner (tabell 1), i tillegg er analyse for påvisning av CCHF under etablering. For isolering av levende CCHF-virus fra blod skal laboratoriet ha biosikkerhetsnivå 4 (BSL4), og prøven skal sendes til Folkhälsomyndigheten i Stockholm under kategori A transport etter avtale.

For diagnostikk av øvrige flåttoverført agens vises til tabell 1. Kliniske opplysninger som reiseanamnese, tidspunkt for flåttbitt, kjennskap til den epidemiologiske situasjon for det enkelte agens og pasientens symptombilde er svært viktig for valg av diagnostikk. FHI kan videresende prøver til for eksempel Folkhälsomyndigheten i Stockholm for utvidet analysepanel og/eller konfirmering der det er nødvendig.

De viktigste forebyggende faktorer på individnivå er informasjon (hindre flåttbitt med bekleddning/insektdrepende midler og rask fjerning av flått) og tilbud om vaksine til risikoutsatte grupper (TBE). Videre er det viktig å begrense vektorens utbredelse (miljøforebyggende tiltak), hindre eksponering for infisert blod (internasjonal dyrehandel) eller kontaminerte (upasteurisert) melkeprodukter fra viremiske dyr i endemiske områder og hindre smitteoverføring fra menneske til menneske ved blod- eller organonasjon.

Nasjonale - og internasjonale nettverk for overvåkning, beredskap og diagnostikk innen human medisin, veterinærmedisin og bla mattilsyn er viktig, og noen spesielt viktige arenaer innen humanmedisin er ECDC/EFSA, ENVID, VectorNet, CDC og WHO.

## **Erfaring av next generation sequencing (NGS) ved utbruddsetterforskning.**

NGS brukes ved Folkhälsomyndigheten til undersøkelse av prøver når spesifikke PCR-analyser eller annen diagnostikk ikke har gitt napp hos en alvorlig syk pasient med mistenkt infeksjonssykdom.

RNA/DNA ekstraheres fra kliniske prøver og sekvenseres uten bruk av primere eller forutgående dyrkning. Humane gensekvenser filtreres bort og sekvenser fra kjente eller ukjente patogener filtreres ut. Rådata sammenlignes med en database med korte sekvenser for identifikasjon av de aktuelle sykdomsfremkallende agens. Funn valideres ved å sette sammen korte gensekvenser til større genom (for eksempel helgenomsekvensering)

Folkhälsomyndigheten oppdaterer sine assays hurtig og regelmessig ved hjelp av SmiPrimer, et verktøy som er nyttig dersom delesjoner eller større endringer i virus mistenkes. SmiPrimer er et dataprogram som tester primere og prober mot nylig publiserte sekvenser. Ved endringer i sekvenser kan man adaptere primere og prober mot nyoppdagede virusvarianter. Dersom det finnes virusgrupper publisert med «mismatches» som kan gi negativt resultat i assayet, vil det vises blant sekvensdataene.

## **DEL II: Importerte luftveisvirus**

### **Diagnostikk av nye influensavirus**

Det er viktig å være oppmerksom på muligheten for smitte med uvanlige influensavirus. Dette gjelder ved spørsmål om zoonose, ved spesielt klinisk bilde, spesiell epidemiologi eller ved spørsmål om resistens. Typespesifikk molekylærdiagnostikk bør dekke hele spekteret av aktuelle influensavirus – inkludert influenza A som sirkulerer hos dyr.

Virologisk-serologisk ringtest brukes til å verifisere at landets mikrobiologiske laboratorier kan detektere ikke-humane virus.

Nært og godt samarbeid mellom kliniske miljøer, laboratorier som utfører primærdiagnostikk, og referanselaboratorium må videreføres og videreutvikles, slik at kvaliteten på testing, virusdeling og kommunikasjon understøtter oppdagelse av nye virus.

Laboratorier bør være beredt til å gjøre justeringer i sine tester i henhold til en raskt utviklende situasjon, samt til å oppskalere influensatesting ved en pandemi og tilpasse rapportering i henhold til en endret epidemiologisk situasjon. I en pandemisituasjon vil FHI bistå med hjelp til metodeutvikling ved lokale laboratorier f.eks ved å sende ut kontrollmateriale, reagenser og protokoller.

## **Pandemiberedskap: revidert og nytt planverk for smittevernberedskapen i Norge**

Revidert Pandemiplan og Koppeplan ble omtalt, samt ny Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer og ny ebolaplan – VHF-plan (<http://www.fhi.no/publikasjoner-og-haandboker/ebolaveilederen>). Pandemiplanen inkluderer følgende dokumenter: Planveileder for massevaksinasjon mot pandemisk influensa i kommuner og helseforetak, veileder for kommunehelsetjenesten samt veileder for spesialisthelsetjenesten.

Beredskapsplan ved koppeutbrudd omfatter vaksine, diagnostikk, kohortisolering og utrykningsteam. Ved klinisk mistanke om koppevirus må prøven sendes til Sverige/P4-laboratorium for blant annet PCR- undersøkelse.

Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer er en ny plan som skal dekke behovet ved utbrudd av nye agens uten sykdomsspesifikke planverk. Planen dekker utbrudd som medfører ekstraordinær innsats. Ifølge planen må alle sykehus ha planer for kohortisolering. Det anbefales etablert et Nasjonalt utrykningsteam. I planen beskrives rollen til CBRN («Chemical, Biological, Radiological and Nuclear»)senteret ved OUS.

## **Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) – epidemiologi og diagnostikk**

Viruset ble først påvist i 2012 hos mennesker, men har sannsynligvis sirkulert i flere tiår før dette. Kilde/reservoar er sannsynligvis dromedarer som blir smittet som kalver. Smittevei ennå ikke avklart, men nærkontakt med kameler gir økt risiko for infeksjon. Viruset sirkulerer ikke hos mennesker, men nosokomiale utbrudd forekommer. MERS vil fortsette å sirkulere i reservoaret fremover, og tilfeller kan komme hit fra Midt- Østen.

Det er viktig å ha kjennskap til risiko hos reisende, samt ha årvåkent helsepersonell for rask identifisering av smittede. Særskilte smitteverntiltak må raskt igangsettes for å hindre nosokomiale utbrudd. Ved FHI har det blitt etablert to trinns viruspåvisning med to PCR tester rettet mot to ulike målområder hos viruset, samt serologisk analyse (ELISA og IF). PCR testingen kan foregå i biosikkerhetsnivå 2. Spesielt bør man tilstrebe sikring av prøvemateriale fra nedre luftveier (BAL, trakealsekret), men også øvre luftveisprøve og blodprøve bør tas. Det anbefales to prøvesett, hvorav det ene analyseres lokalt for vanlige luftveisagens, mens det andre parallelt sendes FHI for MERS-CoV-påvisning.

Testene er etablert ved FHI og St. Olavs Hospital. FHI ble utnevnt til nasjonalt SARS/MERS-coronavirus referanselaboratorium i 2015.

### **DEL III: Utbruddsaktuelle virus i Norge**

#### **Polio og Enterovirus D68**

Siste rapporterte tilfelle forårsaket av villpoliovirus type 2 (WPV2) skjedde i 1999, og nylig erklærte WHO WPV2 utryddet. Dermed skal WPV2 eller Sabin vaksine type 2 heretter kun oppbevares i noen få laboratorier i det globale WHO laboratorienettverket. FHI destruerte sine stammer WPV2 og Sabin2 i november 2015. Sabin2 skal også i løpet av 2016 fjernes fra oral poliovaksine (bivalent OPV), og den neste utfordringen blir innføring av inaktivert poliovaksine (IPV) i alle land. Områder der vaksinedervert poliovirus (VDPV) sirkulerer blir prioritert ved innføringen av IPV for å stoppe utbrudd av VDPV2, siden viruset kan gjenvinne evnen til å gi sykdom.

I 2012 ble det siste gang påvist villpoliovirus type 3 hos en pasient i Nigeria, dermed er det håp om at dette viruset kan være utryddet. Ifølge WHO var 2014 det året da «tre ble til to» siden Nigeria ble fjernet fra listen over polio-endemiske land der nå bare Afghanistan og Pakistan fortsatt er endemiske.

I Norge ble siste innenlands smittede, poliogrammede pasient diagnostisert i 1969, og mellom 1975-2014 ble det meldt fem importtilfeller av vilt poliovirus til MSIS. Alle disse var importtilfeller i henholdsvis 1975, 1981, 1982, 1987 og 1992. De fleste var smittet i Pakistan. For å dokumentere poliofri status i landet krever WHO at man har gode nok overvåkingsdata og i Norge gjøres både enterovirus- og AFP (acute flaccid paralysis) overvåking. AFP omfatter barn < 15 år med akutte slappe lammelser der to avføringsprøver sendes til FHI for poliovirusdyrking (<http://www.fhi.no/tema/smittevern-og-overvaaking/polio-overvaaking>).

Enterovirus D68 (EV-D68) ble påvist hos mange barn som fikk alvorlig luftveisinfeksjon eller AFP høsten 2014 både i Nord-Amerika og Europa. Fra 2014 anbefalte FHI nasofarynksprøve til undersøkelse for EV-D68 i tillegg til avføringsprøve for å kunne påvise EV-D68 assosierte AFP tilfeller. Det ble etablert et meldesystem med deltakere fra laboratorienettverket i Norge i 2015 der det ble rapportert påviste tilfeller samt totalt antall EV- tilfeller undersøkt. EV-D68 ble kun sporadisk påvist i høstsesongen, uten tilfeller av alvorlig luftveisinfeksjon eller astmaforverring.

Særlig er det aktuelt å undersøke spesifikt for EV-D68 hos sykehusinnlagte barn med respiratorisk infeksjon der vanlige luftveisagens ikke kan påvises.

#### **Hepatitt E**

Hepatitt E var nominativt meldingspliktig i MSIS i perioden 1991-2002. I denne perioden ble det meldt 24 tilfeller av hepatitt E, alle smittet i utlandet (Pakistan 11, India 8, andre/ukjent 5). Hepatitt E er ikke lenger meldepliktig. Den nåværende situasjonen i Norge er at hepatitt E-virus (HEV) genotype 3 er påvist i norske griser og majoriteten av norske svinsera er anti-HEV IgG positive. En studie fra 2014 viste seroprevalens på 14 % hos norske blodgivere, og tre blodgivere var IgM positive hvorav en også var HEV-RNA positiv (under publikasjon). Genotype 1 og 2 er aktuelle som importsykdommer fra endemiske områder i Afrika og Asia.

Siden HEV er endemisk i Norge er HEV en aktuell differensialdiagnose ved uavklart akutt hepatitt selv uten reiseanamnese. Pasienter med uavklart hepatitt eller antatt medikamentutløst hepatitt bør undersøkes for HEV. HEV bør også vurderes ved leveraffeksjon hos transplanterte og immunosupprimerte.

### **Importvirus og transfusjon**

Samtidig som man ser en økning i antall importsykdommer (hvorav virusinfeksjoner utgjør en liten, men viktig del) observerer transfusjonsmedisin at blodgiveres reisevirksomhet er sterkt økende. Det ble for eksempel registrert 1900 malariaprøver i 2014 mot 1200 prøver i 2013.

Det primære mål for transfusjonstjenesten er at blodoverføring skal være så sikkert som mulig for pasienten som mottar blodet. Virkemidler for å unngå smitte ved transfusjon er grundig anamnese/intervju, reisekarantene, testing hvis mulig og omfattende info til givere (forebygge myggstikk og flåttbitt, regler som gjelder, områder som er utsatt). Informasjon gis via nettsider/sosiale medier, telefon og personlig kontakt.

Blodgivere som har vært på reise i risikoområder ilegges reisekarantene.

Karantene etter opphold i endemiske områder for Dengue- og West Nile-virus, og nå også aktuelt for Zikavirus (4 uker) rammer et stort antall givere. Testing for disse virusene vil kunne øke tilgang på tappeklare givere dersom karantenetiden kan reduseres.

På bakgrunn av ny informasjon om forekomsten av hepatitt E-virus (HEV) hos asymptotiske personer er det stilt spørsmål fra Blodbanken ved OUS om innføring av HEV-testing av blodgivere. En stor andel av blodmottagerne har nedsatt immunforsvar og vil kunne bli alvorlig syke av HEV-infeksjon. Screening av blodgivere er beskrevet i Veileder for transfusjonstjenesten i Norge (<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/veileder-for-transfusjonstjenesten-i-norge>) og forslag til endringer behandles i Transfusjonsrådet og evt. i Prioriteringsutvalget.

### **Meslinger**

Meslinger har siden introduksjon av MMR i barnevaksinasjonsprogrammet (1969) ikke forekommet endemisk i Norge, men små utbrudd opptrer fortsatt knyttet til importtilfeller fra land som ikke har eliminert sykdommen.

Alle mistenkte tilfeller skal bekreftes ved referanselaboratoriet ved FHI siden meslinger klinisk kan forveksles med andre sykdommer preget av utslett. Sykdommen diagnostiseres ved IgG og IgM påvisning i serum og munnsekret, eller ved påvisning av virus innen første sykdomsuke ved PCR i munnsekret, urin, halsprøve, nasofarynksaspirat eller EDTA-blod (evt. spinalvæske). IgM er påvisbart i 3-28 dager etter utslett har tilkommet, mens IgG er tidligst påvisbart fra dag 7. Alle kliniske tilfeller skal undersøkes for IgM-antistoffer i den akutte fase eller innen 2 måneder. Ved utbrudd er genetisk karakterisering av viruset viktig. Nasjonale referansefunksjoner er lagt til Folkehelseinstituttet, og alle positive prøver skal sendes Folkehelseinstituttet for verifisering.

## Nasjonalt beredskapslaboratorium ved FHI

Laboratoriet ble opprettet i 2005 for å styrke den nasjonale beredskapen mot høypatogene mikroorganismer i Norge ved naturlige utbrudd og bioterrorisme og har døgnkontinuerlig vaktordning bemannet av medisinske mikrobiologer og spesialtrente ingeniører.

Oppgaver er blant annet å bistå landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier med spesialundersøkelser og rådgivning, bistå politiet samt holde kontakt med andre offentlige myndigheter ved mistanke om bioterrorisme.

Laboratoriet skal sikre rask påvisning og identifikasjon av bakterier, bakterietoxiner og virus i smitterisikogruppe 3 og noen i gruppe 4. Oversikt over analyserepertoaret per i dag er listet opp i tabell 2.

FHI har samarbeid med europeiske laboratorier både om ringtester og kurs. Det innebærer deltakelse og drift av Norsk beredskapsdiagnostisk nettverk, samt holde kurs i forsendelse av kategori A biologisk materiale på FHI i samarbeid med World Courier.

**Tabell 2. Oversikt over analyserepertoaret ved Beredskapslaboratoriet ved FHI**

Agens	Prøvemateriale	Metode
Bacillus anthracis	Kulturer, miljøprøver, annet	Dyrkning, PCR.
Burkholderia pseudomallei/mallei	Kulturer, primærprøver	Dyrkning, Maldi, PCR.
Brucella spp	Kulturer, serum, primærprøver	Dyrkning, Maldi, PCR, Bruceladder, Seologi*
Coxiella burnetti	Primærprøver (serum, EDTA, biopsier)	PCR, Serologi*
Francisella tularensis spp	Kulturer, miljøprøver	Dyrkning, Maldi, PCR.
Yersinia pestis	Kulturer, primærprøver	Dyrkning, Maldi, PCR.
Ebola, Marburg **	Serum, Plasma	PCR
TOXINER (ricin, SEB, BoNT-A)	Miljøprøver	PCR, Antigen test
Difteri toxin påvisning	Kulturer	ELEKs test, PCR

\*Serologiske analyser utføres på dagtid

\*\*Se Tabell 1. Preliminær diagnostikk utføres på vakt.

## **ABSTRAKTHEFTE**

## **Laboratorieberedskap ved utbrudd – Metodeutvikling for nye virus**

Seniorforsker Karoline Bragstad, Nasjonalt Influenzalaboratorie, Folkehelseinstituttet.

Siden 1940 er det oppdaget over 335 infeksjøs agens i mennesker, blant annet SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) virus, MERS (Middle East Respiratory Syndrome) Corona virus, Ebola virus, HIV (Human Immunodeficiency virus) og West Nile virus. I dag er infeksjonssykdommer ledende årsak til dødsfall globalt, og de økonomiske konsekvensene for et samfunn er betydelige. Trusselbildet er i stadig forandring og med økt globalisering blir infeksjøs sykdommer et allemannsproblem. Når over 80% av alle nye utbruddsaktuelle virus har sitt utspring i ville dyr som fugler, gnagere og flaggermus så blir det naturlig å snakke om «one-health» som en reell utfordring. For å kunne imøtegå, og være forberedt på, eventuelle utbrudd med nye virus så er det avgjørende at de første tilfellene og utbrudd oppdages tidlig. I tillegg er det kritisk at agens som forårsaker utbrudd kan identifiseres så tidlig i utbruddet som mulig og at det tilrettelegges for differensialdiagnostisk tilnærming. Tidsaspektet mellom erkjennelsen av nye infeksjøs agens og eventuelt utbrudd og internasjonal rapportering og respons er altavgjørende for utviklingen og spredningen av utbruddet globalt.

Foredraget vil komme inn på bakgrunn for at nye sykdommer oppstår og at tidligere infeksjøs agens vender tilbake, hvilke forutsetninger laboratorier bør ha for å kunne tidlig identifisere nye virus og hvilke strategiske rammeverk som bør være på plass i «fredstid» for analyseutvikling og valideringsstrategi. Tidlig opprettelse av et responsteam med klare definerte ansvarsområder sikrer at alle parter til en hver tid er oppdatert og at beslutninger og handlinger foretas på best mulig grunnlag i forhold til informasjon tilgjengelig på tidspunktet. Sjekklistene for både situasjonsvurderinger og laboratorieberedskap og respons bør være på plass og brukes aktivt ved utbrudd av nye agens. All informasjon som er tilgjengelig på det gitte tidspunkt samles således og listene utvikles løpende. Problemstillinger og laboratorierelaterte utfordringer i forbindelse med de seneste utbrudd av nye og tilbakevendende virus vil bli presentert. Det kan oppstå etiske problemstillinger rundt massesekvensering av humant materiale som biprodukt ved sekvensering av virus i kliniske prøver.

Med nye teknologier kommer også nye utfordringer; vil kriterier for hva som defineres som en positiv prøve endres? Hvor sensitiv skal en analyse være for å gi et klinisk relevant svar? Ved funn av flere agens i en prøve, hvordan skal man så vurdere hvilke agens som gir klinisk sykdom?

Preparedness planning for respiratory viruses in EU Member States:  
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Preparedness%20planning%20against%20respiratory%20viruses%20-%20final.pdf>

1. Bains RK. Human infectious diseases in the genomics era: where do we go from here? *Genome biology*. 2014;15(11):529.



2. de Sousa R, Reusken C, Koopmans M. MERS coronavirus: data gaps for laboratory preparedness. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2014;59(1):4-11.
3. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990-3.
4. Marston HD, Folkers GK, Morens DM, Fauci AS. Emerging viral diseases: confronting threats with new technologies. *Sci Transl Med*. 2014;6(253):253ps10.
5. Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog*. 2013;9(7):e1003467.
6. Saunders N, Zambon M, Sharp I, Siddiqui R, Bermingham A, Ellis J, et al. Guidance on the development and validation of diagnostic tests that depend on nucleic acid amplification and detection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2013;56(3):260-70.

## **Viral hemorragisk feber (VHF) – ebolaberedskap**

Thomas Tolfvenstam, P4-laboratoriet, Folkhälsomyndigheten, Stockholm.  
thomas.tolfvenstam@folkhalsomyndigheten.se

Folkhälsomyndigheten tilbyr diagnostikk for følgende VHF agens:

- Ebolavirus: Sudan, Zaïre, Bundibugyo/Tai Forest
- Marburgvirus
- Krim-Kongovirus
- Lassavirus
- New World Arenavirus

Icke hemorragiska klass 4 agens:

- Hendravirus
- Nipahvirus
- Variolavirus

Andre aktuelle klass 3 agens:

- Rift Valley virus
- Gul febvirus
- Andesvirus og andre hemorragiske hantavirus
- SARS-CoV
- Influenza H5N1, H7N9
- Monkeypoxvirus
- Rabiesvirus

Virologiska analyser: Kvantitativ PCR med två målgener, antikroppspåvisning, neutralisationstest, virusisolering, konfirmerande sekvensiering, helvirusgenomsekvensiering, next-generation sequencing. Inaktivering med AVL/trizol innan ekstraktion.

Prøvemateriale: EDTA-blod för de hemorrhagiska, likvor, luftvägsprov, blåsskrap, saliv. RNA går att sända men då enbart för PCR och sekvensiering. Konfirmering kan ej göras på enbart extraherat RNA utan kompletteras med virusisolering.

Beredskap for mistenkte/påviste norske tilfeller: vaktordning 24/7/365 med 2h inställelsetid. Preliminärsvar PCR ca 3-4h.

Avsändaren ordnar med transport hit vis certifierad transportör för kategori A (farligt gods). Inrikesflyg kan inte ta godset varför speciallösningar med helikopterflygbolag etc har upprättats.

Det gis en oppdatering om utbruddssituasjon/epidemiologi på møtet.

Referans: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/beredskap/biosakerhet-och-bioskydd/p4-laboratoriet/>

## Diagnostikk av utbruddsaktuelle myggoverførte virus

Thomas Tolfvenstam, P4-laboratoriet, Folkhälsomyndigheten, Stockholm.  
Thomas.Tolfvenstam @folkhalsomyndigheten.se

Folkhälsomyndigheten tilbyr diagnostikk for følgende myggoverførbare virus:

- Denguevirus(1-4)
- Chikungunyavirus
- Sindbisvirus
- Zikavirus
- Onyongvirus
- Usutuvirus
- Gulafebervirus
- West Nile virus
- Ross-river virus
- Japansk encephalitvirus
- Sicilian/naples, toscanavirus
- California-, St.Louis-, Western equine-, eastern equine- encephalitis virus

Utöver myggöverförda: TBE-virus, hantavirus (puumula, hantaan, seoul), poxvirus.

Virologiska analyser: Kvantitativ PCR med två målgener, antikroppspåvisning, neutralisationstest, virusisolering, konfirmerande sekvensiering, helvirusgenomsekvensiering, next-generation sequencing

Provmaterial: EDTA-blod för de hemorrhagiska, serum, likvor.

Beredskap: Dessa utförs vardagar dagtid eller som differentialdiagnoser inom beredskapen.

Det gis en oppdatering om utbruddssituasjon/epidemiologi på møtet.

Referans:

<http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/laboratorieanalyser/>

(hemsidan är inte heltäckande, den och remissen är under oppdatering)

## **Aktuelle flåttoverførte virus, en oppdatering og ny kunnskap.**

Dagny Haug Dorenberg, Folkehelseinstituttet [DagnyHaug.Dorenberg@fhi.no](mailto:DagnyHaug.Dorenberg@fhi.no)

I de siste tiårene har arthropod (leddyr)-vektorer økt sine geografiske utbredelser ledsaget av økende endemiske og epidemiske utbrudd av såkalte «**emerging**» og «**re-emerging**» zoonotiske infeksjoner hos mennesker. Sannsynlig er dette relatert til endringer i miljø som økt urbanisering og kraftig befolkningsvekst, økt gjengroing og mulig klimaendringer, utnyttelse av urskog og effektivisering i landbruk (rislingsanlegg), økt virusspredning grunnet høy reiseaktivitet og internasjonal handel (1).

Flåtten er av de organismene som øker sin utbredelse med klimaendringer, særlig ved forlenget vekstsesong (høyere gjennomsnittstemperatur). I Norge og Norden er man spesielt bekymret for **utbredelse av nye flåttarter** som den russiske skogflåtten (*Ixodes persulcatus*) med spredning av de russiske variantene av *Tick-borne encephalitis Virus* (TBEV) vestover fra Russland til Finland (2) og fare for etablering av disse i norsk skogflått (*Ixodes ricinus*) som også fungerer som vert for TBEV. Migrerende fugl eller dyr med introduksjon og etablering av nye flåttarter som potensielle smittebærere av virus er en kjent problemstilling, også i Norge (3).

### **Livssyklus:**

Flåttoverført virus er i hovedsak RNA virus med stort potensiale for utvikling av nye varianter som kan tilpasse seg nye vektorer, verter og miljø (4). Viruset formerer seg i flåttens spyttkjertel etter at flåtten blir infisert av et viremisk pattedyr (vert) eller ved «co-feeding» fra en annen infisert flått under et blodrikt måltid, eller via transovarial smitte. Flåtten fungerer både som primærvektor og naturlig reservoar for viruset. Virus overføres videre via flåttens behov for blod fra forskjellige verter i egen formeringsog livssyklus. Mottakelige verter (små og store pattedyr) forblir oftest asymptomatiske ved infeksjon. De viktigste primærvektorene i overføring av blant annet TBEV er smågnagere, da den viremiske fasen i blod er spesielt lang hos disse (5). Viremisk fase hos større pattedyr er kortere fra en dag til rundt en uke (1,6).

### **Smitteoverføring:**

Mennesker og større pattedyr blir stort sett smittet via infisert flått (kort tid etter bittet!) og fungerer som oftest som «dead-end host». Viruset replikerer allerede ved inokulasjonsstedet, og via lymfe jobber viruset seg ut i blodbanen (viremi) til benmarg, milt, lever og sentralnervesystem avhengig av virusets egenskaper og vertens immunrespons. Smitte med viral blødningsfeber (VHF) forekommer oftest hos yrkesgrupper som blir eksponert for infisert flåttbitt i forbindelse med dyrehold, eller etter eksponering for blod og blodige produkter fra viremiske dyr (6). Smitte kan også forekomme perinatalt og ved amming, samt ved inntak av infiserte råmelkprodukter som ved CCHFV (6) og TBEV (4). Det er beskrevet smitte via person til person via blodprodukter og organtransplantasjon som ved *Colorado Tick Fever Virus* (7), CCHFV (6) og TBEV (2). Blodgivere testes ikke rutinemessig for flåttbåren sykdom men utelukkes ved kjent sykdom eller får karenstid ved risiko for smitte etter utenlandsopphold (8, 9). Aerosoldannelse og smitte via luftveier under intensiv behandling av dårlige pasienter med CCHF er også beskrevet (10).

## Sykdom hos mennesker:

Man kan dele arbovirale infeksjoner etter aktuell vektor (mygg, flått, sandflue). På bakgrunn av overvåkning og rapportering av kliniske tilfeller, er **flåttoverført virus** ofte kategorisert som enten neuroinvasive og ikke-neuroinvasive arbovirale infeksjoner (11) og som viral blødningsfeber uavhengig av genus og vektor.

### a) Virus som kan gi neuroinvasiv infeksjon

Tick-borne encephalitis (TBE) er en viral infeksjonssykdom som involverer sentralnervesystemet. Det viktigste viruset ved TBE er **Tick-borne Encephalitis Virus** (TBEV), spesielt i områder i Nord-Øst Europa og Asia, med høyest insidens i Vest-Sibir. Prevalens av infisert flått i Europa ligger rundt 0,5-5% (12). TBEV er delt inn i tre subtyper: en europeisk variant (TBEV-E) hvor skogflåtten *Ixodes ricinus* er primærvektor. Den sibirske (TBEV-S) og den fjerne-østen varianten (TBEV-FE) har den russiske skogflåtten *Ixodes persulcatus* som sin hovedvektor, men har også *I. ricinus* som vektor.

Det er fortsatt lav forekomst av TBEV i Norge og Europa selv om det tyder på lett økning med 13 kliniske tilfeller meldt MSIS i 2014, hvorav 9 var smittet i Norge (13). De fleste infeksjoner forløper asymptomatisk, men rundt 1/3 av pasientene får symptomer på meningitt, encefalitt eller meningoencefalitt. TBEV-E har mortalitet rundt 1-2 %, men hos TBEV-FE er den 5-20 % (2).

Andre medlemmer av tick-borne flavivirus-gruppen som årsak til neuroinvasive infeksjoner er bla **Powassan virus** (den Nord-amerikanske varianten av TBEV), **Royal Farm virus** og **Louping-ill virus** (12,14). Sistnevnte er hovedsakelig et større problem innen veterinærmedisin. Andre viktige virus som årsak til flåttoverført encefalitt nevnes **Colorado tick fever virus** og **Eyach virus** som begge er en undervariant av genus *Coltivirus*, sistnevnte isolert i Vest-Europa (12).

### b) Virus som kan gi blødningsfeber (VHF):

Flåttbåren virus som årsak til blødningsfeber er globalt sett CCHFV den viktigste. Siden 2002 til 2013 er over 6300 tilfeller av CCHF blitt rapportert med mortalitet opp mot 40 % (6), men «case fatality» data kan være usikre. Den har sin utbredelse i Øst-Europa over til nordvest Kina, sentral Asia, Sør-Europa, Afrika, Midtøsten og det indiske subkontinent og reflekterer forekomsten av den viktigste primærverten; *Hyalomma marginatum*.

Andre mer sjeldne virus som kan gi alvorlig blødningsfeber befinner seg hovedsakelig i flavifamilien under TBEV-serokomplekset, og har mindre geografisk utbredelse som **Kyasanur forest disease virus** (15), **Omsk Hemorrhagic Fever Virus**, **Alkhurma Hemorrhagic Fever Virus** (2). **Severe Fever Thrombocytopenia Syndrome Virus** (SFTSV) er årsak til blødningsfeber med renalt syndrom, nylig oppdaget i China (16). **Crimean –Congo Hemorrhagic Fever virus** (CCHFV) og **Kyansanar Forest Disease virus** (6,15) er eksempler på flåttoverført virus som kan være årsak til epidemier der det er høy forekomst av flått.

## **Klinikk:**

**Inkubasjonstiden** varierer om det er smitte via flått eller infisert blod, og med hvilket agens (TBEV noe lengre inkubasjonstid enn ved CCHFV på 1-5 dager). Smitte via blod gir noe lengre inkubasjonstid (opp mot 14 dager ved CCHFV) enn via flåttbitt. De fleste flåttoverførte infeksjonene forløper asymptomatiske eller kan gi en mild febril tilstand (6,2).

Ved mer **alvorlig forløp** kan infeksjonen forløpe i **to faser**; diffuse forbigående influensalignende symptomer i første fase (cytokinrespons) med eller uten utslett (petekkier, makulopapuløse ekantem,) og deretter forverring med mer organspesifikke symptomer i andre fase (artritt, diffus blødning, store ekkymoser (CCHF), meningitt, meningoencefalitt/encefalitt, nyresvikt, lungeødem og multiorgansvikt). Neurologisk senskade etter TBE er ikke uvanlig (11).

## **Diagnostikk:**

Mistanke om flåttoverført viral sykdom er vanligvis basert på opplysninger om flåttbitt, men blir ofte oversett. Kjennskap til den epidemiologiske situasjonen for arbovirale infeksjoner, opplysninger om aktuell/tidligere reiseanamnese, inkubasjonstid og klinikk er viktig for målrettet diagnostikk ved utredning av importfeber. Pasientens vaksinasjonsstatus og opplysninger om tidligere behandling med intravenøst immunoglobulin (IVIG) er viktig informasjon.

**Endret hematologisk bilde** (leukopeni, relativ lymfocytose, trombocytopeni), koagulasjonsforstyrrelser og forhøyete leverfunksjonsprøver i **serum ved VHF** eller endret celle-protein-suktermønster i **spinalvæske ved neuroinvasive infeksjoner**.

### **Direkte agenspåvisning i akutt fase (viremisk fase):**

Nukleinsyrepåvisning (RT-PCR, multiplex PCR, qPCR) fra blod, spinalvæske, fra andre kroppsvæsker/vev eller direkte påvisning av agens i flått, og sekvensering. Nyere molekylærdiagnostiske metoder som neste-generasjonssekvensering (NGS) kan være nyttige. Dyrkning og isolasjon av høypatogene virus for elektronmikroskopisk (EM) påvisning eller ved nøytralisasjon er andre metoder som krever høyere biosikkerhetsnivå (BSL) 3-4.

### **Serologiske analyser** (spesifikke analyser ved FHI; se vedlegg):

Spesifikke antistoff (AS) -og antigenpåvisning (ELISA) og ved immunofluorescens (IF). Antistoff-undersøkelser (IgM/IgG) helst i parsera (rekonvalesensprøver) (17). For de fleste arbovirale infeksjoner, påvises IgM 3-8 dager etter symptomdebut og persisterer rundt 30-90 dager, men påvisning av IgM opptil 4-6 mnd er beskrevet. Ved debut av encefalittsymptomer er ofte IgM og IgG til stede i serum, og i IgM-titer er høyest mellom 9 dager og 6 uker i spinalvæske (2). Det er høy grad av kryssreagerende AS (spesielt IgG) mellom arbovirus innenfor samme genus som flavivirus, og en viss kryssreaksjon kan sees etter vaksinasjon eller infeksjon mot andre flavivirus. Her kan konfirmerende analyser som nøytralisasjonstest være aktuelt.

## **Behandling:**

Det finnes ingen god spesifikk behandling mot flått-overførte virus, selv om Ribavirin har vist seg å ha effekt ved bla CCHF. Forsøk med spesifikke immunoglobuliner isolert fra rekonvalesensblod har vist seg å ha varierende effekt og er ikke godt dokumentert. For øvrig er det generell støttende behandling som gis og som har best dokumentert effekt (6).

## **Forebygging:**

1) Det finnes flere **vaksiner** mot TBEV som tilbys risikoutsatte personer. I Norge brukes en inaktivert vaksine som etter aktiv immunisering gir 98-99,5 % beskyttelse etter fullvaksinasjon (totalt 3 doser i løpet av ett år) mot alle sirkulerende subtyper. Boosterdose gis hvert 3-5 år avhengig av alder. Det finnes mindre effektive vaksiner mot CCHF som brukes i liten skala i deler av Øst-Europa. En vaksine mot *Kyasanur Forest Disease Virus* gir noe varierende effekt, men vaksine mot TBEV kan gi noe kryssimmunitet (15).

2) **Kjennskap til den epidemiologiske situasjon globalt** både for virus og vektor (seroprevalensstudier) i human og animalsk populasjon. Risikoanalyser. Utvikle effektive **meldesystemer for overvåkning og smitteoppsporing.**

3) **Begrense vektorens** spredning utover dens naturlige habitat og hindre spredning via for eksempel internasjonal handel med flåttbærende levende dyr. Nært samarbeid med veterinærmedisin og mattilsynsmyndigheter.

4) På individnivå er **forebygging av bitt/smitte** viktig, som dekkende påkledning, bruk av insektdrepende midler, reduksjon av uteaktiviteter når vektoren er særlig aktiv, rask og riktig fjerning av flått og målrettet vaksinasjon (18). Hindre **ubeskyttet eksponering av infisert blod/vev** hos risikogrupper som håndterer dyr (bønder, slaktere, veterinærer) i risikoområder for VHF. Ha gode rutiner og riktig bruk av biosikkerhetsnivå (BSL) for å hindre **laboratoriesmitte.**

## **Noen punkter til diskusjon**

**Introduksjon av ny flått og virus i Norge/ god nok overvåkning/seroprevalens data?**

Bør alle importvirus være **meldepliktige?**

**Beredskap og diagnostikk av ukjent agens eller ved nye virusvarianter:** Ved oppdagelser av nye flåttoverførte humanpatogene virus som SFTS og Thogotovirus har man sett nytte ved bruk av både klassiske virologiske metoder (virusdyrking/EM) og nyere genmolekylære metoder som PCR og sekvensering (16,19). Hva med neste generasjonssekvensering?

**Bedret diagnostisk tilbud som «pakke»-eller organspesifikke analyser** for rask differensialdiagnostisk avklaring (for eksempel meningitt/encefalitt), eller flere hurtigtester og **bedside-diagnostikk?**

Bør FHI utvide sitt «**sjeldne agens**» repertoar?

## Referanser:

1. Gubler, D.J. Human arbovirus infections worldwide. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol 951, Issue 1, Jan 2006.
2. Mansfield K.L, Johnson N., Phipps L.P, et al. Tick-borne encephalitis virus- a review of an emerging zoonosis, *Journal of General Virology* 2009
3. Hasle.G, Transport of ixodid ticks and tick-borne pathogens by migratory birds. *Cellular and infection microbiology*. Review. Sept. 2013
4. Kuno, G. and Chang, G-J. J. Biological Transmission of Arboviruses: Reexamination of and New Insights *Clinical Microbiology Reviews*, Oct. 2005, Vol. 18, p. 608-637.
5. Süss, J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond-the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveilance* 2008; 13(26)
6. Bente, D.A., Forrester, N.L, Watts, D.M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antivir Res* 2013.
7. Centers for Disease Control. Transmission of Colorado Tick Fever Virus by blood transfusion—Montana. *Morb Mortal Wkly Rep MMWR* 1975;24:422-7.
8. Håndbok i transfusjonsmedisin 2.Rev utgave, mai 2011.
9. International Travel and Health, WHO 2015.
10. Pshenichnaya, N.Y. and Nenadskaya, S.A. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *International Journal of Infectious Diseases*, Vol 33, april 2015.
11. CDC 24/7 “Arboviral diseases, neuroinvasive and non-neuroinvasive” 2014
12. Charrel, R.N., Attoui, H., Butenko, A.M., et al Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *CMI*, Vol 10, No. 12, Dec 2004.
13. Årsrapport for flått og flåttbårne sykdommer, FHI, 2014.
14. Hubálek Zdenek and Ivo Rudolf “Tick-borne viruses in Europe “*Parasitol Res* (2012)
15. Holbrook M.R, Kyasanur Forest Disease, *Antiviral Res*. 2012 December; 96(3): 353–362.
16. Huang X., Du, Y, Hu, X, et al. Epidemiological and Etiological Characteristics of Fever, Trombocytopenia and Leukopenia Syndrome in Henan Province, China, 2011-2012. *PLOS ONE*, Vol 9, Issue 3, March 2014
17. Heidemarie Holzmann; Diagnosis of tick-borne encephalitis, *Vaccine* 21 (2003)
18. CDC 24/7 Tick-Borne Diseases (Risk and Prevention) 2015
19. Kosey, O.L. et al. Novel Thogotovirus Associated with Febrile Illness and Death, USA, *Emerging Infectious Diseases* Vol. 21, No. 5, May 2014



**FHI er referanselaboratorium for flåttoverført virus:**

<b><i>Tick-borne Encephalitis Virus (TBEV)</i></b>	Ved FHI utføres det TBEV analyser som primærdiagnostikk og som referanselaboratorium. I tillegg utføres det epidemiologiske undersøkelser av befolkningens beskyttelse mot TBE som ledd i vaksinasjonsrådgivning og har flere nasjonale og internasjonale samarbeidsprosjekt.			
<b>IIF (IgM/IgG)</b>	<b>Euroimmun Anti-TBE Virus IgM</b>		<b>Euroimmun Anti-TBE Virus IgG</b>	
<b>EIA (IgM/IgG)*</b>	<b>Enzygnost Anti-TBE Virus IgM (Dade Behring)</b>	<b>Enzygnost Anti-TBE Virus IgG (Dade Behring)</b>	<b>Serion TBE Virus IgM</b>	<b>Serion TBE Virus IgG</b>
<b>PCR</b>	<b>In-house RT Real-time</b>			
<b>Sekvensering</b>				
<b>TBE er meldepliktig til MSIS ved neuroinvasiv sykdom i gruppe A «virale infeksjoner i sentralnervesystemet»</b>				
<b><i>Crimean-Congo Hem. Fever Virus (CCHFV)</i></b>	Planlegges en kommersiell <b>RT-PCR (Altona screeningkit)</b> ved FHI			
	IF under planlegging: <b>Mosaic 2: Anti-CCHFV-glycoprotein C, Anti-CCHFV-nucleocapsid protein, non-infected cells, Euroimmun</b>			
<b>Ved andre VHF virus mistanker</b>	Ved <b>ikke-inaktivert</b> blod tatt «bed-side»; skal dette sendes direkte Folkehelsemyndigheten (BSL-4) i Sverige for påvisning (PCR), dyrkning og serologi. Pakkes og forsendes som kategori A transport.			
<b>Ved mistanke om tilfelle med viral blødningsfeber skal kommuneoverlege og smittevernsvakt ved FHI varsles per telefon</b>				

\* TBEV Enzygnost Anti-TBE Virus IgM/IgG utføres også ved med. mikrobiologisk laboratorie ved Sørlandet sykehus (prod. Siemens) og ved Sykehuset i Vestfold HF, Tønsberg (prod. Siemens) ifølge **Metodekatalogen 2015**.

Andre viktige linker for nærmere informasjon om vektoroverført infeksjonssykdommer og laboratorieanalyser:

Folkhälsomyndigheten <http://www.folkhalsomyndigheten.se>

Statens Serum Institut <http://www.ssi.dk>

ECDC <http://www.ecdc.europa.eu>

CDC <http://www.cdc.gov>

WHO <http://www.who.int>

## **Erfaringer av next generation sequencing (NGS) ved utbruddsetterforskning**

Thomas Tolfvenstam, P4-laboratoriet, Folkhälsomyndigheten, Stockholm.

[thomas.tolfvenstam@folkhalsomyndigheten.se](mailto:thomas.tolfvenstam@folkhalsomyndigheten.se)

Vid Folkhälsomyndigheten utförs diagnostik för ovanliga/importerade/zoonotiska virus. Diagnostiska metoder inkluderar främst molekylärbiologisk påvisning samt serologi men även elektronmikroskopi och NGS används som kraftfulla komplement till den specifika diagnostiken. Vid myndigheten finns Nordens enda P4 (BSL 4)-laboratorium samt två P3 (BSL 3) -laboratorier, säkerhetslaboratorierna medger odling och hantering av smittämnen i samtliga riskklasser och utgör en resurs för den nationella, såväl som den europeiska, mikrobiologiska beredskapen.

Det gis en sammenfatning av hur omvärldsbevakning måste vara intimt förknippad med metodutveckling för att snabbt ha beredskap vid nya utbrott, ex kyanusur forest virus i Indien förra året, enterovirus D68 osv. I ett läge där agens inte är känt kommer NGS in som en viktig beredskapsmetod som vi redan idag använder vid oklara fall i sjukvården eller bistår andra länder vid frågeställningar.

## Diagnostikk av nye influensavirus

Olav Hungnes, Folkehelseinstituttet [olav.hungnes@fhi.no](mailto:olav.hungnes@fhi.no)

### Kort innledning/bakgrunn:

Influensavirus av type A og B er en viktig kilde til epidemier hos mennesker og er i stadig forandring som påvirker deres sykdomsfremkallende evne, vertstropisme, evne til å omgå eksisterende immunitet og antiviral resistens. Men opptreden av nye og endrede varianter påvirker også våre diagnostiske metoders evne til å påvise og å identifisere disse virusene.

De typespesifikke testene for influensavirus A og B retter seg gjerne mot deler av virus som endrer seg lite, og endringer i de vanlige virusene som krever endring av tester opptrer ganske sjelden. Problemer med typespesifikke tester oppstår oftere vis-a-vis influensavirus som ikke til vanlig opptrer hos mennesker, for eksempel influensavirus fra dyr som opptrer zoonotisk eller pandemisk.

Tester som påviser influensavirus-subtype eller undervariant av subtype, retter seg mot mer variable deler av viruset og krever tett oppfølging for å sikre at diagnostikkens kvalitet opprettholdes. I de fleste tilfeller vil ikke subtype/variantbestemmelse være vesentlig for den pasientrettede diagnostikken. Unntak kan være ved opptreden av virus som krever særskilt håndtering av hensyn til epidemiologi, smittevern, antiviral behandling m.m.

Subtype- og variant-informasjon er derimot viktig for den nasjonale og internasjonale overvåkingen. Dette ivaretas i Norge delvis ved at laboratoriene oversender et utvalg av prøver med påvist influensavirus til det nasjonale referanselaboratoriet, som utfører subtyping og ytterligere karakterisering, inkludert resistenstesting. Der subtyping blir utført ved primærtesting vil dette også bidra til overvåkingen, dette vil særlig være nyttig der slik testing er balansert, dvs. at sirkulerende subtyper testes på lik linje.

### Status i dag:

Referanselaboratoriet ved FHI følger med på utviklingen av forekommende influensavirus globalt og nasjonalt, og arbeider for å sikre kvaliteten av diagnostiske tester i forhold til variasjon og endringer hos virusene.

Hovedtyngden av influensavirusdiagnostikk i Norge gjøres med revers transkripsjon – polymerase kjedereaksjon (RT-PCR)

For de RT-PCR-testene som referanselaboratoriet kjenner til er i bruk, undersøker man *in silico* jevnlig om det forekommer endring av virus-gensekvenser som kan påvirke disse testenes egnethet. Ved behov kan slike vurderinger bekjentgjøres, fortrinnsvis på MikInfo. Dette ble for eksempel gjort da fugleinfluensa A(H7N9)-virus begynte å smitte til mennesker i Kina i 2013. Slik *in silico*-vurdering kan bare gjøres når primer- og probe-sekvens er kjent.

Diagnostikkens egnethet vis-a-vis ulike aktuelle influensavirus prøves også gjennom SLPer. De nasjonale Virologisk-serologiske ringtestene brukes aktivt til dette formålet, og gjennom

dette har det blitt dokumentert at de fleste laboratoriene har tester som også egner seg for aktuelle zoonotiske influensavirus, men også at enkelte tester har vist seg uegnede.

Influensareferanselaboratoriet anser det som viktig at den pasientrettede diagnostikken som tilbys er robust for påvisning av både vanlige og uvanlige influensavirus, slik at en alle steder i landet kan fange opp infeksjon med for eksempel fugleinfluensavirus. Referanselaboratoriet kan støtte seg på sitt internasjonale nettverk og vil også på forespørsel gi råd om egnede metoder.

Ved opptreden av et nytt virus av folkehelsemessig betydning er det sannsynlig at referanselaboratoriet vil ta skritt for først selv å etablere egnet metode for påvisning og identifikasjon. Avhengig av situasjonen vil det så tilrettelegges for og til en viss grad forventes etablering av spesifikk testing for det nye viruset på andre laboratorier. Innretningen av influensadiagnostikk under pandemi er i grove trekk beskrevet i den nasjonale pandemiberedskapsplanen. Det ventes at utvikling, organisering og skalering av diagnostikken vil bli mer inngående behandlet i en pandemiplanveileder for spesialisthelsetjenesten som er under utarbeidelse i regi av Helsedirektoratet.

I tillegg til endringer i selve testene, og de kvalitetssikringstiltakene som hører til dette, vil det også være aktuelt å gjøre endring i rapporteringen av influensadiagnostikken til FHI og videre internasjonalt. Evalueringene etter pandemien i 2009 påpekte svakheter i evnen til å tilpasse og gjennomføre denne rapporteringen.

Aktuelle problemstillinger:

- Er laboratorienes og nettverkets praksis i dag egnet til å fange opp forekomst av et nytt influensavirus?
- Hva kan og bør forventes av referanselaboratoriet og øvrige laboratorier for å dekke pasientenes og samfunnets behov ved opptreden av nye influensavirus
  - Tempo og standard for tilpasning av metoder
  - Skalering av det diagnostiske tilbudet i forhold til ulike behov
- Har laboratorienes evne til å tilpasse og gjennomføre rapportering av influensadata blitt tilstrekkelig styrket etter pandemien?

#### Referanser:

FHI, MikInfo 2013: Sjekk av overensstemmelse mellom influensa A-tester og aviært influensa A H7N9

<http://mikrobiologi.fhi.no/PageFiles/2899/Sjekk%20av%20overensstemmelse%20mellom%20influensa%20A-tester%20og%20avi%20c3%a6rt%20influensa%20A%20H7N9.docx>

Helse- og omsorgsdepartementet: Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa

<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonale-beredskapsplan-pandemisk-influensa/id2354614/>

## Revidert og nytt planverk for smittevernberedskapen i Norge

Hauge, SH. Folkehelseinstituttet. [siri.helene.hauge@fhi.no](mailto:siri.helene.hauge@fhi.no)

Smittevernberedskapen i Norge er hjemlet i lovverk og planverk. Nasjonal helseberedskapsplan<sup>1</sup>, Helseberedskapsloven, Folkehelseloven, Smittevernloven, MSIS-forskriften og IHR-forskriften beskriver hvordan Norge skal redusere risikoen for, og håndtere utbrudd av smittsomme sykdommer. I tillegg kommer sykdomsspesifikke planer og veiledere som oppdateres ved behov. I 2014 og 2015 er det revidert og tilkommet nytt planverk som gir oppdaterte anbefalinger om smittevernberedskapen.

Pandemiplanen var sist revidert i 2006, men i 2009 ble en revidert versjon brukt da 2009-10-pandemien brøt ut. I 2013 ble en interim versjon vedtatt, før den endelige versjonen ble vedtatt i statsråd i oktober 2014<sup>2</sup>. Planen skal bidra til å forebygge og begrense smittespredning, sykkelighet og død og beskriver ansvar og roller for ulike aktører i de ulike pandemiske fasene. Planen har tatt utgangspunkt i WHO's reviderte faseinndeling. I tillegg til dette planverket vil det utarbeides veiledere for kommunal pandemiberedskap, pandemiberedskap i spesialisthelsetjenesten og veileder for vaksineberedskap i kommunene.

Det overordnede planverket sammen med sykdomsspesifikke veiledere har i en del tilfeller i gitt anbefalinger på *for* generell basis. I løpet av 2015 har derfor Helsedirektoratet i samarbeid med Folkehelseinstituttet og CBRNe-senteret ved OUS utarbeidet en ny plan: Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer. Planen ble oversendt Helse- og Omsorgsdepartementet i juni 2015. Planen beskriver i mer detalj ulike aktørers ansvar, og fastslår blant annet behov for kohortiseringsplasser i Norge.

I 2015 ble også Koppeplanen revidert og oversendt Helse- og Omsorgsdepartementet. Norges beredskap mot kopper består blant annet av vaksinelager og isolerings- og diagnostikkapasitet.

En Ebolaplan ble foreløpig vedtatt i 2014. Denne planen vil imidlertid bli omgjort til en nasjonal plan mot viral blødningsfeber. Dette arbeidet vil starte høsten 2015.

---

<sup>1</sup> Nasjonal Helseberedskapsplan. Versjon 2.0 fastsatt 2. juni 2014.

<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/Nasjonal-helseberedskapsplan/id761213/>

<sup>2</sup> Nasjonal beredskapsplan mot pandemisk influensa. 2014. <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/ny-nasjonal-beredskapsplan-mot-pandemisk-influensa/id2354619/>

## **Middle East Respiratory Syndrome coronavirus – virologi og epidemiologi**

Hungnes O, Hauge SH. Folkehelseinstituttet.

Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) ble for første gang påvist i 2012 i prøver fra en pasient i Saudi Arabia. Infeksjonen kan gi luftveissymptomer og i alvorlige tilfeller lungesvikt og død. Siden 2012 er infeksjonen blitt påvist hos 1569 pasienter hvorav 554 (35 %) har dødd (1). Vi gir her en oppsummering av tilfellene så langt, av kunnskap rundt viruset, og av prøvetaking og diagnostikk i Norge.

MERS-CoV er et betacoronavirus som er distinkt, men har sine nærmeste kjente slektninger blant virus funnet hos flaggermus. Epidemiologiske, seroepidemiologiske og virologiske funn indikerer dromedarer som mest sannsynlige reservoar og zoonotiske smittekilde.

Antistoffundersøkelser hos kamelpopulasjoner viser høy seroprevalens på den arabiske halvøya men også i deler av Afrika, men vi kjenner ikke til virusfunn og sekvensanalyser fra sistnevnte områder. Det er dermed ikke kjent om antigen lignende virus som synes endemisk hos dromedarer utenfor den arabiske halvøya, også kan smitte mennesker. Slektskapsanalyser antyder at siste felles opphav for analyserte humantilfeller kan dateres til tidlig i 2012, noe som indikerer at utbruddet hos mennesker er av ganske ny dato og ikke bare nyoppdaget.

De aller fleste tilfellene er blitt påvist i Saudi Arabia og de Forente Arabiske Emirater. I tillegg har det i 2015 vært et større reiserelatert utbrudd i Sør-Korea med totalt 185 tilfeller. Det har vært reiserelaterte tilfeller i alle verdensdeler som i noen tilfeller har medført mindre utbrudd på sykehus. Det er ikke påvist tilfeller i Norge eller andre skandinaviske land. Det er i hovedsak voksne personer som er bekreftet syke, og personer med andre grunnsykdommer ser ut til å ha økt risiko for å bli innlagt med alvorlig sykdom.

De fleste utbruddene har vært på sykehus/helseinstitusjoner. Det nåværende bildet synes å være at zoonotisk smitte stadig initierer nye enkelttilfeller og utbrudd, men at sykehus/helseinstitusjoner som ikke har gode smittevernrutiner utgjør en betydelig arena for smitte mellom mennesker.

Det pågår vaksineutprøvinger for dyrevaksine, men det finnes ellers ingen spesifikk behandling for MERS CoV-infeksjon, eller human vaksine.

Da MERS-CoV er endemisk blant dromedarer i Midtøsten og kanskje i deler av Afrika, må vi være forberedt på at reiserelaterte tilfeller kan bli påvist i Norge. Gode smittevernrutiner og oppmerksomhet på reiseanamnese er viktig for å hindre utbrudd og spredning av infeksjonen i Norge.

Råd og informasjon vedrørende MERS CoV er tilgjengelig på FHI's nettsider (<http://www.fhi.no/tema/coronavirus-sykdom>). Avdeling for virologi ved FHI har etablert tester for MERS-CoV-infeksjon og har beredskap for slike undersøkelser. Testing av pasienter med godt begrunnet mistanke om MERS-CoV-infeksjon har høy prioritet og beredskapen vurderes løpende i forhold til situasjonen. Særlig akutte tilfeller av luftveisinfeksjon med opphold i endemisk område siste 14 dager bør vurderes for MERS diagnostikk. Det er ikke aktuelt å screene friske personer etter reise i Midtøsten. Det bør

tilstrebes direkte virusdeteksjon i prøver fra luftveiene, spesielt nedre luftveier (eks. bronkialsykling) og det anbefales at to sett luftveisprøver (øvre og nedre luftveier) der ett sett analyseres lokalt og det andre sendes FHI. Virus kan også i mange tilfeller påvises i blod, og serum er særlig å anbefale som supplerende prøve i tilfeller der det er vanskelig å ta nedre luftveisprøve.

Referanse:

1. <http://www.who.int/csr/don/18-september-2015-mers-jordan/en/> 21. september 2015.

## Polio og Enterovirus D68

Susanne Gjeruldsen Dudman, Folkehelseinstituttet.

Humane enterovirus (EV) er en stor gruppe virus som inkluderer poliovirus (PV), coxsackievirus, enterocytopathic human orphan (ECHO) virus og enterovirus 68-71. Basert på fylogenetiske studier av VP1, del av genomet som koder for ett av virusets kapsid proteiner, kan EV inndeles i 4 hovedgrupper A – D (1). Enterovirus forekommer over hele verden og har høyere forekomst og risiko for utbrudd sensommer eller høst i Norge. Det normale replikasjonsstedet er intestinaltraktus hvor infeksjonen kan foregå subklinisk, resultere i mild uspesifikk febril sykdom eller gi typisk kliniske tilstander med symptomer fra luftveier, hud eller sentralnervesystemet. Replikasjon i halsen kan skje forut for eller samtidig med formering i tarm og en viremisk fase kan følge med involvering av flere målorgan f.eks hud, myokard, meninger, hjerne eller ryggmarg. Vanlig smittemåte er kontaktsmitte, men noen enterovirus overføres også via dråpesmitte f.eks EV-D68 som tidligere var klassifisert som rhinovirus 87 (2). Poliovirus kan forårsake poliomyelitt som er en av de mest alvorlige former for enterovirus sykdom, men alvorlige infeksjoner sees også ved andre enterovirus f.eks aseptisk meningitt, encefalitt, myokarditt eller sepsislignende bilde hos nyfødte. Også andre enterovirus enn polio kan forårsake akutte slappe lammelser (AFP) f.eks coxsackievirus A7, EV71 og C105. Tidligere har EV-D68 kun sporadisk vært påvist i Norge, men vært rapportert fra store deler av verden som årsak til luftveisinfeksjoner (3).

Forekomsten av polioutfeller ble redusert med 99% fra 1988 til 2001 etter global implementering av poliovaksinasjon og siste rapporterte tilfelle av PV2 skjedde i 1999 og PV3 i 2012 (4). Imidlertid har det vært motstand mot vaksinasjon, spesielt i Afghanistan og Pakistan, de to land som fortsatt har endemisk forekommende PV, og det var en økning av PV1 tilfeller i 2014. I land som tidligere hadde poliofri status har krig eller konflikter ført til utbrudd f.eks Syria i 2013. Risiko for smitte med villpoliovirus er tilstede i følgende land: Pakistan, Afghanistan, Nigeria, Ekvatorial-Guinea, Etiopia, Irak, Israel, Somalia, Kamerun og Syria (4). Spesielt ved innvandring fra eller reise til disse landene bør vaksinasjonsstatus sjekkes.

I fjor sommer og høst ble det i USA og Canada rapportert et stort antall tilfeller av EV- D68 assosiert med alvorlig luftveisinfeksjon hovedsakelig hos barn og det var ofte behov for sykehusinnleggelse hos de smittede med underliggende lungesykdom (f.eks astma) (5). Fjorten av tilfellene var fatale og ni barn med EV-D68 hadde også alvorlig nevrologisk sykdom f.eks AFP. Mellom august 2014 og mars 2015 ble det funnet 115 barn med AFP i USA og i en kohortstudie av blant annet 25 av disse AFP tilfeller ble det påvist EV-D68 (6). I en del europeiske land ble det også observert lignende tilfeller (7-11). Fra Norge ble det rapportert to tilfeller med AFP, der EV-D68 ble påvist hos en femåring og en seksåring i september og november 2014 (10). For å studere forekomsten av EV-D68 i Europa ble det i september 2014 dannet en studiegruppe i samarbeid med European Society for Clinical Virology og European Centre for Disease Control (ECDC) der norske resultater fra St Olavs Hospital, Ullevål og FHI ble inkludert. Femtien laboratorier fra 17 europeiske land analyserte 17.248 prøver og EV-D68 ble påvist i 2,3% (12). Det ble primært funnet EV-D68 hos barn med moderat forløpende luftveisinfeksjon eller hos immunkompromitterte voksne, men det



var også tre med AFP, ett dødsfall og noen intensivtrengende tilfeller. De europeiske virusene hadde genetisk likhet med de som ble påvist under utbruddet i USA i 2014.

I Norge har det siden 60-tallet vært en overvåking av poliovirus basert på typing av enteroviruspositive prøver fra de mikrobiologiske laboratoriene i landet, samt overvåking av akutte slappe lammelser hos barn. Fæcesprøver og uidentifiserte enterovirus isolater fra pasienter med akutt serøs meningitt eller meningoencefalitt og fra barn (under 15 år) med slappe pareser undersøkes for poliovirus ved WHO-akkreditert laboratorium ved Folkehelseinstituttet's nasjonale polio/enterovirus referanselaboratorium (13). Prøvene dyrkes i cellekultur og virus positivt materiale types ved nøytralisasjonstest eller genteknologiske metoder. Alle undersøkte tilfeller rapporteres inn til WHO laboratoriedatabase ukentlig. Etter utbruddet av EV-D68 i USA i 2014 ble det i fjor høst også inkludert en nasofarynks prøve fra AFP tilfeller for å kunne detektere de tilfeller av EV-D68 der virus ikke har latt seg påvise i fæces. Dessuten har enterovirus-overvåkingen blitt utvidet til å inkludere EV-D68 rapportering i 2015.

Ved mistanke om enterovirus infeksjon baserer diagnostikken seg på direkte påvisning av virus i fæces/rektalpensel, halsprøve, spinalvæske, plasma og ev. autopsimateriale ved hjelp av dyrking eller PCR. Antistoffanalyser er av meget liten verdi ved enterovirus-infeksjoner.

#### Diskusjon:

Enterovirus-PCR bør være med i et utvidet luftveisagenspanel, og det er særlig aktuelt å undersøke for EV-D68 hos sykehusinnlagte barn med respiratorisk infeksjon der vanlige luftveisagens ikke kan påvises. Spesifikk EV-D68 påvisning bør kunne utføres ved større regionssykehus, samt gjøres ved referanselaboratoriet ved FHI.

#### 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. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flemister MR, Lovchik JC, Peters H, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 9):2577-84.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68 - Asia, Europe, and United States, 2008-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(38):1301-4.
4. Wassilak SG, Oberste MS, Tangermann RH, Diop OM, Jafari HS, Armstrong GL. Progress toward global interruption of wild poliovirus transmission, 2010-2013, and tackling the challenges to complete eradication. *J Infect Dis.* 2014;210 Suppl 1:S5-15.
5. C.M. Midgley, M.A. Jackson, R. Selvarangan, G. Turabelidze, E. Obringer, D. Johnson, B.L. Giles, A. Patel, F. Echols, M.S. Oberste, W.A. Nix, J.T. Watson, S.I. Gerber, Severe

respiratory illness associated with enterovirus D68 – Missouri and Illinois, 2014, MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 63 (September (36)) (2014)798–799.

6. A.L. Greninger, S.N. Naccache, K. Messacar, A. Clayton, G. Yu, S. Somasekar, S. Federman, D. Stryke, C. Anderson, S. Yagi, S. Messenger, D. Wadford, D. Xia, J.P. Watt, K. Van Haren, S.R. Dominguez, C. Glaser, G. Aldrovandi, C.Y. Chiu, A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective cohort study, *Lancet Infect. Dis* 2015;15:671-82.

7. Lang M, Mirand A, Savy N, Henquell C, Maridet S, Perignon R, Labbé A, Peigue-Lafeuille H (2014) Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Eurosurveill* 19.

8. Public Health England. PHE Weekly National Influenza report. 20 November 2014-week 47 report (up to week 46 data) 2014. Available from: [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/377074/Weekly\\_report\\_current\\_47.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/377074/Weekly_report_current_47.pdf)

9. Bragstad K, Jakobsen K, Rojahn AE, Skram MK, Vainio K, Holberg-Petersen M, Hungnes O, Dudman SG, Kran AMB (2014) High frequency of enterovirus D68 in children hospitalised with respiratory illness in Norway, autumn 2014. *Influenza Other Respir Viruses* 9: 59-63.

10. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, Dahl H, Knudsen PK, Chawla, Holberg-Peterson M, Vainio K, Dudman SG, Kran AM, Rojahn AE. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, Autumn 2014. *Euro Surveill* 2015;20(10):pii=21062.

11. Poelman R, Scholvinck EH, Borger R, Niesters HGM, van Leer-Buter C (2015) The emergence of enterovirus D68 in a Dutch University Medical Center and the necessity for routinely screening for respiratory viruses. *J Clin Virol* 63:1-5.

12. Poelman R, Schuffenecker I, Van Leer-Buter C, Josset L, Niesters H, Lina B on behalf of the ESCV-ECDC EV-D68 study group. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014. *J Clin Virol* 71(2015)1–9.

13. Folkehelseinstitutt. Poliomyelitt - veileder for helsepersonell: <http://www.fhi.no/tema/smittevern-og-overvaaking/polio-overvaaking>

## Hepatitt E i Norge

Joakim Øverbø, Folkehelseinstituttet. Joakim.Overbo@fhi.no

Hepatitt E er forårsaket av hepatitt E-viruset (HEV), et nakent enkelttrådet RNA-virus som deles inn i fire genotyper. Genotype 1(HEV-1) og 2 (HEV-2) forekommer i utviklingsland hvor viruset forårsaker store utbrudd og sporadiske tilfeller av akutt hepatitt. Mennesket er eneste vert for HEV-1 og HEV-2 og smittemåten er fekal-oral, oftest via kontaminert drikkevann. Genotype 3 (HEV-3) forekommer i alle verdensdeler, mens genotype 4 (HEV-4) finnes hovedsakelig i Sørøst-Asia. HEV-3 og HEV-4 kan infisere en rekke ulike pattedyr, men hovedreservoaret ser ut til å være gris. Mennesker smittes i hovedsak zoonotisk via kontaminert mat og direkte kontakt med griseavføring, men smitte fra person til person via blodprodukter er også veldokumentert (1).

I Europa varierer seroprevalenstall for anti-HEV IgG i den generelle befolkningen fra 5-52 % (1). Tallene er avhengig av alder, region, yrkesgruppe og valg av diagnostiske tester. Prevalensen av HEV-infeksjon hos blodgivere ser ut til å ligge på mellom 0,01-0,05 % (2, 3). HEV finnes i de fleste svinebesetninger som undersøkes (4, 5), også i Norge.

De fleste tilfeller av infeksjon med HEV-3 forløper asymptomatisk (6) og personer som blir syke har ofte milde og uspesifikke symptomer som varer fra et par dager til noen uker (7, 8), men alvorlige infeksjoner forekommer også (9). De vanligste symptomene er ikterus og slapphet (10). Ekstrahepatiske manifestasjoner som nevrologiske og hematologiske sykdommer ser ut til å forekomme relativt hyppig, ofte uten tegn til hepatitt og med kun lett eleverte leverenzymmer (11). Personer med underliggende leversykdom som kronisk hepatitt B ser ut til å være mer utsatt for alvorlig HEV-infeksjon, men det er usikkert om dette også gjelder for HEV-3 (12). Hos immunsupprimerte, særlig organtransplanterte, kan HEV etablere kronisk infeksjon med økt sykkelighet og dødelighet som resultat (13).

Medikamentell behandling av HEV har stort sett vært forbeholdt immunsupprimerte, der det er vist effekt av pegylert interferon og ribavirin ved kronisk HEV-infeksjon (13).

Levertransplantasjon er utført hos enkelte pasienter med akutt leversvikt forårsaket av HEV (9).

Diagnostikk av HEV har vært problematisk grunnet dårlige tester. Dette har bedret seg de senere år, men fortsatt er det betydelig variasjon i sensitivitet og spesifisitet i testene på markedet (1). Diagnostikken er basert på serologi (IgG og IgM) og PCR i blod eller avføring. De kommersielt tilgjengelige testene er alle pangenotypiske. Etter en inkubasjonstid på 2-8 uker stiger IgM-titeret raskt og er som regel på topp ved symptomdebut, forblir høyt i ca 8 uker før det gradvis forsvinner rundt uke 32. Anti-HEV IgG-antistoff er som regel påvisbart og stigende ved symptomdebut og når toppen ca 4 uker etterpå før det gradvis synker. Det ser ut til å være store individuelle forskjeller i antistoffresponsen; IgM kan hos noen være svak eller ikke påvisbar ved symptomdebut og varigheten av påvisbart IgG etter infeksjon varierer fra noen måneder til tiår. Serokonversjon hos immunsupprimerte kan være forsinket eller fraværende (6). Ved akutt infeksjon kan HEV påvises i blod og avføring ved PCR 1-2 uker før - og frem til omtrent 3 uker etter symptomdebut (ca. 2 uker lengre i avføring), men kan være

upåviselig allerede ved symptomstart. I en studie var 71% HEV-PCR positive på dag 0-3 etter symptomdebut (14).

Norge er endemisk for HEV genotype 3, med en estimert seroprevalens på 14 % i den generelle befolkningen og 73 % i svinebestanden (egne tall, under publikasjon). Det er sannsynlig at flesteparten av HEV-infiserte nordmenn smittes innenlands og i hovedsak fra gris, selv om smitte fra andre dyr ikke kan utelukkes.

Hepatitt E er høyst sannsynlig underdiagnostisert i Norge og en betydelig andel av pasienter som nå får diagnoser som uavklarte hepatitter, medikamentutløste hepatitter og akutt kronisk leversvikt kan være forårsaket av HEV (15). Det er trolig at HEV også forekommer blant norske immunsupprimerte, som organtransplanterte, der det feilaktig kan tolkes som avstøtning av transplantatet og gi kronisk hepatitt. Riktig diagnose kan i mange av disse tilfellene bety mye for den enkeltes helse og samfunnsøkonomisk. I Norge er det kun referanselaboratoriet ved FHI som utfører HEV-diagnostikk.

Norske blodgivere screenes ikke for HEV-infeksjon per i dag. En liten andel av disse er viremiske under donasjon (egne data, upublisert) og smitte av HEV via blodprodukter kan forekomme med potensielt alvorlige følger.

Med dette i tankene; er testpraksisen i Norge i forhold til HEV adekvat? Bør HEV være blant agens som det primært testes for ved akutt hepatitt? Hva med immunsupprimerte med stigning i leverparametere eller akutt på kroniske hepatitter? Hva bør primærdiagnostikken av HEV bestå av, skal alle testes med serologiske og genteknologiske metoder? Bør det innføres en generell eller målrettet screening av blodprodukter?

#### Referanser:

1. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis e virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(1):116-38.
2. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet*. 2014.
3. Hogema BM, Molier M, Slot E, Zaaijer HL. Past and present of hepatitis E in the Netherlands. *Transfusion*. 2014;54(12):3092-6.
4. Berto A, Backer JA, Mesquita JR, Nascimento MS, Banks M, Martelli F, et al. Prevalence and transmission of hepatitis E virus in domestic swine populations in different European countries. *BMC research notes*. 2012;5:190.
5. Breum SO, Hjulsgaard CK, de Deus N, Segales J, Larsen LE. Hepatitis E virus is highly prevalent in the Danish pig population. *Veterinary microbiology*. 2010;146(1-2):144-9.
6. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis e virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(1):139-65.
7. Takahashi M, Tamura K, Hoshino Y, Nagashima S, Yazaki Y, Mizuo H, et al. A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. *Journal of medical virology*. 2010;82(2):271-81.

8. Renou C, Pariente A, Cadranet JF, Nicand E, Pavio N. Clinically silent forms may partly explain the rarity of acute cases of autochthonous genotype 3c hepatitis E infection in France. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;51(2):139-41.
9. Aherfi S, Borentain P, Raissouni F, Le Goffic A, Guisset M, Renou C, et al. Liver transplantation for acute liver failure related to autochthonous genotype 3 hepatitis E virus infection. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(1):24-31.
10. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *Journal of Clinical Virology*. 2009;44(1):74-7.
11. Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA. Hepatitis e virus: current concepts and future perspectives. *Current infectious disease reports*. 2014;16(4):399.
12. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(5):574-81.
13. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015;39(1):20-7.
14. Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik SR, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *The Lancet*. 2000;356(9235):1081-2.
15. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E Virus Infection as a Possible Cause of Acute Liver Failure in Europe. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015.

## Importvirus og blodtransfusjon

Lise Sofie H. Nissen-Meyer. Seksjonsleder, Blodbanken i Oslo, Avd. for immunologi og transfusjonsmedisin. Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

De alvorligste importsykdommene er meldepliktige til MSIS. I 2014 var 20 % av alle meldte sykdommer (3311 personer) smittet på utenlandsreise (14 % økning siden 2010). 79 % av disse er tarminfeksjoner.

Virusinfeksjoner utgjør en liten, men viktig del av importsykdommene. Det ble i 2014 meldt om totalt (Norge) 67 tilfeller av reiserelatert dengue-feber (flertallet vanlig turistreise), 8 tilfeller av chikungunyavirus-sykdom og ett tilfelle av zikafeber. Andre aktuelle vira: TBE, West Nile virus, Gulfeber, HAV, japansk encefalitt, rabies (Ebola, mers, sars, samt influensa og HEV).

De fleste som smittes er personer i aldersgruppen 20-60 år, potensiell blodgiveralder.

Inntrykket fra Blodbanken er at blodgiveres reisevirksomhet er omfattende. (Antall malariaprøver i 2014 var ca 1900 mot 1200 i 2013).

Det primære mål for transfusjonstjenesten er at blodoverføring skal være så sikkert som mulig for pasienten som mottar blodet. Våre virkemidler for i størst mulig grad å unngå smitte ved transfusjon er grundig anamnese/intervju, reisekarantene, testing hvis mulig og omfattende info til givere (forebygge myggstikk og flåttbitt, regler som gjelder, områder som er utsatt).

Informasjon gis via nettsider/sosiale medier, ved at giverne ringer og spør, og ved intervju. Vi tilstreber å nå flest mulig med karanteneinformasjon på forhånd, slik at giverne ikke blir avvist i Blodbanken etter oppmøte i karanteneperioden. Dermed har vi ikke sikre tall på hvor mange som berøres av karantene.

Blodgivere som har vært på reise i risikoområder ilegges reisekarantene. Dette er forankret i Blodforskriftens vedlegg 1, pkt 2.3: Utelukkelse i særlige epidemiologiske situasjoner for eksempel sykdomsutbrudd. Karantenebestemmelser kunngjøres i brev/rundskriv fra HDIR. Vi må generelt følge godt med for å holde Blodbanken à jour når det dukker opp "nye" virusinfeksjoner (info fra HDIR, som får data fra ECDC/EU-kommisjonen) og være raskt ute med karantener. Som oftest må karantene brukes i mangel av test.

Det gis en rask oversikt over dagens karantenerregler; hvor og for hvilke infeksjoner.

Til diskusjon: Hvilke tester kan bidra til å trygge blod i enda større grad? Hvilke vira vil det være mulig/nyttig/viktig å teste blodgivere for?

Karantene for opphold i områder med dengue-feber og West Nile virus rammer en stor del av våre givere. Testing for disse vira vil kunne øke tilgang på tappeklare givere dersom karantenetiden kan reduseres.

Videre ønsker Blodbanken seg HEV-testing på bakgrunn av nyere informasjon om forekomsten av dette viruset. En stor andel av blodmottagerne har nedsatt immunforsvar og vil kunne bli svært syke av HEV-infeksjon.

Referanser:

[Smittsomme sykdommer hos utenlandsreisende 2014](#)

Veileder for Transfusjonstjenesten i Norge, 7. utgave 2014

Blodforskriften, vedlegg 1, pkt 2.3

[Smittsomme sykdommer på nye arenaer - "Emerging infections" i Europa: \(http://www.fhi.no/dokumenter/1f51f825cf.pdf\)](#)

## Meslinger

Rikard Rykkvin, Avdeling for Virologi, FHI

Meslinger er forårsaket av meslingevirus (MeV), som tilhører genus morbillivirus i familien Paramyxoviridae. Det er kun en serotype av MeV, og denne gir livslang immunitet etter gjennomgått infeksjon. Selv om det over tid er påvist noe antigendrift i hemagglutinet, har det allikevel ikke vært påvist redusert beskyttelse etter naturlig infeksjon eller vaksinasjon (1). 24 kjente genotyper av MeV fordeler seg på åtte grupper (A-H). Meslinger overføres via dråpesmitte førende til høy feber, rennende nese/øyne, hoste, samt små hvite flekker på innsiden av munnen (Koplikske flekker) etter 10-12 (21) dagers inkubasjonstid. Deretter kommer et morbilliformt utslett som fra det starter i ansikt-/nakkeregionen gradvis spres nedover resten av kroppen. Komplikasjoner inkluderer diaré, pneumoni, akutt mediaotitt og encefalitt, sistnevnte gir ofte nevrologiske sekveler hos de som overlever.

Meslinger er blitt en forholdsvis sjelden sykdom i Norge etter at MMR-vaksine ble innført i barneprogrammet i 1969. I perioden 2001-14 (unntatt 2007 og -11, hvor utbrudd har vært registrert) ble det i gjennomsnitt registrert fire tilfeller per år i MSIS-systemet. Til sammenligning ble det i 1959-68 i gjennomsnitt meldt rundt 21 000 tilfeller per år (2). Vinteren og våren 2011 var det flere utbrudd av meslinger i Oslo, forårsaket av tre importtilfeller fra ulike steder. I alt 24 ble syke, de fleste måtte innlegges i sykehus. Et barn ble alvorlig sykt og fikk varig sekvele (3,4). Høsten 2015 har det vært et lokalt utbrudd i Oslo rundt et importert tilfelle fra Øst-Afrika. Noen tilfeller er fortsatt under utredning.

WHO melder om fortsatt høy forekomst og flere store utbrudd av meslinger i Europa, med en særlig høy forekomst i 2009-13 (5). Globalt rapporterer WHO om 145.700 dødsfall forårsaket av meslinger i 2013, mesteparten hos barn under 5 år. Alle land i Europa anbefaler to doser vaksine mot meslinger i sine vaksinasjonsprogram, og vaksinasjonsdekningen for første dose er 95% mens andre dose ligger på rundt 82%. Man antar at utrydning av meslinger krever vaksinasjonsdekning på minst 95% for to doser. Tidspunktet for målet om utrydning av meslinger i Europa har vært stadig utsatt. I Norge lå vaksinasjonsdekningen i 2014 på 94% ved to og 16 års alder (6). Den viktigste årsaken til utbruddene har vært motstand mot MMR-vaksine i enkelte miljøer. Utbrudd opptrer stadig i grupper med lav vaksinasjonsdekning, slik som romfolket og andre reisende befolkningsgrupper, antroposofiske miljøer og enkelte religiøse grupper.

Meslinger er blant de sykdommene som smitter lettest fra person til person, og attackraten i ubeskyttede populasjoner er over 90%, med  $R_0$  (basalt reproduksjonstall) på 12-18 (7). Man regnes som smittsom fra omtrent fem dager før utslettet debuterer til fire dager etter. Innvandrere med mye kontakt med høyendemiske hjemland, er spesielt utsatt for smitte. Dersom det forekommer meslingesmitte i et miljø med mange uvaksinerte vil ofte mange bli syke. Nosokomiale utbrudd av meslinger er hyppig rapportert, også i de senere år i Norge (4,8). Vaksinerte som har dokumentert antistoffrespons kan i noen tilfeller likevel smittes og utvikle en mildere infeksjon (sekundær vaksinesvikt). Disse utskiller mindre virus og i en kortere periode, de har i liten grad påvisbare IgM antistoffer (9) og smitter svært sjelden



videre (10). I forløpet av et stort meslingeutbrudd (483 laboratoriebekreftede tilfeller) i Wales oppdaget man ingen sekundærtillfeller rundt de 53 pasientene som var tidligere vaksinert (11).

Utenom utbruddssituasjoner skal alle kliniske tilfeller laboratoriebekreftes. Det anbefales prøve til antistoffpåvisning av IgG og IgM både i serum og munnsekret (gjøres ved referanselaboratoriet ved FHI). Munnsekret anbefales tatt med prøvetakingssystemet Oracol, men det er også mulig å bruke lokalt tilgjengelig prøvetakingsutstyr med transportmedium beregnet på viruspåvisning. For pasienter som kan produsere spytt selv kan også spytt på steril beholder benyttes. IgM er vanligvis påvisbart i 3 til 28 dager etter utslettets debut (12). IgG blir tidligst påvisbart 7 dager etter utslettets debut (13). Meslingevirus RNA kan påvises ved PCR i munnsekret, urin, EDTA-blod, halsprøve, nasopharyngeal aspirat og spinalvæske, og prøven bør tas i første sykdomsuke (i urin kan meslingevirus RNA påvises opptil 5 uker etter sykdomsdebut (13)). I alle tilfeller der diagnosen meslinger stilles, bør relevant prøvemateriale sendes til referanselaboratoriet ved FHI for PCR-undersøkelse med evt. genotyping.

## Litteratur

1. Moss et al. Clinical virology, Measles virus, page 849. 2009 ed.
2. Martin PR: Meslinger i Norge. Epidemiologien før og etter innføring av vaksinasjon. Tidsskr Nor Lægeforen 1989; 109: 2984-8.
3. Vainio K, Rønning K, Steen TW et al. Ongoing outbreak of measles in Oslo, Norway, January-February 2011. Euro Surveill.2011; 16(8). pii: 19804.
4. Meslingeutbrudd ved økt reisevirksomhet og lav vaksinedekning. Steen TW, Arnesen TM., Dudman SG, Gustafsson AL., Rojahn A, Ronning K, Vallgarda H, Vainio K. Tidsskr Nor Legeforen. 2012;132:937-9.
5. Measles, European Region.2015. [www.who.int/topics/measles](http://www.who.int/topics/measles)
6. Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Rapport for 2014. FHI
7. Anderson RM, May RM. Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination. Science 1982; 215:1053–60
8. Botelho-Nevers E, Chevereau L, Brouqui P. Spotlight on measles 2010: Measles in healthcare workers – vaccination should be revisited. Euro Surveill.2010; 15(41). pii:19687.
9. Mosquera et al. J Clin Microbiol. 2005 Oct. Evaluation of diagnostic markers for measles virus infection in the context of an outbreak in Spain.
10. Rosen et al. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9): Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011.

11. Moore et al. *J Clin Virol.* 2015 Jun. Self-collected buccal swabs and rapid, real-time PCR during a large measles outbreak in Wales: Evidence for the protective effect of prior MMR immunisation.
12. Helfand et al. *J Infect Dis.* 1997 Jan;175(1):195-9. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset.
13. Bellini et al. *J Infect Dis.* 2003 May 15;187 Suppl 1:S283-90. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting.
14. van Binnendijk et al. *J Infect Dis.* 2003 Sep 15;188(6):898-903. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands.

## Nasjonalt beredskapslaboratorium ved FHI

Siri L. Feruglio. Folkehelseinstituttet.

Nasjonalt folkehelseinstitutt har ansvaret for drift av «Nasjonalt beredskapslaboratorium for medisinsk mikrobiologi» etter tildeling fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Beredskapslaboratoriet har vært i drift siden 2005 og vi analyserer prøver for påvisning av følgende patogener: *Bacillus anthracis*, *Brucella sp.*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis sp.*, *Coxiella burnetii*. I vaktberedskapen er også 24/7 diagnostikk av Ebola, Marburg samt toxinpåvisning av *C. diphtheriae* stammer implementert. Vi analyserer også miljøprøver for påvisning av botulinum nevrotoksin A og B, ricin og stafylokokk enterotoksin type B ved hjelp av hurtigtester. Laboratoriet vedlikeholder og utvikler sin kompetanse blant annet ved å delta i flere nasjonale og internasjonale nettverk: QUANDHIP (EU-prosjekt for påvisning av BSL3-bakterier), EQUATOX (EU-prosjekt for påvisning av bakterielle toksiner), FBD (Nordisk beredskapsnettverk). Det er pr dags dato syv leger og ti ingeniører fra forskjellige avdelinger ved FHI som er involvert i døgnskuttet beredskapsvakt og som får fortløpende opplæring i regi av Beredskapslaboratoriets ansatte.

Transportkurs: I henhold til internasjonalt regelverk må man være sertifisert for å kunne sende Kategori A biologisk materiale. Sertifiseringen har gyldighet i 2 år. Vi har koordinert sertifiseringskurs siden 2009, hvor kursansvarlig har vært en ansatt fra World Courier I Tyskland. Kurset avsluttes med eksamen som er nødvendig for å få godkjenning. Vi kommer til å fortsette med å avholde kurs ved FHI, men planlegger internt organiserte kurs fra 2016.

## Presentasjoner

### Laboratorieberedskap ved utbrudd metodeutvikling for nye virus

#### Lysbilde 1



#### Lysbilde 2

Overvåkning og beredskap

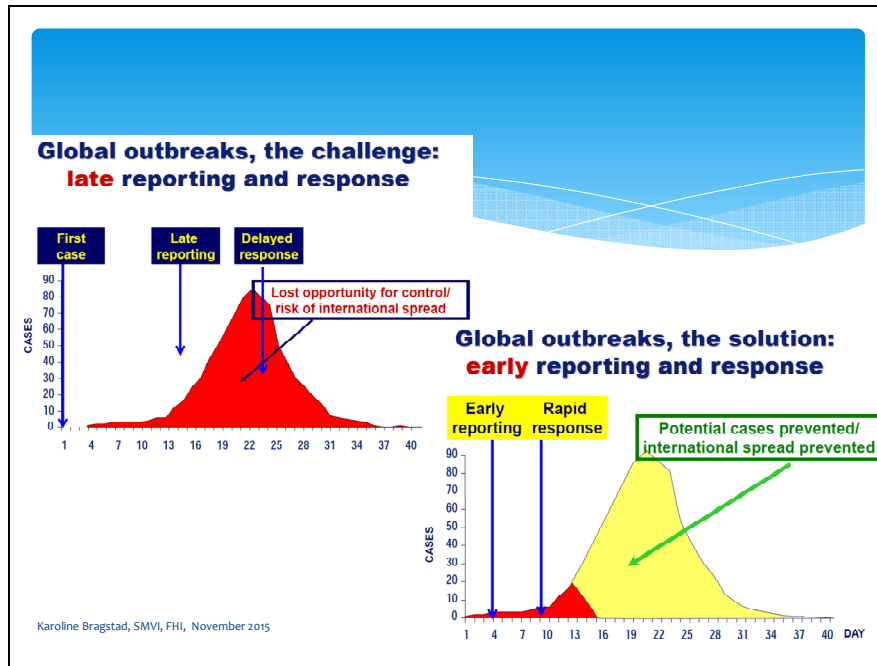
Overvåkning og beredskap er ikke statisk

- \* Trusselbildet forandrer seg
- \* Kritiske parametre som må være på plass:
  - \* Kunne identifisere tilfeller/utbrudd tidlig
  - \* Kunne tidlig påvise agens
  - \* Fange opp zoonoser
  - \* Internasjonal respons

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

This slide has a blue header with the title 'Overvåkning og beredskap'. Below the header, the text 'Overvåkning og beredskap er ikke statisk' is followed by a bulleted list. The first bullet is '\* Trusselbildet forandrer seg'. The second bullet is '\* Kritiske parametre som må være på plass:', followed by four sub-bullets: '\* Kunne identifisere tilfeller/utbrudd tidlig', '\* Kunne tidlig påvise agens', '\* Fange opp zoonoser', and '\* Internasjonal respons'. On the left, there is a small icon of an airplane. On the right, there is a colorful collage of various virus particles. At the bottom left, the presenter's name and affiliation are listed: 'Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015'.

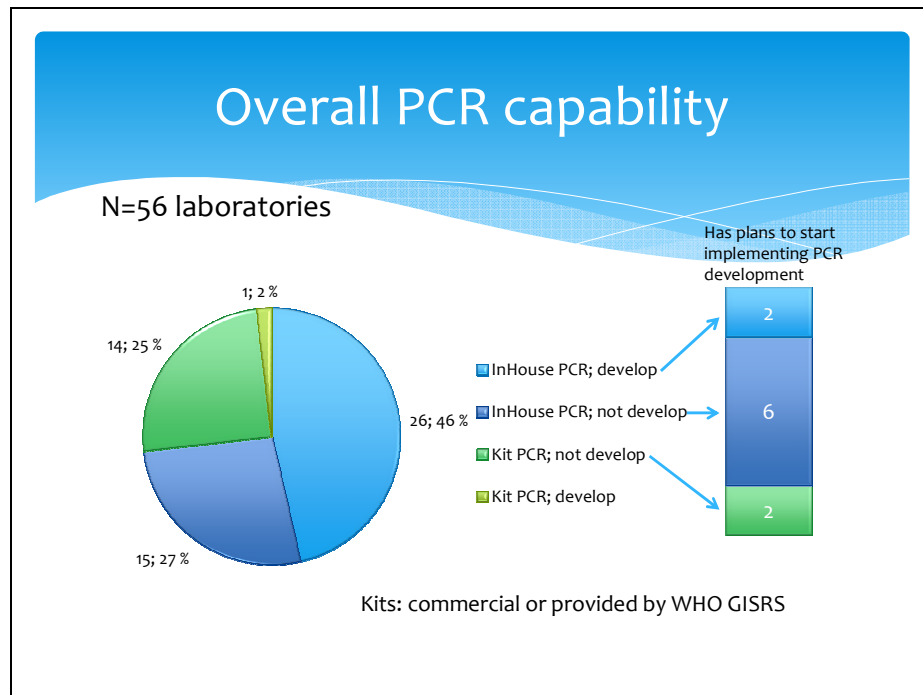
Lysbilde 3



Lysbilde 4



Lysbilde 5



Lysbilde 6

## Laboratorie beredskap og respons

- \* Strategisk rammeverk for assay utvikling og validering
- \* «fit for purpose»
- \* Forhånds oppsatt mal for vurdering av situasjoner
  
- \* 1) Situasjonsvurdering laboratorie beredskap og respons
- \* 2) Sjekkliste for laboratorieberedskap og respons
- \* 3) Validering av molekylære metoder for deteksjon: real-time PCR


Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

## Lysbilde 7

# Få overblikk! Hva skal til?

Første møte: Alltid med ordstyrer og referent, ha en agenda, følg en matrix  
Pek ut en som er ansvarlig for kommunikasjonen utad. Er de riktige personene kalt  
Inn til møte? Spesialist?

- \* PDD-prinsippet:
  - \* Picture: samle alle fakta-ingen løsninger
  - \* Discussion: Diskuter bare fakta, forståelse og bedøm hvilke muligheter det er
  - \* Decision: Beskriv klart hvilke beslutninger som er tatt.



Tank tidlig på kommunikasjon (hva, når og til hvem?)

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

## Lysbilde 8

# Første møte

- 1 • Fakta
- 2 • Problemer som skal løses
- 3 • Diskusjon av løsninger
- 4 • Avgjørelser

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 9

## 1) Forhåndsoppsatt mal for vurdering av situasjoner

For hvert punkt skal essensielle spørsmål beskrives

- \* Situasjonsbeskrivelse
- \* Patogen informasjon
- \* Geografisk distribusjon
- \* Transmisjon
- \* Reservoar
- \* Vektor
- \* Risk faktorer for menneskesmitte
- \* Klinisk manifestasjon
- \* Human diagnostikk
- \* Konklusjon og anbefalinger
- \* Referanser

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 10

## 2) Sjekkliste for laboratorie beredskap og respons


### Prøvetakning og test tolkning

- \* Infeksjonsdynamikk
  - \* Virus som skal inkluderes i differensialdiagnostikk
  - \* Hvilke assays tests? /konfirmatorisk
  - \* Hvilke prøvemateriale/hvordan? Hvilke mengder?/lagring?
  - \* Biosikkerhet
    - \* Klassifiser
    - \* Krav til sikkerhet
    - \* Beskyttelsesutstyr
  - \* Minimum
  - \* informasjon om pasienten som er nødvendig
- 
- \* Diagnostiske metoder
    - \* Tester tilgjengelige
    - \* Konfirmatoriske testinger
    - \* Tilgjengelighet til diagnostiske tester
    - \* Kvaliteten av tilgjengelige tester
    - \* Standardiserte test?
    - \* Publiserte tester?
    - \* CE-merket?
    - \* Levetid på kit/reagenser
    - \* Spesial kompetanse/spesial instrumenter?
  - \* Lokal implementering
    - \* Velge test
    - \* Hvor troverdige er resultater og trengs det ekstra konfirmatoriske tester?
    - \* Grad av diagnostisk testing (hver infiserte person/ nok personer for å identifisere reservoar.

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015



Lysbilde 11



A presentation slide with a blue header and a decorative wavy pattern. The main content is a bulleted list of laboratory capacity issues.

- \* Laboratorie kapasitet
  - \* Hva er kapasiteten?
  - \* Sentralisert testing
  - \* Test svartid
  - \* Forsinkelser ved konfirmatoriske svar
  - \* Logistikk

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 12



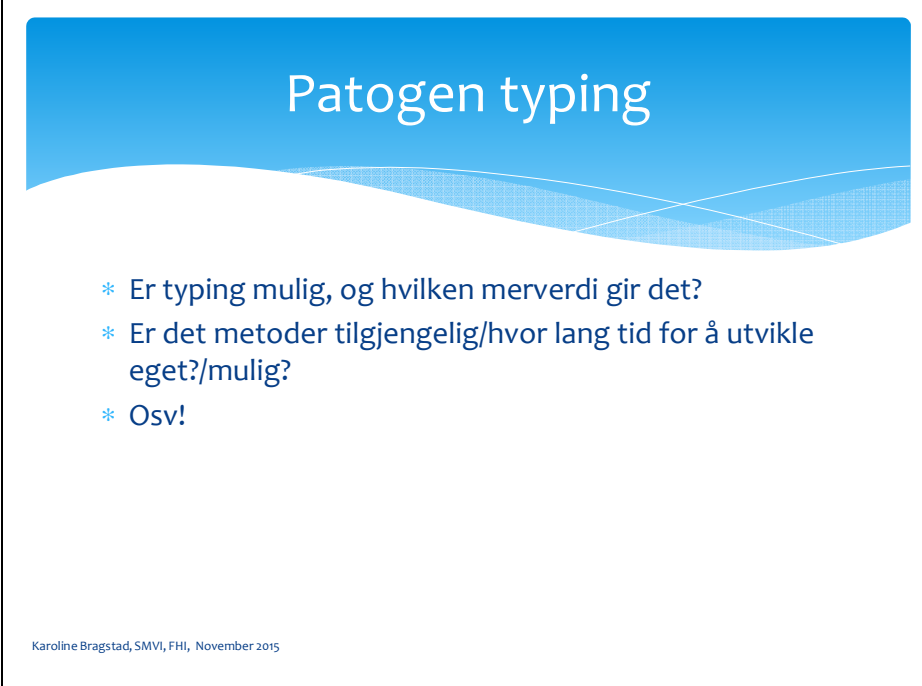
A presentation slide with a blue header containing the title 'Hvis ny test må settes opp/implementeres'. The main content is a bulleted list of questions related to implementing a new test.

## Hvis ny test må settes opp/implementeres

- \* Hvem avgjør behovet for laboratorie respons?
- \* Hvem er ansvarlig for laboratorierespinnsatsen?
- \* Hvem avgjør om en test behøver kjøres og hvor hurtig det skal gå?
- \* Hva er kriteriet for å teste «med det samme»?
- \* Hvem er første kontaktperson med laboratoriet som gjør test av de første mistenkte tilfellene? Hvilke spørsmål skal stilles?
- \* Hvem kommuniserer med andre responsgrupper på insituuttet/nasjonalt/internasjonalt
- \* Hvor og hvem skaffer materiale for å utvikle test og hvem er ansvarlig for å utvikle assayet
- \* Hvem skal utføre diagnostikken når implementert? (erfaring/24/7-testing, lisens i kvalitetssystem, biosafety trening)
- \* Hvem er ansvarlig for logistikken?
- \* Biosikkerhet nivå også ved annen diagnostisk sampling av pasienten
- \* Hvem er endelig ansvarlig for de diagnostiske resultatene – godkjenne test resultatene
- \* Hva er terskelen for å oppskalere testing? Kapasiteten må være på plass FØR behovet.
- \* Hva er kostnadene og hvem betaler (forsendelse, analyse)
- \* Behov for ned/re-prioritering av annet arbeide ved laboratoriet?

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 13

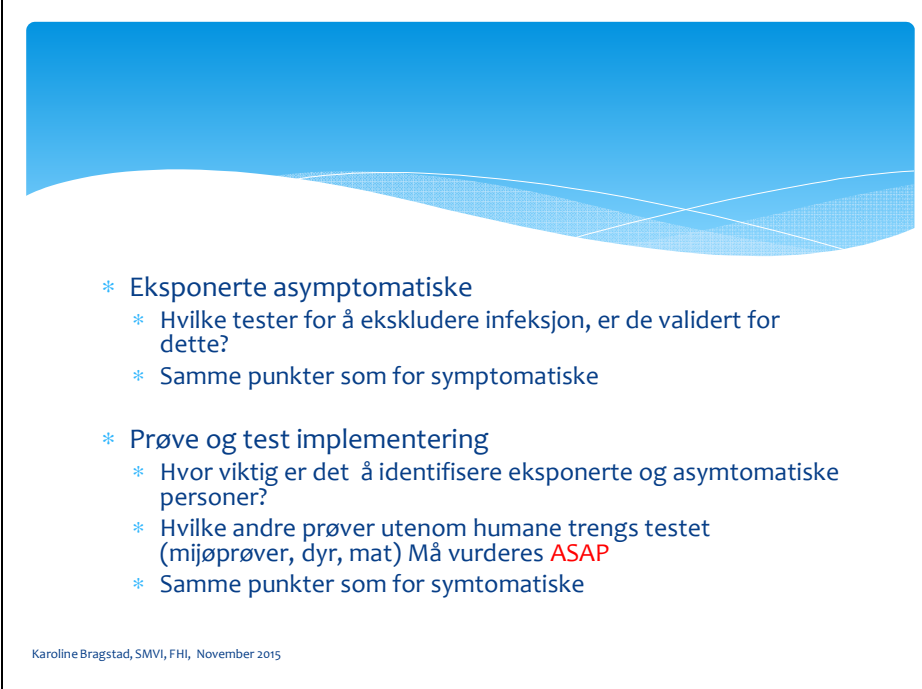


## Patogen typing

- \* Er typing mulig, og hvilken merverdi gir det?
- \* Er det metoder tilgjengelig/hvor lang tid for å utvikle eget?/mulig?
- \* Osv!

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 14



- \* Eksponeerte asymptotiske
  - \* Hvilke tester for å ekskludere infeksjon, er de validert for dette?
  - \* Samme punkter som for symptotiske
- \* Prøve og test implementering
  - \* Hvor viktig er det å identifisere eksponeerte og asyptomatiske personer?
  - \* Hvilke andre prøver utenom humane trengs testet (mijøprøver, dyr, mat) Må vurderes **ASAP**
  - \* Samme punkter som for syptomatiske

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 15

# Kommunikasjon

- \* Klare kommunikasjonslinjer
- \* Hvem er kontaktperson ved mistenkt tilfelle
- \* Hvem skal være involvert
- \* Hvem er ansvarlige, alle kontaktopplysninger tilgjengelige
- \* Har overordnede blitt informert?
- \* Hvem trenger å bli informert? Nasjonalt/internasjonalt
- \* Hvem frigjør informasjonen fra laboratoriet
- \* Hvilken rolle har laboratoriet

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Lysbilde 16

# 3) Validering

- \* Minimal validering:
  - \* Hvis kit er CE merket eller assay utviklet og validert av annen lab:
  - \* External quality panel/eller minimum 10 positive kliniske prøver hvis ellers alle kriterier i oppsettet følges
- \* Full validering ved in-house assay:

**Table 1. The minimum components in the validation process for real-time PCR for the detection of microbiological targets**

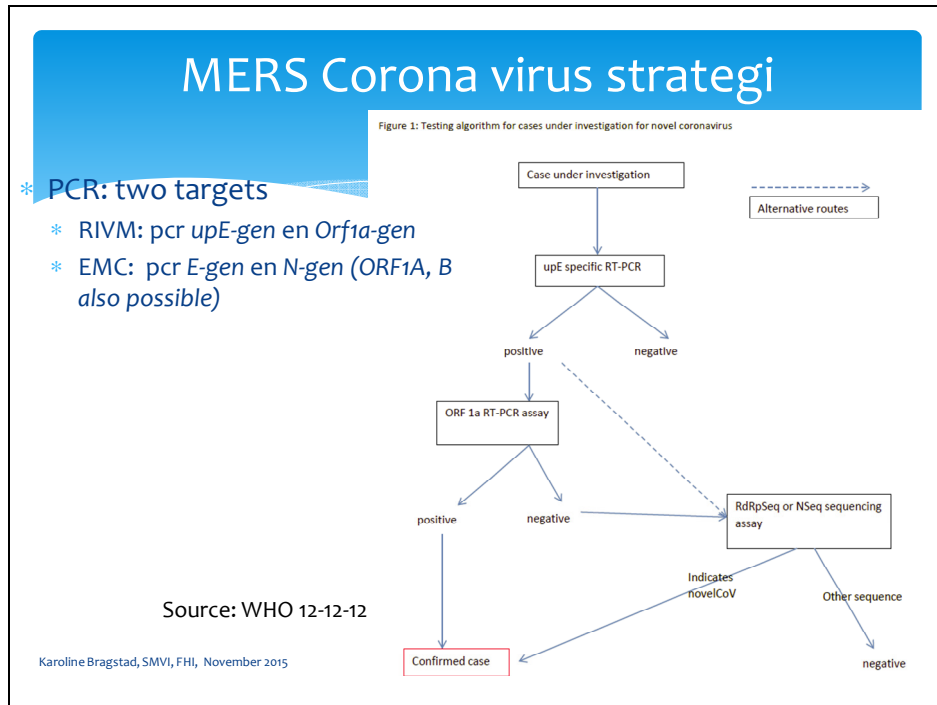
Component in validation process	Adjustment of existing assay		Newly developed assay	
	Change in enzyme mixture, PCR cycling program or nucleic acid extraction	Other changes, e.g. nucleotide change in primer or probe	Old assay available	No assay available
1. <i>in silico</i> analysis		X	X	X
2. efficiency	X	X	X+2B	X -2B
3. LOD	X	X	X+3B	X -3B
4. cross reactivity		X	X	X
5. clinical specimens	X*	X*	X*	X*

\* For exotic/new targets, component 5 cannot be performed completely due to lack of known positive clinical specimens.

Karoline Bragstad, SMVI, FHI, November 2015

Erasmus MC  
NIPHE

Lysbilde 17



Lysbilde 18

## Molecular diagnostics - Case 1

Time (days)*	MERS – CoV UpE / N-gen (Ct-values) #					
	throatsw.	nosesw.	EDTA-ple	se	fae	ur
0	31.3 / 31.5	-	-	-	-	-
4	29.6 / 27.2	-	-	34.0 / 30.3	-	nd / nd
5	POS / POS <sup>^</sup>	-	-	33.6 / 31.0	34.6 / 33.5	-
6	33.5 / 31.6	-	-	33.7 / 31.7	-	nd / nd
7	nd / nd	-	-	35.9 / 33.4	nd / nd	nd / nd
8	nd / nd	-	-	38.3 / 35.8	nd / nd	nd / nd
9	37.8 / 34.9	-	-	nd / 37.6	-	nd / nd
10	nd / nd	-	nd / 36.7	-	36.7 / nd	nd / nd
11	32.9 / 31.8	-	-	-	-	nd / nd
12	nd / nd	-	nd / nd	nd / 38.7	-	nd / nd
13	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	nd / nd	nd / nd
14	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	nd / 36.6	nd / nd
15	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	-	nd / nd
16	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	-	nd / nd
17	-	-	-	-	nd / nd	-
18	nd / nd	-	-	-	-	-
19	nd / nd	-	-	-	-	-
20	nd / nd	-	nd / nd	-	nd / nd	-
21	nd / nd	-	-	-	-	-
22	nd / nd	-	-	-	-	-
23	nd / nd	-	-	-	-	-

\* After initial diagnosis, # nd = not detected, - no sample available, ^ sample inhibited, no Ct value available

\* TS d=0 negative for 15 other resp viruses (flu A, B, RSV-A, B, HMPV, Rhino, HCoV-OC43, 229E, NL63, PIV 1-4, Adeno, bocavirus)

## Molecular diagnostics Case 2

Time (days)*	MERS – CoV UpE / N-gen (Ct-values) #					
	throatsw.	nosesw.	EDTA-ple	se	fae	ur
0	34.5 / 32.5	nd / nd	-	-	nd / nd	-
1	-	-	35.9 / 35.2	35.5 / 33.6	38.8 / nd	-
2	-	-	34.6 / 36.4	nd / 35.0	nd / nd	-
3	-	-	38.1 / nd	37.4 / 38.6	nd / 38.4	nd / nd
4	-	-	36.1 / 36.0	37.8 / 36.7	38.7 / nd	nd / nd
5	-	-	37.9 / 37.5	36.0 / 38.3	nd / nd	nd / nd
6	nd / nd	-	nd / 37.9	39.5 / 37.4	-	-
7	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	-	-
8	nd / nd	-	36.6 / 38.6	37.7 / 37.0	-	nd / nd
9	nd / nd	-	nd / 36.8	nd / 37.3	-	nd / nd
10	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	nd / nd	nd / nd
11	nd / nd	-	-	nd / nd	nd / nd	nd / nd
12	nd / nd	-	nd / nd	nd / nd	nd / nd	nd / nd
13	nd / nd	-	-	-	-	nd / nd

\* After initial diagnosis, # nd = not detected, - no sample available, ^ sample inhibited, no Ct value available

\* TS d=0 negative for 15 other resp viruses (flu A, B, RSV-A, B, HMPV, Rhino, HCoV-OC43, 229E, NL63, PIV 1-4, Adeno, bocavirus)

# Viral hemoragisk feber – ebolaberedskap

Slide 1

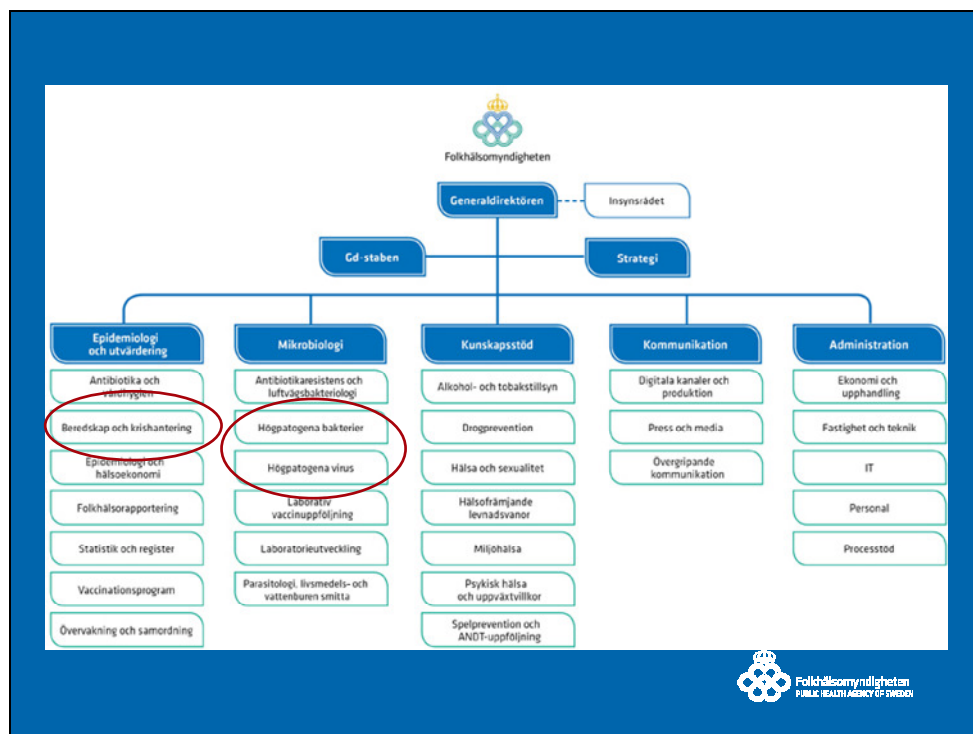
 **Folkhälsomyndigheten**  
PUBLIC HEALTH AGENCY OF SWEDEN

## Thomas Tolfvenstam

- Infektionsläkare & Klinisk Virolog
- Enhetschef– Enheten beredskap och smittskyddsdiagnostik

2016-03-20

Slide 2



Slide 3

**2014-15**



**Ebola – West Africa**  
**Ebola - DRK**  
**Marburg – Uganda**  
MERS-CoV – Middle East  
Enterovirus 68 – USA/Canada  
Chikungunya – Americas  
Dengue – South America / Japan / China  
Zika - Brazil

Sid 3.



Slide 4

**Beredskapsdiagnostik vid säkerhetslaboratoriet på Folkhälsomyndigheten**



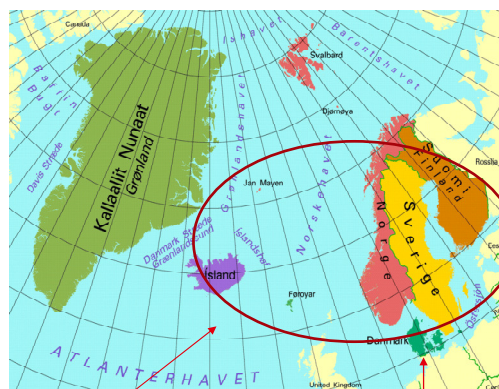
Sid 4. 24/7/265



## Bistånd från laboratoriet

- Emlab Guinea
- Icke- avtalsländer
- Svenska hjälpinsatser
- I framtiden? – Goarninsatser – Specialised FMTs

Sid 5. 2016-03-20



Sid 6. 2016-03-20





## Slide 7

### Transportation of patients with highly contagious diseases



Sid 7. 2016-03-20



## Slide 8

### **Beredskapsagens (dygnet runt)**

- Ebola (zaire, sudan, bundibugyo, tai forest)
- Marburg
- Lassa, NW arena
- Krim-Kongo
- H5, H7
- MERS-CoV / SARS-CoV
- Rabies
- Andes
  
- Dengue, malaria, puumula, influenza A

Sid 8.



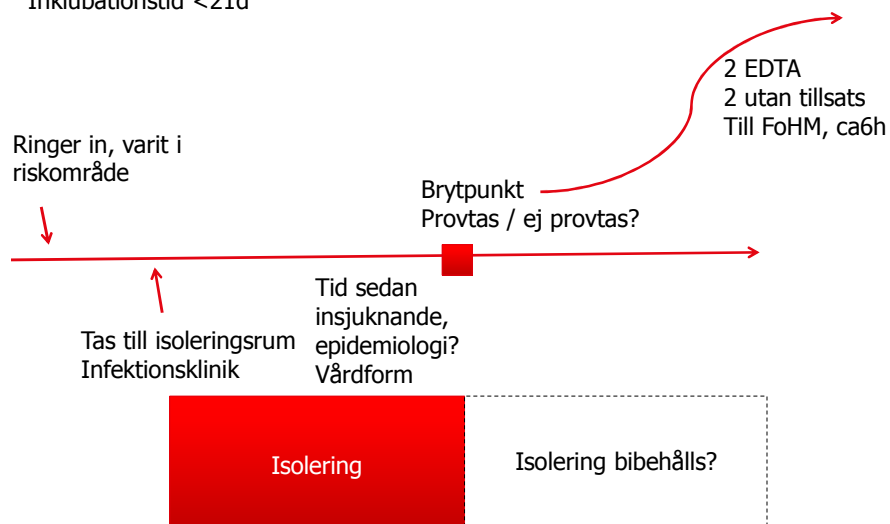
## Syfte beredskapsdiagnostik

- Smittskydd
- Snabb diagnos - > rätt tillämpade skyddsåtgärder



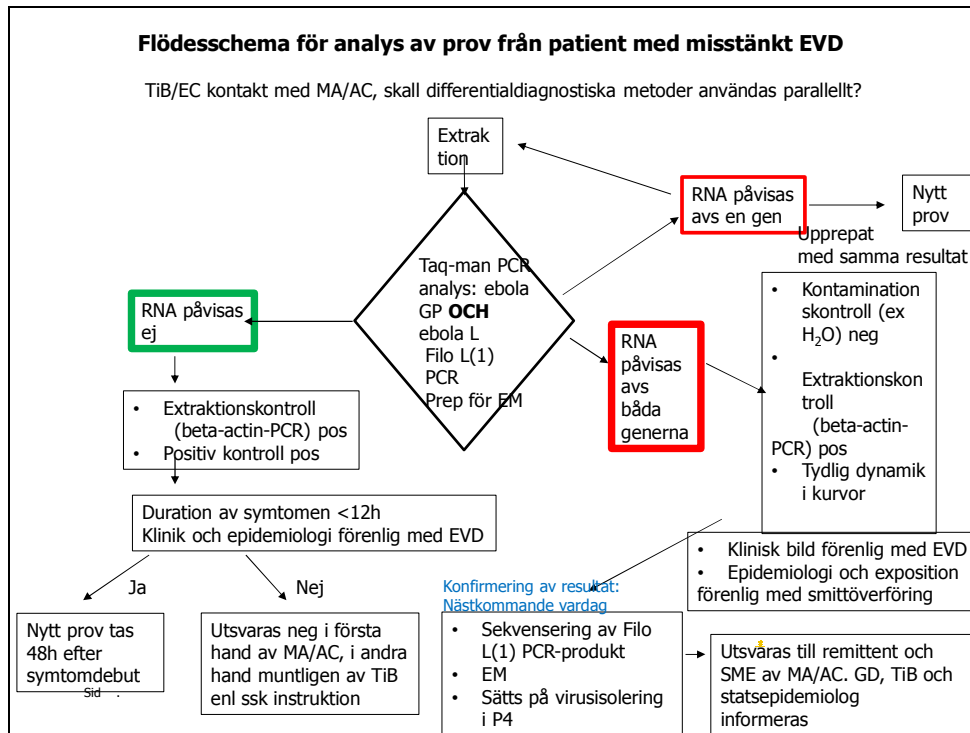
Sid 9. 2016-03-20

Inklubationstid <21d

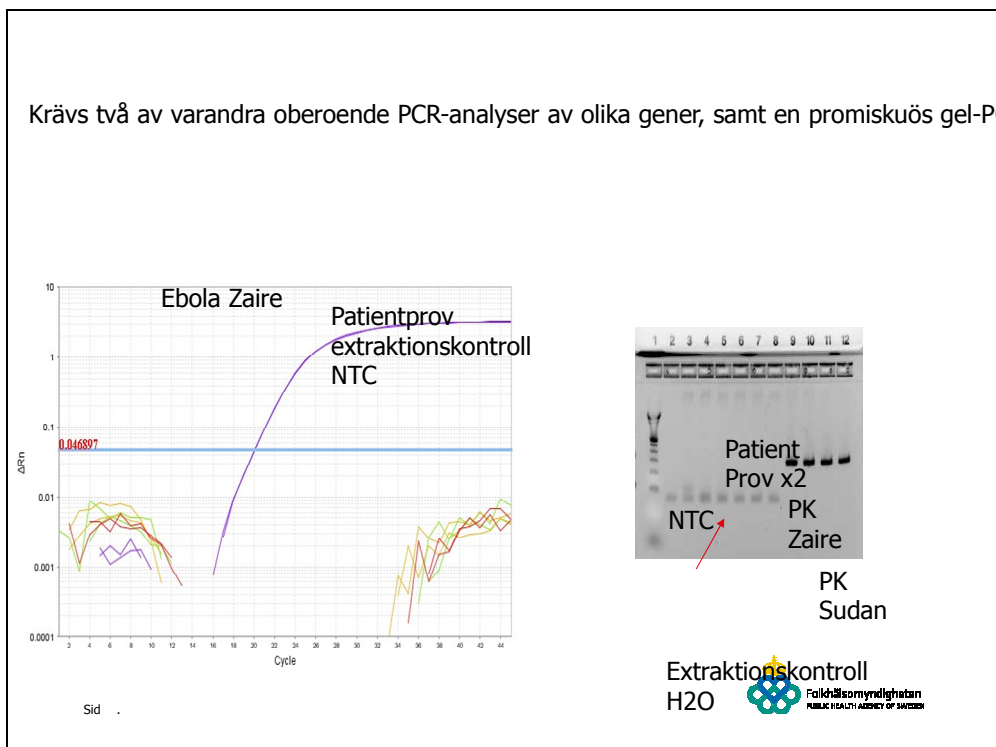


Sid 10. 2016-03-20

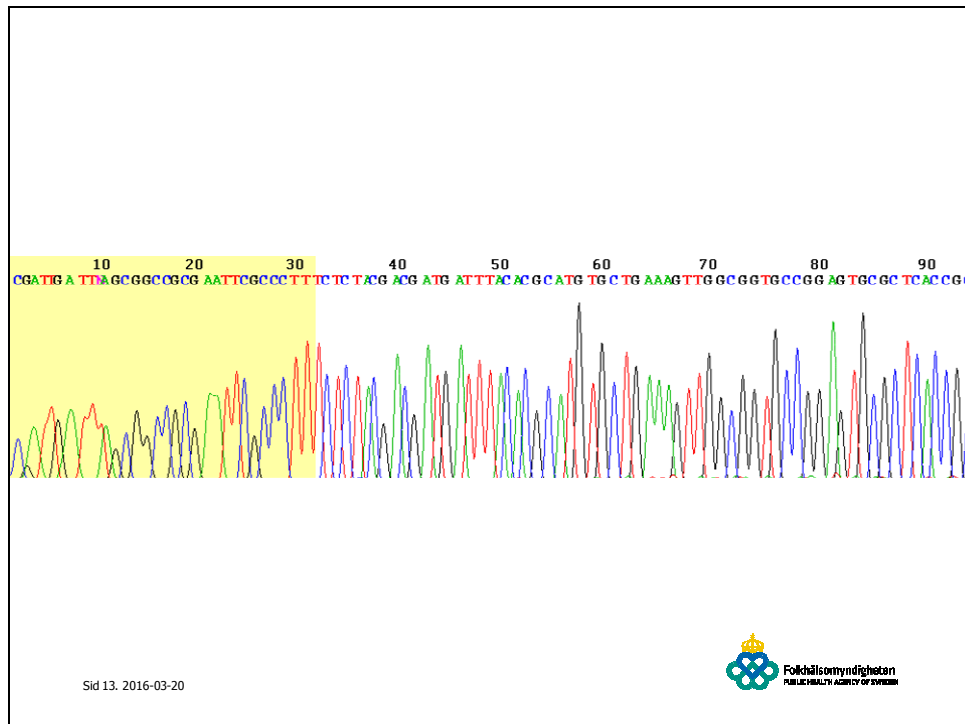
Slide 11



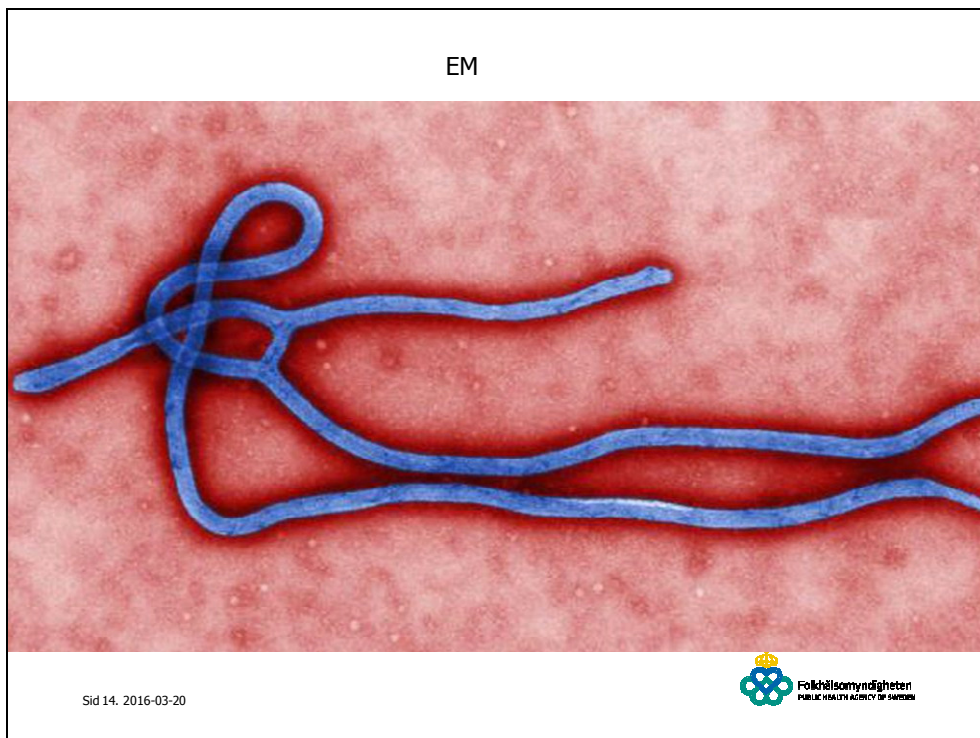
Slide 12



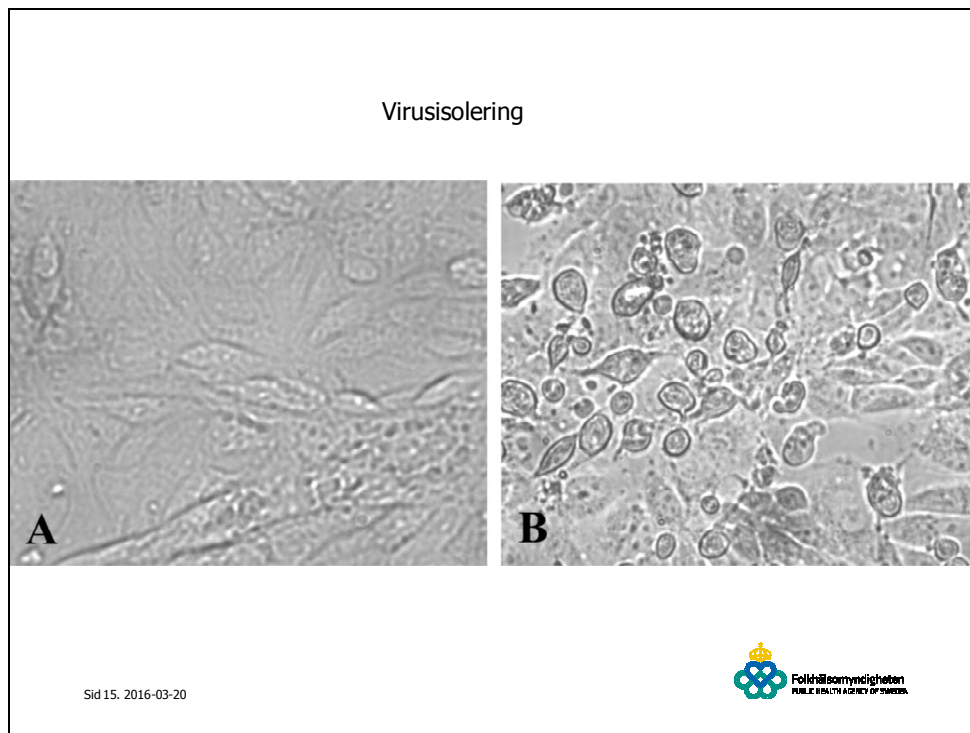
Slide 13



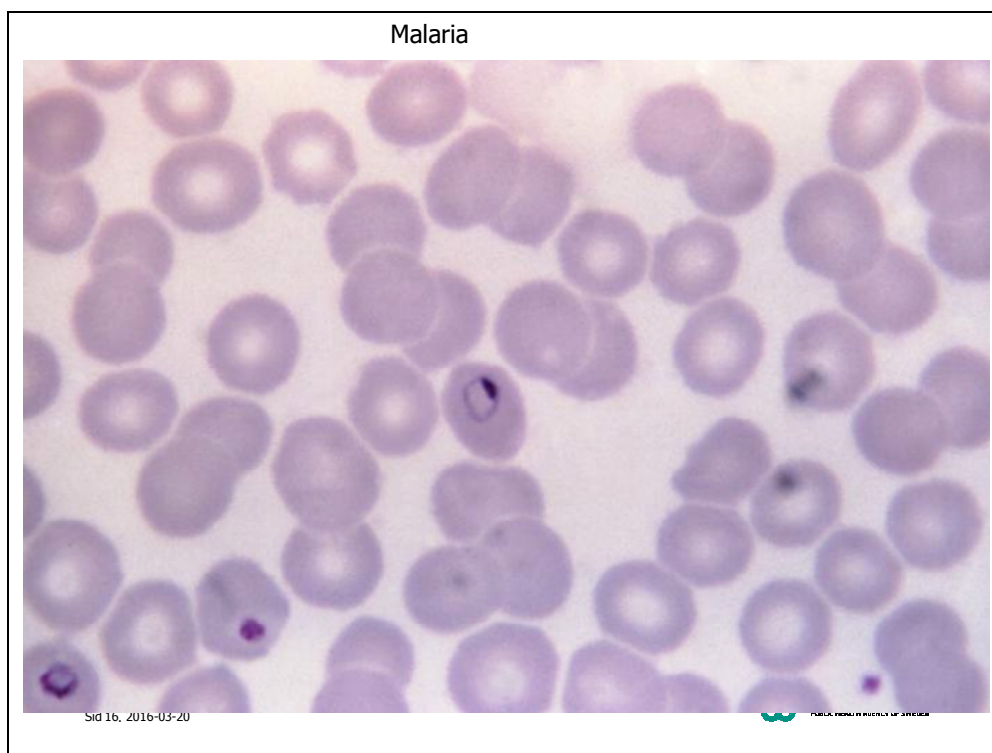
Slide 14



Slide 15




Slide 16



## Utmaningar

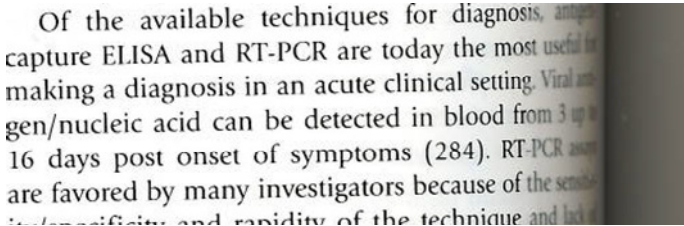
- Hur tolkar man ett negativt blödarfeberprov?
- Differentialdiagnostik? (malaria, bakteriologi, tropiska agens)
- I vilken takt muterar viruset, tidigare ej skådad generationsbildning?
- Transport
- Skyddsåtgärder
- Beredskapsplanering



Folkhälsomyndigheten  
PUBLIC HEALTH AGENCY OF SWEDEN

Sid 17. 2016-03-20

## Hur tolka resultatet?




FIELDS VIROLOGY ED 2013

**Clinical, Virologic, and Immunologic Follow-Up of Convalescent Chikungunya Fever Patients and Their Household Contacts, Kikuyu, Democratic Republic of the Congo**

Alexander K. Rowe, Jeanne Daniels, Ak S. Khan, Anne Whitten, et al. *Journal of Infectious Diseases*, 2010; 201(10): 1503-1511

**Abstract:** Chikungunya fever (CHIKV) is a mosquito-borne viral illness that causes acute illness with fever, rash, and joint pain. The disease is caused by the chikungunya virus (CHIKV), a member of the *Togaviridae* family. The disease is characterized by a biphasic illness with an acute phase followed by a convalescent phase. The acute phase is characterized by fever, rash, and joint pain. The convalescent phase is characterized by joint pain and fatigue. The disease is self-limiting and usually resolves within a few weeks. However, in some cases, the disease can persist for months or years. The disease is most common in tropical and subtropical regions. The disease is caused by the chikungunya virus (CHIKV), a member of the *Togaviridae* family. The disease is characterized by a biphasic illness with an acute phase followed by a convalescent phase. The acute phase is characterized by fever, rash, and joint pain. The convalescent phase is characterized by joint pain and fatigue. The disease is self-limiting and usually resolves within a few weeks. However, in some cases, the disease can persist for months or years. The disease is most common in tropical and subtropical regions.



Folkhälsomyndigheten  
PUBLIC HEALTH AGENCY OF SWEDEN

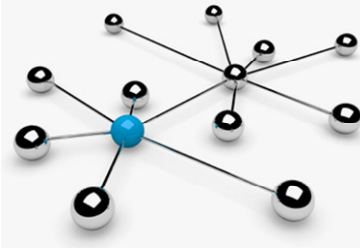
JUL 10, 2010 03:20





Sid 19, 2016-03-20

## Building a national knowledge network on high-consequence pathogens

- Local ID clinics
- Local microbiological labs
- Create an axis from local clinics to the high-isolation unit
- Financing projects on safe decontamination and pathogen inactivation



Sid 20, 2016-03-20





## Diagnostikk av utbruddsaktuelle myggoverførte virus

Slide 1



Slide 2

### **Aedes egypti**

- *Originated in Africa but is now found in most tropical / subtropical areas*
- *It is* closely associated with humans and their dwellings. People provide blood meals, water-holding containers and furnish shelter as *it* preferentially rests in darker cool areas, such as closets leading to their ability to bite indoors.
- It is thus associated to urban areas and resist socioeconomic development.



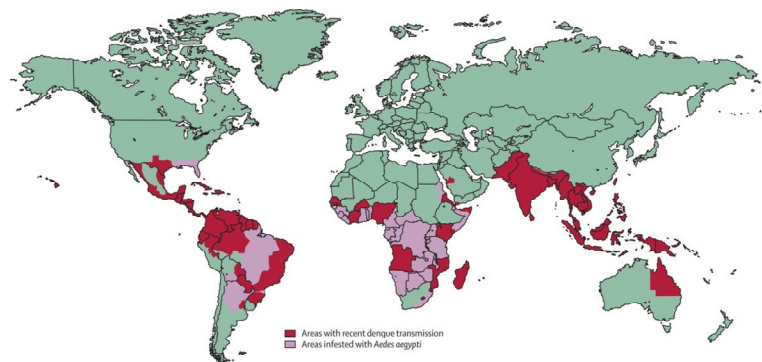
### Slide 3

- It is active during the brightest hours of the day.
- It's a "sneaky" biter.
- Highly preferential to human blood meals.
- The eggs can withstand desiccation and to survive without water for several months
- It adapts quickly to environmental change.
- Dislikes the cold (<10 isotherm and >1000m)

Sid 3. 2016-03-20



### Slide 4



Sid 4. 2016-03-20



## Slide 5

# Aedes albopictus

- Asian tiger mosquito, native to south/south-east asia
- Associated with vegetation and gardens (outdoor contexts)
- Tolerate cool climates
- Prefers natural water containers
- Bites animals and humans alike
- Agressive biter
- Secondary vector for dengue
  
- (West nile, YF, Chick etc)

Sid 5, 2016-03-20



## Slide 6

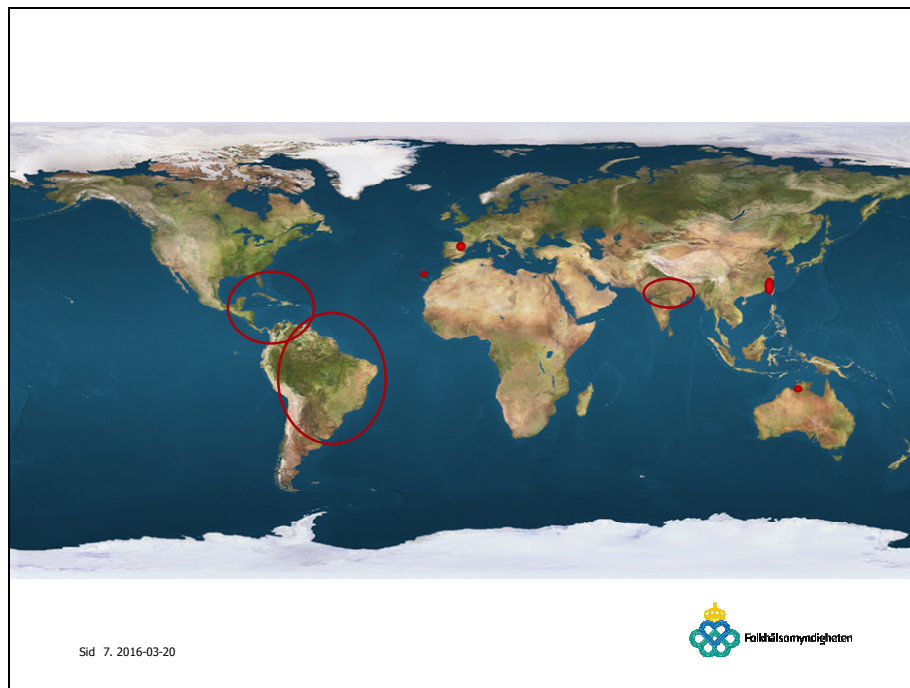
### Diagnostik som utförs dagtid – myggöverförda virus

- Denguevirus(1-4)
- Chikungunyavirus
- Sindbisvirus
- Zikavirus
- Onyongvirus
- Usutuvirus
- Gulafebernvirus
- West Nile virus
- Ross-river virus
- Japansk encefalitvirus
- Sicilian/naples, toscanavirus
- California-, St.Louis-, Western equine-, eastern equine-, Venezuelan encephalitis virus
- Rift valley virus

Sid 6, 2016-03-20



## Slide 7



## Slide 8

### Fästingöverförda sjukdomar

- Kyanusur forest virus
- TBE

- Tularemi
- Rickettsiosis
- Tustsugamushi
- Relapsing fever

Sid 8, 2016-03-20




## Slide 9

# Tekniker

För alla agens:

- RealtidsPCR (två målgener för de allvarliga sjukdomarna)
- SMIprimer (kontinuerlig monitorering av primer binding site)
- Serologi (ELISA, IF – ofta hemmabyggen)
- Neutralisationstest
- Virusisolering
- Elektronmikroskopi
- Sekvensering / NGS

Sid 9, 2016-03-20




## Slide 10

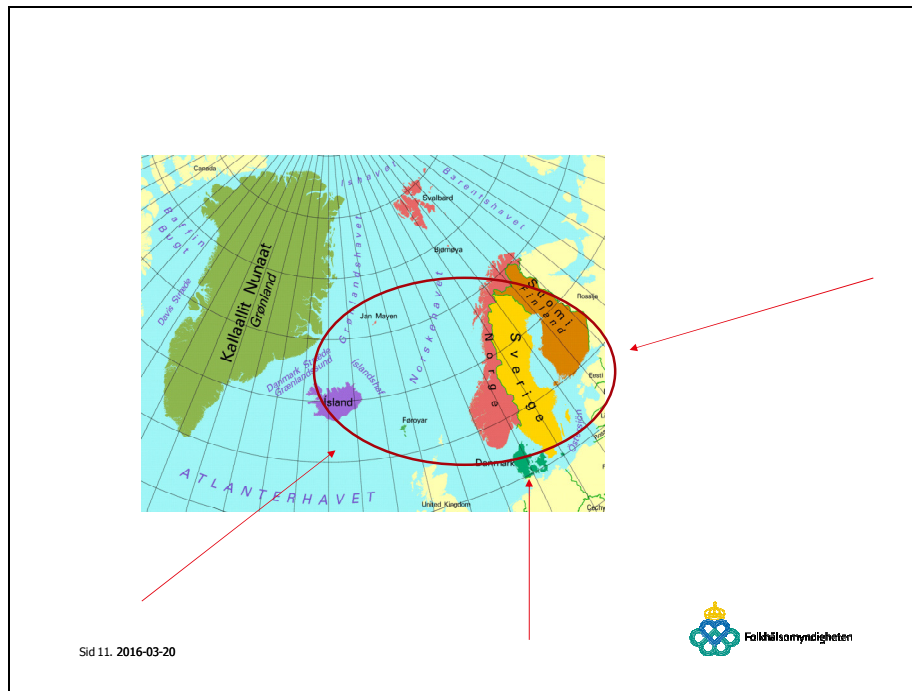
# Viktigast av allt

- En ständigt pågående omvärldsbevakning
  - ✓ IHR, EWRS, EPIS, ProMED, media mm
- Snabb respons och flexibilitet till att designa nya system (max 1v)
- Deltagande i nätverk för hemtagande av stam
- Kommunikation ut till infektionsläkarna och remittenterna
  - ✓ besök, sjukdomsinformation mm

Sid 10, 2016-03-20



Slide 11



Slide 12



## Aktuelle flåttoverførte virus

Slide 1

 folkehelseinstituttet

# Aktuelle flåttoverførte virussykdommer, oppdatering og ny kunnskap

Strategimøte i virologi 29.10.15  
Dagny Haug Dorenberg  
FHI

Slide 2

 folkehelseinstituttet

Først litt om den biologiske vektoren:

## flått

I Norge 8 flåttarter, hvor skogflått *I. ricinus* er den vanligste.  
Hovedvert: Klatremus (Apodemus)



Familien Argasidae «soft ticks» mindre viktig som vektor for human infeksjoner.



Utvalg av «hard ticks» i familien Ixodidae (16 genera):  
Amblyomma (130 arter)  
Dermacentor (34 arter)  
Haemaphysalis (166 arter)  
Hyalomma (27 arter)  
Ixodes (246 arter)

folkehelseinstituttet

## Smitte til menneske

### Smitteoverføring virus

- Lite smitteoverføring transovarielt hos flåtten
- Co-feeding på smågnagere mellom larver og infisert nymfe er det viktigste måten for å spre viruset mellom flått (men også via viremisk gnager)
- Menneske stort sett smittet av nymfer og larver.
- Mennesker er ofte dead-end host (kort viremi), men kan smittes via infiserte melkeprodukter (TBEV) og infisert blod (CCHFV) fra viremiske pattedyr. Nosokomial smitte.
- Smitte via bodoverføring.

### Livssyklus flått (2mnd til 3 år)

folkehelseinstituttet

## Spredning av flått i Europa (ECDC-EFSA 2015/VECTORNET)

*Ixodes ricinus* store deler av Europa, skogområder. «Passiv» jeger.  
(Vektor for Borreliose/TBEV-E)

*Ixodes persulcatus* (Nord-øst-Europa, Russland, Asia.)  
(Vektor for: TBEV-S, TBEV- FE)

*Myalomma marginatum*: rundt Middelhavet (Sør-og Øst-Europa) «Aktiv jeger»  
(Vektor for CCHF/Rickettsier)

*Dermacentor reticularis*  
(Vektor for bla Babesioser, Rickettsier)

**Rødt er forekomst** **Gult flått introdusert men ikke etablert**  
**Grønt observert, sannsynlig ikke tilstede** Grått: manglende data

Slide 5

**folkehelseinstituttet**

### Økt forekomst av flått (*I. ricinus*) i Norge

Hjortedyrbestanden øker

For lite geit? Økt vegetasjon

1963

I dag

For varmt?

Spredning av *I. Ricinus* korrelerer til økt vekstsesong (170 – 180 days > 5°C) 1982-1999

For snørikt?

Slide 6

**folkehelseinstituttet**

### Kliniske tilfeller av flåttoverført virus (TBEV) øker i Europa men også økende tendens i Norge.

MSIS 2014: 13 tilfeller (9 smittet i Norge)


1994-2014

\*Mansfield et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. J Gen Virol 2009;90:1781-94

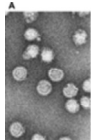
Illustrasjon: Elven og Ottesen



## Slide 7

 folkehelseinstituttet

### Flåttoverført virus



**Hvorfor er flåttoverført virus «emerging» patogen?**

De fleste flåttoverførte virus er RNA virus, enkeltrådet (+/-) eller dobbeltrådet.

Kompleks livssyklus som involverer mange arthropoder (alle stadier) og virveldyr.

Finnes over hele verden, er nokså «arts-uspesifikke»

**Stor diversitet i en viruspopulasjon**  
→ **seleksjon nye varianter** av et virus som er svært tilpasningsdyktige som tåler store miljøendringer og kan adaptere nye verter.

**Smitteoverføring via flått:**

Viruset overføres nesten raskt etter flåttbittet. Inkubasjonstid oftest 1-2 dager opptil 2 (4) uker. (Dersom smitte via blod; noe lengre inkubasjonstid)

Replikasjonen i hud/lymfe via LK når virus blodbanen (kort viremi 2-7 dager etter smitte)




Videre spredning av virus avhengig av deres **organaffinitet og vertens immunrespons**

**Kan resultere i alvorlige sykdomsbilder om VHF og neuroinvasiv sykdom**

## Slide 8

## Flåttoverførte viral (neuroinvasiv) infeksjon






### Slide 9

Neuroinvasive infeksjoner				
Agens/forekomst	Epidemiologi/ Klinikk/ Symptomer	Diagnostikk	Beh. Vaksine	Smitteoverføring
TBEV-E (Europa) TBEV-S (Sibir) TBEV-FE (Fjerne-Østen) 	Zilber 1937. Endemisk, store deler av Sibir. <b>5000-12000 tilfeller/år i Europa</b>  Hyppigst asymptomatisk infeksjon ~ 1%? Bifasisk forløp med neuroinvasive symptomer hos 30% . Monofasisk forløp :TBEV-FE Varierende case facility rate fra 1 -20 (40%) Ca 3% permanente sekveler.	FHI: TBEV-spesifikk IgM og IgG ved påvisning med ELISA og IFA i serum og spinalvæske Obs kryssreaksjoner mellom virus i genus Flavivirus  PCR, sekvensering (Virusisolasjon ved dyrkning)	Kun symptomatisk behandling.  Flere vaksine på markedet; I Norge: TicoVac	Flåttbitt av I.ricinus og I.persulcatus Vert: Smågnagere, større pattedyr Infiserte melkeprodukter. <b>Blodtransfusjon.</b>
Powassan virus (USA/Canada) 	Sjelden sykdom, <b>65 tilfeller de siste 10-15 år (CDC)</b> .  Ofte asymptomatisk infeksjon. Bifasisk forløp, nevrologiske symptomer (pareser/afasi) forekommer.  Case-facility rate: 10-20%.	Ingen diagnostikk i Norge. Fanges sannsynlig opp ved vår TBE-serologi.  Spesifikk diagnostikk i USA (serologi, PCR, virusisolasjon, nøytralisasjonstest, IHC )	Kun symptomatisk behandling.  Ingen vaksine, men noe kryss-immunitet etter TBEV-vaksine kan forventes	Hovedsakelig I.Scapularis (også Lyme disease)  Smågnagere, murremndyr
Louping-ill virus (UK, Irland, Spania, Tyrkia)	<b>Veterinærmedisin.</b> Humane tilfeller (neuroinvasive og hemoragiske infeksjoner) sporadisk i UK, Spania, Tyrkia	Prøver sendes til UK ved klinisk mistanke		I.ricinus
Colorado tick fever virus (USA/Canada) 	<b>83 tilfeller (2002-12)</b> Vest i USA/Canada i mai-august.  Bifasisk forløp (50%): utslett (20%). Sjelden nevrologiske symptomer  Sjelden dødsfall.	Ingen diagnostikk i Norge.  Spesifikk diagnostikk i USA (serologi, PCR, virusisolasjon, nøytralisasjonstest, IHC )	Kun symptomatisk behandling.  Ingen vaksine	Flåttbitt: Dermacentor andersoni  <b>Blodtransfusjon</b> Laboratoriesmitt  Smågnagere, hjortedyr

### Slide 10

## Flåttoverført viral blødningsfeber infeksjon

Slide 11

Viral blødningsfeber (VHF)				
Agens/forekomst	Epidemiologi/ Klinikk	Diagnostikk	Behandling/Vaksine	Smitteoverføring
<p><i>Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF)</i></p> 	<p>&gt;17 utbrudd med siden 2011.</p> <p>Inkubasjonstid etter bitt kortere (1-9d) og etter kontakt med infisert blod/vev: 5-6 (13) dager.</p> <p><b>Bifasisk hemoragisk feber</b></p> <p>Case-fatality rate 10-40% (WHO)</p>	<p>FHI: IFA, RT-PCR, For øvrig finnes serologiske tester (ELISA), PCR/virusisolasjon og antigenpåvisning.</p> 	<p>Forsøksvis antiviral behandling med Ribavirin og immunoglobuliner fra rekonvalesens sera i tidlig fase.</p> <p>Ingen vaksine tilgjengelig.</p>	<p>Flåttbitt, kontakt med infisert blod, Nosokomial smitte Fjern flåten med hansker. Hyelomma marginatum</p> <p>Vert: Ku, sau, geit</p>
<p><i>Kyasanur forest disease virus (KFDV) (India)</i></p> 	<p>400-500 tilfeller/år siden 1957; Endemisk Bifasisk hemoragisk og /eller neurologiske symptomer</p> <p>Case-fatality rate: 3-5%.</p>	<p>Ingen diagnostikk i Norge. Serologi: ELISA (IgM/IgG), PCR/virusisolasjon i ved viremi.</p> 	<p>Ingen behandling.</p> <p>Inaktivert virusvaksine i India</p>	<p>Flåttbitt: Hemaphysalis spinigera mm.</p> <p>Mellomverter: smågnagere, fugler, aper. Høy viremi. Laboratoriesmitte</p>
<p><i>Alkhurma hemorrhagic fever en variant av KFDV (Saudi-Arabia)</i></p>	<p>Fra 1994, totalt 40 tilfeller, endemisk Ett importfelle til Italia i 2010 uten sekundær tilfeller. Bifasisk forløp Case facility rate ca 25%.</p>	<p>Ingen diagnostikk i Norge</p> <p>Serologi: ELISA (IgM/IgG), RT-PCR, virusisolasjon i cellekultur. Obs kryssreaksjon med andre flavivirus</p>	<p>Ingen behandling</p> <p>Ingen vaksine, men noe kryssimmunitet etter TBEV-vaksine kan forventes</p>	<p>Flåttbitt: Ornithodoros savignyi «soft tick» på kameler,sau,geit. smitte via inf. blod, råmelk fra kamel</p>
<p><i>Omsk hemorrhagic fever TBEV-S variant</i></p> 	<p>1945-47 endemisk i Russland. Bifasisk forløp, m/ hemoragisk og/ eller neurologiske symptomer</p> <p>Case facility rate: 0,5-3%</p>	<p>Ingen diagnostikk i Norge ELISA (IgM/IgG) PCR Virusisolasjon i cellekultur.</p> <p>Obs kryssreaksjon med andre flavivirus</p>	<p>Ingen behandling</p> <p>Ingen vaksine, men noe kryssimmunitet etter TBEV-vaksine kan forventes</p>	<p>Flåttbitt av Dermacentor- og Ixodes arter. Laboratoriesmitte er rapportert. Smågnagere reservoar</p>

Slide 12

## «Nye agens» eksempler på «gammel» og ny diagnostikk



USA Missouri I 2009: To «farmers». Feber, slapphet, diare, leukopeni og trombocytopeni, etter multiple flåttbitt: Mistanke om Ehrlichia, men ingen effekt av Doxycyklin.

**Diagnostikk:** Cytopatogen effekt v/dyrkning. EM: bunyavirus-liknende partikkel. IHC.

**2011:** Neste generasjonssekvensering med phylogeni: et nytt phlebovirus; *Heartland virus* ikke langt unna SFTSV.

Etterundersøkelser av mygg og flått påviste virus i *Amblyomma americanum* (Lone star tick)



Ref.: A New Phlebovirus Associated with Severe Febrile Illness in Missouri. McMullan. L.K., et al. N Engl J Med 2012; 367:834-841

Slide 13

## Vaksiner og kryssimmunitet mellom flavivirus.

Den viktigste forebyggende faktor mot flåttoverført TBEV er vaksine.

TBEV vaksine; flere tilgjengelig. Forskjellig beskyttelsesgrad avhengig av design og hvilke sub-variant av den er rettet mot.


I Norge: TicoVac (TBEV-E) og beskytter mot skogflåttencefalitt. Gis fra 1 års alder med gitte intervaller med senere booster-doser resten av livet (3-5 års intervaller)

Opp mot 97% av beskyttelse ved vertsrespons.

Kan i noe grad beskytte mot *Omsk hemoragisk feber*, *Alkhurma hemoragisk feber* og den nordamerikanske TBEV –varianten, *Powassan virus*. (flavivirus-familien)

I

## Slide 14



folkehelseinstituttet

### Flått & virus risikovurdering

- Generelt vanskelig å forutsi helt hva endringer og klima vil føre til og om patogene virus vil adaptere nye vektorer.
- Økende flåttbestand (*I. ricinus*) og økt bestand av mellomverter kan øke spredning av TBEV.
- Den russiske skogflåtten (*I. persulcatus*) deler habitat med *I. Ixodes*. Frykter cross-over med introduksjon av TBEV-S og TBEV-FE til den norske flåttbestanden.
- Noen flåttarter som *Dermatocentor* og *Hyalomma* kan også spre seg nordover i Europa (trekkfugl) men liker seg dårlig utendørs i Skandinavia .
- Funn av CCHFV i *Hyalomma*-flåtten i Spania uten foreløpige kliniske tilfeller. Obs internasjonal handel med levende dyr. Bruk av karantene ved import dyr.
- Forebygging med vaksine, unngå flåttbitt (påkledning), bruk av DEET (insektdrepende midler.) Rask fjerning av flått. Generelle reiseråd.
- Fokus på laboratoriesikkerhet

## Slide 15

## Noen betraktninger rundt diagnostikk

**Importsykdom:** Reiseanamnese og klinikk, dato for symptomdebut. «Spør og grav»  
Husk inkubasjonstider kan variere og flyreisen går fort.

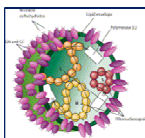
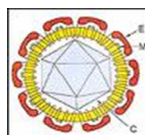
**PCR** < 7 (14) dager etter symptomdebut. Helt avhengig av viremi og ofte negativt ved sykdommer som forløper bifasisk. Obs BSL 3 eller 4 ved håndtering av blod!  
Sekvensering kan skille subvarianter.

**Serologi (IgM/IgG):** ELISA >3 -10 dager (IgM), rekonvalesensprøve (IgG evt 4-folds titerstigning) etter 2-3 uker. Tilsvarende med IFA. Kan være vanskelig å tolke, og skille mellom tidligere sykdom og vaksinasjon (kryssreaksjoner IgG/IgM) innenfor for eksempel Flavivirus-familien (Dengue, gulfeber, japansk encefalitt)  
Ved innsending av spinalvæske –også serum!

Har vi sensitiv diagnostikk til å fange opp evt helt nye subvarianter? Nye agens?  
Bruk av nyere molekylær teknologi som helgenom-sekvensering/dybdeseekvensering?  
Det er fortsatt nyttig med de klassiske metodene som virusdyrkning, EM, IHC og nøytralisasjonstester (BSL 4)

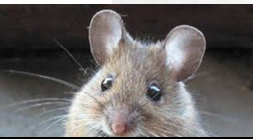
Slide 16

## FHI som referanselaboratorium fra 2008



<sup>#</sup> <b>Tick-borne Encephalitis Virus (TBEV)</b>	Ved FHI utføres det TBEV analyser som primærdiagnostikk og som referanselaboratorium. I tillegg utføres det epidemiologiske undersøkelser av befolkningens beskyttelse mot TBE som ledd i vaksinasjonsrådgivning og har flere nasjonale og internasjonale samarbeidsprosjekt.			
<b>IIF (IgM/IgG)</b>	<b>Euroimmun Anti-TBE Virus IgM</b>		<b>Euroimmun Anti-TBE Virus IgG</b>	
<b>EIA (IgM/IgG)*</b>	<b>Enzygnost Anti-TBE Virus IgM (Dade Behring)</b>	<b>Enzygnost Anti-TBE Virus IgG (Dade Behring)</b>	<b>Serion TBE Virus IgM</b>	<b>Serion TBE Virus IgG</b>
<b>PCR</b>	<b>TBEV in-house real-time PCR, TBEV SMI nested PCR, AmpliSens® TBE-FRT kit, AmpliSens modifisert Dr. Karan, Pyrosekvensering og sekvensering</b>			
<b>TBE er meldepliktig til MSIS ved neuroinvasiv sykdom i gruppe A «virale infeksjoner i sentralnervesystemet»</b>				
<b>Crimean-Congo Hem. Fever Virus (CCHFV)</b>	Planlegges en kommersiell RT-PCR (Altona screeningkit) ved FHI IF under planlegging: Mosaic 2: Anti-CCHFV-glycoprotein C, Anti-CCHFV-nucleocapsid protein, non-infected cells, Euroimmun			
<b>Ved andre VHF virus mistanker</b>	Ved ikke-inaktivert blod tatt «bed-side», skal dette sendes direkte Folkehelsemyndigheten (BSL-4) i Sverige for påvisning (PCR), dyrkning og serologi. Pakkes og forsendes som kategori A transport.			
<b>Ved mistanke om tilfelle med viral blødningsfeber skal kommuneoverlege og smittevernsvakt ved FHI varsles per telefon</b>				

Slide 17



*Takk for oss* 😊

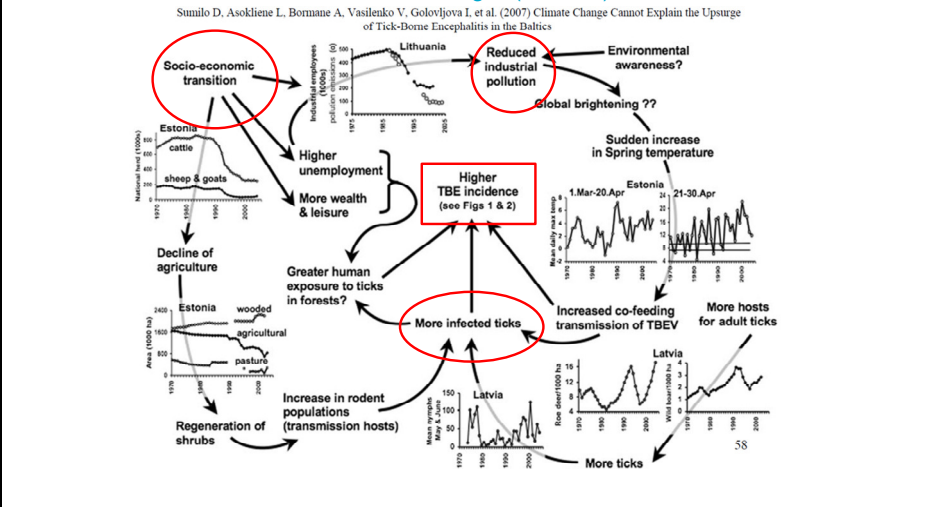


Slide 18

- Filovirus (ebola Zairevirus, Sudan, Bundibugyo, Ivory Coast, Reston samt Marburg):
  - RealStar Filovirus Screen og RealStar Filovirus Type RT-PCR
  - Ebola virus in-house PCR (2 ulike, andre målområde enn screeningstesten)
- Alphavirus:
  - Chikungunya in house PCR
  - Anti-Chikungunya virus IIFT
  - Anti-Sindbis virus IIFT
- Bunyavirus:
  - Anti-Puumala virus EIA (Reagen, Progen)
  - Anti-Puumala virus IIFT (Euroimmun)
  - Anti-Hantavirus mosaic IIFT (Seoul, Hantaan, Sin Nombre, Dobrava, Saaremaa)
  - Anti Sandfly virus Mosaic IIFT (Sicilian, Naples, Cyprus, Toscana)
  - Anti Rift Valley fever IIFT
  - Anti CCHF virus IIFT
  - RealStar CCHFV RT-PCR (under utprøving)
- Flavivirus:
  - Dengue 1-4 in-house PCR, sekvensering for typing
  - Anti-Dengue virus mosaic 1-4 IIFT
  - Dengue NS1 Antigen ELISA
  - Anti- Jap.Encephalitis virus IIFT
  - West Nile in-house PCR
  - Anti-West Nile virus EIA
  - Anti-West Nile virus IIFT
  - Anti-Yellow fever virus IIFT
  - Gul feber in-house PCR
  - TBEV in-house real-time PCR, TBEV SMI nested PCR, AmpliSens® TBE-FRT kit, AmpliSens modifisert Dr. Karan, pyrosekvensering og sekvensering
  - Anti-TBE virus IIFT
  - Anti-TBE virus EIA (Euroimmune, Enzygnost, Dade Behring og Serion)

Slide 19

TBEV endringer ved sosiopolitiske endringer; ikke alt kan forklares ved klimaendringer (Estland)

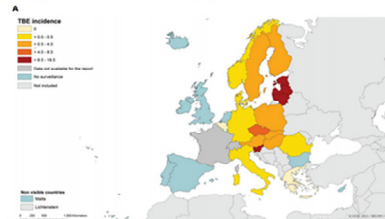


Slide 20

TBE-virus endemiske områder (gult) og Ixodes-flått i Nord-Europa  
*I. ricinus* (rød hel linje), *I. persulcatus* (rød stiplet linje)



Figure 5. TBE average annual incidence rate per 100 000 inhabitants in the EU/EFTA. (A) At county level, (B) at lower administrative level NUTS 2 (Italy) or NUTS 3.



Ref.: European Subtype Tick-borne Encephalitis Virus in *Ixodes persulcatus* Ticks. Jääskeläinen A, et al. Emerg Infect Dis. 2011 Feb; 17(2): 323-325.

ECDC 2012

Slide 21



**«Hvordan møter vi «emerging» og «re-emerging» humanpatogen virus for å forebygge og bekjempe sykdom og hindre utbrudd»**

- Epidemiologisk overvåkning
- Vert (flåtten)
- Smitteagens (flåttoverført virus)
- Klinisk presentasjon av sykdom
- Sensitiv /spesifikk og rask diagnostikk
- Nasjonale - og internasjonale nettverk\*
- Beredskap
- Forebyggende arbeid

\*ENVID (European Network for diagnostics of «imported» viral diseases), ECDC/EFSA: VectorNet, WHO, CDC, linker FHI/MikInfo, Folkhälsomyndigheten, Statens Serum Institut, Nordic Biopreparedness Society ...

## Erfaringer av NGS ved utbruddsetterforskning

Slide 1

### The unknown sample

När specifika frågeställningar inte gett napp hos en svårt sjuk patient med befarad infektionssjukdom.

Ffa IVA, ECMO, neuroIVA är remittenter

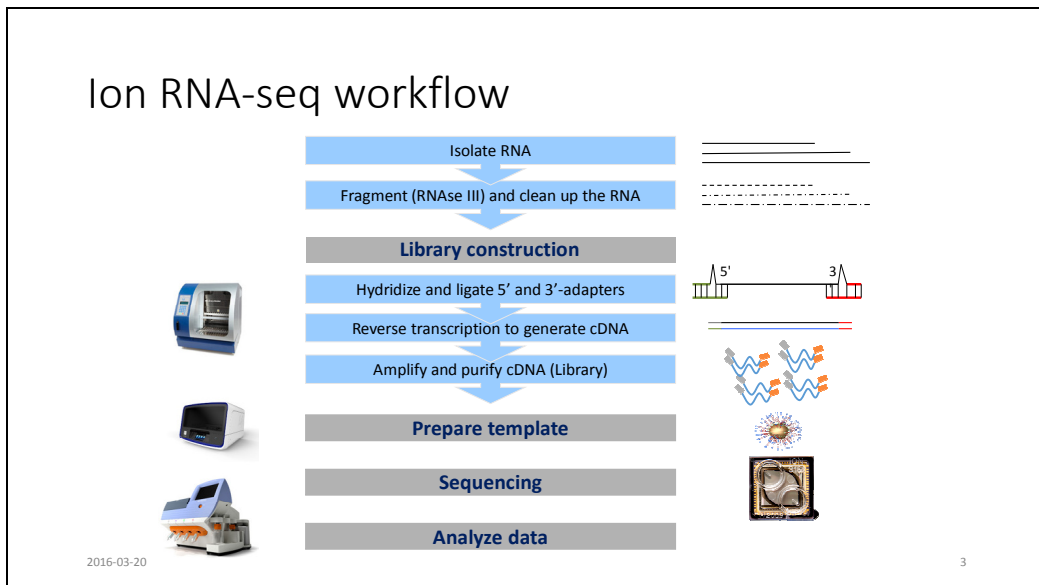
Slide 2

### Next Generation Sequencing - NGS

- DNA/RNA extraction
- Enzymatic or mechanical shearing and adapter ligation ("library creation")
- Many libraries are pooled and sequenced together
- From DNA/RNA to finished sequences in ~1 days



Slide 3



Slide 4

### NGS diagnostik – The unknown sample

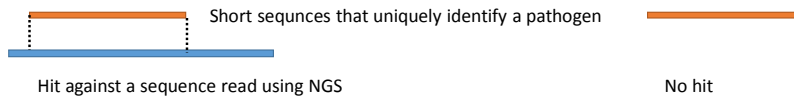
- RNA och DNA från kliniska prover (alla material) sekvenseras utan föregående odling
- Rådata domineras av det totala humana genomet
- Humana sekvenser filtreras bort och långa antal sekvenser av kända (el okända patogener) filtreras ut
- Den här metoden kräver inte primers

???

## Slide 5

### The unknown sample, data analysis

- A database containing all short sequences (k-mers) that uniquely identify a pathogen is used
- The raw data is matched directly to this database
- Any findings are then validated by partially assembling the pathogen genome

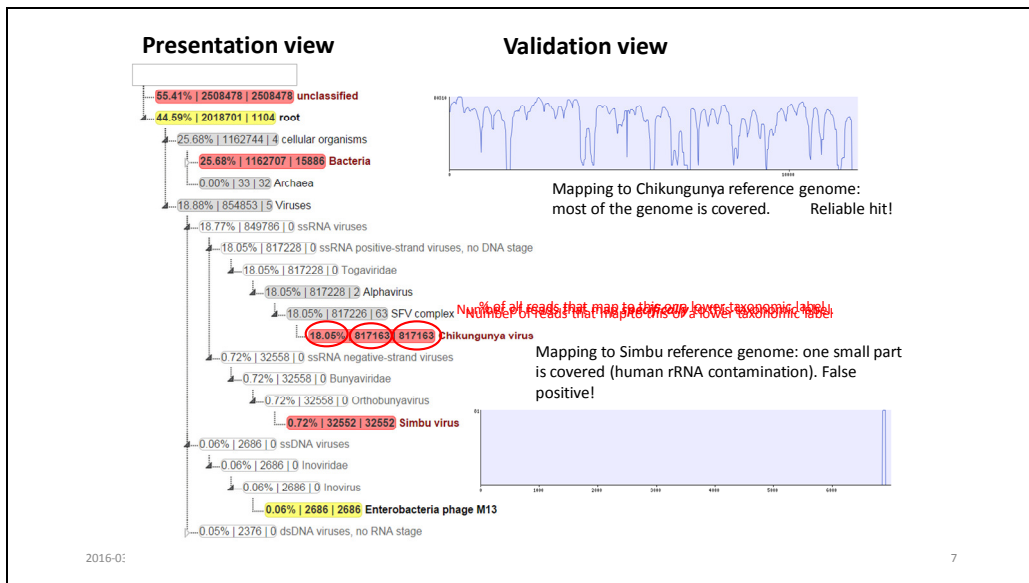


## Slide 6

### The unknown sample, applications

- Symptoms indicate infection but negative in all relevant tests
- Typing without cultivation or other enrichment
- Broad screening using a single method
  
- Relatively costly method today
- Is available at the Public Health Agency of Sweden as a routine analysis
- NGS is also used for routine surveillance of certain bacterial species

Slide 7



Slide 8

# Primer/probe surveillance using SmiPrimer

Hur vi snabbt uppdaterar våra assays i händelse av uppkomst av deletion  
eller annan större strain-change.

Ex ebola våren 2015

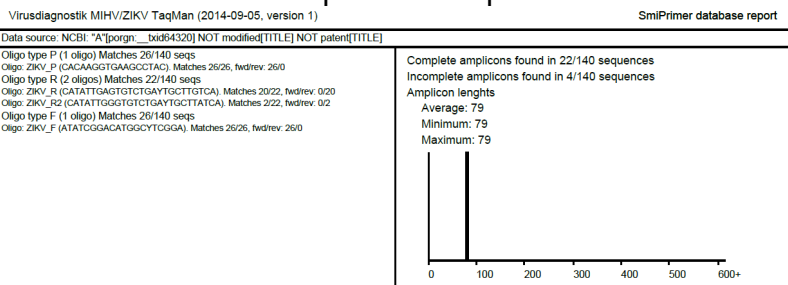
## Slide 9

### What is SmiPrimer

- A software system that tests primers and probes for qPCR/PCR against newly published sequences
- When new sequences are published, the molecular biologist receives an email containing information about the sequence match
- Enables preemptive adaptation of primers and probes to newly discovered variants
- Available upon request from The Public Health Agency of Sweden

## Slide 10

### SmiPrimer – amplicon report



- Shows how many of the sequences that cover the PCR amplicon
- Shows how many sequences that match the primers and probes and how large the amplicon is

2016-03-20

10

Slide 11

### SmiPrimer – deviation report

ZIKV\_P, N=26

5'

1(C)  
2(A)  
3(C)  
4(A)  
5(A)  
6(G)  
7(G)  
8(T) 3,85 % (T:96,2%, C:3,8%)  
9(G)  
10(A)  
11(A)  
12(G)  
13(C)  
14(C)  
15(T)  
16(A)  
17(C)  
3'

- Shows statistics over mismatches in the primere and probes
- Also shows correlations between mismatches

2016-03-20 11

Slide 12

### SmiPrimer – geografic distribution

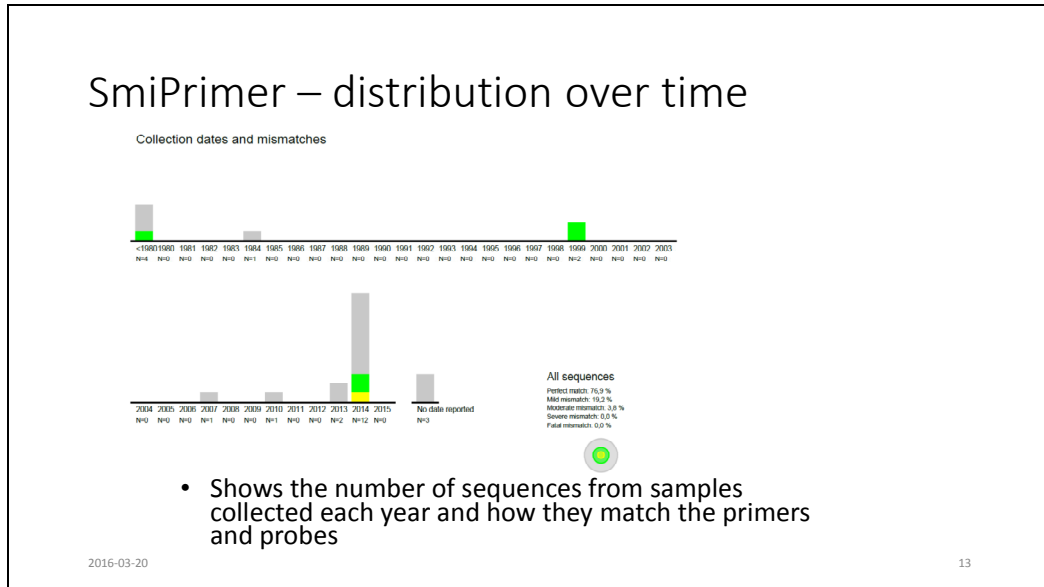
Perfect match Mild mismatch Moderate mismatch Severe mismatch

A world map showing the geographic distribution of ZIKV variants. The map is color-coded by region and match quality. A legend indicates: Perfect match (grey), Mild mismatch (green), Moderate mismatch (yellow), and Severe mismatch (red). The map shows: South America (N=8) with a grey dot; Africa (N=7) with a green dot; Asia (N=2) with a grey dot; Australia and Oceania (N=2) with a yellow dot; and Unknown origin (N=2) with a green dot.

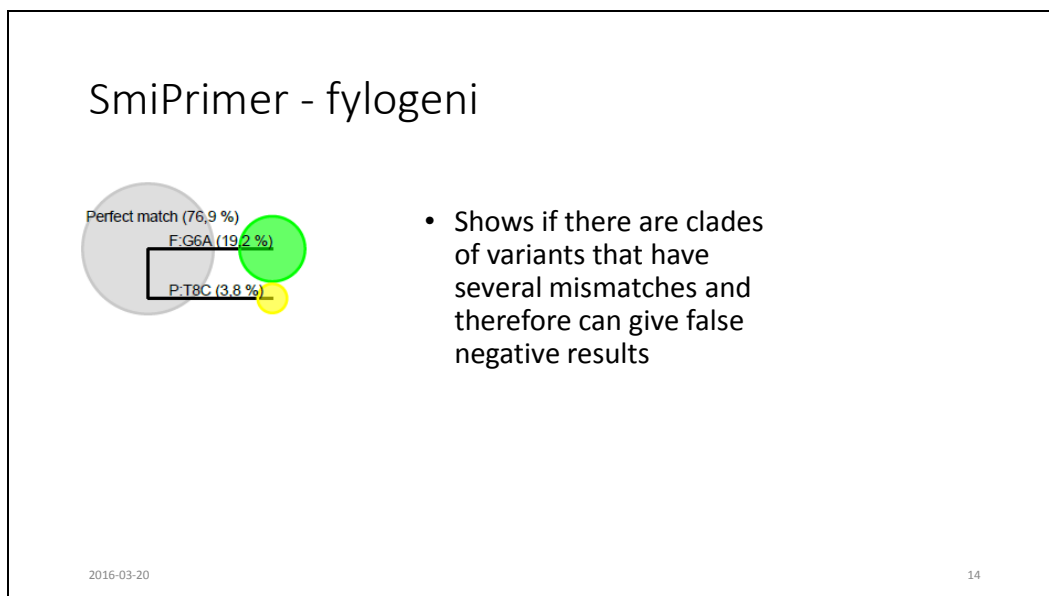
- Shows the sequence match of variants from different parts of the world

2016-03-20 12

Slide 13



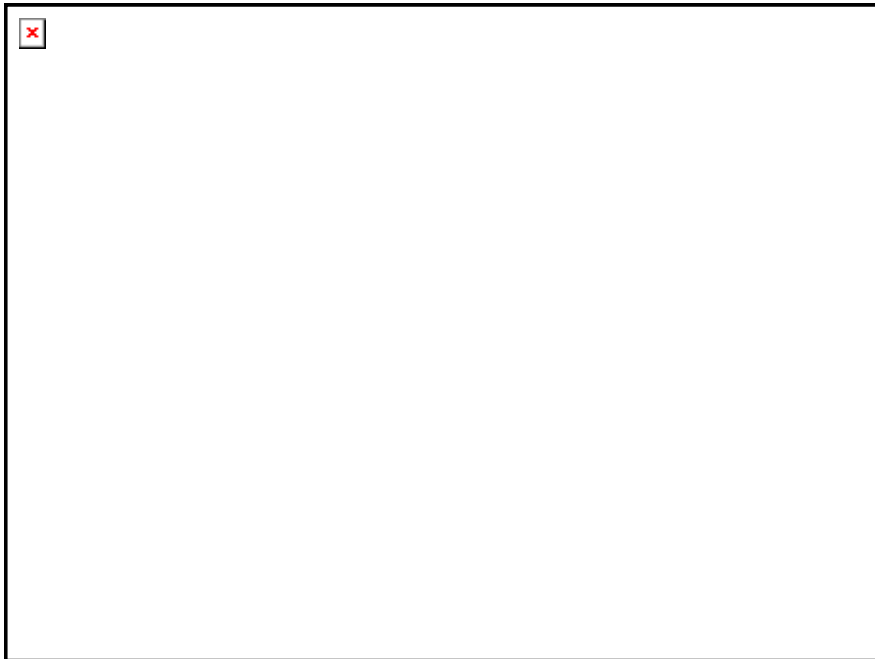
Slide 14





## Diagnostikk av nye influensavirus


Slide 1



Slide 2

## Diagnostikk av nye influensavirus

- Bakgrunn og scenarier
- Den diagnostiske grunnmuren
- Diagnostikk av nye virus med eksisterende metoder
- Utvikling, implementering og validering av nye metoder
- Utrulling av metoder til øvrige laboratorier
- Rapportering og overvåking

 folkehelseinstituttet

## Bakgrunn og scenarier

- Nye varianter av sirkulerende influensavirus
  - Nye antigene varianter
  - Varianter med endret virulens
  - Antiviral resistens
  - Endringer som rammer vår påvisningsevne
- Influensavirus som ikke er vanlig hos mennesker
  - Zoonotisk influensa – fra ulike verts-species
- "Nytt" influensavirus som opptrer pandemisk

Slide 5

Slide 6

Slide 7

Slide 8

## Intersektorielt arbeid


- Nært gjensidig samarbeid med Veterinærinstituttet
  - Var en nøkkelfaktor for meget hurtig etablering av H7-test i april 2013, da A(H7N9)-tilfeller ble varslet fra Kina
  - Var til støtte for veterinærsektoren da pandemisk A(H1N1)-virus begynte å smitte griser høsten 2009

Slide 9

Slide 10


## Diskusjonspunkter

- Er laboratorienes og nettverkets praksis i dag egnet til å fange opp forekomst av et nytt influensavirus?
- Hva kan og bør forventes av referanselaboratoriet og øvrige laboratorier for å dekke pasientenes og samfunnets behov ved opptreden av nye influensavirus
  - Tempo og standard for tilpasning av metoder
  - Skalering av det diagnostiske tilbudet i forhold til ulike behov
- Har laboratorienes evne til å tilpasse og gjennomføre rapportering av influensadata blitt tilstrekkelig styrket etter pandemien?



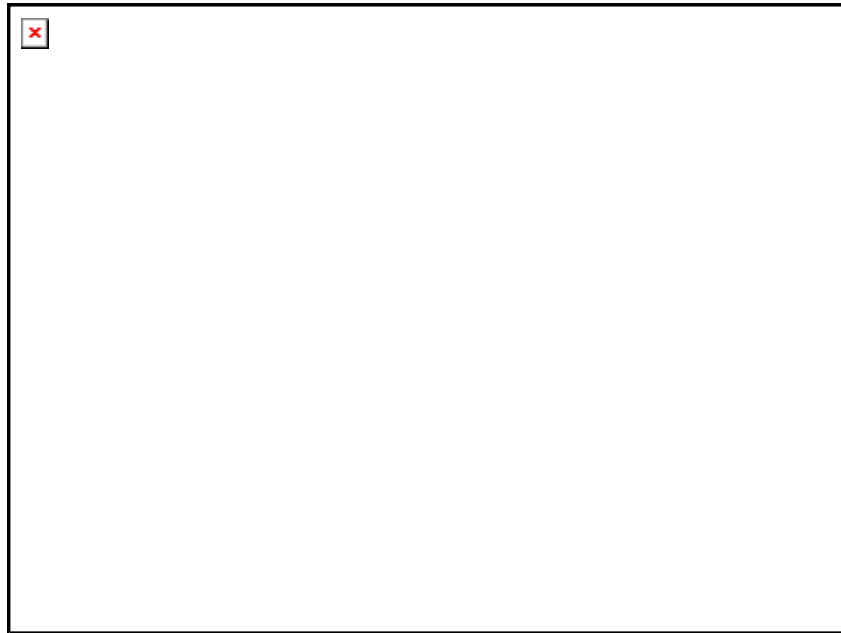
## Oppsummering / anbefalinger

- Nært og godt samarbeid mellom kliniske miljøer, laboratorier som gjør primærdiagnostikk, og referanselaboratorium
  - Må videreføres og videreutvikles, slik at kvalitet i testing, virusdeling og kommunikasjon understøtter oppdagelse av nye virus
- Laboratorier må være beredt til å gjøre justeringer i tester i henhold til en raskt utviklende situasjon
- Laboratorier må være beredt til raskt å tilpasse rapportering i henhold til en endret epidemiologisk situasjon




# Planverk for smittevernberedskapen i Norge

Slide 1

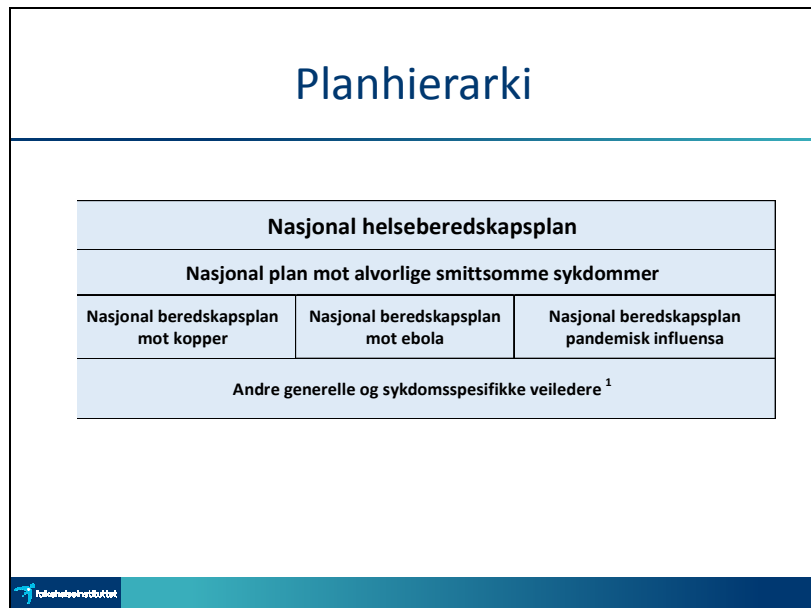


Slide 2

Innhold
<ul style="list-style-type: none"><li>• Revidert Pandemiplan</li><li>• Revidert Koppeplan</li><li>• Ny Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer</li><li>• Ny ebolaplan – VHF-plan</li><li>• (CBRNe-strategi)</li></ul>

13  SIS


Slide 3



Slide 4

## Revidert Pandemiplan (1)

- Godkjent i Statsråd høsten 2014
  - Tilgjengelig på FHIs nettsider og [https://www.regjeringen.no/contentassets/c0e6b65e5edb4740bbdb89d67d4e9ad2/nasjonal\\_beredskapsplan\\_pandemisk\\_influensa\\_231014.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/c0e6b65e5edb4740bbdb89d67d4e9ad2/nasjonal_beredskapsplan_pandemisk_influensa_231014.pdf)
- Dokumenter/planverk under Pandemiplanen:
  - Planveileder for massevaksinasjon mot pandemisk influensa i kommuner og helseforetak
  - Veileder for kommunehelsetjenesten
  - Veileder for spesialisthelsetjenesten

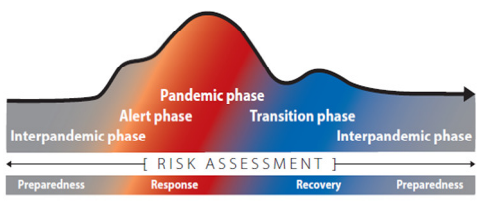




Slide 5

## Revidert Pandemiplan (2)

- Ny faseinndeling i henhold til WHO's faser
  - Interpandemisk fase
  - Høynet beredskapsfase
  - Pandemisk fase
  - Overgangsfase
- Erklæring av pandemi fortsatt ikke knyttet til Alvorlighetsgrad
- Opp til hvert enkelt land å vurdere utbredelse, fasestatus og risiko



The diagram illustrates the pandemic cycle as a bell-shaped curve. The x-axis represents time, divided into five phases: Interpandemic phase, Alert phase, Pandemic phase, Transition phase, and Interpandemic phase. The y-axis represents the level of activity or risk. Below the curve, a horizontal bar labeled 'RISK ASSESSMENT' is shown, with four stages: Preparedness (at the start and end), Response (during the Alert and Pandemic phases), and Recovery (during the Transition phase).

Slide 6


## Revidert Pandemiplan (3)

- Ansvar og roller tydeliggjort i ny pandemiplan
- Baserer seg på planscenario hvor 50 % blir smittet og halvparten av disse syke

## Slide 7

### Medisinsk beredskap mot pandemisk influensa


- Antiviralia til ca. 40% av befolkningen
  - Tamiflu; 1 860 000 pakninger
  - Relenza; 200 000 pakninger
  - (adamantaner) 300 000 pakninger
  
- Avtale om forsyning til hele befolkningen av pandemivaksine
  - To leverandører av vaksine, kan gi logistikkutfordringer

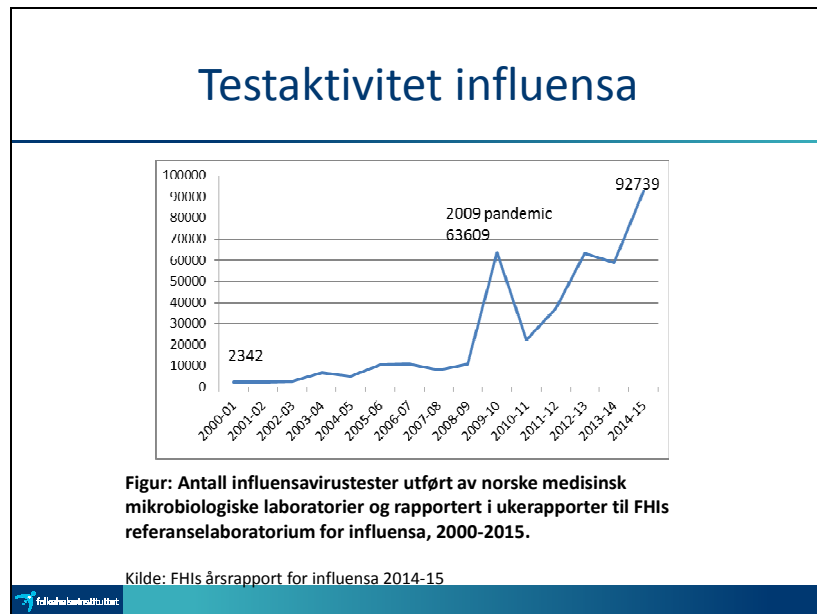


## Slide 8

### Annen beredskap mot pandemisk influensa

- Bedret overvåking
  - Sykdomspulsen
  - Sykehusovervåking
- Økt laboratoriekapasitet
  - Sesongen 2014-15 ble ca. 93 000 nordmenn testet for influensa. Pandemien: 63 000 testet.
- Internasjonal beredskap bedret
  - Pandemic Influenza Preparedness (PIP)
- Forskningsnettverk og –planer bør være klare (men er det ikke)






- ### Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer (1)
- Ny plan som skal dekke behovet ved utbrudd av nye agens uten sykdomsspesifikk planverk
  - Planen dekker utbrudd som medfører ekstraordinær innsats
  - Mer detaljert enn Helseberedskapsplanen, mindre detaljert en veiledere
  - Skal sendes på en mindre høring
- Viktige momenter i planen:
- Alle sykehus må ha planer for kohortisolering
  - Nasjonalt utrykningsteam anbefales etablert
  - Noen få infeksjoner bør utelukkende behandles ved CBRNe-senteret ved OUS (kopper, evt ebola)


## Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer (2)

- Definerer og bruker begrepene:
  - «**høyrisikosmitte**»: en undergruppe av alvorlige smittsomme sykdommer som smitter lett mellom mennesker og som er forbundet med høy dødelighet og som det ikke finnes effektiv behandling mot.
  - «**alvorlig smittsom sykdom**» er infeksjonssykdom som kan medføre høy dødelighet eller sykkelighet i befolkningen og som krever særlig omfattende tiltak
  - **biosecurity og biosafety**




## Nasjonal plan mot alvorlige smittsomme sykdommer (3)

- Følgende momenter spesielt påpekt i oversendelsesbrevet:
  - Kommunelegefunksjon og tilgjengelighet
  - Nasjonalt utrykningsteam for høyrisikosmitte
  - Pandemi- og epidemikomite
  - Krav til kapasitet til kohortisolering
  - Dekontaminering utenfor helsetjenesten
  - Nøkkelpersonell
  - Anmoder HOD om å se på hvorvidt biosikring er godt nok ivaretatt i norsk lovverk




## Koppeplan

- Revidert forslag til beredskapsplan mot kopper levert HOD før sommeren 2015. Følgende behov påpekt:
  1. Utrykningsteam med vaksinerte deltagere
  2. Kohortisoleringstilbud til erstatning for Stensby sykehus
  3. Transportkapasitet: smittevernambulans og fly
  4. Kommunens beredskap og kapasitet måtte ses på




## Beredskap mot koppeutbrudd

- Vaksinelager
- Diagnostikk ved OUS men må videresendes til Sverige/P4-laboratorie
- Kohortisolering
- Vaksinert utrykningsteam




## Ebolaplan

- Initiert av Helsedirektoratet i fjor høst
- Skal bli en plan mot virale hemorragiske febre (VHF)
- 



## CBRN-strategi – 3 deler

- **Del 1:** Oppdrag gitt av Justis- og beredskapsdepartementet til DSB i 2013  
*Oversikt over forebyggende tiltak, beredskapsressurser og kapasiteter knyttet til beredskap mot CBRN. Rapport fra kartlegging høsten 2013, datert juni 2014.*
- **Del 2:** Oppdrag gitt av Justisdepartementet, Forsvarsdepartementet og Helse- og omsorgsdepartementet til en arbeidsgruppe ledet av Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap i oppdrag å **beskrive og analysere dagens status for beredskap innen CBRNE-området, herunder avdekke svakheter og utfordringer.**
- Skal gi grunnlag for **Del 3; «Utkast til en samlet nasjonal strategi for beredskap mot CBRNE-hendelser»**. JD, HOD og FD skal i fellesskap stå som utgivere av Nasjonal strategi for beredskap mot CBRNE-hendelser.



## Internasjonal beredskap

- Ebolautbruddet har generert internasjonalt ønske om et mer operativt WHO
  - Internasjonalt helsereglement (IHR) evalueres
  - Internasjonale helseteam skal etableres
- Initiativ til global helsesikkerhetsagenda (Global Health Security Agenda)

*“...we must come together to prevent, and detect, and fight every kind of biological danger—whether it’s a pandemic like H1N1, or a treatable disease.” -President Barack Obama, 2011*



## Global sikkerhetsagenda

<b>Formål:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Preventing and reducing the likelihood of outbreaks – natural, accidental, or intentional – is essential.</li><li>• Detecting threats early saves lives.</li><li>• Rapid, effective response requires multi-sectoral, international coordination and communication.</li></ul>	<b>Dagens helsesikkerhetsrisiki:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Emergence and spread of new microbes;</li><li>• Globalization of travel and trade;</li><li>• Rise of drug resistance; and</li><li>• Potential for accidental release, theft or illicit use.</li></ul>
--	--



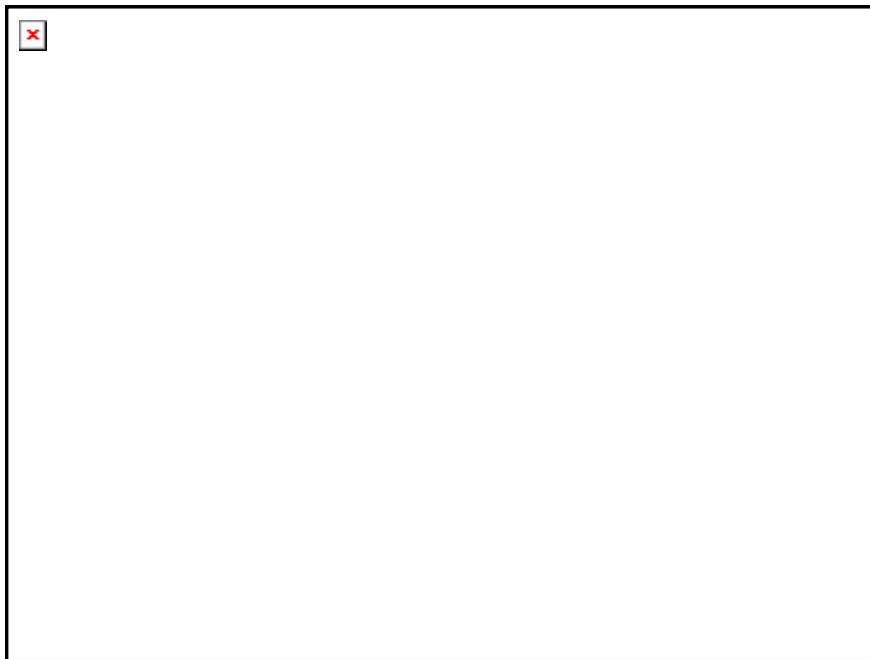
## .. Og fremover

- Endring i overordnet helseberedskapsstruktur
- Smittevernloven skal revideres
- Smittevern tilbakevendende aktuelt
- Hvordan vil vi at smittevernberedskapen i Norge skal organiseres?



# Middle East Respiratory Syndrome – epidemiologi og diagnostikk

Slide 1



Slide 2

Innhold
<ul style="list-style-type: none"><li>• Klinikk</li><li>• Epidemiologi</li><li>• Beredskapstiltak i Norge</li><li>• Virologi</li></ul>

Folkemuseet og DTU Health




## Hva vet vi om MERS

- Først påvist i 2012 hos mennesker men har sannsynligvis sirkulert i flere tiår
- Kilde/reservoar: sannsynligvis dromedarer som blir smittet som kalver
  - Dromedarer undersøkt på Kanariøyene
  - En rekke andre husdyr testet, alle negative
- Smittevei ennå ikke avklart men nærkontakt med kameler gir økt risiko for infeksjon
- Virus sirkulerer ikke hos mennesker
- Nosokomiale utbrudd ved innleggelser ikke uvanlig
- Vaksine til dyr under utprøving
- Testkapasitet hos FHI og St. Olav, ca. 30 prøver tatt, ingen positive i Norge
- MERS vil fortsette å sirkulere fremover, tilfeller kan komme hit

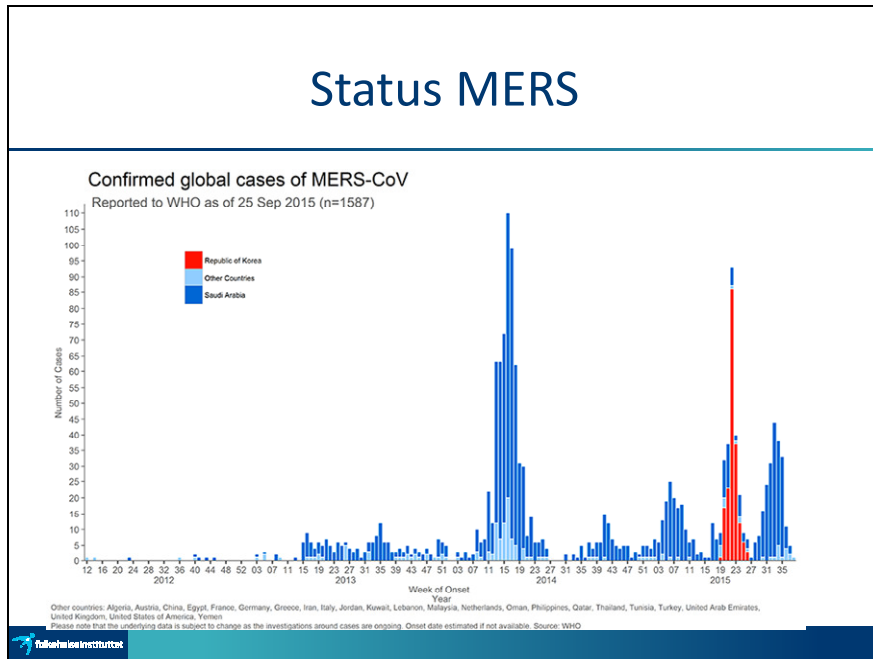


## MERS, sykdommen

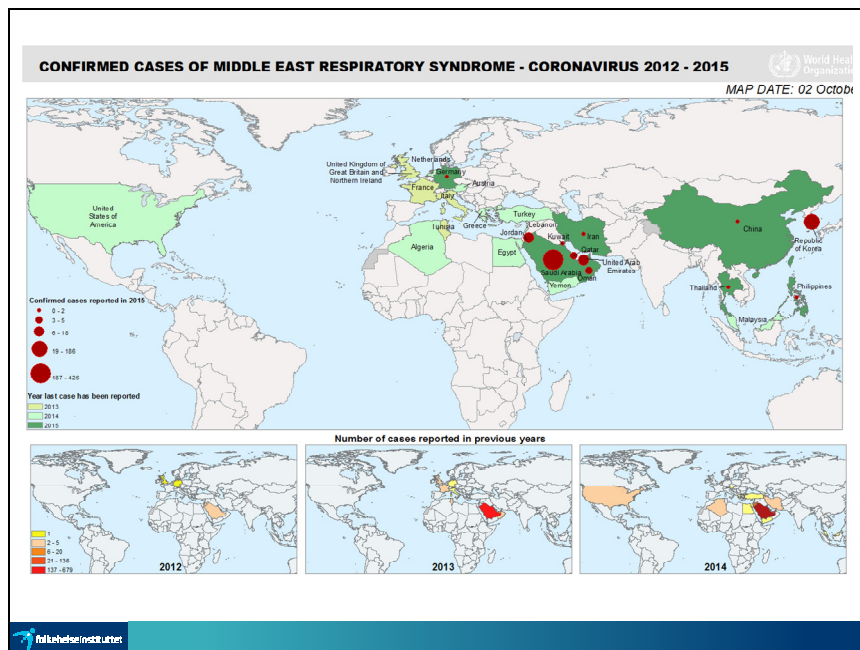
- Asymptomatisk til fatal infeksjon
- Gir luftveissymptomer; feber, hoste
- Inkubasjonstid 2-14 dager, oftest 3-4 dager
- Flere menn enn kvinner
- Snittalder på rapporterte tilfeller 50-60 år
- Få barn
- Flertallet av dem med alvorlig infeksjon har komorbiditeter
- Dødelighet 30-40 %



Slide 5



Slide 6

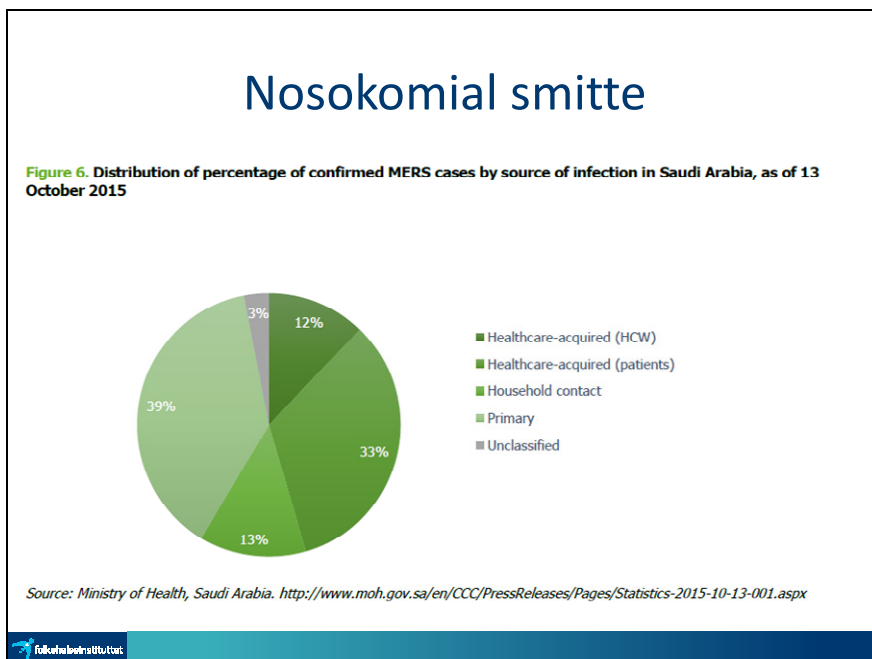


Slide 7

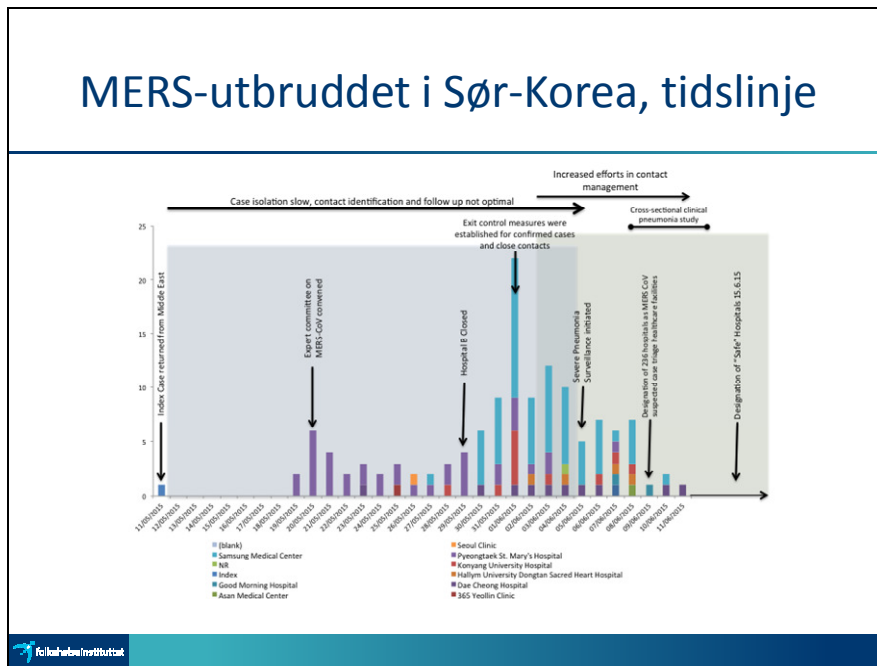
**Table 1. Confirmed MERS cases and deaths, by country of reporting, March 2012–13 October 2015**

Region	Country	Number of cases	Number of deaths
Middle East	Saudi Arabia	1 255	539
	United Arab Emirates	81	11
	Jordan	35*	14
	Qatar	13	5
	Oman	6	3
	Iran	6	2
	Kuwait	4	2
	Egypt	1	0
	Lebanon	1	0
	Yemen	1	1
	Europe	United Kingdom	4
Germany		3	2
France		2	1
Netherlands		2	0
Austria		1	0
Greece		1	1
Italy		1	0
Turkey		1	1
Africa	Tunisia	3	1
	Algeria	2	1
Asia	South Korea	185	36
	Philippines	3	0
	China	1	0
	Malaysia	1	1
	Thailand	1	0
Americas	United States of America	2	0
	Global	1 616	624

Slide 8



Slide 9




Slide 10

- ## IHR Emergency Committee regarding MERS
- Hatt totalt ti møter i perioden 9. juli 2013 - 2. september 2015
  - MERS vurdert til ikke å være en Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)
  - FHI's vurderinger om erklæring av PHEIC for MERS:
    - Ikke nødvendig for å iverksette relevante og nødvendige tiltak. Tiltak følges opp av affiserte land.
    - Basale smitteverntiltak fungerer og må forsterkes ved behov.
    - Ikke informasjon om at enkeltland har iverksatt tiltak som hindrer handel og reise
    - Ingen endringer i viruset som tilsier økt smittsomhet eller økt alvorlighet av infeksjon


## Tiltak iverksatt i Norge

- Egne nettsider på <http://www.fhi.no/tema/coronavirus-sykdom>
- Seminar for helsepersonell høsten 2013
- Kontakt med grupperinger som arrangerer pilegrimsreiser til Hajj og Umra. Egen nettsak publiseres hvert år.
- Mye medieaktivitet i tider
- Testmuligheter etablert på FHI og St. Olav sykehus
  - Over 30 testet så langt, alle negative
- Lagt ut informasjon på MikInfo
- Brev sendt ut til alle landets kommuner med informasjon om MERS-CoV
- Egne nettsaker om reiseråd til Sør-Korea. Kommunikasjon med den norske ambassaden i Seoul og med bedrifter og privatpersoner som skal dra eller kommer fra opphold i Sør-Korea
- Flere møter i Emergency Committee, FHI har bidratt med vurderinger
- Har foreslått at MERS blir inkludert på listen over allmennfarlige smittsomme sykdommer



## Viktigste budskap og beredskap

- MERS vil fortsette å sirkulere i årene fremover
- Også i Norge kan vi få pasienter med MERS-infeksjon
  - Kjennskap til risiko hos reisende
  - Kjennskap til sykdommen hos helsepersonell for rask identifisering av smittede
  - Basale smitteverntiltak



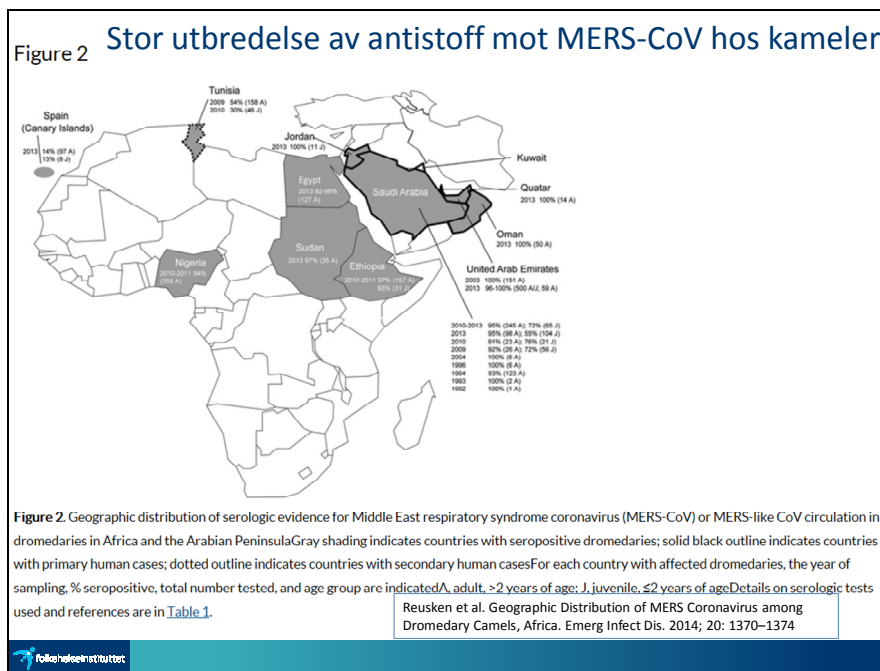
## MERS-CoV Virologi



E. Kjeldsberg / SIFF

- Viruset, egenskaper og utbredelse nå
- Kan viruset endre seg, bli mer smittsomt?
- MERS-CoV diagnostikk i Norge







## Hvorfor er humantilfeller kun knyttet til den arabiske halvøya?

- Forekommer zoonotiske humantilfeller andre steder en den arabiske halvøya?
  - Underdiagnostisert andre steder, f.eks. i Afrika?
  - Forekom de før de ble oppdaget i 2012? Evidens for forekomst hos kameler minst i 10 år, kan hende lenger.
  - Retrospektive studier på historiske humanprøver med luftveissykdom uten identifisert agens kan gi svar.
- Alternative forklaringer for mangelen på humantilfeller i Afrika:
  - Ulik risikoprofil (demografi, praksis, vertsfaktorer ...)?
  - Små genetiske forskjeller hos virus. Fullgenomsekvensering, virusisolasjon og fenotypisk karakterisering av virus fra de andre stedene kan avklare dette.
  - Oppmerksomhet om MERS-CoV behøves i Afrika, for å oppdage evt forekomst.

## Virus funnet i kamel, Egypt 2013

**A**

- Virus hos (én) kamel i Egypt er nær beslektet, men distinkt fra de zoonotiske virusene i Arabia
- Foreløpig ikke noe svar på zoonoserisiko for virus i dromedarer i Afrika
- Mer data som dette behøves!

### Kan MERS CoV rekombinere med humane coronavirus?

- For å kunne lage mRNA for de ulike genene hos coronavirus, må det skje rekombinasjon ved bestemte "overgangsvinduer", TRS, som fungerer som sporvekslere
- Coronavirus er dermed gode til å rekombinere, og rekombinasjon mellom ulike virus forekommer

FIELDS Virology 6<sup>th</sup> ed

### Kan MERS CoV rekombinere med humane coronavirus?


	Virus	TRS
α-CoV	TGEV, FIPV, HCoV-NL63	5'-AACUAAAC-3'
β-CoV	MHV, BCoV, HCoV-HKU1	5'-AAUCUAAAC-3'
	SARS-CoV	5'-AAACGAAC-3'
γ-CoV	IBV	5'-CUUAACAA-3'
β-CoV	<b>MERS-CoV</b>	5'-uAACGAAC-3'

FIELDS Virology 6<sup>th</sup> ed

TRS = transkripsjons-regulerende sekvens


- Et rekombinant coronavirus må ha forlikelige TRS'er for å være funksjonelt.
  - De vanlige humane beta-coronavirus har IKKE forlikelige TRS med MERS CoV.
  - (SARS CoV er kanskje litt forlikelig, men dette viruset sirkulerer ikke hos mennesker for tiden)
- Ikke veldig sannsynlig at det skal oppstå funksjonelle rekombinanter mellom MERS CoV og våre CoV
- Men viruset kan også endres på egen hånd (jf. SARS CoV 29nt-delesjon i orf8)

## MERS-CoV diagnostikk

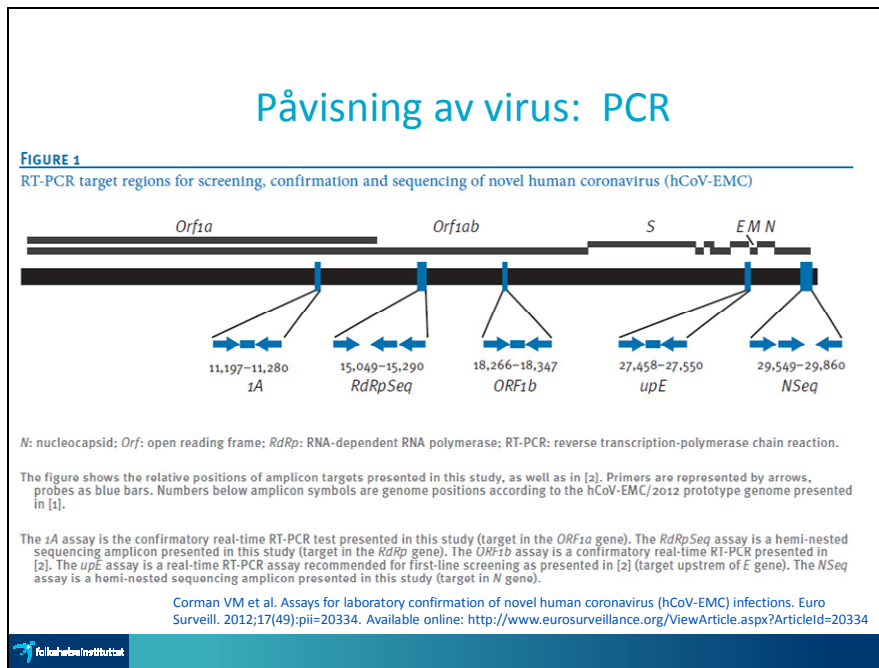


## Påvisning av virus

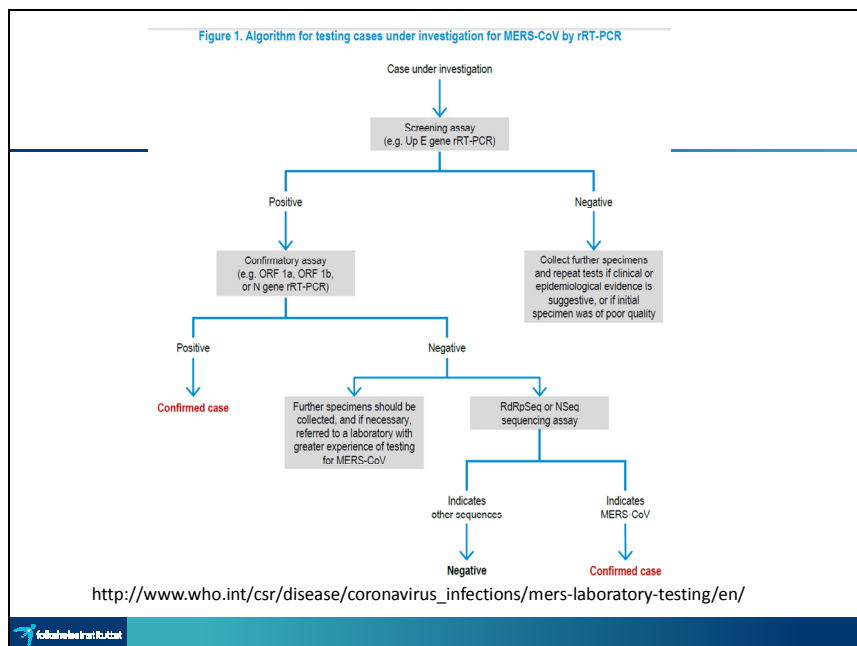
- Spesifikk RT-PCR er førstevalg
- De fleste bruker tester beskrevet to artikler av Corman et al.
  - Førstelinjetest: upstream to E gene – UpE
  - Tilsvarende sensitiv bekreftelsestest: Orf1a
- FHI/virusavdelingen er SARS- og MERS-CoV referanselab og tilbyr testing med disse metodene
  - St.Olav Hospital tilbyr også testing
- Begge PCRer må slå ut for klassifisering som bekreftet tilfelle (WHO)



Slide 21




Slide 22



## Påvisning av antistoff


- Immunfluorescens (IF)
  - testkit er tilgjengelig (EuroImmuno)
  - FHI har testen etablert
  - Aktuell til screening – evt. positive må verifiseres
    - Noe kryssreaktivitet til andre humane coronavirus
  - Venter på en mer spesifikk ELISA-basert test
- Virusnøytralisasjon
  - "gullstandard"
  - Krever arbeid med levende virus
  - Pseudotype-basert NT et alternativ? (Perera EuroSurv 2013)
- Mikromatrise-assay med S antigen (Reusken et al. EuroSurv 2013)
  
- WHO anser serokonversjon/4-fold titerøkning i screening-assay, bekreftet ved virusnøytralisasjon, som bekreftelse av MERS CoV-infeksjon



## Prøvetaking

- Ivareta smittevern!
- For viruspåvisning:
  - Flere prøver
  - Særlig nedre luftveier (BAL, trakealswab, (ekspektorat))
  - Men også øvre luftveier (profarynks m.m.)
  - Virus i blod kan være mer tallrikt enn i øvre luftveier
    - Serum/plasma for viruspåvisning der nedre luftveisprøve er problematisk
- WHO anbefaler også at det tas blodprøver for antistoffpåvisning

[http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/mers-laboratory-testing/en/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mers-laboratory-testing/en/)  
[http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/MERS\\_Lab\\_recos\\_16\\_Sept\\_2013.pdf](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_Lab_recos_16_Sept_2013.pdf)



Slide 25

WHO: Specimens to be collected from symptomatic patients and asymptomatic contacts					
Patient	Test	Type of sample	Timing	Storage and transportation	Remarks
Symptomatic	RT-PCR	<b>Lower respiratory tract</b> - sputum - aspirate - lavage	Collect on presentation. To confirm clearance of the virus, sample collection to be repeated until the results are negative on 2 sequential samples.	If the specimen will reach the laboratory in less than 72 hours, store and ship at 4°C.  If the specimen will reach the laboratory in more than 72 hours, store at -80°C and ship on dry ice or liquid nitrogen.	Follow international regulations and triple package system for transportation.
		<b>Upper respiratory tract</b> - nasopharyngeal and oropharyngeal swabs - nasopharyngeal wash/nasopharyngeal aspirate  <b>Serum</b> for virus detection (particularly if lower respiratory tract specimens are not available.) For monitoring the distribution of virus in the body; other sample types, stool, urine			
Symptomatic	Serology	Serum for serological testing.	Paired samples are necessary for confirmation with the initial sample collected in the first week of illness and the second ideally collected 2-3 weeks later.  If only a single serum sample can be collected, this should occur at least 14 days after onset of symptoms for determination of a probable case.	As above.	As above.
Asymptomatic Contact (particularly in health-care centre associated outbreaks or other situations of high-intensity contact)	PCR	Nasopharyngeal and oropharyngeal swabs; sputum if possible.	Within 14 days of last documented contact.	As above.	As above.
	Serology	Serum	Baseline serum taken within 14 days of last documented contact and convalescent serum taken 2-3 weeks later.  If only a single sample is possible, collect at least 14 days after last	As above.	As above.

[http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/mers-laboratory-testing/en/](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mers-laboratory-testing/en/)

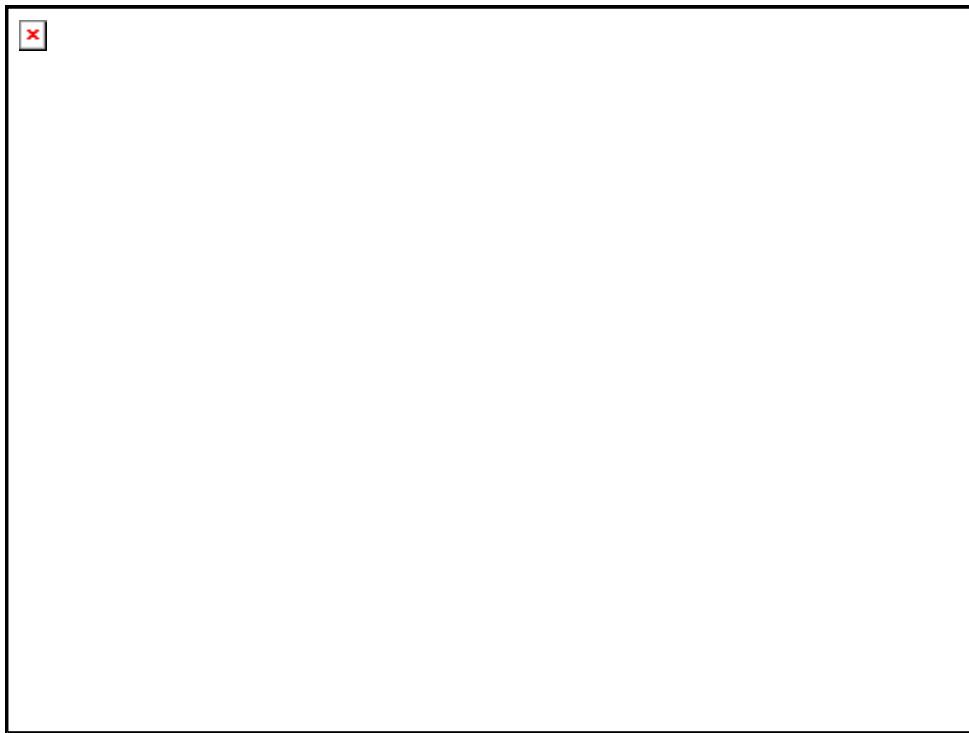
Slide 26

## Testing i Norge

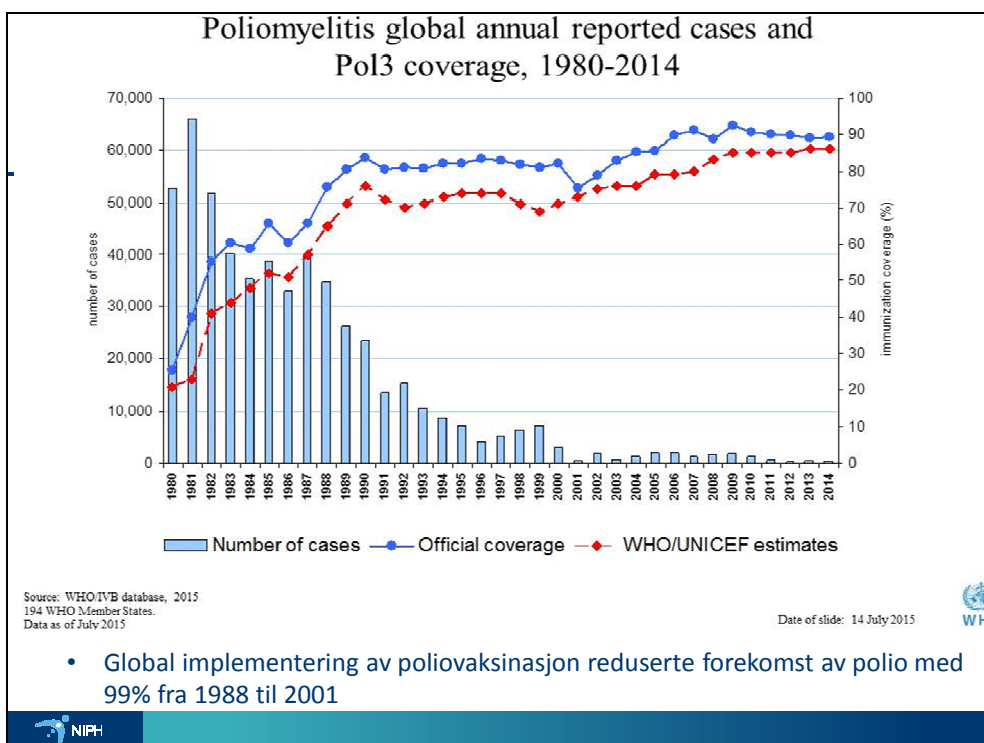
- Aktuelle pasienter og råd: se [www.fhi.no](http://www.fhi.no)
- Ta to prøvesett: ett for MERS CoV testing ved FHI og ett for testing for andre luftveisagens ved ordinært laboratorium
  - Serum som supplerende prøve hvis ikke nedre luftveisprøve kan tas
- Ved sterk mistanke:
  - Fortsett å ta prøver gjennom forløpet
  - ikke anse at et annet påvist agens avkrefter MERS CoV (dobbelinfeksjoner med influensa- og rhinovirus har forekommet)
- Pr oktober 2015: >30 testet, ingen positive

# Polio og Enterovirus D68

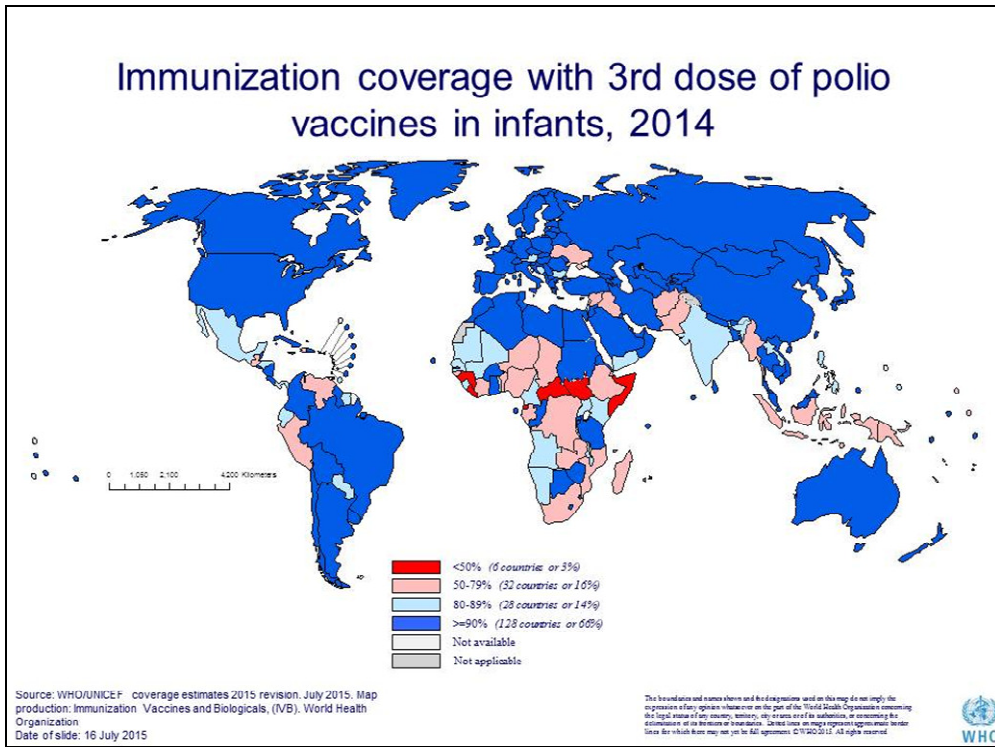
Slide 1



Slide 2



Slide 3



Slide 4

Country or territory <sup>1</sup>	Wild virus confirmed cases							Wild virus reported from other sources <sup>2</sup>								
	Total							Total								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	01 Jan-13 Oct <sup>3</sup>	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Date of most recent virus		
Pakistan	144	198	58	93	300	205	38	18-Apr-12	16-Sep-15	79	138	89	66	127	61	12-Sep-15
Afghanistan	25	80	37	14	28	12	13	11-Apr-10	06-Sep-15							28-Aug-15
Somalia	0	0	0	194	5	5	0	NA	11-Aug-14							
Nigeria	21	62	122	53	6	6	0	10-Nov-12	24-Jul-14	1	15	3	1			05-May-14
Cameroon	0	0	0	4	6	5	0	15-Oct-09	09-Jul-14							
Equatorial Guinea	0	0	0	0	5	5	0	NA	03-May-14							
Iraq	0	0	0	0	2	2	0	NA	07-Apr-14							
Israel <sup>4</sup>	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA				136	14		30-Mar-14
Syrian Arab Republic	0	0	0	35	1	1	0	NA	21-Jan-14							
Ethiopia	0	0	0	9	1	1	0	NA	05-Jan-14							
West Bank and Gaza	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA				7	1		05-Jan-14
Kenya	0	1	0	14	0	0	0	NA	14-Jul-13							12-Oct-13
Egypt	0	0	0	0	0	0	0	NA	03-May-04	1		2	1			06-Dec-12
Niger	2	5	1	0	0	0	0	15-Jan-11	15-Nov-12							
Chad	28	132	5	0	0	0	0	10-Mar-11	14-Jun-12							
DRC	100	93	0	0	0	0	0	24-Jun-09	20-Dec-11							
CAR	0	4	0	0	0	0	0	08-Aug-09	08-Dec-11							
China	0	21	0	0	0	0	0	NA	09-Oct-11							
Guinea	0	3	0	0	0	0	0	05-Aug-11	05-Nov-09							
Côte d'Ivoire	0	36	0	0	0	0	0	24-Jul-11	05-Aug-08							
Angola	33	5	0	0	0	0	0	17-Nov-08	07-Jul-11							
Mali	4	7	0	0	0	0	0	23-Jun-11	01-May-10							
Congo <sup>5</sup>	441	1	0	0	0	0	0	NA	22-Jan-11							
Gabon	0	1	0	0	0	0	0	NA	15-Jan-11							
India	42	1	0	0	0	0	0	22-Oct-10	13-Jan-11	19						10-Nov-10
Uganda	4	0	0	0	0	0	0	NA	15-Nov-10							
Russian Federation	14	0	0	0	0	0	0	NA	25-Sep-10							
Liberia	2	0	0	0	0	0	0	NA	08-Sep-10							
Nepal	6	0	0	0	0	0	0	15-Oct-08	30-Aug-10	1						12-Jul-10
Kazakhstan	1	0	0	0	0	0	0	NA	12-Aug-10							
Tajikistan	460	0	0	0	0	0	0	NA	04-Jul-10							
Turkmenistan	3	0	0	0	0	0	0	NA	28-Jun-10							
Senegal	18	0	0	0	0	0	0	NA	30-Apr-10							
Mauritania	5	0	0	0	0	0	0	NA	28-Apr-10							
Sierra Leone	1	0	0	0	0	0	0	NA	28-Feb-10							
<b>Total</b>	<b>1352</b>	<b>650</b>	<b>223</b>	<b>416</b>	<b>399</b>	<b>242</b>	<b>51</b>			<b>100</b>	<b>137</b>	<b>106</b>	<b>213</b>	<b>160</b>	<b>70</b>	
Total wild virus type 1 <sup>6</sup>	1265	583	202	416	359	242	51									
Total wild virus type 2	87	67	21	0	0	0	0									
Tot. in endemic countries	232	341	217	160	340	223	51									
Tot. in non-end countries	1120	309	6	256	19	19	0									
No. of countries (infected)	20	16	5	8	9	9	2									
No. of countries (endemic)	4	4	3	3	3	3	2									

- Risiko for smitte med vill poliovirus (PV) er i følgende land: Pakistan (endemisk), Afghanistan (endemisk), Nigeria, Ekvatorial-Guinea, Guinea, Etiopia, Irak, Israel, Somalia, Kamerun og Syria.
- Ingen rapporterte PV3 tilfeller siden november 2012 i Nigeria
- Sist tilfelle av PV1 i Afrika skjedde i juli 2014





Slide 5

The screenshot shows the WHO Media Centre page for a statement dated 5 May 2014. The title is "WHO statement on the meeting of the International Health Regulations Emergency Committee concerning the international spread of wild poliovirus". The text states that the Emergency Committee convened by the Director-General under the International Health Regulations (2005) [IHR (2005)] was held by teleconference on Monday 28 April 2014 from 13:30 to 17:30 Geneva time (CET) and on Tuesday 29 April 2014 from 13:30 to 19:00 Geneva time (CET). It mentions that members of the Emergency Committee and expert advisors met on both days. The statement concludes that the international spread of polio to date in 2014 constitutes an 'extraordinary event' and a public health risk to other States for which a coordinated international response is essential. It also notes that the current situation stands in stark contrast to the near-cessation of international spread of wild poliovirus from January 2012 through the 2013 low transmission season. At the end of 2013, 60% of polio cases were the result of international spread of wild poliovirus, and there was increasing evidence that adult travellers contributed to this spread. During the 2014 low transmission season there has already been international spread of wild poliovirus from 3 of the 10 States that are currently

Slide 6

## Global polio utryddelse

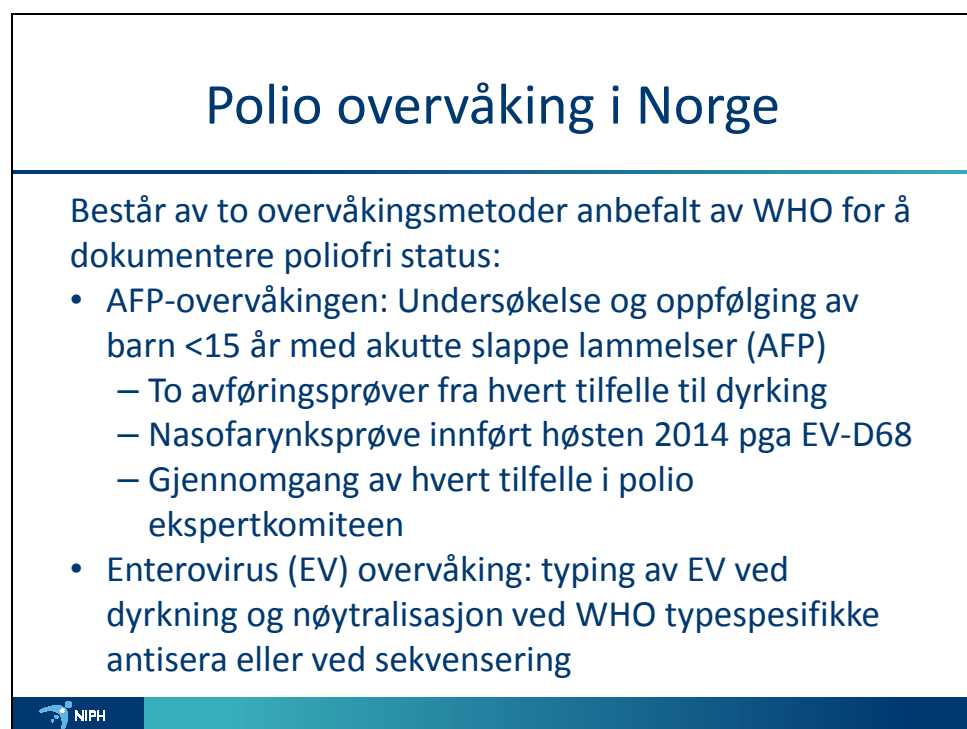
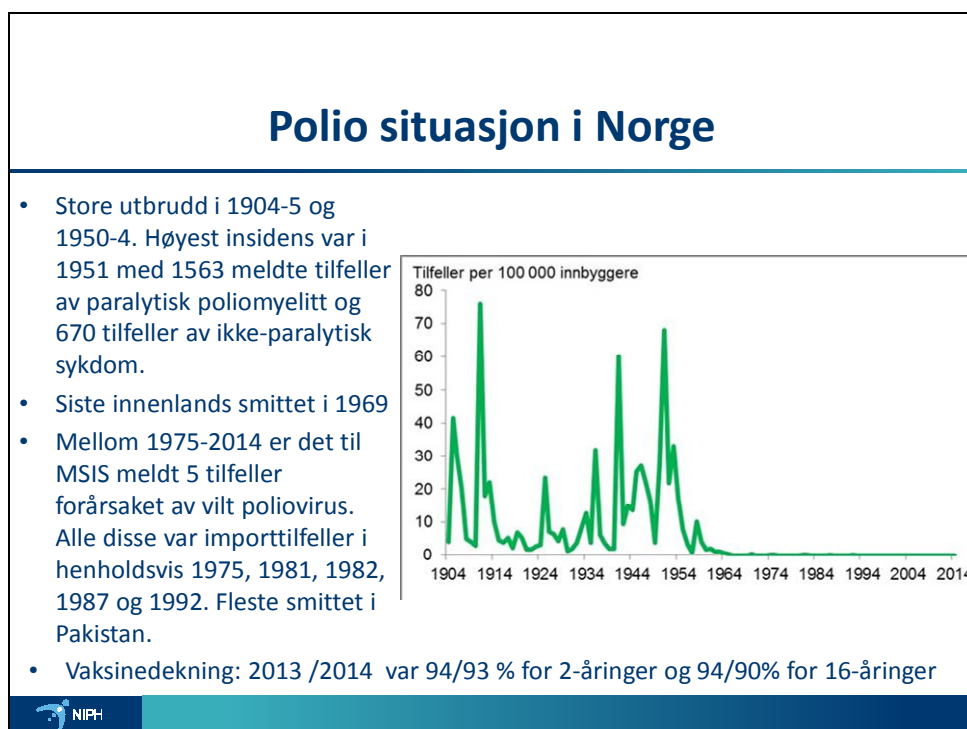
- Siste rapporter tilfelle av PV2 skjedde i 1999
- WHO erklærte nylig PV2 utryddet og oppbevaring av villtype PV2 eller Sabin vaksine type 2 skal heretter kun være i noen få «essential labs» i globale WHO labnettverket
- FHI destruerer sine stammer WPV2 og Sabin2 etter siste WHO ringtest er gjennomført november 2015

### Declaration

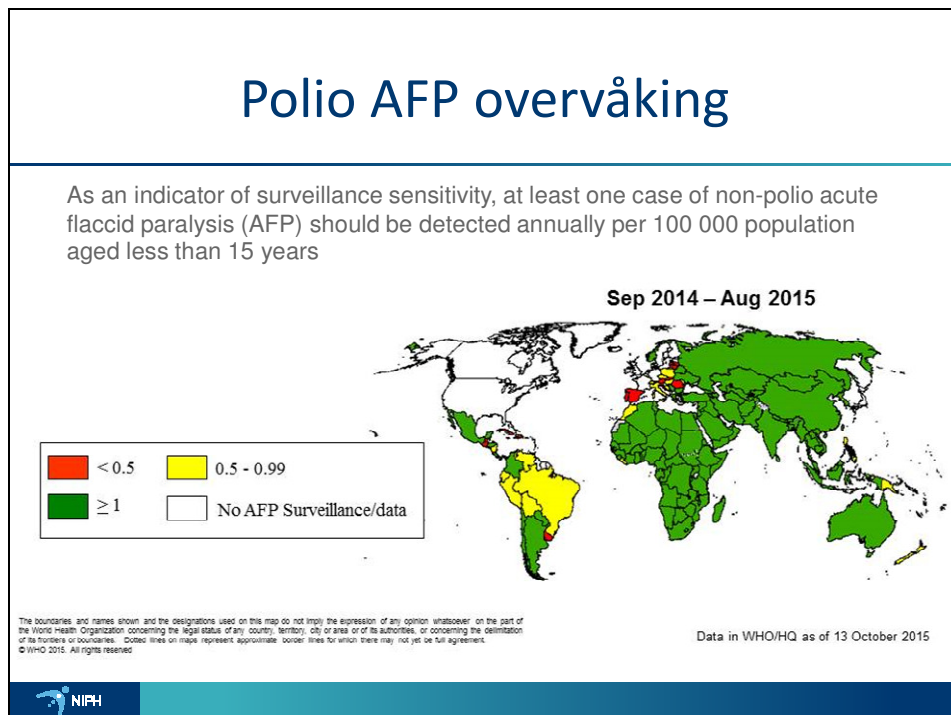
We, the members of the Global Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication, conclude today, 20<sup>th</sup> September 2015, that indigenous wild poliovirus type 2 has been eradicated worldwide.

Anthony Adams, Chair	
Supamit Chansuttiwat	
Rose Gana F. Leke	
Arlene King	
Yagob Al Mazrou	
David M. Salisbury	

*Bali, Indonesia*



## Slide 9



## Slide 10

### Utbrudd av enterovirus (EV) D68

- August 2014 meldt om mange tilfeller EV-D68 hos barn i USA assosiert med alvorlig luftveissykdom eller AFP\*
- European Society for Clinical Virology initierte september 2014 en studie der norske resultater fra St Olavs Hospital, Ullevål og FHI ble inkludert, totalt fra 51 labor i Europa
- I 17 europeiske land ble 17.248 prøver analysert og EV-D68 ble påvist i 2.3%. Det ble primært funnet viruset i barn med moderate luftveisinfeksjon eller hos immunkompromitterte voksne, men det var også tre med AFP, ett dødsfall og noen intensivtremgende tilfeller. De europeiske virusene hadde genetisk likhet med de som ble påvist under utbruddet i USA. EV-D68 detektert i alle aldersgrupper. Blant de 389 var det tre AFP (to i Norge og ett i Frankrike) og ett dødsfall hos 14-åring i Italia med alvorlig neurologisk sykdom. Underliggende predisponerende sykdom for utvikling av alvorlig luftveisinfeksjon var hyppig i alle alders grupper

\* Centers for Disease Control and Prevention. Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68 - Asia, Europe, and United States, 2008-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(38):1301-4

## Slide 11

Underlying diseases categories in EV-D68-positive cases by age group in the 14 EU/EEA countries (July 1st–December 1st 2014).

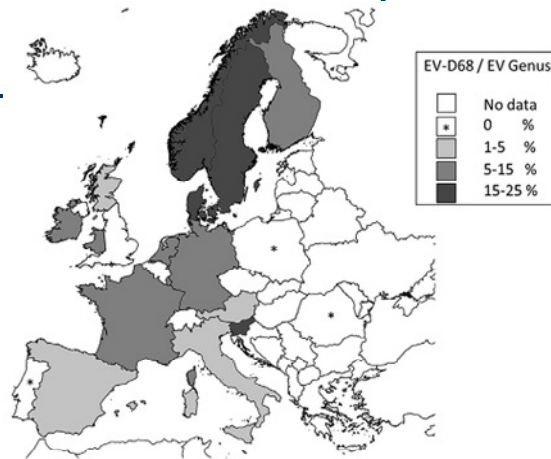
Age	EV68 positive	Underlying disease				
		Chronic respiratory illness	Immunocompromised	Non-respiratory illness	None	Not assigned
0–1	120	20 (16.7%)	3 (2.5%)	10 (8.3%)	58 (48.3%)	29 (24.2%)
2–5	135	27 (20.0%)	5 (3.7%)	12 (8.9%)	28 (20.7%)	63 (46.7%)
6–16	56	16 (28.6%)	1 (1.8%)	6 (10.7%)	11 (19.6%)	22 (39.3%)
≥17	78	9 (11.5%)	17 (21.8%)	5 (6.4%)	14 (17.9%)	33 (42.3%)
Total	389	72 (18.5%)	26 (6.7%)	33 (8.5%)	111 (28.5%)	147 (37.8%)

R. Poelman et al. / Journal of Clinical Virology 71 (2015) 1–9



Slide 12

## EV D68 i Europa 2014



**Fig. 1.** European detection rates of EV-D68 by participating countries, in Europe, 2014. Colour codes: white non-data, White with a star: no detection, light grey: 1–5%; grey: 5–15%; dark grey 15–25%.

Poelman R, Schuffenecker I, Van Leer-Buter C, Josset L, Niesters H, Lina B on behalf of the ESCV-ECDC EV-D68 study group. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014. J Clin Virol 71(2015)1–9.



Slide 13

## EV D68 i Oslo høsten 2014

**Table 2.** Detections in Oslo University Hospital of enterovirus and EV-D68 in respiratory samples from children <15 years old, 1 September 2014 to 31 October 2014

	Number of clinical specimens tested	Number of enterovirus positives (% of specimens tested)	Number of EV-D68-positive specimens (% of enterovirus-positive specimens)
Outpatients	51	5 (10)	1 (20)
Hospitalised	303	66 (22)	33 (50)

**Table 3.** Age distribution of patients with EV-D68 (outpatients and hospitalised) and other enteroviruses, Oslo, 1 September 2014 to 31 October 2014

Age	EV-D68	EV (other than D68)
0	6 (18%)	17 (46%)
1	5 (15%)	10 (27%)
2	6 (18%)	2 (5.4%)
3	4 (17%)	1 (2.7%)
4	4 (12%)	3 (8.1%)
5	3 (8.8%)	0 (0%)
6	4 (12%)	1 (2.7%)
>6	2 (5.9%)	3 (8.1%)
Total	34	37

- Hos barn <15 år ble EV/ EV D68 funnet i luftveisprøver hos hhv 22/50% av hospitaliserte og 10/20% polikliniske (Ref. Bragstad K, Jakobsen K., Rojahn AE, Skram MK, Vainio K, Holberg-Petersen M, Hungnes O, Dudman SG, Kran AMB (2014) High frequency of enterovirus D68 in children hospitalised with respiratory illness in Norway, autumn 2014. Influenza Other Respir Viruses 9: 59-63. )
- 2 AFP tilfeller, 5- og 6-åring, fikk påvist EV D68 i nasofarynks (Ref. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, Dahl H, Knudsen PK, Chawla, Holberg-Peterson M, Vainio K, Dudman SG, Kran AM, Rojahn AE. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, Autumn 2014. Euro Surveill 2015;20(10):pii=21062.)



Slide 14

## EV D68 og AFP

Greninger A et al: A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective cohort study:

Enterovirus D68 was detected in respiratory secretions from seven (64%) of 11 patients comprising two temporally and geographically linked acute flaccid myelitis clusters at the height of the 2014 outbreak, and from 12 (48%) of 25 patients with acute flaccid myelitis overall. Deep metagenomic sequencing of CSF samples from 14 patients with acute flaccid myelitis did not reveal evidence of an alternative infectious cause. These findings strengthen the putative association between enterovirus D68 and acute flaccid myelitis and the contention that acute flaccid myelitis is a rare yet severe clinical manifestation of enterovirus D68 infection in susceptible hosts.



Slide 15

## EV D68 2015 i Norge

- Labnettverket i Norge har i høst holdt oversikt over EV og EV D68 tilfeller
- Sporadisk påvist sesongen høst 2015 i Norge
- Kun enkelttilfeller og ingen av disse hadde alvorlig luftveisinfeksjon eller astmaforverring
- Ingen AFP innlagt i sykehus grunnet EV D68 så langt i sesongen
- Seruminstittuttet i København melder også om svært lite EV D68
- Ved litteratursøk på internet igår var det ingen nye rapporter om utbudd i høst



Slide 16

## EV diagnostikk og indikasjon for testing for EV D68

- Prøvemateriale: Feces/rektalpensel, halsprøve, spinalvæske, plasma og ev. autopsimateriale til dyrking eller PCR. Antistoffanalyser er av meget liten verdi ved enterovirusinfeksjoner.

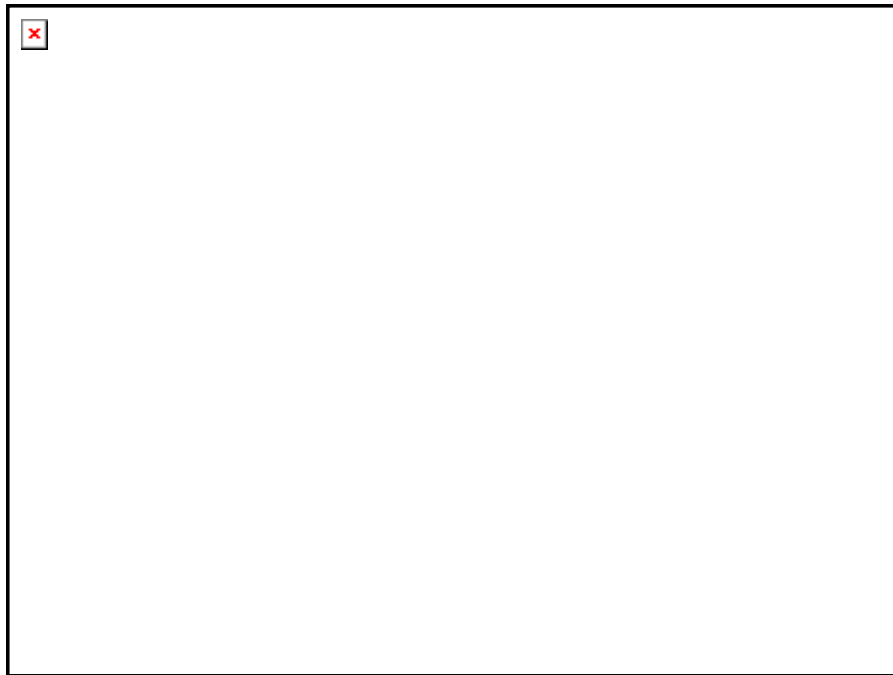
Konklusjon:

- Enterovirus-PCR bør være med i et utvidet luftveisagenspanel
- Særlig aktuelt å undersøke spesifikt for EV-D68 hos sykehusinnlagte barn med respiratorisk infeksjon der vanlige luftveisagens ikke kan påvises



Hepatitt E

Slide 1



Slide 2

## HEV

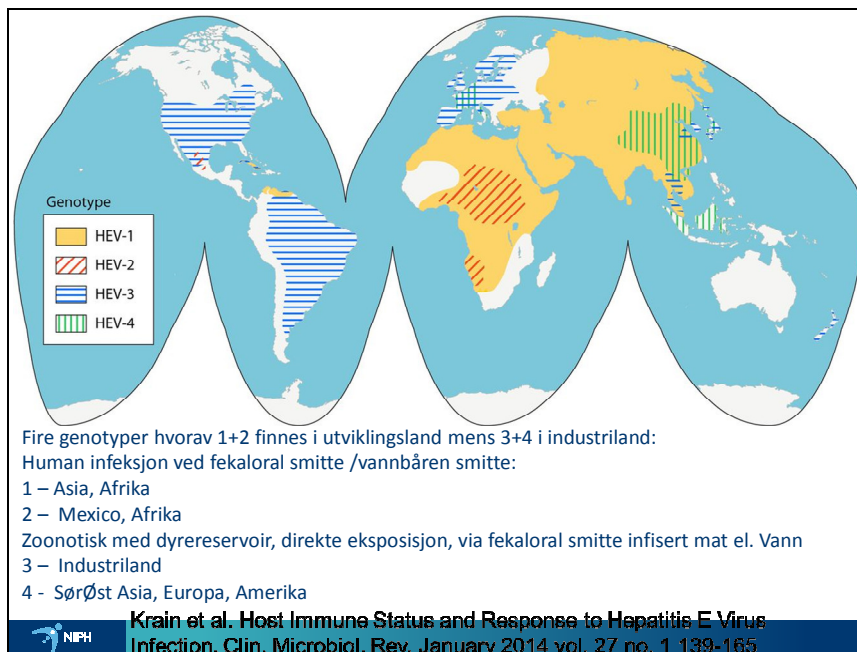
- Genus: Hepevirus Familie: Hepeviridae
- Genom: enkelttrådet lineært RNA ~7.2 kb

### Assembly of HEV virions

Color-enhanced surface models of the HEV viruslike particle and virion structures

Hoofnagle JH et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 1237 – 44 .

Slide 3



Slide 4

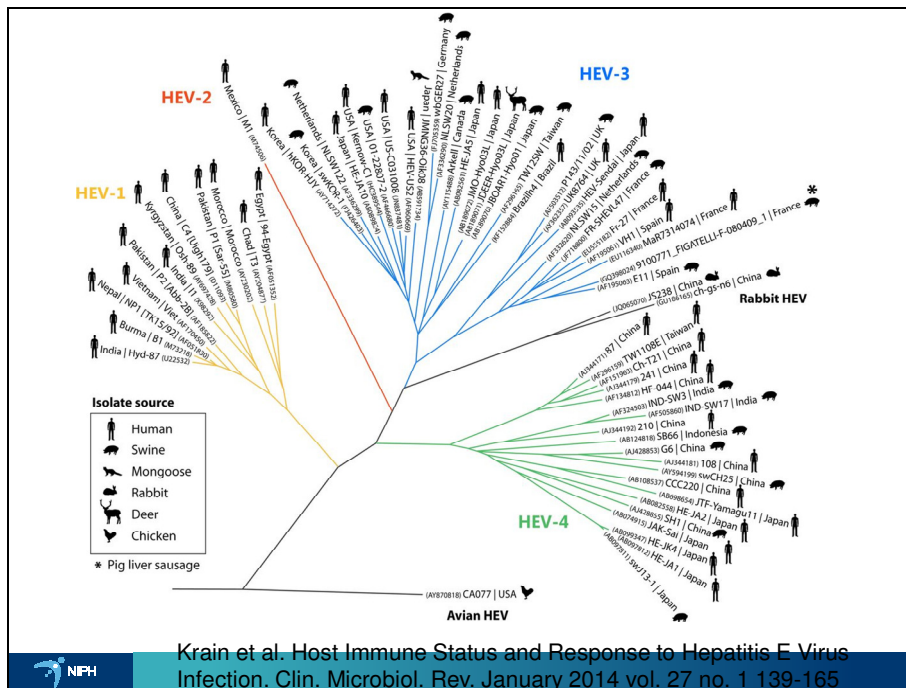
## HEV genotype karakteristika

Karakterisikk	Genotype 1 og 2	Genotype 3 og 4
Distribusjon	Utviklingsland	Utviklings- og industriland
Spredningsmønster	Epidemisk og sporadisk	Sporadisk
Species	Human	Svin Human
Smittemåte	Vannbåren	Matbåren
Ikterisk sykdom	Høy	Lav
Alder	Ungdom, unge voksne	Voksne, eldre
Kjønn	M=K	M>K
Ekstrahepatisk	Få	Neurologisk
Kronisk	Nei	Hos immunsupprimert
Terapi	Ukjent	PEG-IF + Ribavirin
Forebygging	Vaksine	Vaksine

Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis e virus infection. *Clinical microbiology reviews.* 2014;27(1):116-38.



Slide 5

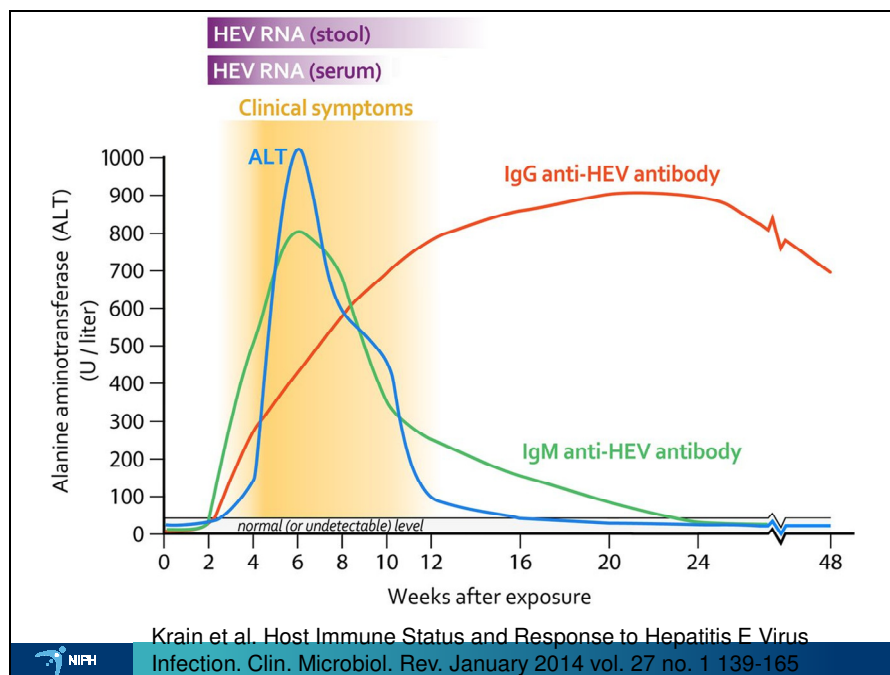


Slide 6

## Risiko for HEV

- Mennesket eneste vert for HEV-1 og HEV-2
- Infeksjon med HEV-3 og HEV-4 forekommer hos endel pattedyr med svin som hovedreservoir
- Zoonotisk smitte
- Kontakt med griseavføring
- Yrkesmessig eksposisjon: Dyrefarmer spes. svinebønder. HEV finnes i de fleste svinebesetninger
- Inadekvat varmebehandlet infisert kjøtt fra svin, vilt, spes. svinelever, påvist i skaldyr også

Slide 7



Slide 8

## HEV diagnostikk

- Ved symptomdebut er IgM høyest og holder seg i ca 8 uker hvorefter det gradvis minker til under deteksjonsnivå rundt uke 32
- IgG påvisbart samtidig med symptom og øker på de neste 4 uker
- PCR i blod og fæces: HEV kan påvises 1-2 uker før - og frem til omtrent 3 uker etter symptomdebut (ca. 2 uker lengre i avføring), men kan være upåviselig allerede ved symptomstart
- Kommersielle HEV antistofftester pangenotypiske
- Ved FHI brukt ulike ELISA kit for serologisk påvisning (primært Wantai) og RealStar HEV RT-PCR (Altona)
- Ved akutt sykdom, immunsvikt eller mistanke om kronisk sykdom ved immunsuppresjon kjøres både PCR og serologi initialt

Slide 9

## Klinikk HEV

- Asymptomatisk (ved HEV-3 hos 67-98%)
- Vanligvis selvbegrensende sykdom, ofte mild uspesifikk
- Moderat feber, allmenn uvelfølelse, hodepine, vekttap, magesmerter, kvalme og utvikling av ikterus, mørk urin og kløe
- Vanligste symptom er ikterus og slapphet
- Risiko for alvorlig forløp med fulminant hepatitt ved
  - Graviditet (mortalitet 20-25%)
  - Preeksisterende kronisk leversykdom
  - Immunsupprimerte
- HEV-3 kan bli kronisk hos organtransplaterede og cancerpasienter på immunsuppresjon
- Komplikasjoner: meningitt, encefalitt, myelitt, GB, perifere neuropatier, nyresvikt, pankreatitt, hematologisk manifestasjoner



Slide 10


## HEV behandling og vaksine

- Hovedsaklig til immunsupprimerte
- Ved kronisk HEV har PEGylert Interferon og Ribavirin vist effekt
- Alle 4 genotyper representerer en enkelt serotype og muliggjør pangenotypisk vaksine
- Rekombinant HEV vaksine utviklet ved National Institute of Diagnostics and Vaccine, Xiamen University, Kina
- Hecolin produsert hos det kinesiske vaksinefirma Innovax




### HEV situasjon i Norge

- Hepatitt E var nominativt meldingspliktig i MSIS i perioden 1991-2002. I denne perioden er det meldt 24 tilfeller av hepatitt E, alle hos personer smittet i utlandet (Pakistan 11, India 8, andre/ukjent 5). Pr i dag er ikke HEV meldepliktig.
- HEV genotype 3 er påvist i norske griser
- 73 % anti-HEV IgG positive norske svine sera
- Seroprevalens på 14 % norske blodgivere, tre blodgivere IgM positive hvorav en PCR positiv (FHI studie under publikasjon)



### Udiagnostiserte HEV tilfeller i Norge?

- Bør HEV være blant de agens som det primært testes for ved akutt hepatitt?
- HEV bør være differensialdiagnose også ved uavklart akutt hepatitt uten reiseanamnese
- Uavklarte hepatitter og antatt medikamentutløste hepatitter bør undersøkes for HEV dersom ikke annen årsak er funnet
- HEV bør vurderes ved leveraffeksjon hos transplanterte og immunosupprimerte




## HEV og blodtransfusjon

- Norske blodgivere screenes ikke for HEV-infeksjon per i dag. En liten andel av disse er viremiske under donasjon (egne data, upublisert) og smitte av HEV via blodprodukter kan forekomme med potensielt alvorlige følger
- Bør det innføres en generell eller målrettet screening av blodprodukter?

# Importvirus og blodtransfusjon

Slide 1



## Importvirus og transfusjon

Lise Sofie H. Nissen-Meyer  
overlege/seksjonsleder  
Seksjon for Blodgivning


BLØDBANKEN | OSLO

Oslo universitetssykehus

Slide 2

## Oversikt

- Importvirus
- Blodbankens rolle
- Karantenereregler ved blodgivning
- Tester som kan trygge blod i enda større grad




BLØDBANKEN | OSLO

Oslo universitetssykehus

## Importsykdommer meldt i 2014

- 3311 personer smittet på utenlandsreise (+14 %)
  - Dengue-feber: 67
  - Chikungunyavirus-sykdom: 8
  - Zikafeber: 1
  - Andre aktuelle vira: TBE, West Nile virus, Gulfeber, HAV (18), japansk encefalitt, rabies, Ebola, MERS, SARS, influensa, HEV

*Kilde: Smittsomme sykdommer hos utenlandsreisende 2010-2014 • Folkehelseinstituttet*
- De fleste i aldersgruppen 20-60 år
- 16 000 blodgivere ved BiO
  - >4900 malariatester i 2014 (~1200 i 2013)

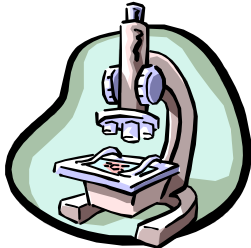



BLØDBANKEN | OSLO

Oslo universitetssykehus

## Blodbankens rolle:

- Transfusjon skal være så sikkert som mulig.
  - Vi setter store ressurser inn på å unngå transfusjonsoverført smitte
- Virkemidler:
  - Grundig anamnese/intervju
  - Reisekarantene
  - Testing hvis mulig
  - Omfattende informasjon



BLØDBANKEN | OSLO

Oslo universitetssykehus

## Retningslinjer/informasjonskilder for Blodbanken

- Blodforskriftens vedlegg 1, pkt 2.3: Utelukkelse i særlige epidemiologiske situasjoner for eksempel sykdomsutbrudd.
- Karantenebestemmelser kunngjøres i brev/rundskriv fra HDIR (som får data fra ECDC/EU-kommisjonen)
- Malariakartene oppdaterer vi selv, basert på CDC/WHO-kart



## Informasjon til blodgiverne

- Infeksjoner og hvordan man blir smittet
  - Forebygging av myggstikk og flåttbitt
  - Regler som gjelder
  - Utsatte områder
- Informasjonskanaler:
  - Nettsider med lenker til landlister og detaljerte kart
  - Sosiale medier
  - Giverne ringer og spør
  - Intervju





Slide 7

### Eksempler på informasjon til giverne:

## Facebook

**Blodbanken Oslo**  
23. juli · 🌐

På reise i sommer? Se våre karantene regler her: <http://www.blodbanken-oslo.no/praktisk/reise.html>  
Er noe uklart ta kontakt : 22118900 / blodgivning@ous-hf.no



Har du vært på reise og skal gi blod?  
Du får ingen karantene hvis du har vært på feri...  
[www.blodbanken-oslo.no](http://www.blodbanken-oslo.no)

**Blodbanken Oslo**  
24. august · Redigert · 🌐

West-Nile oppdatering: Det er nå oppdaget West-Nile i Ungarn, dette medfører 4 ukers karantene etter hjemkomst. I tillegg er det innført karantene etter hjemkomst fra berørte områder i nord-Italia og Østerrike. Se for øvrig




West Nile fever maps  
Situation update: 20 August 2015  
As of 20 August 2015...  
[ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu)

Slide 8

**Blodbanken Oslo**  
11. august · Redigert · 🌐


Det er oppdaget West-Nile i Østerrike og flere områder i nord-Italia, dette medfører 28 dagers karantene etter hjemkomst. Karantene gjelder for hele Østerrike og nye områder i Italia er ringet inn på kartet, se for øvrig [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/West-Nile-fever-...](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fever-...) Les videre



15 liker

**Blodbanken Oslo**  
7. september · 🌐

West-Nile oppdatering: Det er nå oppdaget West-Nile på Algarve-kysten i Portugal, dette medfører 4 ukers karantene etter hjemkomst. I tillegg er det innført karantene etter hjemkomst fra berørte områder i nord-Italia, Ungarn og Østerrike. Se for øvrig <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/...> Les videre



West Nile fever maps  
[ecdc.europa.eu](http://ecdc.europa.eu)

2 liker

universitetssykehus

## Slide 9



**Blodbanken Oslo har lagt til 2 nye bilder.**  
tirsdag kl. 13.08 · 🌐

Nytt tilfelle av West Nile virus oppdaget i sør Frankrike, Gard regionen. Fra før kjent i nord Italia , Ungarn , Østerrike og Algarvekysten i Portugal.  
Opphold over 24-timer i disse områdene gir 4ukers karantene. Ta kontakt v/spørsmål.



**Blodbanken Oslo**  
8. juli · 🌐

Vi håper du unngår møte flått i sommer... ,men minner om 4 ukers karantene om du skulle bli bitt. <http://www.blodbanken-oslo.no/fakta/flatt.html>



10 liker

Liker Kommenter Del

## Slide 10

### Hvor mange blodgivere berøres av karantene?

- Vi publiserer karanteneinformasjon i alle kanaler vi har, slik at giverne ikke blir avvist ved oppmøte.
  - Dermed har vi ikke tall for hvor mange det gjelder
- Når vi ringer etter spesielle givere: anseelig antall
- Fullblodgiver forrige uke: Hjem fra Italia for 3 uker siden.
  - Vest-Nil-karantene.



BLODBANKEN | OSLO



## Karantenereregler

- Blodgivere som har vært på reise i risikoområder illegges reisekarantene (<http://www.blodbanken-oslo.no/praktisk/reise.html>)
- Malariaområder: 6 (4) mnd
- Dengue-feber: 4 uker (endemisk i >100 tropiske/subtropiske land)
- West Nile virus: 4 uker (sesong)
- Andre: 3x inkubasjonstiden
- Spesielt fokus: innvandrere på besøk i tidl. hjemland



BLØDBANKEN | OSLO

## Hvilke tester kan bidra til å trygge blod i enda større grad?

- Testing for Hepatitt E ville gjøre transfusjon tryggere
  - Norske blodgivere: seroprevalens av HEV-IgG på 14% (FHI).
  - England: aktiv viremi av HEV hos ca 1:2000 blodgivere
- NAT-test for Vest-Nil-virus tillates etter pågående endring i Blodforskriften
- NAT-test for Dengue-virus ville også øke tilgang på tappeklare givere med kortere karantene
  - Samtidig vil risiko for andre virus som dekkes av den nåværende karantenen, kanskje kunne øke

BLØDBANKEN | OSLO



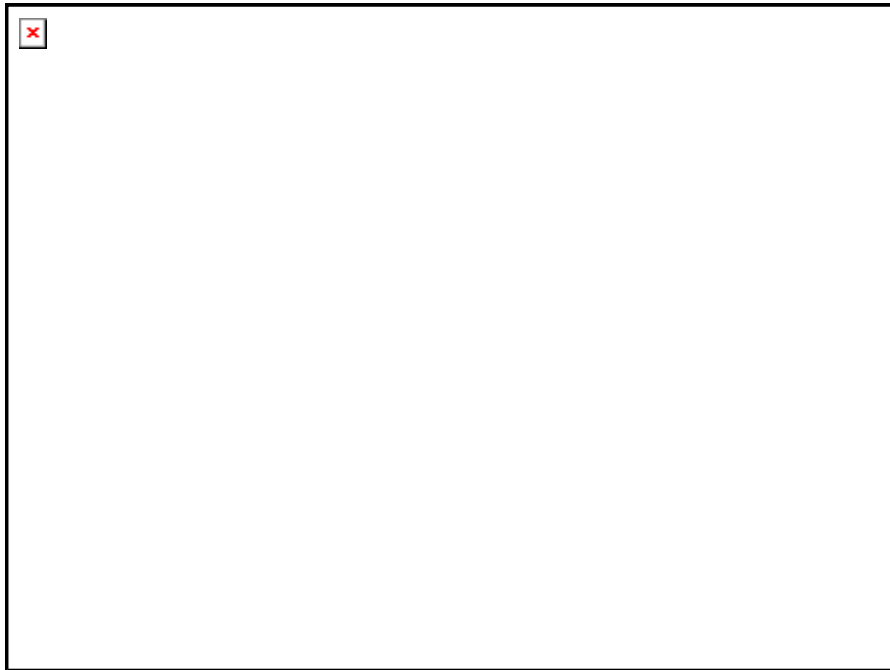
Takk for oppmerksomheten!

BLODBANKEN | OSLO

Oslo universitetssykehus

## Meslinger

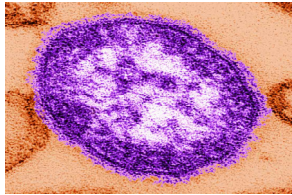
Slide 1



Slide 2

### Meslingevirus (MeV)

- Tilhører genus morbillivirus i familien Paramyxoviridae
- Enkeltrådet RNA-virus
- En serotype, som gir livslang immunitet
- Åtte grupper (A-H), 24 genotyper




folkehelseinstituttet


## Slide 3

### Symptomer

- Inkubasjonstid 10 – 12 (21) dager
- Feber
- Snue
- Konjunktivitt
- Hoste
- Koplikske flekker (patognomonisk for meslinger)
- Morbilliformt utslett



© Larry Frenkel, MD



folkehelseinstituttet

## Slide 4

### Komplikasjoner

Ca 30% får minst en komplikasjon

- Diare
- Pneumoni
- Akutt mediaotitt
- Encefalitt (0,1 %)
  - Ofte neurologisk sekvele

Mortalitet ca 0,2 % (USA 1985 – 92), ca 60% pga pneumoni

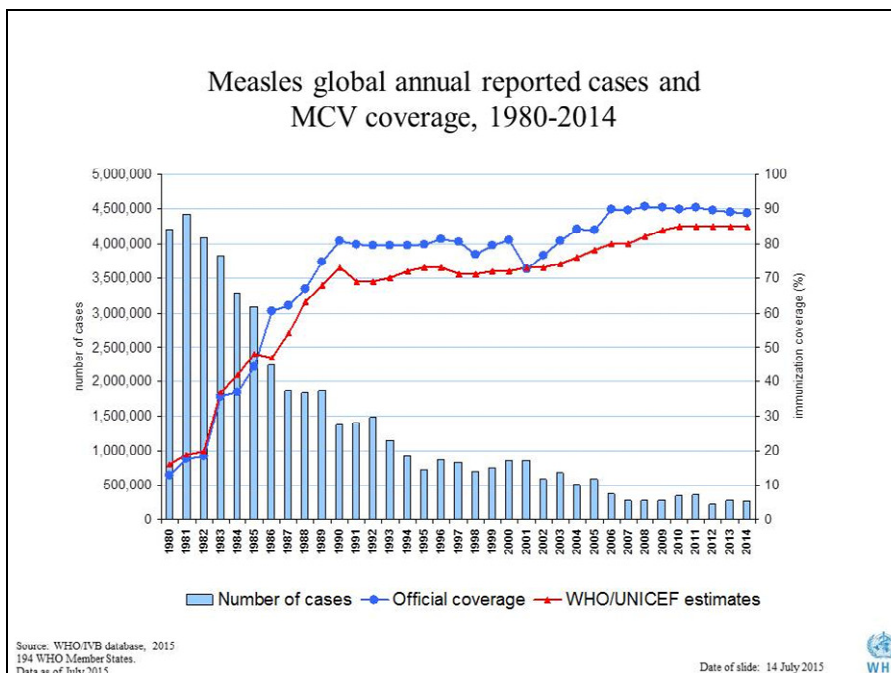
Hyppigere og mer alvorlige komplikasjoner i utviklingsland, beregnet mortalitet ca 4 – 10%

folkehelseinstituttet

## Smittemåte

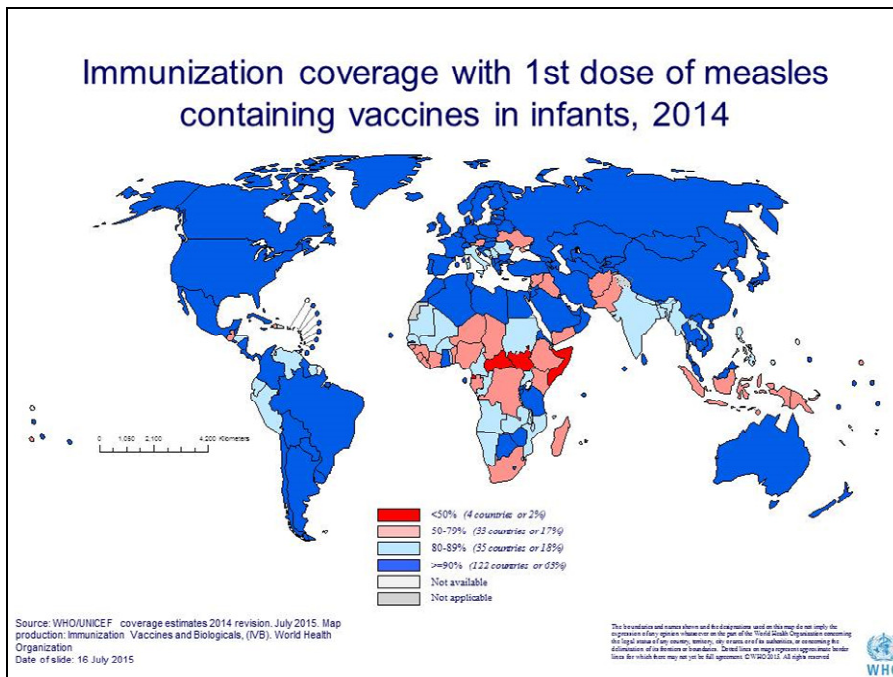
- Respiratorisk
- Atakkrate > 90% i ubeskyttede populasjoner
- $R_0$  (basalt reproduksjonstall): 12 – 18
- Smittsom fra ca fem dg før utslett til fire dg etter

Folkehelseinstituttet

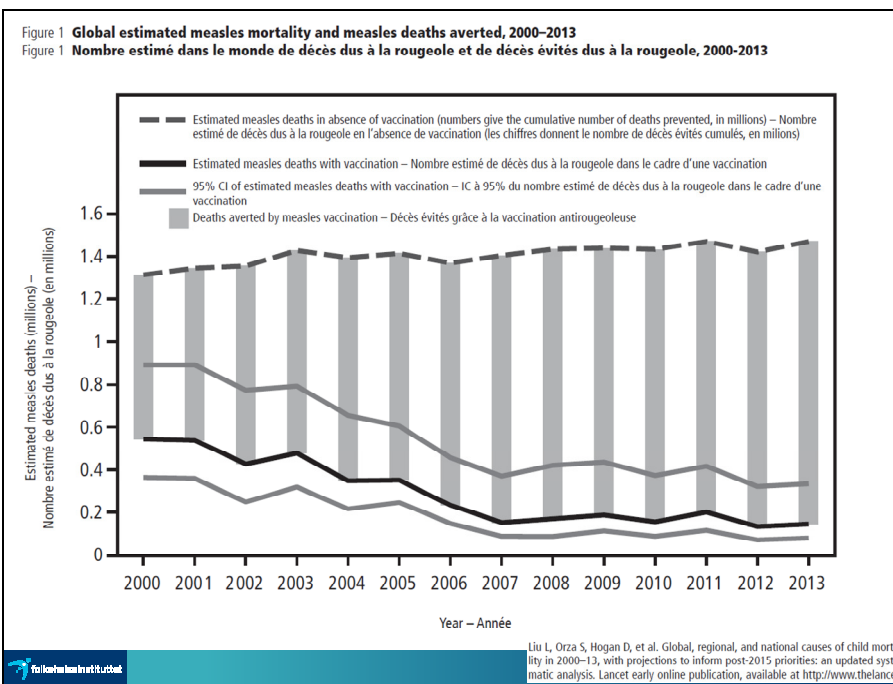




Slide 7



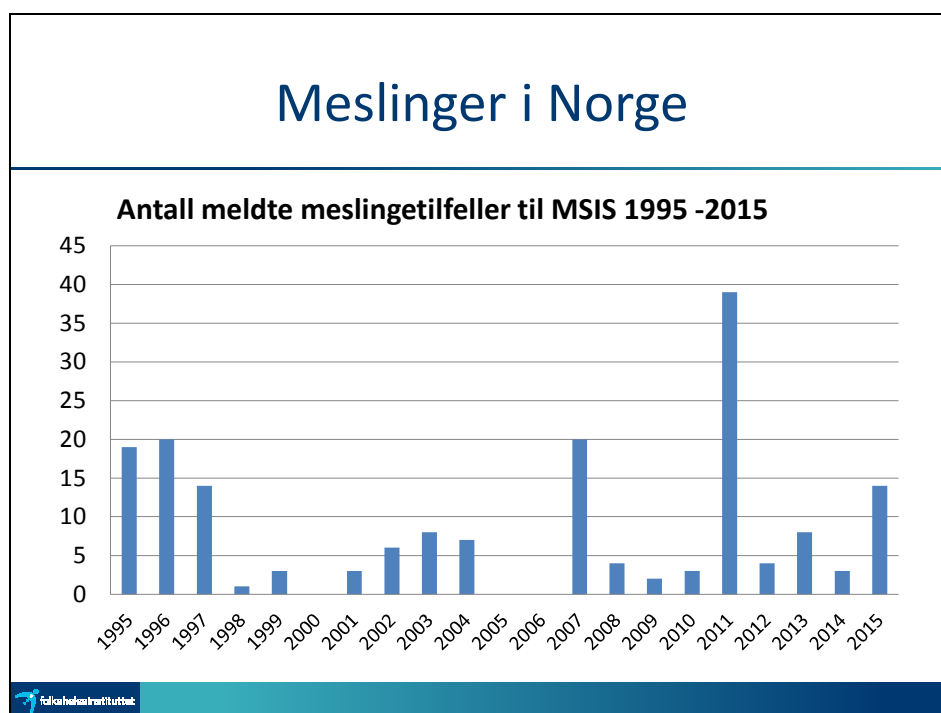

Slide 8





## Meslinger i Europa

- WHO's Mål: utrydde meslinger i regionen innen 2015
- Fortsatt høy forekomst, særlig 2009 – 13
- Antall tilfeller halvert fra 2013 til 2014 (16 156)
- Flere store utbrudd i 2014 (Bosnia-Herzegovina, Tyskland, Italia, Kirgisistan)
- Vaksinasjonsdekning første dose 95%, andre dose 82%
- Beregnet at utrydning krever 95% vaksinasjonsdekning for to doser



## Utbrudd i Norge siste fem år

- 2011: i løpet av vinter/vår flere utbrudd av meslinger i Oslo
  - Tre importtilfeller fra ulike steder
  - 24 syke, de fleste hospitalisert
  - Ett barn alvorlig sykt med varig sekvele
  
- 2015: lokalt utbrudd i Oslo rundt et importert tilfelle fra Øst-Afrika
  - Noen tilfeller fortsatt under utredning

 Folkehelseinstituttet

## Vaksinasjonsdekning - Norge



Årstall	2 år	6 år	9 år *	16 år
2005	91	94	92	91
2006	92	93	92	91
2007	92	93	93	93
2008	93	94	94	95
2009	93	95	94	94
2010	93	94	94	94
2011	93	94	94	94
2012	94	94	95	94
2013	93	94	94	94
2014	94	94	95	94

Vaksinasjonsdekning (%) for meslingvaksine 2005 – 14  
 Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK)


**Viktigste årsak til utbrudd: lav vaksinasjonsdekning i enkelte grupper:**

- Romafolket og andre reisende
- Antroposofiske miljøer
- Enkelte religiøse grupper

## Sekundær vaksinesvikt

- Vaksinerte med dokumentert antistoffrespons
- Kan i noen tilfeller smittes og utvikle en mildere infeksjon («modifisert» meslingesykdom)
- Utskille mindre virus, i en kortere periode
- Kan ha ikke påvisbar IgM
- Smitter sjelden videre<sup>1</sup>

Rosen et al. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9): Outbreak of measles among persons with prior evidence of immunity, New York City, 2011.



## Diagnostikk - serologi

- Alle kliniske tilfeller skal laboratoriebekreftes
  - Unntak ved utbrudd
- IgG og IgM EIA i serum og munnsekret (FHI)
- Munnsekret – Oracol prøvetakingssystem anbefales (kontakt FHI)
  - Evt spytt i steril beholder
- IgM påvisbart i 3 til 28 dg etter utslett
- IgG tidligst påvisbart 7 dg etter utslett



## Serologi - tolkningsmuligheter

Aktuell infeksjon	IgM	IgG	Anamnese	Kommentar
Nylig 1. dose MMR	+	+ / -	Uvaksinert, ikke tidl. meslinger	IgM indikerer vaksinerespons
WT meslinger	+	+ / -	Uvaksinert, ikke tidl. meslinger	Klassisk meslingsykdom
Nylig 2. dose MMR	+	+ / -	Tidl. vaksinert, primær vaksinesvikt	IgM indikerer vaksinerespons
Nylig 2. dose MMR	-	+	Tidl. vaksinert, IgG+	IgG-nivå øker evt.
WT meslinger	+	+	Tidl. vaksinert, IgG+	Få eller ingen sympt.
Ekspontert for WT meslinger	+	+	Nylig vaksinert	IgM kan være fra vaks. eller inf.
WT meslinger	+ / -	+	Tidl. gj.gått meslinger	Få eller ingen sympt., hvis klinisk forenlig med meslinger kan være tidl feilklassifisert

## Diagnostikk - agenspåvisning

- Meslingevirus RNA kan påvises ved RT-PCR i munnsekret, urin, EDTA-blod, halsprøve, nasopharyngeal aspirat og spinalvæske
- Prøven bør tas i første sykdomsuke
  - I luftveis- og urinprøver kan RNA være påvisbart i flere uker<sup>1</sup>
- Ved alle tilfeller hvor diagnosen meslinger stilles bør relevant prøvemateriale sendes referanselaboratoriet for PCR-undersøkelse og evt. genotyping

1) van Binnendijk et al. J Infect Dis. 2003 Sep 15;188(6):898-903. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands.

**Interpretation of measles IgM EIA results.**

Current infection	IgM result	IgG result	Previous infection history	Comments
Recent 1st MMR	+	+ or - <sup>a</sup>	Not vaccinated, no measles history	IgM suggests person is responding to vaccination
WT measles	+	+ or - <sup>a</sup>	Not vaccinated, no measles history	Classic measles
Recent 2nd MMR	+	+ or - <sup>a</sup>	Previously vaccinated, primary vaccine failure	IgM suggests person is responding to vaccination
Recent 2nd MMR	-	+	Previously vaccinated, IgG <sup>+</sup>	IgG level may stay same or increase
WT measles	+	+	Previously vaccinated, IgG <sup>+</sup>	May have few or no symptoms <sup>b</sup>
Exposed to WT measles	+	+	Recently vaccinated	Cannot distinguish if IgM is from vaccine or WT; evaluate on epidemiologic grounds <sup>c</sup>
WT measles	+ or -	+	Distant history of measles	May have few or no symptoms <sup>b</sup> ; if clinically compatible may have been misdiagnosed initially

**NOTE.** MMR, measles-mumps-rubella vaccination; WT, wild type; +, positive; -, negative.  
<sup>a</sup> IgG response depends on timing of specimen collection: it will be initially negative, then become positive.  
<sup>b</sup> Rare occurrence; do not consider contagious unless clinical presentation is consistent with measles.  
<sup>c</sup> If IgM negative, WT measles infection is unlikely.

William J. Bellini, and Rita F. Helfand *J Infect Dis.*  
 2003;187:S283-S290

## Beredskap ved FHI og kurs i transport kategori A

Slide 1




Norwegian Institute of Public Health

# Beredskapslaboratoriet – FHI

Overlege Siri L Feruglio  
Avdeling for bakteriologi og  
infeksjonsimmunologi

Slide 2



## Litt historikk

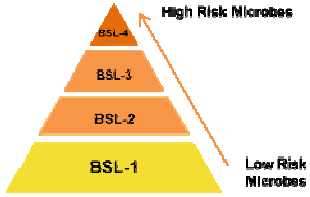
- P3 laboratoriet (TB og beredskap) – ferdig i 2005
- HOD
  - Overordnet nasjonal helse- og sosialberedskapsplan (2007)
    - Koordinerer mikrobiologisk beredskap blant medisinsk mikrobiologiske laboratorier i landet.
    - Nasjonalt beredskapslaboratorium

NIPH


Slide 3

## Klassifikasjon av agens

- Biosafety levels





- BSL 3 : Agents associated with serious or lethal human disease for which preventive or therapeutic interventions may be available (high individual risk but low community risk)
- BSL 4: Agents that are likely to cause serious or lethal human disease for which preventive or therapeutic interventions are not usually available (high individual risk and high community risk)



Slide 4

## Spesielt for høypatogene agens


- Spesielle krav til håndtering i laboratoriet
- Spesielle krav til transport
- Tidkrevende-arbeid
- Sjeldent
- Krever spesiell trening



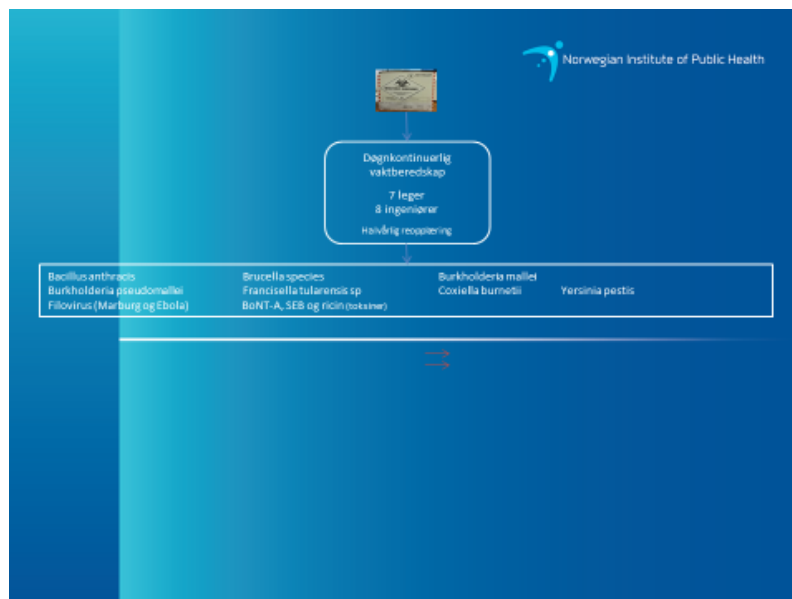
Slide 5

## Beredskapsvakt

- 24/7 bemanning
- 2015: 7 Leger og 9 ingeniører
- Oppgaver:
  - Kontakt med politiet/andre offentlige myndigheter ved mistanke om bioterror
  - Rask påvisning og identifikasjon av bakterier i smitterisikogruppe 3 og noen i gruppe 4
  - Bistå landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier
  - Rådgivning




Slide 6





Slide 7

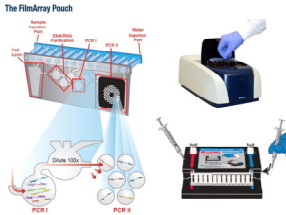
Toksiner	Metode(r)
Ricin/agglutinin	Hurtigttest (miljøprøver)
Stafylokokk enterotoksin B (SEB)	Hurtigttest (miljøprøver)
Botulinum neurotoksin type A (BoNT-A)	Hurtigttest (real-time PCR for BoNT-A, B, C og E er under utvikling)
Difteritoksin (tox-genet)	Real-time PCR (+ ELEK på dagtid)

Slide 8

**FilmArray® BioThreat Panel**  
**1 Test. 16 BioThreat Pathogens/26 Targets.**


- Bacillus anthracis*, 3 Targets
- Brucella* species, 2 Targets
- Burkholderia mallei* / *pseudomallei*
- Botulinum toxin gene
- Coxiella burnetii*, 2 Targets
- Ebola virus
- EEE virus
- Francisella tularensis*, 2 Targets
- Marburg virus, 2 Targets
- Ricin toxin gene
- Rickettsia*, 2 Targets
- Variola virus
- VEE virus, 2 Targets
- WEE virus
- Yersinia pestis*, 2 Targets
- Orthopox genus viruses, 2 Targets

## Slide 9

### Trening og samarbeid

- Ringtester (SLP)
  - EU samarbeid
    - Bakterier
    - Toxiner
    - Virus
  - Nordisk samarbeid (Forum for beredskapsdiagnostikk)
  - Norsk samarbeid (Norsk beredskapsdiagnostisk nettverk)



Time of providing 1st preliminary results	N	Mean	SD (s)
	24	5.9	2.0

NIPH

## Slide 10

### Samarbeid


- Styrke den nasjonale beredskapen mot høypatogene mikroorganismer i Norge
  - Naturlige utbrudd
  - Bioterrorisme
- Harmonisering og kvalitetssikring av diagnostikken av BSL3 agens
  - Gjensidig støtte og hjelp
- Samarbeid med svenske søsterinstitusjoner gjennom FBD
  - økt kompetanse og kvalitet.
- God kommunikasjon mellom myndighetene
  - Økt synergi
  - redusert nivå av duplisering

NIPH

## Slide 11

### Transport av mikrobiologiske prøver/kulturer kat A

- 4 kurs på FHI i perioden 2009 –2014
- *Kursholder:* Claudia Pierenz, World Courier, Tyskland
- *Eksamen og godkjenning* (2 års varighet)
- Oversikt på MikInfo
- Avtale om transport av Kategori A biologisk materiale mellom de mikrobiologiske laboratoriene i Norge: World Courier



NIPH

 **World Courier®**  
AmerisourceBergen

**IATA DGR Training**  
*Kurs for transport av biologisk materiale*

Transport og klargjøring av farlig gods:  
Infectious Substances & Biological Substances

Kurset gir avsendere innzicht i håndtering og klassifisering av biologisk materiale som går under betegnelsen *farlig gods* av det internasjonale luftfartsorganet IATA. Ved gjennomført kurs vil deltakeren bli sertifisert for pakking og klargjøring av pasientprøver, infiserte substanser og håndtering av tørr-is som skal transporteres via nasjonal og internasjonal luftfart, i henhold til IATA's regelverk "Dangerous Goods Regulations".



## Deltakerliste

<b>Foredragsholdere og møteledere</b>	
Heivi Holm Samdal	OUS-Ullevål
Karoline Bragstad	Folkehelseinstituttet
Thomas Tolfvenstam	-
Andreas Christensen	St. Olavs hospital
Dagny Haug Dorenberg	Folkehelseinstituttet
Lise Nissen-Meyer	OUS-Ullevål
Dagfinn Skaare	Sykehuset Vestfold Tønsberg
Olav Hungnes	Folkehelseinstituttet
Siri Helene Hauge	Folkehelseinstituttet
Susanne Dudman	Folkehelseinstituttet
Joakim Øverbø	Folkehelseinstituttet
Kirsti Vainio	Folkehelseinstituttet
Rikard Rykkvin	Folkehelseinstituttet
Siri L. Feruglio	Folkehelseinstituttet
<b>Øvrige deltakere</b>	
Veselka Dimova Svetoslavova	Akershus iniversitetssykehus
Heidi J Espvik	Akershus iniversitetssykehus
Annette Onken	Bærum sykehus
Asgeir Johannessen	Bærum sykehus
Janne Møller-Stray	Drammen sykehus
Gunnar Hoddevik	Folkehelseinstituttet
Ingeborg Aaberge	Folkehelseinstituttet
Regine Barlinn	Folkehelseinstituttet
Anita Kanestrøm	Folkehelseinstituttet
Martin Steinbakk	Folkehelseinstituttet
Per Sandven	Folkehelseinstituttet
Bjørn Petter Berdal	Forsvarets mikrobiologiske laboratorium
Peter Gaustad	Fürst medisinske laboratorium
Reidar Hjetland	Førde Sentralsykehus
Liv Jorunn Sønstebø	Haugesund sjukehus Fonna
Malgorzata Richter	Haugesund sjukehus Fonna
Øyvind Kommedal	Haukeland Universitetssykehus
Gro Njølstad	Haukeland Universitetssykehus
Fabian Åhrberg	Helse Møre og Romsdal
<u>Lidia García-Agudo</u>	Helse Møre og Romsdal
Sandra Åsheim	Nordlandssykehuset
Arne Martin Slåtsve	Nordlandssykehuset
Ellen Kristine Holter	OUS-Rikshospitalet
Grete Birkeland Kro	OUS-Rikshospitalet
Anne-Marte Bakken Kran	OUS-Ullevål
Andreas Lind	OUS-Ullevål
Tore Taksdal Stubhaug	OUS-Ullevål
Hans-Johnny Schjelderup Nilsen	St. Olavs hospital

Nicola Isabelle Kols	St. Olavs Hospital
Olav Bjarne Natås	Stavanger Universitetssykehus
Monica Regin Romstad	Stavanger Universitetssykehus
Rolf-Arne Sandnes	Sykehuset Innlandet - Lillehammer
Angela Kümmel	Sykehuset Levanger
Yngvar Tveten	Sykehuset Telemark
Unn Houge	Sørlandet Sykehus Kristiansand
Andreas Emmert	Unilabs Telelab
Tore Jarl Gutteberg	Universitetssykehuset Nord-Norge
Irene Beate Olsøy	Universitetssykehuset Nord-Norge