Oslo universitetssykehus

Oslo universitetssykehus
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Klinikk for laboratoriemedisin
Avdeling for mikrobiologi

Årsrapport for 2022: Hiv referansefunksjon

Agens

Humant immunsvikt virus (HIV)

HIV er et retrovirus som forårsaker immunsvikt gjennom å ødelegge CD4+ T-celler. Viruset kan smitte seksuelt, via blod og blodprodukter, og fra mor til barn. Kronisk HIV-infeksjon vil ubehandlet føre til progredierende immunsvikt, risiko for opportunistiske infeksjoner og etter hvert AIDS. Det finnes i dag tilgjengelig antiretroviral behandling som holder virusmengden under kontroll og hindrer utvikling av immunsvikt. Viser for øvrig til lærebøker i virologi og infeksjonsmedisin, til nettsidene til FHI og andre publikasjoner for fyldigere omtale av viruset. Det har ikke vært mulig å få til forskningsaktivitet innen Hiv referansefunksjonen i 2020-22, selv om de resterende funksjonene har blitt ivaretatt. Vi er likevel i gang med å få implementert ny NGS-basert hiv-resistensundersøkelse. I 2022 har vi fått på plass dokumentasjonen for hiv provirusanalysen i sammenheng med ny forordning om in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr (IVDR).

Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder med antall utført

Analyse	2021	2022	Endring fra 2021 (%)
HIV 1/2 Antigen/antistoff	27 153	30320	+11
Screening av blodgivere	33 993	36696	+8
HIV 1/2 konfirmasjonstest (Geenius)	391	571	+46
HIV antigen	2	7	
Provirus HIV-1 DNA	66	86	+30
HIV-1 RNA kvantitering	5529	5593	+1
HIV-1 resistens (protease og revers transkriptase)	183	190	+4
HIV-1 resistens (integrase)	89	84	-6
HIV-2 analyser (PCR)	6	0	Analysen er nedlagt
P-HIV 1/2 RNA (kvalitativ) - Donortesting	320	373	+17
Sekvenser videresendt RAVN (FHI) for overvåkning av primærresistens	60	103	+72

Prøver til konfirmasjon

Referanselaboratoriet mottar prøver til konfirmasjonsundersøkelser av reaktive primærtester (Ag/As EIA kombinasjonstester) fra andre laboratorier. Kvalitativ HIV RNA PCR (Cobas 6800 MPX) for donorer ble etablert i slutten av 2019. Geenius HIV 1/2 Assay har siden november 2016 har erstattet western blot som konfirmasjonstest for alle reaktive screeningprøver, og vil også avklare evt. koinfeksjon med HIV-2. Western blot utføres nå ved behov for nærmere avklaring i spesielle tilfeller.

Hiv-2 diagnostikk

Referanselaboratoriet får tilsendt prøver for konfirmasjonstesting av mulig HIV-2 infeksjon, avklaring av mistenkt dobbeltinfeksjon med HIV-1 og HIV-2 og oppfølging av pasienter med HIV-2 infeksjon. Forekomst av HIV-2-infeksjon i Norge er meget lav, og det mottas derfor svært få slike prøver.

- Vi benytter to serologiske tester for konfirmasjon av HIV-2: Geenius HIV-1/2 (Bio-Rad) og HIV-2 Western blot (Bio-Rad). Ved behov for nærmere avklaring, har vi HIV-2 DNA PCR (HIV-2 provirusundersøkelse).
- Referanselaboratoriet utfører ikke selv HIV-2 RNA kvantitering eller resistensundersøkelser, men videresender dette til Lund Universitetssykehus i Sverige.

Resistensundersøkelser

Referanselaboratoriet utfører alle landets genotypiske resistensundersøkelser, både som ledd i den nasjonale overvåkningen av HIV primærresistens, og som del av klinisk oppfølging ved behandlingssvikt.

Oppfølging av spesielle grupper

- Barn født av HIV-positive mødre: Undersøkelse av HIV DNA provirus er den anbefalte analysen for oppfølging av disse barna, og vi mottar prøver fra barneavdelinger i hele landet.
- Pre-eksposisjonsprofylakse (PrEP): tett oppfølging inkludert undersøkelse av HIV DNA provirus i forbindelse med oppstart av PrEP hos risikogrupper.
- IVF ved HIV-infeksjon: I forbindelse med at pasienter med HIV-infeksjon nå tilbys IVF ved OUS, ble det innført HIV-1 påvisning i sædprøver på ny plattform fra 17.06.2019.
- Blodgivere: Alle nye blodgivere screenes for HIV. Prøver fra blodgivere utgjør mer enn halvparten av våre prøver til undersøkelse med HIV primærtest. Vi mottar også reaktive prøver fra blodgivere fra andre blodbanker.
- Donorer: Referanselaboratoriet har i 2019 etablert ny kvalitativ PCR for HIV-1/2 RNA spesielt utviklet for screening av donorprøver.

Oslo universitetssykehus

Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer

Epidemiologiske data

HIV-infeksjon er meldepliktig til MSIS, og epidemiologiske data vedr. forekomst av HIV-infeksjon offentliggjøres via MSIS og FHI. Alle laboratorier som utfører konfirmasjonstesting av HIV bidrar til denne overvåkningen.

Overvåkning, resistensundersøkelser

- Overvåkning av primærresistens: Referanselaboratoriet samarbeider med Register for resistensovervåkning av virus i Norge (RAVN) ved FHI som ledd i den nasjonale overvåkningen av HIV primærresistens. Sekvenser sendes inn fra referanselaboratoriet til denne resistensovervåkningen. Referanselaboratoriet arbeider stadig for å bedre andelen prøver til resistensovervåkning fra nydiagnostiserte pasienter i samarbeid med RAVN, FHI og regionslaboratoriene.
- Videre har vi arbeidet med å videreutvikle løsninger og prosedyrer for håndtering og bearbeiding av HIV-resistensdata for overvåkning av primærresistens i samarbeid med RAVN (Resistensovervåkning av virus i Norge) og FHI, og etablert rutiner for implementering av endringer i MSIS-forskriften med overgang til nominativ meldeplikt for HIV.
- Resistensdata fra overvåkningen offentliggjøres årlig i RAVN-rapporten, se: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2021/ravn-rapport-2021.pdf)
- Kobling av sekvensdata (RAVN) og epidemiologiske data (MSIS): Det er i henhold til dagens RAVN-forskrift fortsatt ikke hjemmel for å koble sekvensdata fra RAVN med epidemiologiske data fra MSIS. Dette er til hinder for hensiktsmessig utnyttelse av sekvensdata i RAVN, og for muligheten til å bidra med norske data i det europeiske resistensovervåknings-samarbeidet. Det er startet arbeid med ny resistensregisterforskrift, men dette arbeidet er forventet å ta lang tid, og har blitt forsinket i forbindelse med pandemien. Referanselaboratoriet er noe involvert i dette arbeidet gjennom RAVN.
- Et forskningsprosjekt basert på nasjonale resistensdata ble i 2017 godkjent fra regional etisk komite. Prosjektet styres fra FHI ved RAVN, og samarbeidsavtale er godkjent av involverte institusjoner. Gjennom dette prosjektet er det også gitt godkjenning for innsending av resistensdata til ESAR (europeisk samarbeidsorgan for resistensovervåkning av HIV) og nyetablert overvåkning i ECDC. Arbeidet med prosjektet ble startet for fullt i 2019, men arbeidet er satt på vent i 2020 og 2021.

Beredskap og respons ved utbrudd

Bistand til beredskap og respons ved utbrudd er lite aktuelt ved HIV-infeksjon. Referanselaboratoriet arbeider kontinuerlig med bistand og laboratoriestøtte ved diagnostikk, oppfølging og behandling og samarbeider med andre aktører for økt testaktivitet i særskilte risikogrupper:

- Intensivert overvåkning av resistens relatert til Pre-eksposisjonsprofylakse (PrEP): I januar 2017 ble det etablert tilbud PrEP til personer med særskilt høy risiko for HIV-smitte. Hovedansvar for gjennomføring og kvalitetssikring er lagt til Kompetansetjenesten ved Olafiaklinikken, referanselaboratoriet er involvert i planleggingen av kontrollopplegg.
- Oppfølging og monitorering av PrEP: Som ledd i forebygging og overvåkning av resistensutvikling i forbindelse med PrEP, har referanselaboratoriet initiert to tiltak:
    - Undersøkelse av HIV DNA provirus i forbindelse med oppstart av PrEP hos risikogrupper. Formål: Fange opp evt. omslagsfase og forhindre resistensdrivende duoterapi hos evt. nysmittede.
    - Intensivert overvåkning av forekomst av mutasjoner assosiert med resistens mot medikamentene som brukes i PrEP.

Epidemiologiske data med aktuelle trender

Epidemiologiske data utgis i årlige rapporter fra FHI, se https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/ravn/

Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser

Avdelingen har en diagnostisk biobank (www.biobankregisteret.no, diagnostisk biobank nr. 547) der alle serum- og plasmaprøver oppbevares i ti år. Referansemateriale kan oppbevares som del av den diagnostiske biobanken.

Vitenskapelig råd og støtte

Avdelingen tilbyr råd og støtte vedrørende diagnostikk, utredning og oppfølging av HIV til infeksjonsmedisinske avdelinger og andre leger/helsepersonell i hele landet. Videre tilbyr vi rådgivning og referanseundersøkelser til andre mikrobiologiske laboratorier i Norge som ikke selv utfører alle supplerende analyser.

Rapportering, informasjon og utadrettet virksomhet

- Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV-infeksjon: Leder av referanselaboratoriet har i samarbeid med kliniske miljøer deltatt i arbeidet med å revidere nasjonale, faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av HIV-infeksjon også i 2021.
- Transfusjonsmedisin: Representant fra referanselaboratoriet er medlem av transfusjonsrådet og har vært involvert i arbeidet med revidert transfusjonsveileder. Dette arbeidet ble ferdig i 2018 og ble sendt til høring i 2019, men ferdigstillelse er utsatt pga pandemien.
- Annen utadrettet virksomhet/presentasjoner:

- RAVN: overvåkning av HIV primærresistens. Avdelingen har bidratt til RAVN årsrapport. Avdelingen har bidratt med data til RAVN-rapporten.

Samarbeid og forskning

Samarbeid

- Samarbeid med primærlaboratoriene: Referanselaboratoriet tilbyr rådgivning og referanseundersøkelser til andre mikrobiologisk laboratorier i Norge som ikke selv utfører alle supplerende analyser. Vi tilbyr også støtte til laboratorier ved etablering av nye metoder. Informasjon om våre analyser, innsending av prøver og om prøvemateriale og forsendelse finnes i avdelingens brukerhåndbok, se www.ousmik.no
- Assistert befruktning til pasienter med HIV: 1.juli 2013 trådte en ny paragraf (§ 2-3) i Bioteknologiloven i kraft: «Inseminasjon kan også finne sted når mannen eller kvinnen er smitteførende med en alvorlig og kronisk seksuelt overførbar sykdom». Dette åpnet endelig muligheten for å tilby assistert befruktning til pasienter med HIV, hepatitt B og hepatitt C i Norge. Reproduksjons-seksjonen ved Gynekologisk avdeling Oslo universitetssykehus fikk tildelt ansvar, og etter hvert midler, til å opprette Nasjonalt behandlingstjeneste for assistert befruktning ved potensiell blodsmitte». Funksjonen er lagt til OUS Ullevål. Referanselaboratoriet har etablert metode påvisning av HIV-RNA i sædplasma, og har et tett samarbeid med IVF-seksjonen for gjennomføring.
- Samarbeid med blodbanken: Avdelingen har et nært samarbeid med blodbanken og foretar et stort antall screeningundersøkelser av blodprodukter årlig, inkludert screening for HIV.

Forskning

Pågående forskningsprosjekter: Referanselaboratoriet har forskningssamarbeid med Infeksjonsmedisinsk avdeling, virologisk forskningsgruppe ved OUS, Folkehelseinstituttet og basalmedisinske miljøer innen HIV-feltet:

- Forskningsprosjekt for å undersøke cellulære virusreservoars betydning for immunpatogenese, organisert som en substudie til en større pågående studie ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ("Prognostisk verdi av immunologiske markører ved HIV-1 infeksjon"). Samarbeid med Infeksjonsmedisinsk avdeling Ullevål.
- Virologisk forskningsgruppe vil videreføre forskningsprosjekt for å studere epigenetisk regulering av latens og reaktivering ved kronisk HIV-infeksjon. Samarbeidsprosjekt med basalmedisinske forskningsmiljøer tilknyttet avdelingens molekylærgenetiske forskningsavdeling ved Rikshospitalet og med Infeksjonsmedisinsk avdeling, også som del av nyetablert forskningsplattform for klinisk og basal HIV-forskning ved OUS.
- Forskningsprosjekt i regi av Olafiaklinikken for oppfølging og monitorering av PrEP.

- Forskningsprosjekt for undersøkelse av primær HIV resistens i Norge i samarbeid med RAVN.

Internasjonale nettverk

- SPREAD: Program for resistensovervåkning av HIV i Europa. Arbeidet er satt på vent i forbindelse med pandemien
- ESAR: European society for antiviral resistance. Referanselaboratoriet er representert, og leder av referanselaboratoriet er i 2018 gjenvalgt som norsk representant i ESAR Council. Det har ikke vørt holdt møter i 2020 eller 2021 pga pandemien.
- CASCADE: Sammen med infeksjonsmedisinsk avdeling, er avdelingen representert i et europeisk forskningsnettverk (Cascade collaboration, en del av EuroCoord), som består av 28 kohorter av pasienter med kjent serokonversjonstidspunkt. Avdelingen sender inn virologiske data inkludert sekvensdata.

Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift

Virksomheten omkring HIV-diagnostikken i dag er svært omfattende og vi tilbyr et bredt og avansert analyserepertoar. Vi håndterer dette innenfor vår daglige rutinedrift og med de ressursene vi har til rådighet i dag der vi også legger vekt på å opprettholde en god faglig kvalitet. Dette er ikke lett å få til uten tilførsel av ekstra ressurser, og det er et stadig at økende omfang av virksomheten ved referanselaboratoriet kommer i konflikt med øvrig rutinedrift ved avdelingen. Økt tilførsel av ressurser hadde gitt muligheter for å ivareta virksomheten på en enda bedre måte, særlig med tanke på muligheter for forskning og utvikling, samt oppfølging av metode- og kvalitetsarbeid.
Flere større prosjekter ligger nå på vent i påvente av at nøkkelpersoner har mulighet til å videreføre dem. Eksempler på dette er de nasjonale og internasjonale overvåkningsprogrammer for HIV-resistens vi ønsker å delta i, samt tett oppfølging av relevante pasientkohorter i forbindelse med oppstart av PrEP. Det gjelder også ferdigstilling av metoder for undersøkelse av cellulære virusreservoar som del av ulike kliniske studier der vi har avtaler om å utføre analysen.
En stilling (fagbioingeniør eller molekylærbiolog) øremerket referanselaboratoriet ville gi muligheter for sikre gjennomføringen av slike viktige prosjekter samt høyne kvaliteten på videre drift av referansefunksjonen.

Planlagte prosjekter

- I forbindelse med CE-merking skal vi ut på anbud for å finne alternative kommersielle kit for alle våre in-house analyser.
- HIV-resistensundersøkelser: I dag bruker vi et kommersielt kit (ViroSeq) i kombinasjon med in house RT-PCR til genotypisk resistensbestemmelse av HIV-1 protease og revers transkriptase. Da ViroSeq vil gå ut av produksjon i 2022 og

pga krav om CE-merking, vil man se på nye metoder for påvisning av resistensmutasjoner i løpet av 2021-22. Arbeidet med å etablere NGS-basert analyse ble startet 2021 og forventes fullført i løpet av 2022.

Publikasjoner

- Ingen i 2022

Oslo 20.01.2023

Andreas Lind
Overlege, PhD

Anne Marte Bakken Kran
Overlege, PhD

Fredrik Müller
Avdelingsleder, professor