



2015

Årsrapport for 2014

Invasive infeksjoner

Dominique A. Caugant

Inger Lise Haugen

Kirsten Konsmo

Karine Nordstrand

Martin Steinbakk

Jann Storsæter

Didrik F. Vestrheim

Brita Askeland Winje

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Divisjon for smittevern
Juni 2015

Tittel

Årsrapport for 2014
Invasive infeksjoner

Forfattere

Dominique A. Caugant
Inger Lise Haugen
Kirsten Konsmo
Karine Nordstrand
Martin Steinbakk
Jann Storsæter
Didrik F. Vestrheim
Brita Askeland Winje

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som PDF
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Rapporten kan også bestilles fra
Folkehelseinstituttet
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
publikasjon@fhi.no
Telefon: 21 07 82 00
Telefaks: 21 07 81 05

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Sømmer

Layout omslag:

Unni Hagelund Harsten

Opplag: 50

Foto omslag:

Colourbox

ISSN 1894-9088

Forord

Denne rapporten beskriver forekomsten av de vanligste alvorlige infeksjoner rapportert til Folkehelseinstituttet i 2014 som er inkludert i sykdomsprogrammet: invasive infeksjoner.

Programmet omfatter: meningokokksykdom, streptokokkinfeksjoner, pneumokokkinfeksjoner, invasive *Haemophilus influenzae*-infeksjoner og eventuelt andre infeksjoner som det er naturlig å inkludere i arbeidet.

Rapporten bygger på informasjon fra følgende kilder:

- **Nasjonal overvåking av disse bakterier** ved Folkehelseinstituttets laboratorier.
- **Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)** som overvåker den infeksjonsepidemiologiske tilstand i befolkningen gjennom lovpålagte meldings- og varslingsrutiner (www.msis.no).
- **Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK)** er et landsomfattende elektronisk vaksinasjonsregister som holder oversikt over vaksinasjonsstatus hos den enkelte og over vaksinasjonsdekningen i landet.

Oslo, juni 2015

Dominique A. Caugant
Forskningsjef/Assisterende avdelingsdirektør

Innhold

Forord	2
Bakgrunn	5
Meldingssystem for smittsomme sykdommer	5
Nasjonalt vaksinasjonsregister	5
Internasjonalt samarbeid	6
Mer informasjon	6
Meningokokker	7
Innledning	7
Meldte tilfeller	7
Alder og kjønn	7
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper	8
Fylkesfordeling	9
Klinikk og følgetilstander	10
Typing	10
Resistensundersøkelser	11
Utbrudd/spesielle grupper	11
PCR diagnostikk	11
Varsling	12
Kommentar	12
Haemophilus influenzae	13
Innledning	13
Kommentarer	14
Klinisk bilde	14
Karakterisering av isolat	14
Detaljkarakterisering	15
Resistensundersøkelser	15
Pneumokokker – systemisk pneumokokksykdom	17
Innledning	17
Meldte tilfeller	17
Sykdomsmanifestasjon / klinisk bilde	18
Meldingsgrunnlag	18
Detaljkarakterisering av isolater	18
Serotyping	18
Resistensbestemmelse	19
Bruk av vaksine	19
Serotypefordeling og effekt av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet	20

Gruppe A-streptokokker	23
Klinisk bilde	24
Karakterisering av isolater	25
Detaljkarakterisering	25

Bakgrunn

Meldingssystem for smittsomme sykdommer

I Norge overvåkes smittsomme sykdommer gjennom Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) ved Folkehelseinstituttet (www.msis.no). MSIS er vår viktigste kilde til informasjon om forekomst av smittsomme sykdommer i befolkningen.

Alle leger og medisinsk mikrobiologiske laboratorier har en lovpålagt plikt til å melde tilfeller av nærmere bestemte smittsomme sykdommer til MSIS.

Hovedhensikten med MSIS er å følge smittesituasjonen, oppdage trender og avdekke utbrudd, slik at forebyggende tiltak raskt kan settes i gang. Opplysningene fra MSIS er også retningsgivende for prioriteringer innen helsevesenet.

Antall personer i befolkningen som blir syke med smittsomme sykdommer, er nesten uten unntak høyere enn det som meldes til MSIS.

Graden av underrapportering varierer betydelig mellom sykdommene. Faktorer som har betydning for underrapportering er særlig:

1. Pasientenes legesøkning og legenes prøvetaking, som begge påvirkes av blant annet sykdommens alvorlighet og pasientenes alder, kanskje også av antatt smittested (i utlandet vs. i Norge)
2. Sensitiviteten og spesifisiteten for de diagnostiske metodene som brukes ved landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier
3. Hvilke agens laboratoriene rutinemessig leter etter, kriteriene for å utføre en gitt diagnostikk dersom den ikke er rutine, og hvor mange av laboratoriene som utfører diagnostikken

For sykdommene som inngår i sykdomsprogrammet invasive sykdommer er graden av underrapportering beregnet til å være liten.

Mange land har tilsvarende meldingssystemer som Norge, men fordi faktorene som påvirker meldingene varierer betydelig, er det ikke mulig å sammenligne forekomst på tvers av landegrensene. Derimot er det mulig å følge utviklingen i hvert enkelt land forutsatt at faktorene som påvirker meldingene ikke forandres vesentlig.

MSIS er et dynamisk overvåkingssystem, og nye opplysninger legges til etter hvert som de er tilgjengelige. Hver årsrapport vil presentere den oppdaterte informasjonen som foreligger på det tidspunkt rapporten skrives.

Nasjonalt vaksinasjonsregister

Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK) er et landsomfattende vaksinasjonsregister, og et av de sentrale helseregistrene. Formålet med SYSVAK er å holde oversikt over vaksinasjonsstatus hos den enkelte, overvåke og opprettholde høy vaksinasjonsdekning i landet, samt legge grunnlag for forskning på effekt og eventuelle bivirkninger av vaksinene i programmet.

Innsamling av data i SYSVAK er hjemlet i Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt vaksinasjonsregister ("SYSVAK-registerforskriften").

SYSVAK ble etablert som et nasjonalt vaksinasjonsregister i 1995. Meldeplikten til SYSVAK har hele tiden omfattet all vaksinasjon som inngår i det anbefalte barnevaksinasjonsprogrammet uten hensyn til samtykke.

Ved siste endring av SYSVAK-registerforskriften ble meldeplikten utvidet til også å omfatte vaksinasjon mot pandemisk influensa uten hensyn til samtykke, all HPV-vaksinasjon såfremt ikke den vaksinerte reserverer seg mot registrering, og alle øvrige vaksinasjoner (sesonginfluensa, reisevaksiner m.m.) såfremt den vaksinerte samtykker. Ikrafttredelse av denne siste endringen skjedde 1.1.2011.

Internasjonalt samarbeid

Folkehelseinstituttet (FHI) bidrar også til internasjonal overvåking ved å delta i overvåkingsnettverk i EU ledet av det Europeiske smitteverninstituttet (ECDC) og internasjonale overvåkingsnettverk, i regi av Verdens helseorganisasjon (WHO) og International sirkumpolar overvåking (ICS).

Arbeidet gjøres i samarbeid med utenlandske laboratorier og smitteverninstitutter.

Mer informasjon

Daglig oppdatert statistikk og informasjon om invasive infeksjoner meldt til MSIS, er tilgjengelig på www.msis.no.

Mer generell informasjon om de ulike invasive infeksjonene finnes i Smittevernboka som er publisert som ebok på www.fhi.no.

Meningokokker

Innledning

Meningokokksykdom er en alvorlig sykdom som skyldes systemisk infeksjon med meningokokker (*Neisseria meningitidis*). Meningokokker kan deles inn i flere serogrupper på bakgrunn av sin kapsel. De mest aktuelle serogruppene er A, B, C, W, X, Y og Z.

Serogruppe A, B, C forårsaker mer enn 90 % av alle systemiske tilfeller på verdensbasis og alle kan forårsake epidemier.

Videre inndeling av stammer, som har betydning for å se sammenheng mellom kasus, har tradisjonelt skjedd ved å undersøke yttermembranproteiner for serotyping og serosubtyping med monoklonale antistoffer.

Den epidemiske klon i Norge fra 1975 var B:15:P1.7,16 (serogruppe B, serotype 15, subserotype 7 og 16 (to ulike epitoper)). Den dominante C-klon i Norge har hatt antigenene C:2a:P1.5,2. Nå benyttes det i stedet sekvensering av gener som koder for to yttermembranproteiner, PorA og FetA.

Meningokokker kan videre undersøkes på klonalitet ved sekvensering av et utvalg av gener som er representative for hele genomet.

Dette forteller om en stamme tilhører en hypervirulent klon, og er et meget effektivt system for utredning av relasjoner mellom stammer. Overflateantigene er mye mer variable fordi de utsettes for seleksjonstrykk fra immunapparatet.

Meldte tilfeller

I 2014 ble det meldt bare 18 tilfeller av systemisk meningokokksykdom til MSIS, mot 27 i 2012.

- Sju tilfeller (39 %) var forårsaket av serogruppe B
- Fem tilfeller (28 %) av serogruppe Y
- Tre tilfeller (17 %) av serogruppe W
- Ett tilfelle (6 %) var av serogruppe C
- To tilfeller var av ubekreftet serogruppe, men sannsynligvis var begge av serogruppe Y.

Meningokokksykdom har de senere år forekommet på et stabilt endemisk nivå etter den mangeårige epidemien vi hadde tidligere. Insidensraten (IR) for 2014 var 0,35 per 100 000 innbyggere.

Alder og kjønn

Antall meldte tilfeller til MSIS viser at forekomsten av invasiv meningokokksykdom siste 10 år har ligget mellom 18 og 44 (tabell 1) med 2014 som det laveste. Meldingene viser at det fortsatt er høy forekomst hos barn under 5 år og hos eldre tenåringer (tabell 2). I 2014 ble det meldt 2 tilfeller hos barn under ett år. Tretten (76 %) av de meldte tilfellene var kvinner.

Tabell 1. Meldte tilfeller til MSIS. Meningokokksykdom i Norge 2005 til 2014 fordelt på aldersgrupper

Alder	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Totalt
0-4	7	5	12	9	10	7	9	4	7	5	75
5-14	6	3	2	2	2	2	2	0	0	2	21
15-19	4	10	6	10	13	17	7	9	5	2	83
20-39	7	3	5	3	4	5	5	6	7	1	46
40-59	6	5	3	4	6	4	5	1	4	1	39
>=60	9	9	2	8	9	4	10	4	4	7	66
Totalt	39	35	30	36	44	39	38	24	27	18	330

Tabell 2. Meldte tilfeller til MSIS. Meningokokksykdom i Norge 2014 fordelt på aldersgrupper. Insidens per 100 000 innbyggere per år (IR)

Alder	Antall	IR
< 6 md.	1	3,37 *
6-11 md.	1	3,37 *
1-4 år	3	1,20
5-14 år	2	0,32
15-19 år	2	0,61
20-39 år	1	0,07
40-59 år	1	0,07
≥ 60 år	7	0,62
Totalt	18	0,35
0-4 år	5	1,62

*Brukt befolkning for 0 år = 59383 / 2 = 29691,5

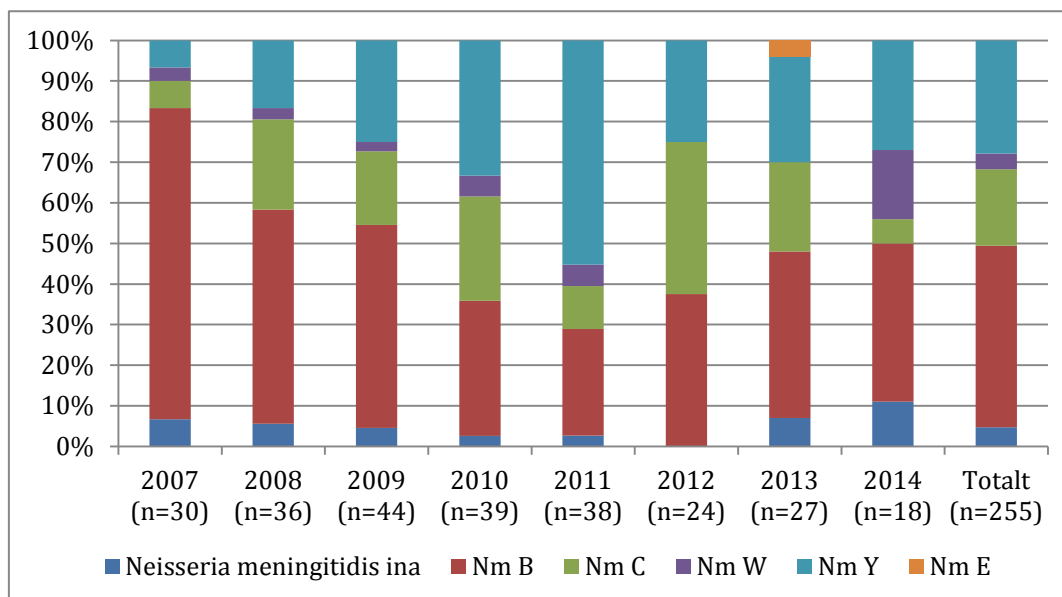
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper

Serogruppe B er mest prevalent som årsak til meningokokktilfellene i Norge, men serogruppe C, Y og W forårsaket til sammen en større andel av tilfellene (tabell 3 og figur 1).

Tabell 3. Meningokokksykdom i Norge meldt til MSIS 2014. Serogrupper fordelt på aldersgrupper

Alder	B	C	Y	W	Ukjent	Totalt
0-4	4	0	0	0	1	5
5-14	0	0	0	1	0	1
15-19	1	1	1	0	0	3
20-39	0	0	0	1	0	1
40-59	1	0	0	0	0	1
≥ 60	1	0	4	1	1	7
Totalt	7	1	5	3	2	18

Figur 1. Meningokokksykdom i Norge meldt til MSIS 2007–2014 fordelt på serogrupper



* En serogruppe E stamme inkludert blant Nm ikke nærmere angitt i 2013

Fylkesfordeling

Forekomsten i fylkene varierer fra år til år (tabell 4). Elleve fylker hadde ingen tilfeller i 2014. Tilfellene ble fordelt over hele året.

Tabell 4. Meningokokksykdom meldt MSIS 2010, 2011, 2012, 2013 og 2014 fordelt på fylker. IR står for antall tilfeller per 100 000 for 2014

Fylke	2010	2011	2012	2013	2014	IR (2014)
Østfold	2	2	1	1	1	0,35
Akershus	4	6	1	2	0	–
Oslo	6	6	5	5	6	0,93
Hedmark	0	2	0	0	0	–
Oppland	1	0	1	2	0	–
Buskerud	2	5	2	0	1	0,36
Vestfold	0	0	1	4	0	–
Telemark	3	1	2	0	0	–
Aust-Agder	0	0	0	1	0	–
Vest-Agder	0	2	0	1	0	–
Rogaland	3	4	4	1	5	1,07
Hordaland	5	3	2	2	1	0,20
Sogn og Fjordane	3	1	0	1	0	–
Møre og Romsdal	2	1	2	1	0	–
Sør-Trøndelag	4	1	0	4	2	0,65
Nord-Trøndelag	2	1	1	2	0	–
Nordland	1	1	1	0	1	0,41
Troms	0	0	1	0	1	0,61
Finnmark	1	2	0	0	0	–
Totalt	39	38	24	27	18	0,35

Klinikk og følgetilstander

Hos alle 18 tilfeller forelå opplysninger om klinisk tilstand.

- Hos seks pasienter (33 %) ble det meldt et klinisk bilde av meningitt
- Hos seks pasienter (33 %) ble det meldt et klinisk bilde av sepsis
- Hos tre pasienter (17 %) ble det meldt både sepsis og meningitt.
- Ett tilfelle (5,6 %) hadde pneumoni
- To tilfeller (11 %) hadde artritt.

Det ble ikke meldt dødsfall til MSIS i 2014. Tretten av pasientene er meldt friske.

Typing

Fra i alt 14 av de 18 pasientene ble stammeisolat sendt til Meningokokkreferanse-laboratoriet ved Folkehelseinstituttet for bekreftelse av serogruppe og videre karakterisering. Stammene var isolert fra blod (8 tilfeller), spinalvæske (3 tilfeller), både fra blod og spinalvæske (2 tilfeller) og leddvæske (1 tilfelle). I tillegg ble 10 isolat fra hals/nese, 4 isolat fra ekspektorat også mottatt fra norske laboratorier og verifisert som meningokokker.

Alle stammene ble umiddelbart undersøkt for serogruppe ved agglutinasjon med Remel antisera.

- Fem av de 14 systemiske stammene var serogruppe B
- Fem av stammene var serogruppe Y
- To av stammene var serogruppe W
- Én av stammene var serogruppe C
- Én av stammene (fra leddvæske) var ikke grupperbar.

Stammene ble karakterisert ved DNA-sekvensering av gener som koder for PorA og FetA proteiner, i henhold til anbefalinger fra European Monitoring Group on Meningococci (EMGM).

PorA er yttermembran-proteinet som tidligere ga serosubtypen av stammene, mens FetA er et jernregulert yttermembranprotein som ikke var inkludert i typing av stammene tidligere. Både PorA og Fet A viser mye variasjon og egner seg godt til rask typing av meningokokker for å se etter epidemiologisk sammenheng mellom tilfeller.

I tillegg ble stammene genotypet ved hjelp av metoden multilokus sekvenstyping (MLST). De 14 mottatte stammene kunne inndeles i 11 genotyper (sekvenstyper = ST) ved MLST.

Bare én genotype (ST-23) var representert med flere (fire) isolater.

Mens det i 2011 var en topp for serogruppe Y tilfeller (n = 21), var det bare fem serogruppe Y systemiske stammer i 2014 (figur 2).

- Tre tilhørte samme sekvenstype av ST-23 klonkomplekset
- En var ST-1655 fra samme klonkomplekset
- En var ST-10033 (en klon ikke tildelt et kompleks).

ST-23 komplekset er den stammegruppen som har vært ansvarlig for høy serogruppe Y forekomst i USA siden midten av 1990-tallet. Alle fire ST-23 stammer hadde også samme

porA- og *fetA*-gener. Bare ett serogruppe Y tilfelle oppsto hos en tenåring; alle andre tilfeller oppsto hos folk som var over 60 år gamle.

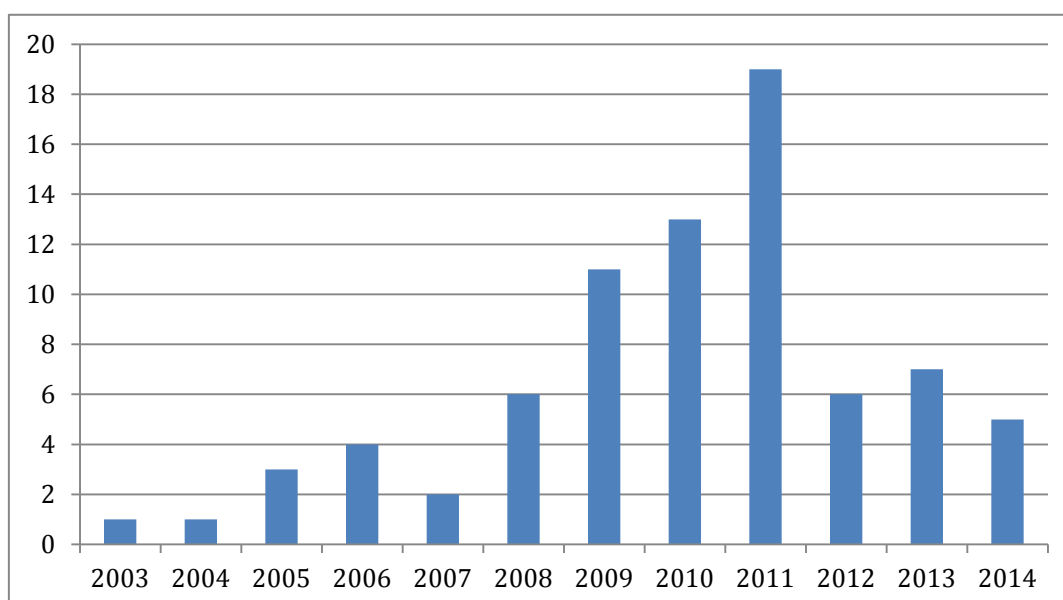
Klonkomplekset som har vært årsaken til serogruppe B epidemien siden 1970-tallet (ST-32 komplekset) var årsaken til to tilfeller, og bare tre tilfeller var forårsaket av ST-41/44 komplekset som dominerte i Norge i tidlig 2000-årene.

Resistensundersøkelser

Alle stammene er resistentstestet med E-test mot penicillin G, kloramfenikol, ciprofloksacin, rifampicin, azithromycin, sulfonamid og ceftriaxon. Det brukes brytningspunkter anbefalt fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Elleve invasive isolat hadde nedsatt følsomhet mot penicillin G og en var resistent (MIC = 0,5).

Figur 2. Antall serogruppe Y pasientstammer mottatt ved Folkehelseinstituttet 2003–2014



Utbrudd/spesielle grupper

Det er ikke meldt assosierte tilfeller i 2014.

PCR diagnostikk

Dersom man ikke får oppvekst ved dyrking, bør det sendes spinalvæske eller serum til Folkehelseinstituttet for PCR-diagnostikk. Dette gir god mulighet for bekreftelse av diagnosen, og gir informasjon om stammen som var årsak til sykdommen.

Vi ber også om at laboratorier som selv gjennomfører PCR-diagnostikk sender rester (helt ned til 100 µl) av spinalvæske eller serum fra dyrkningsnegative prøver til Folkehelseinstituttet. Vi kan identifisere serogruppe, serosubtype og andre egenskaper av meningokokker som vil være nyttig for epidemiologiske analyser.

I 2014 har vi mottatt dyrkningsnegative spinalvæske, serum og leddvæske fra 12 pasienter for PCR undersøkelse. Meningokokksykdom ble bekreftet hos 4 pasienter der

det ikke forelå stammeisolat etter dyrking. To av tilfellene var forårsaket av serogruppe B, én av serogruppe W og serogruppen ble ubestemt for den siste.

Varsling

Systemisk meningokokksykdom er en varslingspliktig sykdom. Varslingsplikten kommer i tillegg til meldeplikten.

Helsepersonell plikter umiddelbart å varsle kommuneoverlegen når det påvises meningokokksykdom. Kommuneoverlegen skal da umiddelbart varsle Folkehelseinstituttets smittevernkvart på telefon 21 07 63 48 og deretter varsle Fylkesmannen.

Hovedhensikten med varsling er at kommuneoverlegen raskt kan få iverksatt eventuelt smitteverntiltak i kommunen. Ved kommuneoverlegens varsling til Folkehelseinstituttet vil situasjonen bli drøftet og råd eventuelt formidlet.

For best å ivareta disse hensyn er det viktig at varsling først skjer til kommuneoverlegen, og at kommuneoverlegen deretter varsler Folkehelseinstituttet.

Kommentar

Forekomsten av systemisk meningokokksykdom er for tiden lav i Norge. Den tidligere beskrevne økningen av serogruppe Y stammer, som er genetisk beslektet med dem som har forårsaket en økt innsidens i USA de siste 15 år, ser ut å ha avtatt. I 2014 ser serogruppe Y igjen ut til å forekomme oftere hos eldre enn hos yngre personer.

Nye meningokokkvaksiner har blitt godkjent på det norske markedet. De omfatter konjugatvaksiner som beskytter mot meningokokkinfeksjoner forårsaket av serogruppene A, C, W og Y, samt en multikomponent proteinvaksine mot serogruppe B. En arbeidsgruppe nedsatt av Folkehelseinstituttet reviderte anbefalingene for bruk av meningokokkvaksiner. Resultatet ble publisert i 2014.¹

¹ Folkehelseinstituttet (2014), Meningokokksykdom i Norge og anbefalinger for bruk av meningokokkvaksiner. <http://www.fhi.no/artikler/?id=113102>.

Haemophilus influenzae

Innledning

Haemophilus influenzae (Hi) er en gramnegativ stavbakterie som ofte finnes i normalfloraen i øvre luftveier og har da oftest ikke kapsel. Bakterien opptrer altså i akapsulær form og kapselkledd form. Kapsulære varianter har flere serotyper (a til f). Viktigste serotype er type b (Hib).

Hi er årsak til ulike øvre luftveisinfeksjoner som otitt, sinusitt og bronkitt. Ved slike ikke-systemiske infeksjoner er bakterien oftest uten kapsel. Systemisk (invasiv) Hi-sykdom er forårsaket av både kapsulære og akapsulære varianter og kan forårsake meningitter, pneumonier, septikemier, osteomyelitter og akutte epiglottitter. Spesielt Hib var før effektiv vaksine ble introdusert en svært viktig årsak til systemisk sykdom hos små barn.

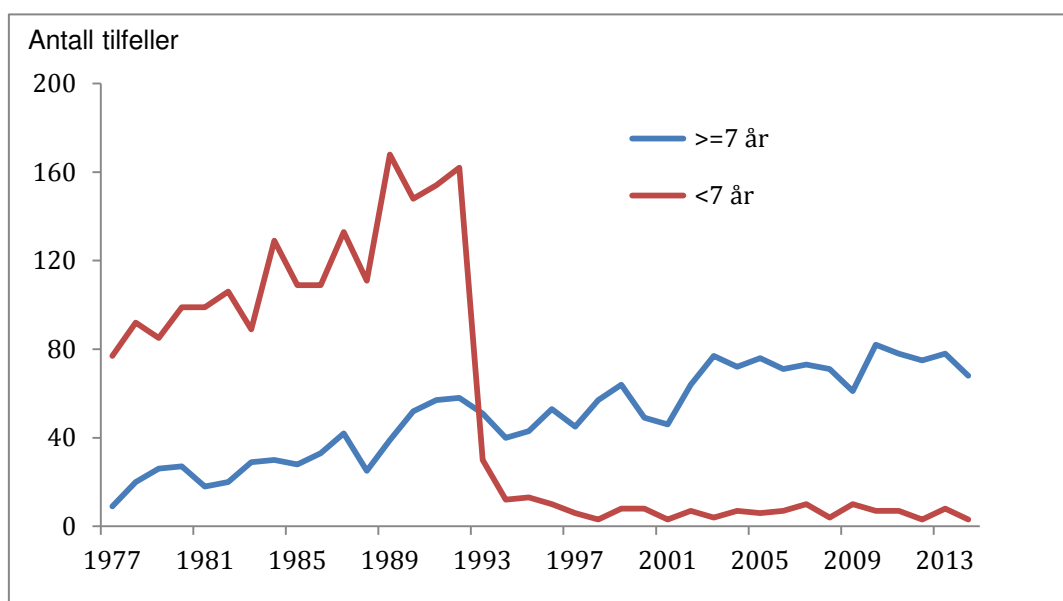
I utviklingsland er Hib-meningitt fremdeles et betydelig problem, spesielt hos barn under seks måneders alder. Mennesket er det eneste naturlige reservoar for bakterien.

Hi-meningitt har vært nominativt meldingspliktig til MSIS siden 1975, fra 1993 har alle former av systemisk sykdom vært meldingspliktig. Nasjonal referansefunksjon er lagt til Folkehelseinstituttet.

Meldte tilfeller

Hib-vaksine ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge i 1992, og dette har ført til en sterk reduksjon av Hib-infeksjoner (figur 1). Hib-infeksjoner rammer særlig barn under fem år, og målet med vaksinasjon er å beskytte disse. I dag er systemisk sykdom med akapsulære varianter og serotype non-b vanligst i Norge.

Figur 1. Tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *H. influenzae* meldt MSIS 1977–2014 etter diagnoseår og aldersgrupper



I 2014 ble det til MSIS meldt 71 tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *H. influenzae*. Dette gir en insidensrate på 1,4 tilfeller per 100 000 innbyggere. Ett av tilfellene var forårsaket av Hib, hos en voksen kvinne (tabell 2).

Tabell 1. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* i Norge meldt MSIS 2008–2014 etter diagnoseår og serotype

Serotype	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Type b	1	6	2	2	6	3	1
Type non-b eller ikke typbar eller ikke nærmere angitt	74	66	86	83	72	83	70
Totalt	75	72	88	85	78	86	71

Tabell 2. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* type b i Norge meldt MSIS 2008–2014 etter diagnoseår og aldersgruppe

Aldersgruppe	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Under 1	0	0	0	1	0	0	0
1–9	1	1	0	0	0	0	0
10–19	0	0	0	0	0	0	0
20–49	0	1	0	0	1	1	0
50 og over	0	4	2	1	5	2	1
Totalt	1	6	2	2	6	3	1

Kommentarer

Klinisk bilde

De viktigste sykdomsmanifestasjoner av Hi-infeksjon meldt i 2014 var sepsis/meningitt (25 tilfeller) og pneumoni (20 tilfeller). I 24 % av de meldte tilfellene forelå det ikke informasjon om klinisk bilde.

Karakterisering av isolat

Det nasjonale referanselaboratoriet for Hi er organisert under Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Det ble mottatt 82 isolater til bakteriologisk karakterisering og serotyping i 2014. Nær alle ble identifisert som Hi, men to isolater fra blodkultur viste seg å være *Haemophilus parainfluenzae* og ett isolat *Aggregatibacter segnis* (tidligere *Haemophilus segnis*).

Av de 76 pasient-isolatene av Hi som vi mottok var 71 sikkert systemiske isolater (67 fra blodkultur og fire fra spinalvæske) og fem isolater var fra ulike luftveissekret.

Rapporten videre fokuserer på de 71 systemiske isolater av Hi. Diagnose er angitt for bare 18 av 67 blodkulturisolater (27 %):

- Åtte hadde feber
- Fem hadde sepsis
- Tre hadde pneumoni
- Én hadde epiglottitt
- Én hadde ørebetennelse

Med hensyn på alders- og kjønnsfordeling var det 36 isolater fra kvinner og 35 isolater fra menn. Det var ingen isolater fra barn yngre enn 1 år, men to isolater i aldersgruppen 0–9 år. Begge av de sistnevnte gjaldt samme 2 år gamle gutt.

De fleste isolater finnes i aldersgruppen over 50 år, og høyest forekomst ses i aldersgruppen over 60 år.

Detaljkarakterisering

Isolatene er karakterisert ved biotyping, serotyping og ved molekylære metoder (kapseltyping og MLST). Det påvises mange ulike sekvenstyper som uttrykk for generell diversitet i bakteriepopulasjonen.

Fordeling av serotyper er vist i tabell 2.

- Minst 71 % av isolatene er ikke-typbare (NT)
- Serotype f utgjorde 16,9 %
- Serotype e utgjorde 8,5 %

Det var bare ett isolat av serotype b (blodkulturisolat fra en mann i 50-årene) og ett isolat var serotype a (blodkulturisolat fra en mann i 90-årene).

Tabell 3. Serotypfordeling for isolater fra blod og spinalvæske i perioden 2008–2014

	Serotype						
	a	b	c	d	e	f	NT
2014	1	1	0	0	6	12	51
2013	0	3	0	0	2	16	66
2012	0	6	0	0	1	10	56
2011	1	2	0	0	1	17	58
2010	3	2	0	0	2	13	61
2009	0	6	0	0	3	14	66
2008	1	1	0	0	1	16	50

Resistensundersøkelser

Stammene testes for penicillinasedannelse med kløverbladmetode. Alle stammer er resistensbestemt for et utvalg antimikrobielle midler.

Resistensbestemmelse er utført med E-test® på MH-F medium, resultatene rapporteres også til NORM.²

- Ni stammer (14,5 %) var betalaktamase-positive
- Åtte stammer (11,3 %) var fenotypisk BLNAR.³
- Fem av stammene som er fenotypisk BLNAR er følsomme for ampicillin (MIC 0,5 eller 1 mg/L).
- Én stamme er fenotypisk BLPACR.⁴

Alle systemiske isolat var følsomme for tredje generasjons cefalosporiner. Ceftriaxon har bedre in vitro aktivitet enn både cefotaxim og meropenem.

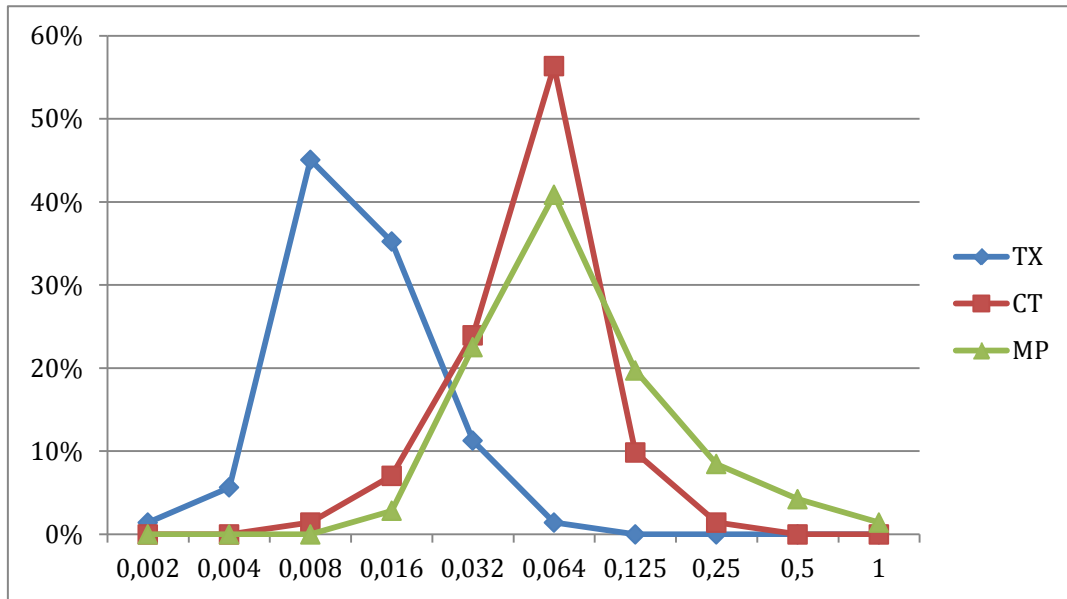
Fordeling av MIC-verdier for et utvalg antibiotika er vist i figurene 2 og 3.

² Rapport fra NORM/NORM-VET (2013), <http://www.unn.no/rapporter/category10270.html>.

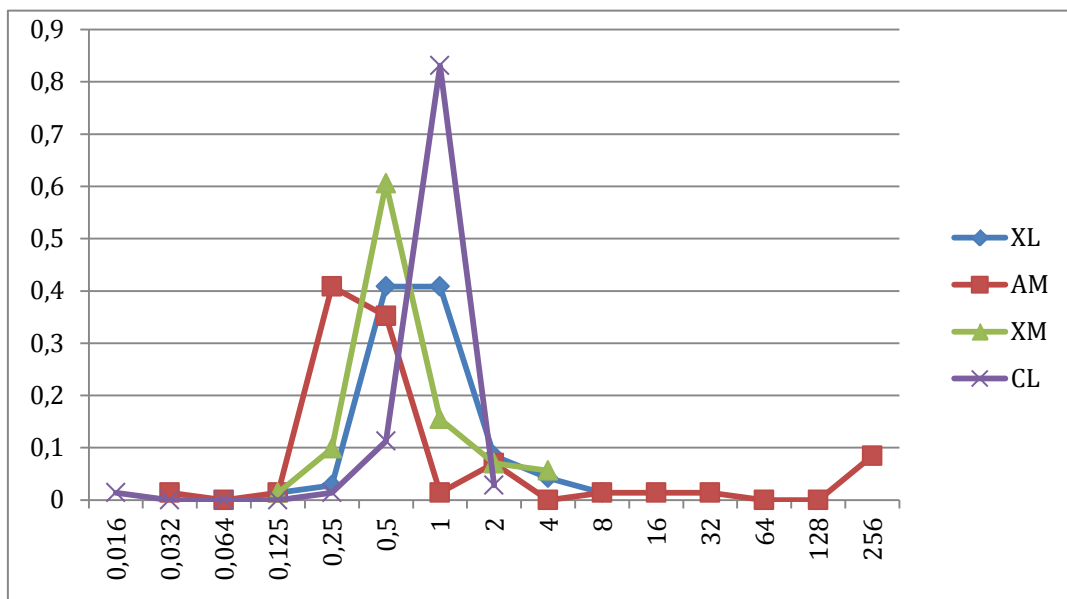
³ Resistent mot penicillin G 1 unit, cefaclor sone < 22 mm og amoxicillin-klavulanat MIC > 2.

⁴ Betalaktamase-positiv og amoxicillin-klavulanat resistent med MIC lik 8 mg/L.

Figur 2. Fordeling av MIC-verdier for ceftriaxon (TX), cefotaxim (CT) og meropenem (MP)



Figur 3. Fordeling av MIC-verdier for amoxicillin-klavulanat (XL), ampicillin (AM), cefuroxim (XM) og kloramfenikol (CL)



Pneumokokker – systemisk pneumokokksykdom

Innledning

Pneumokokksykdom er forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker). Bakterien kan forårsake symptomløst bærerskap, lokaliserte infeksjoner eller invasive infeksjoner. Mest alvorlig er systemisk sykdom.

Pneumokokker er en av de hyppigste årsaker til bakteriemi/septikemi og purulent meningitt. Bakterien er en hovedårsak til bakteriell øvre luftveisinfeksjon (otitt, sinusitt) hos barn. Den er også en hovedårsak til nedre luftveisinfeksjoner (pneumoni) hos eldre.

Systemisk pneumokokksykdom (bakteriemi, septikemi og meningitt) rammer særlig små barn og eldre, men personer i alle aldersgrupper kan rammes. Personer med annen underliggende grunnsykdom er spesielt utsatt. Personer som har fjernet milten eller har dårlig miltfunksjon har økt risiko for alvorlige pneumokokkinfeksjoner, ofte med rask utvikling av septikemi og alvorligere prognose.

Hypogammaglobulinemi, også sekundær, disponerer også for alvorlig systemisk pneumokokksykdom.

Flere virulensfaktorer er kjent; av disse er polysakkaridkapselen viktigst. De aller fleste pneumokokkisolater fra sykdomstilfeller er kapsulære. Kapselens antigenstruktur varierer, og gir grunnlaget for minst 94 ulike immunologiske serotyper. Noen av serotypene er hyppigere årsak til sykdom enn andre, og det er en viss forskjell på hvilke serotyper som dominerer i ulike aldersgrupper og ulike geografiske områder. Antistoff mot kapsel er beskyttende mot systemisk sykdom.

En 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV23) har vært tilgjengelig i Norge fra 1983 og har vært anbefalt til definerte risikogrupper og eldre ≥ 65 år fra 1996. En 7-valent konjugert pneumokokkvaksine (PCV7) ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. I april 2011 ble denne vaksinen erstattet med en 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (PCV13). PCV7/PCV13 gir svært god beskyttelse mot systemisk pneumokokksykdom, og vaksinesvikt har vært svært sjelden i Norge.

Systemisk pneumokokksykdom har vært meldingspliktig til MSIS siden 1977. Tilfeller der pneumokokker isoleres eller påvises fra normalt sterilt område skal meldes. Fra 1977 til 1993 var kun sepsis og meningitt meldingspliktig.

Ved referanselaboratoriet for pneumokokker ved Folkehelseinstituttet utføres serotyping og resistensbestemmelse av alle innsendte isolater. Molekylærepidemiologisk karakterisering utføres ved behov.

Meldte tilfeller

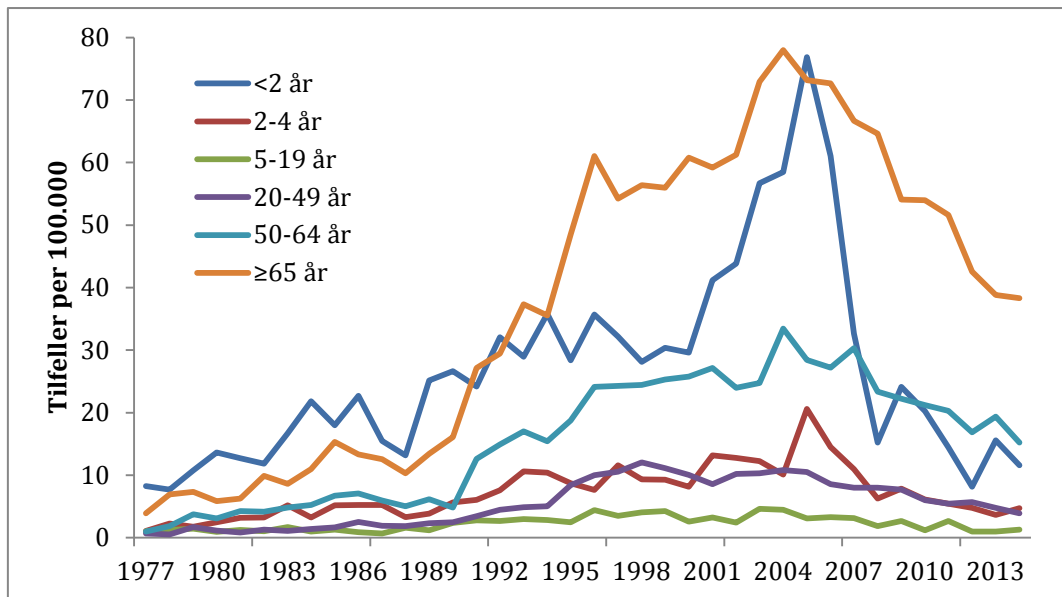
Antallet meldte tilfeller av systemisk pneumokokksykdom økte kraftig på slutten av 1980-tallet, spesielt blant små barn og eldre (figur 1). Det høyeste antallet i MSIS ble meldt i 2004 med 1125 tilfeller.

Etter introduksjon av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 har man observert en redusert forekomst av systemisk pneumokokksykdom blant barn. I tillegg har forekomsten blant eldre falt som resultat av en flokkeffekt etter vaksinasjon av barn.

I 2014 ble det meldt 569 tilfeller med systemisk pneumokokksykdom til MSIS, som er en svak nedgang fra 620 tilfeller i 2013. Det ble meldt om lag like mange menn som kvinner, henholdsvis 287 og 281 tilfeller. Den største andelen av sykdom var blant eldre, hvorav 55 % var eldre enn 64 år. Barn under 5 år utgjorde kun 4 % av tilfellene, og totalt 3 % var barn under 2 år.

I 2014 var den totale insidensraten (IR) 11 tilfeller per 100 000 innbyggere.

Figur 1. Insidens rate (antall tilfeller per 100. 000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom meldt MSIS 1977–2014 for aldersgruppene <2 år, 2–4 år, 5–19 år, 20–49 år, 50–64 år og ≥ 65 år. En 7-valent konjugert pneumokokkvaksine ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006, erstattet av en 13-valent vaksine i 2011



Sykdomsmanifestasjon / klinisk bilde

Sykdomsmanifestasjon ble oppgitt for 435 (76 %) av meldte tilfeller i 2014. Av de med oppgitt sykdomsmanifestasjon var sepsis (n = 199, 46 %), pneumoni (n = 158, 36 %) og meningitt (n = 43, 10 %) hyppigst. Ettersom opplysninger mangler for en stor andel av tilfellene, bør disse tallene tolkes med varsomhet.

Meldingsgrunnlag

Grunnlag for melding av systemisk pneumokokksykdom var *S. pneumoniae* isolert/påvist fra kun blod (n = 527, 93 %), fra kun spinalvæske (n = 17, 3 %), fra både blod og spinalvæske (n = 18, 3 %) og fra annet eller ukjent materiale (n = 7, 1 %).

Detaljkarakterisering av isolater

Serotyping

Serotyping med Quellungs reaksjon utføres på alle pneumokokkisolater mottatt ved referanselaboratoriet.

I 2014 var 555 (98 %) isolater tilgjengelig for serotyping. Isolatene tilhørte 44 ulike serotyper, i tillegg til ikke-typbare isolater. De hyppigst forekommende serotyper i 2014

var 22F (16,9 %), 7F (10,2 %), 3 (8,1 %), 19A (5,1 %), 23A (4,9 %), 23B (4,4 %) og 8 (4,0 %). I 2014 tilhørte 179 (32 %) av isolatene serotyper som inngår i PCV13, og 387 (68 %) isolater tilhørte serotyper som inngår i PPV23.

Resistensbestemmelse

Alle innsendte pneumokokkisolater resistensbestemmes. Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige NORM-rapporten.

I 2014 ble nedsatt følsomhet mot penicillin (MIC > 0,064 µg/ml) påvist hos 29 (5,2 %) av isolatene. Ett isolat (serotype 23F) var resistent etter brytningspunktet for ikke-meningitt (MIC >2 µg/ml).

Av isolatene med nedsatt penicillinfølsomhet tilhørte 6 (20 %) serotyper som inngår i PCV13, og blant disse var serotype 19A den hyppigst forekommende (2 isolater). Blant ikke-vaksineserotyper med nedsatt følsomhet for penicillin var serotype 15A og 23B de hyppigste, med henholdsvis 10 og 4 isolater.

Nedsatt følsomhet for erytromycin ble påvist hos 24 isolater (4,3 %). Dette er tilnærmet uendret fra 22 erytromycinresistente isolater i 2013. Atten isolater (3,2 %) hadde høygradig erytromycinresistens i kombinasjon med høygradig klindamycinresistens (MLS-fenotype), hvorav 9 isolater (50 %) tilhørte serotype 15A.

Blant de 29 isolatene med nedsatt følsomhet for penicillin var 13 (45 %) også høygradig resistent for erytromycin og klindamycin.

Andelen isolater med nedsatt følsomhet for penicillin økte fra 4 % i 2011 til 6,3 % i 2012, ble redusert til 3,2 % i 2013, og økte på ny til 5,2 % i 2014. Antallet isolater som tilhørte PCV13 serotyper var uendret fra 2013 til 2014, og økningen skyldes flere isolater tilhørende ikke-PCV13 serotyper. Serotype 15A med nedsatt følsomhet for penicillin økte fra 4 til 10 isolater fra 2013 til 2014.

Bruk av vaksine

Konjugert pneumokokkvaksine ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Vaksinen gis ved 3-, 5- og 12-måneders alder. PCV7 gir beskyttelse mot 7 pneumokokkserotyper (serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, og 23F). PCV7 ble erstattet med PCV13 i april 2011. PCV13 gir beskyttelse mot ytterligere 6 serotyper (serotype 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A).

Pneumokokkonjugatvaksinen er generelt godt akseptert, vaksinasjonsdekningen har i de senere årene vært:

- Ca. 99 % for første dose
- 92 % for tre doser gitt ved anbefalt intervall
- 94 % uavhengig av intervall

En 23-valent polysakkaridvaksine (PPV23, Pneumovax®) har vært tilgjengelig i Norge fra 1983. Bruk av PPV23 registreres ved omsetningstall (legemiddelgrossist).

I perioden 2010 til 2014 har omsetningen variert mellom 23 000 og 29 000 doser per år, uten noen tendens til økt eller redusert bruk.

I 2014 var 199 (65 % av de med kjent serotype) av tilfellene i aldersgruppen ≥ 65 år forårsaket av serotyper som er inkludert i PPV23.

Høsten 2011 ble PCV13 godkjent for bruk til voksne over 50 år, og sommeren 2013 ble den godkjent for bruk i alle aldersgrupper.⁵ I 2014 var 84 (28 % av de med kjent serotype) av tilfellene i aldersgruppen ≥ 65 år forårsaket av serotyper som er inkludert i PCV13.

Serotypefordeling og effekt av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

Etter introduksjon av PCV7 i 2006 ble det observert en nedgang i antall meldte tilfeller blant barn (figur 2a og 2b). Blant barn under 5 år ble det i 2014 registrert 23 tilfeller av IPD.

Insidensraten (IR) for systemisk pneumokokksykdom var 35,9 i 2004/2005 og 7,4 i 2014 med en insidensrateratio (IRR) på 0,21.

I 2014 ble det registrert fem tilfeller forårsaket av en PCV13 serotype. To tilfeller var forårsaket av serotype 3, og tre tilfeller var forårsaket av henholdsvis serotype 7F, 19A og 23F. Fire av disse barna var ikke vaksinert med PCV13 og for disse representerer dette ikke vaksinesvikt. Ett barn innsunket med meningitt forårsaket av serotype 23F tre uker etter siste vaksinedose PKV13 var gitt etter vanlig vaksinasjonsprogram. Hos dette barnet antas kjent grunnlidelse og gjennomgått kirurgisk inngrep før innsynkning å ha disponert for pneumokokkinfeksjon. For to barn er serotypen ukjent og for disse kan vaksinesvikt ikke vurderes.

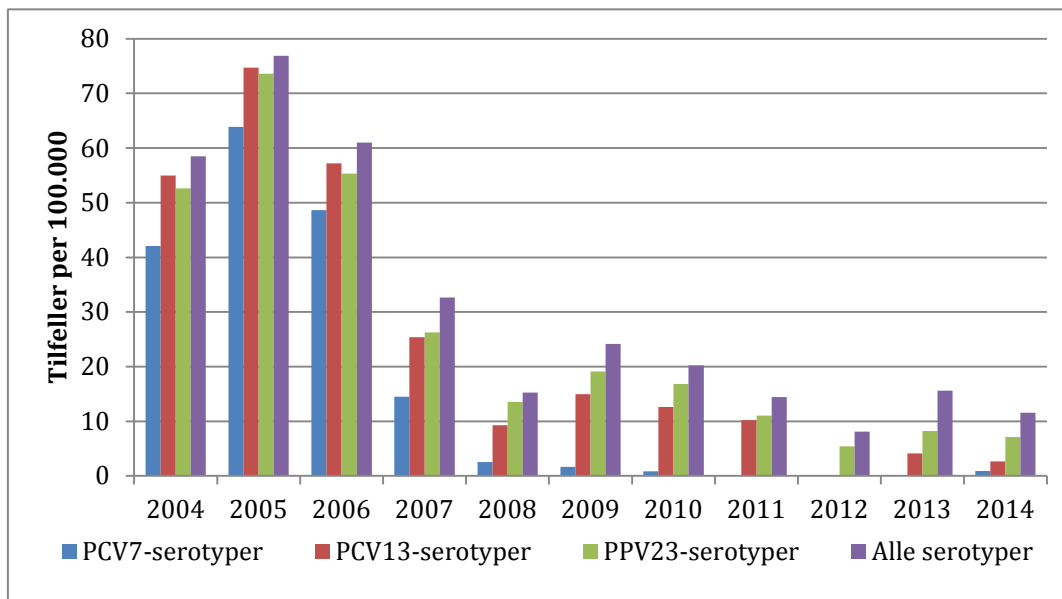
En nedgang av meldte tilfeller har også vært observert i uvaksinerte aldersgrupper. Blant eldre ≥ 65 år er insidensraten betydelig redusert, fra 75,6 i 2004/2005 til 38,3 i 2014 (IRR = 0,51) (figur 2c). Dette er resultat av en indirekte vaksinasjonseffekt (flokkeffekt) etter introduksjon av konjugatvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet.

Vaksinasjon med konjugatvaksine gir en viss slimhinneimmunitet, og dette fører til redusert sirkulasjon av vaksineserotyper. Samtidig åpnes en nisje for andre serotyper. Dette omtales som serotype-erstatning, og har ført til en økt insidens av systemisk pneumokokksykdom forårsaket av ikke-vaksinetyper. Slik serotype-erstatning sees særlig hos eldre, og har til en viss grad utjevnet reduksjonen som følge av flokkeffekten.

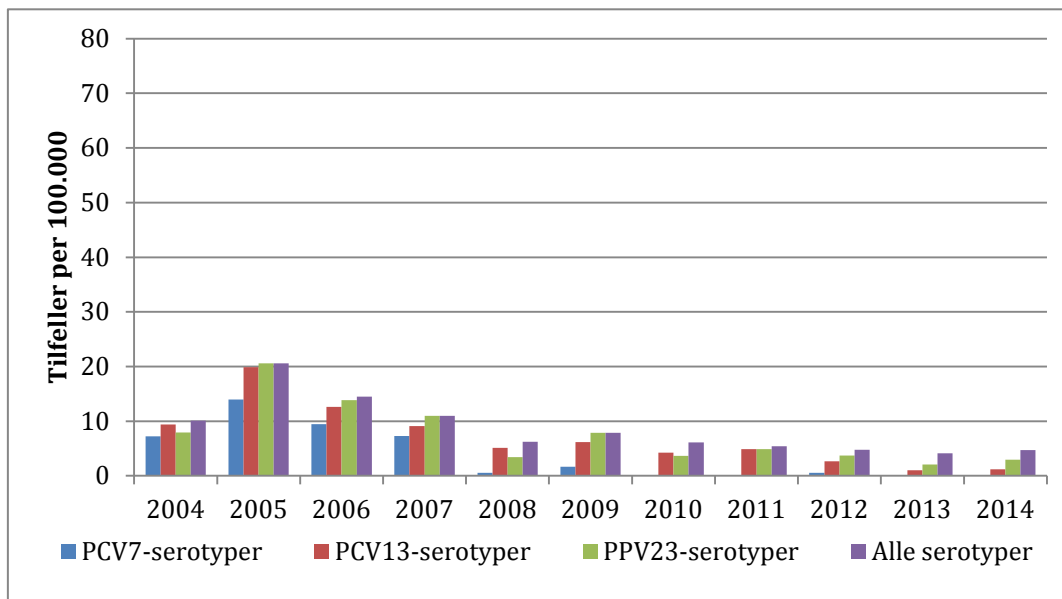
Etter overgangen til PCV13 i 2011 ble det sett ytterligere reduksjon av systemisk pneumokokksykdom, både hos vaksinerte barn og i andre aldersgrupper. Det har samtidig vært observert en liten økning av tilfeller forårsaket av serotyper som ikke inngår i PCV13, både hos barn under 5 år (fra 4,7 i 2009 til 5,1 i 2014) og hos eldre ≥ 65 år (fra 24,3 i 2009 til 27,2 i 2014).

⁵ Se: Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet.

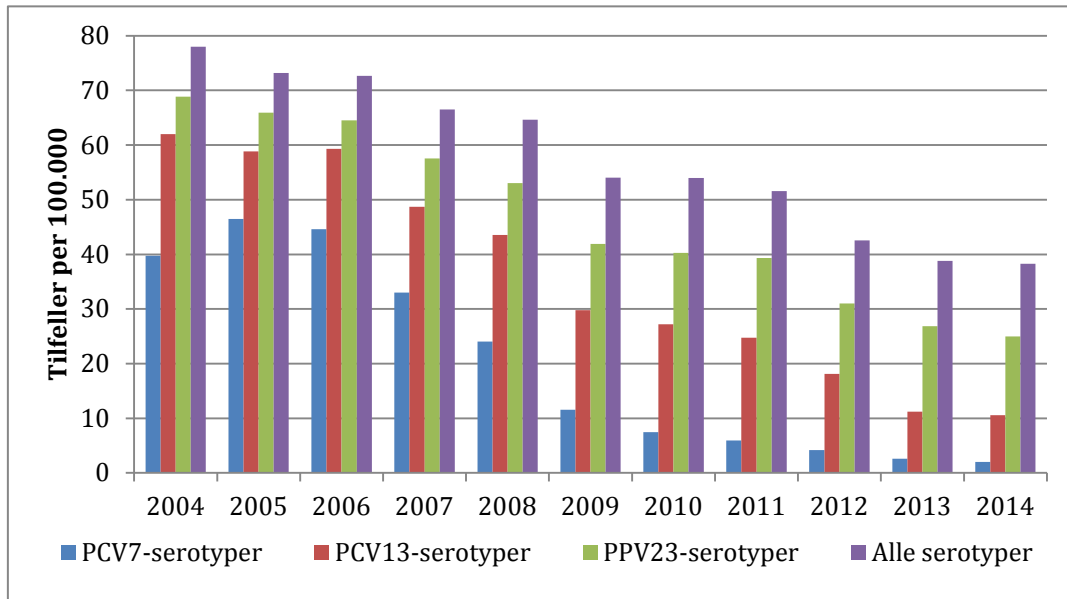
Figur 2a. Insidensrate (antall tilfeller per 100. 000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom gruppert etter serotyper for barn yngre enn 2 år. PCV7 = serotyper som inngår i PCV7, PCV13 = serotyper som inngår i PCV13, PPV23 = serotyper som inngår i PPV23.



Figur 2b. Insidensrate (antall tilfeller per 100. 000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom gruppert etter serotyper for barn 2–4 år. PCV7 = serotyper som inngår i PCV7, PCV13 = serotyper som inngår i PCV13, PPV23 = serotyper som inngår i PPV23



Figur 2c. Insidensrate (antall tilfeller per 100. 000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom gruppert etter serotyper for personer som er 65 år eller eldre. PCV7 = serotyper som inngår i PCV7, PCV13 = serotyper som inngår i PCV13, PPV23 = serotyper som inngår i PPV23



Gruppe A-streptokokker

Innledning

Streptokokk A-infeksjon er en bakterieinfeksjon forårsaket av *Streptococcus pyogenes*. Bakterien kalles på norsk også (betahemolytiske) gruppe A-streptokokker (GAS) fordi bakteriearten har gruppe A-polysakkarid i sin cellevegg.

GAS kan deles inn i over 100 ulike *emm*-typer basert på sekvensering av genet som koder for M-proteinet.

Det vanligste sykdomsbildet er ikke-invasive infeksjoner som ukomplisert faryngitt, tonsillitt, brennkopper og skarlagensfeber. GAS kan også forårsake lokaliserte invasive tilstander som erysipelas, akutt lymfangitt, abscesser og cellulitter. En alvorlig invasiv tilstand er nekrotiserende fasciitt som er en dypere infeksjon med nekrose i underhuden ned mot muskelfascien. Infeksjonen kan ha en systemisk toksisk komponent som ved septikemi.

Barsel-feber er en oppadstigende uterininfeksjon etter fødsel, og kan ha mange årsaker, men særlig alvorlig er barsel-feber dersom den forårsakes av GAS. Gruppe A-streptokokker kan gi alvorlig systemisk, invasiv sykdom med bakteriem, septikemi og/eller meningitt, og sjeldnere akutt endokarditt.

Streptokokk toksisk sjokksyndrom (STSS) er en nærmere definert variant av septisk sjokk med tidlig organsvikt som første gang ble beskrevet i 1993.

GAS kan også forårsake immunologiske senkomplikasjoner som akutt poststreptokokk glomerulonefritt og akutt revmatisk feber (giktfeber).

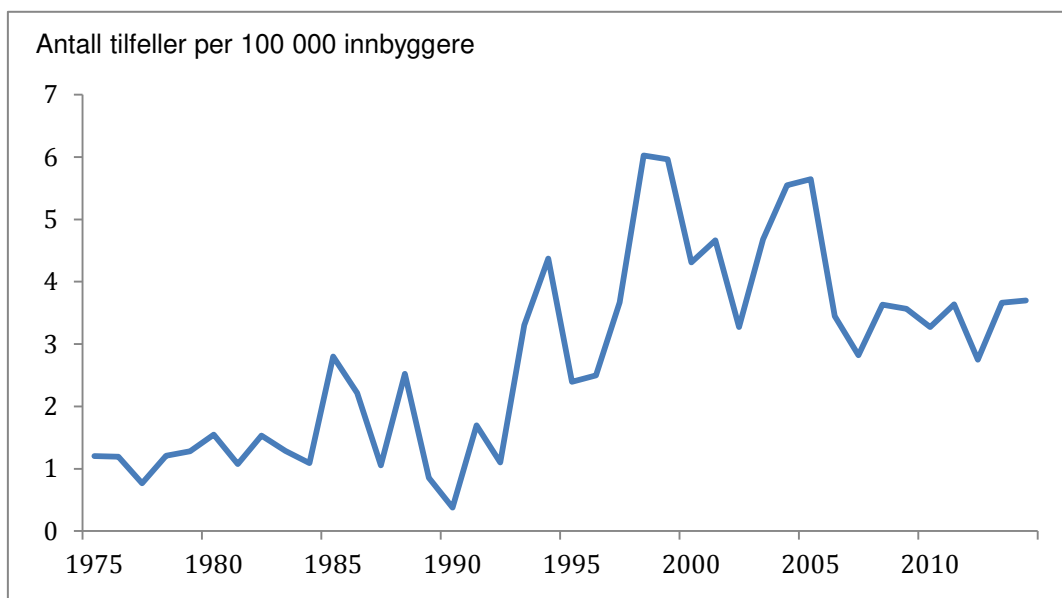
GAS forekommer i Norge vanligvis som lokale, ikke-invasive infeksjoner som tonsillitt, av og til med skarlagensfeber, brennkopper, rosen og otitt. Immunologiske senkomplikasjoner er i dag sjelden i Norge, men er et betydelig problem i mange utviklingsland.

Alvorlig, invasiv GAS-sykdom viste en økning i industrialiserte land, også Norge, på 1990-tallet, men har stabilisert seg på et noe høyere nivå på 2000-tallet (figur 1).

Det er nylig vist at serotype M1 GAS har endret seg med trinnvis opptak av nye virulensfaktorer fra midt på 1980-tallet til nåværende dominerende epidemiske klon.

GAS-infeksjoner har en utpreget sesongvariasjon med toppunkt etter årsskiftet. Dette gjelder både invasive og ikke-invasive tilfeller. Mindre, lokale GAS-epidemier kan ofte sees om vinteren. Alvorlig, invasiv sykdom forekommer hyppigst hos eldre, men alle aldersgrupper kan rammes. Tilfeller av alvorlig GAS-sykdom forekommer i all hovedsak som sporadiske tilfeller, men i sjeldne tilfeller kan man se assosierte tilfeller i nærmiljøet.

Figur 1. Tilfeller av alvorlig invasiv gruppe A streptokokkinfeksjon i Norge etter diagnoseår meldt til MSIS i perioden 1975–2014



Meldte tilfeller

Sepsis forårsaket av streptokokk gruppe A har vært nominativt meldingspliktig til MSIS i perioden 1975–92. Fra 1993 har alle tilfeller av alvorlig, systemisk GAS-sykdom vært meldingspliktig.

I 2014 ble det til MSIS meldt 189 tilfeller av systemisk streptokokk A-infeksjon. Dette gir en insidensrate på 3,7 tilfeller per 100 000 innbyggere. Insidensraten var uendret fra 2013. 62 % av tilfellene var hos menn, og 61 % av alle tilfellene var hos personer over 50 år. Barn under 10 år utgjorde 10 % av tilfellene, hvorav ingen var nyfødte. Av de 189 tilfellene er 16 pasienter meldt døde, inkludert ett barn på sju måneder.

Kommentarer

Klinisk bilde

Informasjon om klinisk bilde ble meldt til MSIS i 145 av de 189 tilfellene (77 %) i 2014. Av disse hadde 85 (59 %) sepsis / meningitt, og 15 (10 %) hadde nekrotiserende fasciitt.

Det kliniske bildet for meldte tilfeller er forholdsvis stabilt fra år til år (tabell 1). Grunnlag for melding av systemisk og alvorlig GAS-sykdom i 2014 var i 90 % av tilfellene påvist i blod.

Tabell 1. Systemisk og alvorlig invasiv GAS-sykdom i Norge meldt MSIS 2008–2014 etter diagnoseår og sykdomskategori

Klinisk bilde	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Sepsis/meningitt	60	55	68	68	55	75	85
Nekrotiserende fasciitt	13	16	17	12	14	17	15
Annen invasiv sykdom/ukjent	99	100	78	99	72	98	89
Totalt	172	171	161	179	141	190	189

Karakterisering av isolater

Det nasjonale referanselaboratoriet for GAS er organisert under Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi ved Folkehelseinstituttet. Fra juli 2012 ble det obligatorisk for alle humanmedisinske mikrobiologiske laboratorier å sende invasive GAS-isolater (og for andre nominativt meldepliktige sykdommer) til referanselaboratoriet.

Totalt mottok referanselaboratoriet i 2014 181 stammer fra tilfeller med invasiv eller mistenkt invasiv GAS-sykdom. Dette er noen flere isolater enn i 2013 da vi mottok 171 stammer (tabell 2).

Nær alle isolater er fra blodkultur (165), men 11 isolater er fra hud/biopsi ved nekrotiserende fasciitt. Av andre diagnoser kan nevnes:

- 19 tilfeller av sepsis
- Fem tilfeller av bakteriell artritt
- Fem tilfeller av pneumoni
- Ni tilfeller av erysipelas
- 18 tilfeller av feber

Tabell 2. Antall GAS-stammer mottatt referanselaboratoriet i perioden 2009–2014 etter materiale

Prøvemateriale	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Blodkultur	151	135	151	112	160	165
Spinalvæske	2	2	1	1	0	0
Vev/biopsi	-	-	2	5	8	7
Sekret	-	-	2	-	1	1
Annet (ledd/puss)	10	13	4	2	1	8
Ukjent	-	-	1	-	0	0
Totalt	163	150	161	120	170	181

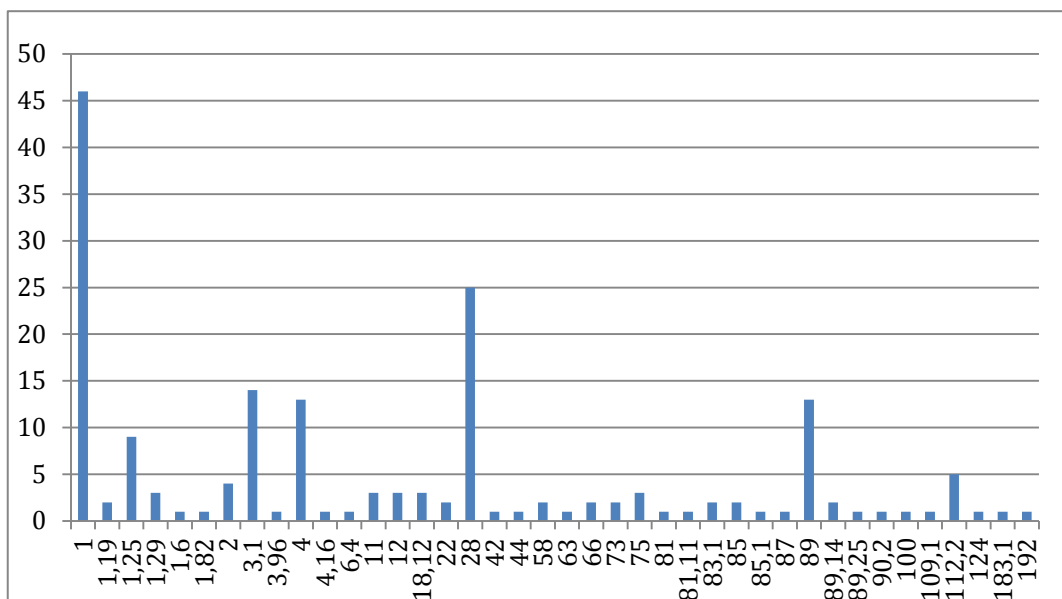
Som vanlig er invasiv GAS-sykdom vanligst hos voksne med flest tilfelle i de eldre aldersgruppene. Også i 2014 var forekomsten høyest i gruppene 60–89 år. Av de 181 mottatte isolater var hele 84 (46,4 %) fra disse aldersgruppene. Det ble mottatt 15 stammer (8,3 %) fra barn yngre enn 10 år.

Detaljkarakterisering

Fra og med 2013 karakteriseres alle GAS-stammer med molekylære metoder hvor stammene types ved sekvensering av *emm*-genet. *Emm*-genet koder for M-proteinet og deler av dette genet er rimelig konservert slik at en kan få til et godt typesystem.

Konvensjonell serotyping (T- og OF-typing) kunne påvise om lag 85 ulike M-proteiner, men det var vanskelig å skaffe typesera og i tillegg er det en god del stammer som ikke lar seg type med konvensjonell metode.

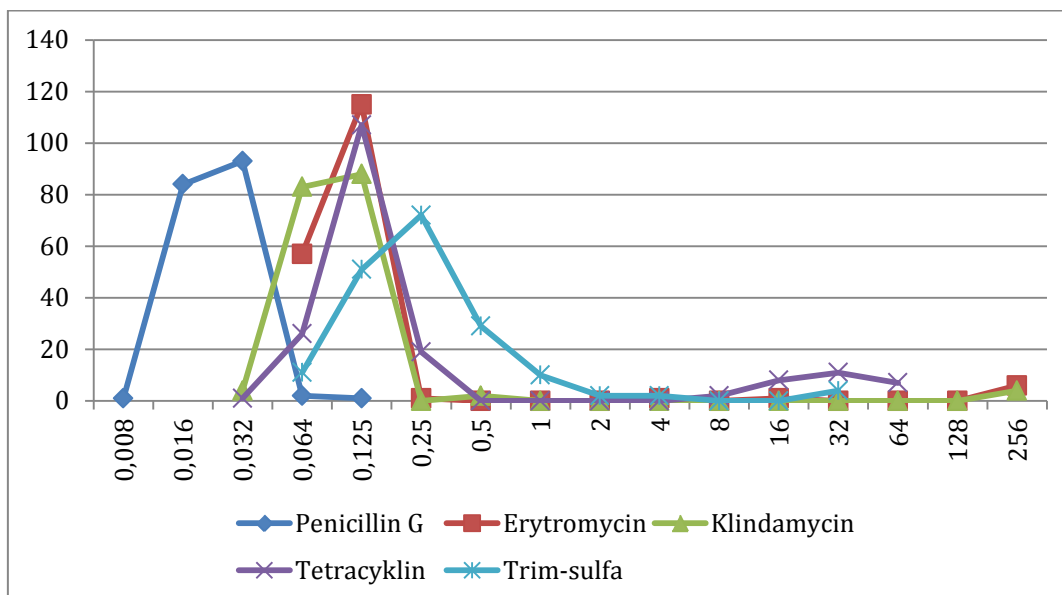
Ved sekvensering av *emm*-genet er det påvist ca. 250 ulike *emm*-typer, og for de vanligste *emm*-typene er det også beskrevet flere subtyper. Resultat av slik typing angis som «*emm*-type 1» og hvor eventuell subtype atskilles fra hovedtype med et punkt, f. eks «*emm*-type 1.29» (figur 2).

Figur 2 Oversikt over fordeling av *emm*-typer for 2014

Emm-typingen kan også differensiere mellom GAS og andre betahemolytiske streptokokker som kan ha A-antigenet.

Resultat av resistensbestemmelse viser at alle stammer er følsomme for penicillin G (figur 3). Selv om noen få stammer er resistente er de aller fleste stammer også følsomme for erytromycin, klindamycin og trimetoprim-sulfamethoxazol. To stammer har effluksmekanisme for makrolider og er fullt følsomme for klindamycin, mens fire stammer er fenotypisk resistente for både erytromycin og klindamycin. 28 stammer (15,5 %) er resistente for tetrasyklin.

Figur 3. Resultat av resistensbestemmelse av GAS 2014



www.fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Juni 2015
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no