

Årsrapport 2011
for sykdomsprogrammet:

Invasive infeksjoner

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern
2012

Tittel:

Årsrapport 2011 for sykdomsprogrammet:
Invasive infeksjoner

Forfattere:

Hans Blystad
Dominique A. Caugant
Inger Lise Haugen
Karin Rønning
Anneke Steens
Martin Steinbakk
Didrik F. Vestrheim
Berit Sofie Wiklund

Bestilling:

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

Rapporten kan også bestilles fra
Nasjonalt folkehelseinstitutt
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:

Per Kristian Svendsen

Opplag: 100**Foto omslag:**

Colourbox

ISBN trykt versjon 978-82-8082-517-9

ISBN elektronisk versjon 978-82-8082-518-6

Forord

Denne rapporten beskriver forekomsten av de vanligste infeksjoner rapportert til Folkehelseinstituttet i 2011 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).
- **Nasjonal vaksinasjonsregister (SYSVAK)** et landsomfattende elektronisk vaksinasjonsregister som holder oversikt over vaksinasjonsstatus hos den enkelte og over vaksinasjonsdekningen i landet

Oslo, november 2012

Dominique Caugant
Forskningssjef / Ass. avdelingsdirektør

Innhold

Forord	3
Bakgrunn	5
Meldingssystem for smittsomme sykdommer	5
Nasjonalt vaksinasjonsregister	5
Internasjonalt samarbeid.....	6
Mer informasjon	6
Meningokokker	7
Innledning	7
Meldte tilfeller	7
Kommentar	12
Haemophilus influenzae	13
Innledning	13
Meldte tilfeller.....	13
Kommentarer	14
Pneumokokker – systemisk pneumokokksykdom	16
Innledning	16
Meldte tilfeller	16
Detaljkarakterisering av isolater	18
Bruk av vaksine og vaksinasjonseffekt	19
Gruppe A-streptokokker	22
Innledning	22
Meldte tilfeller	22
Kommentarer	23

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 dette programmet 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 overvåkningssystem, 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 så fremt ikke den vaksinerte reserverer seg mot registrering, og alle øvrige vaksinasjoner (sesonginfluensa, reisevaksiner m.m.) så fremt den vaksinerte samtykker. Ikrafttredelse av denne siste endringen skjedde 01.01.2011.

Internasjonalt samarbeid

Folkehelseinstituttet bidrar også til internasjonal overvåking ved å delta i overvåkingsnettverk i EU ledet av det Europeiske smitteverninstituttet, ECDC (www.ecdc.europa.eu), internasjonale overvåkingsnettverk i regi av verdens helseorganisasjon, og gjennom 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 e-bok 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 et 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 2011 ble det meldt 38 tilfeller av systemisk meningokokksykdom til MSIS, mot 39 i 2010. Meningokokksykdom har de senere år forekommet på et stabilt endemisk nivå etter den mangeårige epidemien vi hadde tidligere. Insidensraten (IR) for 2011 var 0,8 per 100 000 innbyggere. For første gang siden 70-tallene er det ikke serogruppe B som dominerer. I alt 21 tilfeller (55 %) var forårsaket av serogruppe Y, etterfulgt av serogruppe B med 10 tilfeller (26 %).

Alder og kjønn

Antall meldte tilfeller til MSIS viser at forekomsten av invasiv meningokokksykdom siste 10 år har ligget mellom 30 og 51 (tabell 1). Meldingene viser at det fortsatt er høyest forekomst hos barn under 5 år og hos eldre tenåringer (tabell 2). I 2011 ble det meldt 3 tilfeller hos barn under 1 år, noe som gir særlig høy IR for denne snevre aldersgruppen. Tretten (34 %) av de meldte tilfellene var kvinner.

Tabell 1. Meldte tilfeller til MSIS - Meningokokksykdom i Norge 2002 til 2011 fordelt på aldersgrupper

Alder	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Totalt
0-4	18	13	15	7	5	12	9	10	7	9	105
5-14	6	10	2	6	3	2	2	2	2	2	37
15-19	11	11	9	4	10	6	10	13	17	7	98
20-39	6	4	6	7	3	5	3	4	5	5	48
40-59	6	5	2	6	5	3	4	6	4	5	46
>=60	4	5	3	9	9	2	8	9	4	10	63
Totalt	51	48	37	39	35	30	36	44	39	38	397

Tabell 2. Meldte tilfeller til MSIS- Meningokokksykdom i Norge 2011 fordelt på aldersgrupper. Insidens per 100 000 innbyggere per år (IR)

Alder	Antall	IR
< 6 mnd	0	0,00
6-11 mnd	3	9,73*
1-4 år	6	2,43
5-14 år	2	0,33
15-19 år	7	2,16
20-39 år	5	0,38
40-59 år	5	0,38
≥ 60år	10	0,97
Totalt	38	0,77
0-4 år	9	2,91

*Brukt befolkning for 0 år = 61652/2 = 30826

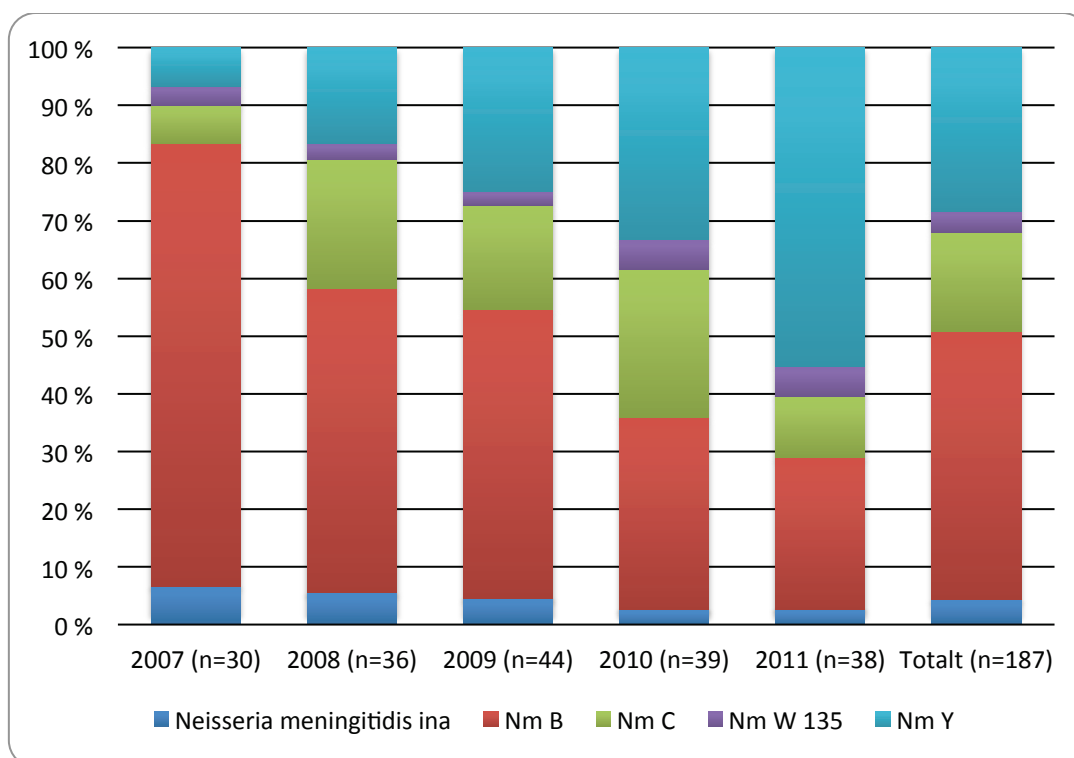
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper

Tidligere har serogruppe B forårsaket et flertall av meningokokktilfellene i Norge. De senere årene har dette endret seg, slik at en større andel har vært forårsaket av de øvrige typene, særlig da Y (Tabell 3 og Figur 1). Dette har konsekvenser for rådene som gis knyttet til vaksine mot meningokokksykdom, ettersom andelen tilfeller som nå faktisk kan forebygges ved hjelp av vaksine øker. Det har også medført mer omfattende vaksinasjon av nærkontakter knyttet til enkelttilfeller.

Tabell 3. Meningokokksykdom i Norge meldt til MSIS 2011. Serogrupper fordelt på aldersgrupper

Alder	B	C	Y	W135	Ukjent	Totalt
0-4	7	2	0	0	0	9
5-14	0	0	2	0	0	2
15-19	0	0	7	0	0	7
20-39	1	0	4	0	0	5
40-59	0	1	4	0	0	5
≥ 60	2	1	4	2	1	10
Totalt	10	4	21	2	1	38

Figur 1. Meningokokksykdom i Norge meldt til MSIS 2007-2011 fordelt på serogrupper



Fylkesfordeling

Forekomsten i fylkene varierer fra år til år (tabell 4). Tre fylker hadde ikke tilfeller i 2009. Det er ingen markert årstidsvariasjon. Seks pasienter ble syke i desember. I alle de øvrige månedene ble det meldt 0-5 nye tilfeller. Tjuesju (61 %) av tilfellene hadde innsykning oktober til mars.

Tabell 4. Meningokokksykdom meldt MSIS 2010 og 2011 fordelt på fylker. Antall tilfeller per 100 000 for 2011 (IR)

Fylke	2010	2011	IR
Østfold	2	2	0,73
Akershus	4	6	1,10
Oslo	6	6	1,00
Hedmark	0	2	1,04
Oppland	1	0	0,00
Buskerud	2	5	1,91
Vestfold	0	0	0,00
Telemark	3	1	0,59
Aust-Agder	0	0	0,00
Vest-Agder	0	2	1,16
Rogaland	3	4	0,92
Hordaland	5	3	0,62
Sogn og Fjordane	3	1	0,93
Møre og Romsdal	2	1	0,39
Sør-Trøndelag	4	1	0,34
Nord-Trøndelag	2	1	0,76
Nordland	1	1	0,42

Troms	0	0	0,00
Finnmark	1	2	2,72
Totalt	39	38	0,77

Klinikk og følgetilstander

Hos 34 tilfeller forelå opplysninger om klinisk tilstand. Hos 13 pasienter (34 %) ble det meldt et klinisk bilde av meningitt, hos 7 (18 %) sepsis og hos 3 (8%) sepsis og meningitt. Åtte pasienter hadde pneumoni; serogruppe Y var årsaken hos fire av dem. Tre pasienter hadde annen klinikk. Det ble meldt fire dødsfall til MSIS. De døde var 23 mndr, 18, 49, og 81 gamle. En av de døde hadde meningitt, 2 pneumoni. En hadde serogruppe B, to Y, en W. Letaliteten var 10,5 %. Femten av pasientene er meldt friske, mens vi mangler informasjon om evt. følgetilstander hos 19 tilfeller.

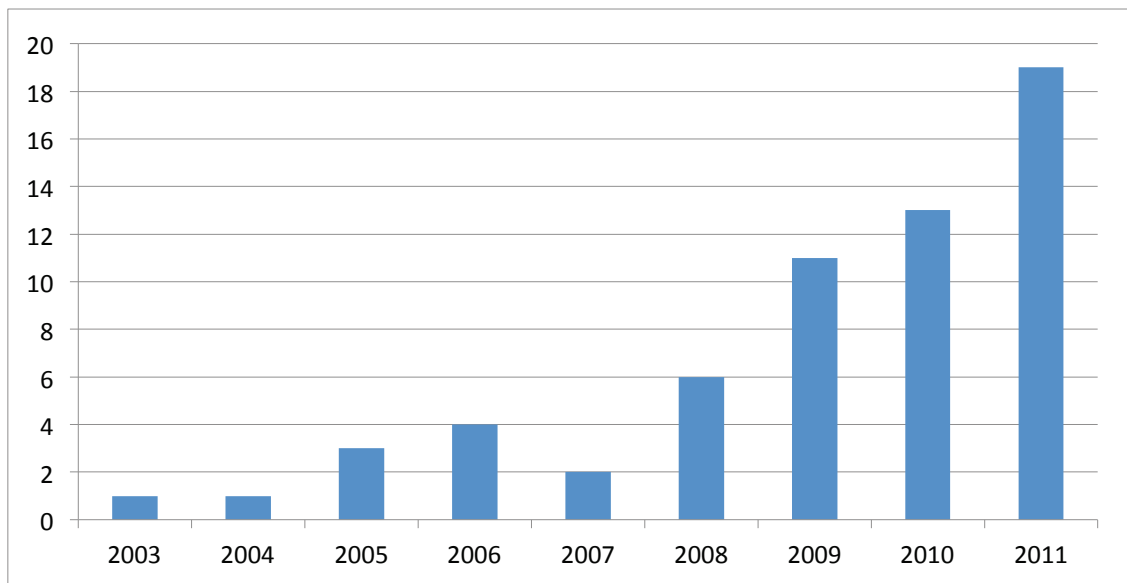
Typing

Fra i alt 35 av de 38 pasientene ble stammeisolat sendt til Meningokokkreferanse-laboratoriet ved Folkehelseinstituttet for bekreftelse av serogruppe og videre karakterisering. Stammene var isolert fra blod (21 tilfeller), spinalvæske (12 tilfeller), puss fra en septisk pasient (1 tilfelle) eller neseprøve fra en pasient innlagt med alvorlig pneumoni (1 tilfelle). I tillegg ble 26 isolat fra hals/nese, 4 isolat fra ekspektorat, 2 isolat fra øresekret, et isolat fra leddvæske og en fra cervix også mottatt fra norske laboratorier og verifisert som meningokokker.

Alle stammene ble umiddelbar undersøkt for serogruppe ved agglutinasjon med Remel antisera. Av de 35 systemiske stammer fra Norge var 19 serogruppe Y, 10 serogruppe B, 4 serogruppe C, og 2 serogruppe W.

Stammene ble karakterisert ved DNA-sekvensering av gener som koder for PorA og FetA proteiner, i følge anbefalinger fra European Monitoring Group on Meningococci (EMGM) [1]. 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 35 mottatte stammer kunne inndeles i 14 genotyper (sekvenstyper = ST) ved MLST. Fem genotyper var representert med flere (2 til 14) isolater. De 19 serogruppe Y isolatene tilhørte 4 nærbeslektet ST (ST-23, ST-2692, ST-8043 og ST-1655) med henholdsvis 13, 3, 2 og 1 stammer, som var gruppert i ST-23 klonkomplekset. ST-23 komplekset er den stammegruppen som har vært ansvarlig for høy serogruppe Y forekomst i USA siden midten av 1990-tallet. Den dominerer nå blant sykdomsfremkallende stammer i Norge. Isolatene i den mest utbredte ST (ST-23) kunne skilles i 4 undergrupper ved porA og/eller fetA sekvensering.

Figur 2. Antall serogruppe Y pasientstammer mottatt ved Folkehelseinstituttet 2003-2011



Klonkomplekset som har vært årsaken til serogruppe B-epidemien siden 1970-tallet (ST-32 komplekset) var helt fraværende. Bare 5 tilfeller var forårsaket av ST-41/44 komplekset (også serogruppe B) som har dominert i Norge siden 2000.

Resistensundersøkelser

Alle stammene er resistentstestet med Etest mot penicillin G, kloramfenikol, ciprofloksacin, rifampicin, sulfonamid og ceftriaxon. Det brukes brytningspunkter anbefalt fra EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Tre norske isolat, alle serogruppe B, hadde nedsatt følsomhet mot penicillin G.

Utbrudd/spesielle grupper

I 2010 fikk Folkehelseinstituttet meldt ni tilfeller av meningokokksykdom som kunne relateres til russefeiringen.

I mai 2011 døde en russ bosatt i Sarpsborg av alvorlig hjernehinnebetennelse. Meningokokkbakterie av porA type: P1.5-2,10-1, sannsynligvis serogruppe Y, ble påvist ved PCR. Noen dager senere ble fire tilfeller av sannsynlig meningokokksykdom knyttet til russ meldt i Bærum kommune. En av de ikke alvorlig syke ble ikke registrert som et meningokokktilfelle. De tre andre hadde symptomer på blodforgiftning eller hjernehinnebetennelse, hvorav en av disse var søster til en russ. Meningokokkbakterie gruppe Y av porA type: P1.5-2,10-1 ble påvist for disse tre tilfellene.

Folkehelseinstituttet gikk derfor ut med anbefaling om at ungdom som skulle delta aktivt i russefeiring våren 2012 vurderte å vaksinere seg med meningokokk A+C+W+Y-konjugatvaksine. Selv om vaksinen ikke dekket alle typer av meningokokkbakterien, kunne den hindre en stor andel av meningokokktilfeller som kunne oppstå i forbindelse med russefeiring.

PCR diagnostikk

Dersom man ikke får oppvekst ved dyrkning, bør det sendes spinalvæske eller serum til Folkehelseinstituttet for PCR-diagnostikk, da dette gir god mulighet for å bekrefte diagnosen og gir informasjon om stammen som var årsak til sykdom. Vi ber også laboratoriene som gjennomfører PCR-diagnostikk selv, om å sende rester (helt ned til 100 µl) av materiale (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 2011 har vi mottatt pasientmateriale og bekreftet meningokokksykdom ved PCR hos 3 pasienter der det ikke forelå stammeisolat etter dyrkning. Ett av tilfellene var forårsaket av serogruppe B stammen (med porA P1.5), og to av serogruppe Y (begge med porA P1.5-2).

Varsling

Systemisk meningokokksykdom er en varslingspliktig sykdom. Varslingsplikten kommer i tillegg til meldeplikten. Helsepersonell plikter umiddelbart å varsle kommuneoverlegen når de påviser meningokokksykdom. Kommuneoverlegen skal umiddelbart igjen varsle Folkehelseinstituttet (Smittevernvakta telefon 21076348) og Fylkesmannen. 27 av tilfellene ble varslet til FHI, herav 14 fra kommuneoverleger og de øvrige fra sykehus, de fleste fra klinisk avdeling. Dette er noe bedring sammenliknet med tidligere år. 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. Stammeovervåkingen viser i de siste årene en betydelig økning av serogruppe Y stammer, som er genetisk beslektet med de som har forårsaket en økt innsidens i USA de siste 15 år. Det er nytt at en så stor andel av det kliniske bildet er pneumoni, 4 av disse tilfellene var forårsaket av serogruppe Y. Vi følger også nøye utviklingen når det gjelder serogruppe C, siden flere land i Europa de senere år har hatt så høy forekomst av denne serogruppen at de har innført vaksinasjon mot serogruppe C.

Klonkomplekset som har vært årsaken til epidemien siden 1970-tallet (ST-32 komplekset), var for første gang ikke representert blant sykdomsfremkallende stammer.

Litteratur

Jolley KA, Brehony C, Maiden MCJ. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev 2007; 31: 89-96.

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 kapselkledt 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 kapsulære varianter og kan forårsake i meningitter, pneumonier, septikemier, osteomyelitter og akutte epiglotitter. Spesielt Hib var før effektiv vaksine ble introdusert en svært viktig årsak til slik systemisk sykdom hos små barn.

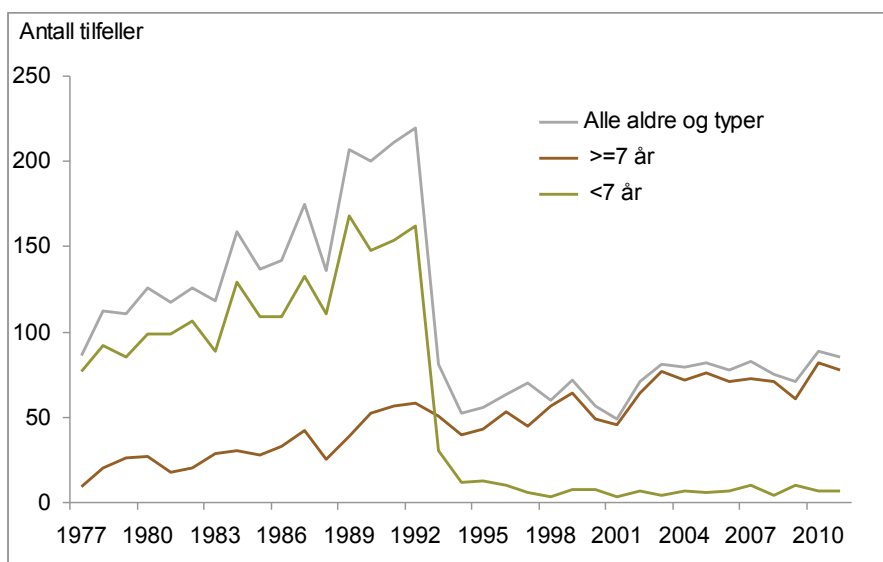
I utviklingsland er Hib-meningitt fremdeles et betydelig problem, spesielt hos barn under seks måneders alder. Mennesket er det eneste naturlige reservoar for bakterien.

Haemophilus influenzae-meningitt har vært nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975, fra 1993 har alle former av systemisk sykdom vært meldingspliktig. Nasjonale referansefunksjoner 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 (fig 1). Hib-infeksjoner rammer særlig barn under fem år, og målet med vaksinasjon er å beskytte disse. I dag er systemisk sykdom med serotype non-b vanligst i Norge.

Figur 1. Tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *H. influenzae* meldt MSIS 1977-2011 etter diagnoseår og aldersgrupper



I 2011 ble til MSIS meldt 85 tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *Haemophilus influenzae*. Dette gir en insidensrate på 1,7 tilfeller per 100 000 innbyggere. Kun to av tilfellene var forårsaket av Hib. Det ene var et meningitttilfelle hos et 5 måneders gammelt barn som var vaksinert etter barnevaksinasjonsprogrammet, det andre tilfellet var hos en voksen kvinne. Årlig meldes det til MSIS i underkant av fem tilfeller av Hib (tab 1). De fleste tilfellene diagnostiseres hos voksne (tab 2).

Tabell 1. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* i Norge meldt MSIS 2007-2011 etter diagnoseår og serotype

Serotype	2007	2008	2009	2010	2011
Type b	4	1	6	2	2
Type non-b, ikke typbar og ikke nærmere angitt	79	74	66	87	83
Totalt	83	75	72	89	85

Tabell 2. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* type b i Norge meldt MSIS 2007-2011 etter diagnoseår og aldersgruppe

Aldersgruppe	2007	2008	2009	2010	2011
Under 1	1	0	0	0	1
1-9	0	1	1	0	0
10-19	0	0	0	0	0
20-49	0	0	1	0	0
50 og over	3	0	4	2	1
Totalt	4	1	6	2	2

Kommentarer

Klinisk bilde

De viktigste sykdomsmanifestasjoner av Hi-infeksjon meldt i 2011 var sepsis (31%), pneumoni (19%) og meningitt(6%). I 25% av de meldt tilfellene forelå det ikke informasjon om klinisk bilde.

Karakterisering av isolater

Det nasjonale referanselaboratoriet for *Haemophilus influenzae* er organisert under Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Det ble i 2011 mottatt 79 systemiske sykdomsisolater (fra blod og spinalvæske), for serotyping og bakteriologisk karakterisering i 2011. Isolatene ble verifisert som *H. influenzae*. I tillegg er det mottatt 3 ikke-systemiske isolater (2 sekret nasofarynks og 1 annet) til karakterisering ved referanselaboratoriet. ELISA for kvantitering av IgG antistoffer mot serotype b polysakkarid er etablert. 30 sera er mottatt for antistoffkvantitering og resultatene er svart ut. I tillegg mottok vi 8 prøver til karakterisering i det eksterne kvalitetssikringsprogrammet i regi av ECDC og IBD-Labnet.

Detaljkarakterisering

Isolatene er karakterisert ved biotyping og serotyping. Det ble funnet at ett isolat fra blodkultur var serotype a, 2 isolater fra hhv blod og spinalvæske var serotype b, ett isolat fra blod var serotype e, 17 isolater (16 blod og 1 spinalvæske) var serotype f, mens 60 isolater var ikke serotypbare (56 blod, 2 spinalvæsker og 2 sekret).

Tabell 3. Serotypefordeling for isolater fra blod og spinalvæske i perioden 2008-2011

	Serotype						
	a	b	c	d	e	f	NT
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

Stammene testes for penicillinasedannelse med kløverbladmetode. Fra og med 2012 vil alle stammer også bli resistensbestemt for et utvalg antimikrobielle midler. Se også under metodeutvikling og forskning.

I 2011 har referanselaboratoriet etablert metoder for molekylær karakterisering (MLST og kapseltyping) av innsendte stammer. Foreløpig er et utvalg på om lag 350 stammer fra tre ulike tidsperioder fra 1994 til 2010 analysert. Disse stammene er også resistensbestemt mot et utvalg antimikrobielle midler. Bearbeiding av resultatene pågår fortsatt.

Alle systemiske *H. influenzae* isolater ble meldt til MSIS. Det rapporteres videre til IBD-Labnet for europeisk overvåking av *Haemophilus influenzae* i samarbeid med Avdeling for infeksjonsovervåking.

Publikasjoner:

Harrison OB, Brueggemann AB, Caugant DA, van der Ende A, Frosch M, Gary S, Heiberger S, Krizova P, Olcén P, Slack M, Taha M-K and Maiden MCJ. Molecular typing methods for outbreak detection and surveillance of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, a review. *Microbiology* 2011; 157 (8): 2181-95

Pneumokokker – systemisk pneumokokksykdom

Innledning

Pneumokokksykdom er forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker). Bakterien kan forårsake symptomløst bærerskap eller lokaliserte overflatiske eller invasive tilstander. Mest alvorlig er systemisk sykdom. Pneumokokker er av de hyppigste årsaker til bakteriemi/septikemi og purulent meningitt. Bakterien er en hovedårsak til bakteriell øvre luftveisinfeksjon (otitt, sinusitt) hos barn, men kan ramme i alle aldre. Den er også en hovedårsak til nedre luftveisinfeksjoner (pneumoni) hos eldre. Systemisk pneumokokksykdom (bakteriemi, septicemi og meningitt) rammer særlig i livets ytterområder (små barn og særlig eldre), men personer i alle aldersgrupper kan rammes og særlig de med spesiell disposisjon på grunn av grunnsykdom. Personer som har fjernet milten eller har dårlig miltfunksjon er spesielt utsatt for alvorlige pneumokokkinfeksjoner, ofte med rask utvikling av septicemi og alvorligere prognose. Hypogammaglobulinemi, også sekundær, disponerer også for alvorlig systemisk pneumokokksykdom

Flere virulensfaktorer er kjent; av disse er polysakkarid-kapselen 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).

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.

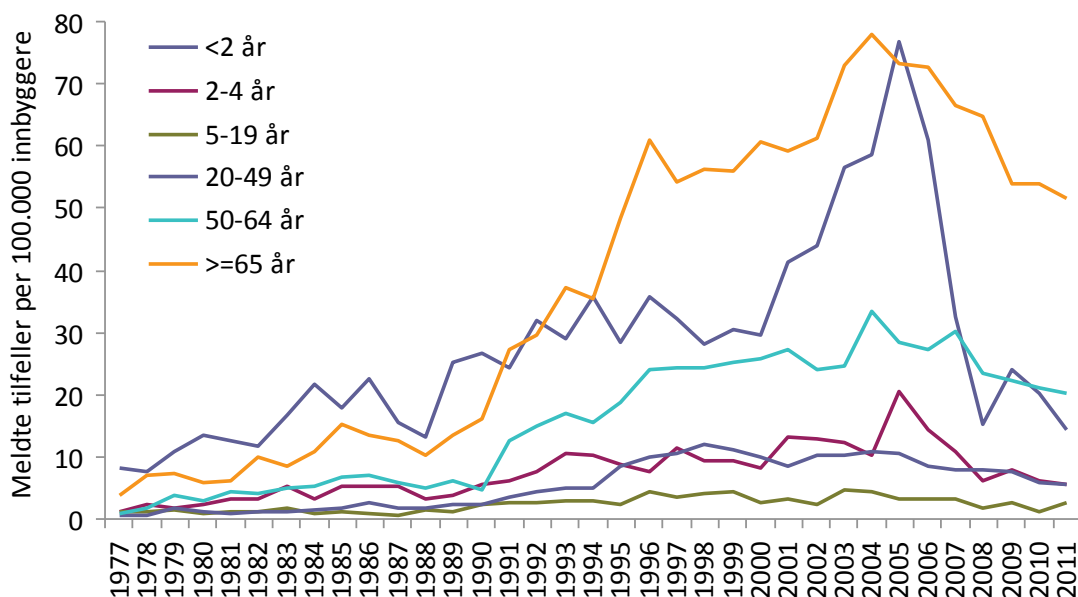
Ved referanselaboratoriet for pneumokokker ved Folkehelseinstituttet utføres serotyping og resistensbestemmelse av alle innsendte isolater. Molekylærepidemiologisk karakterisering utføres ved behov.

Meldte tilfeller

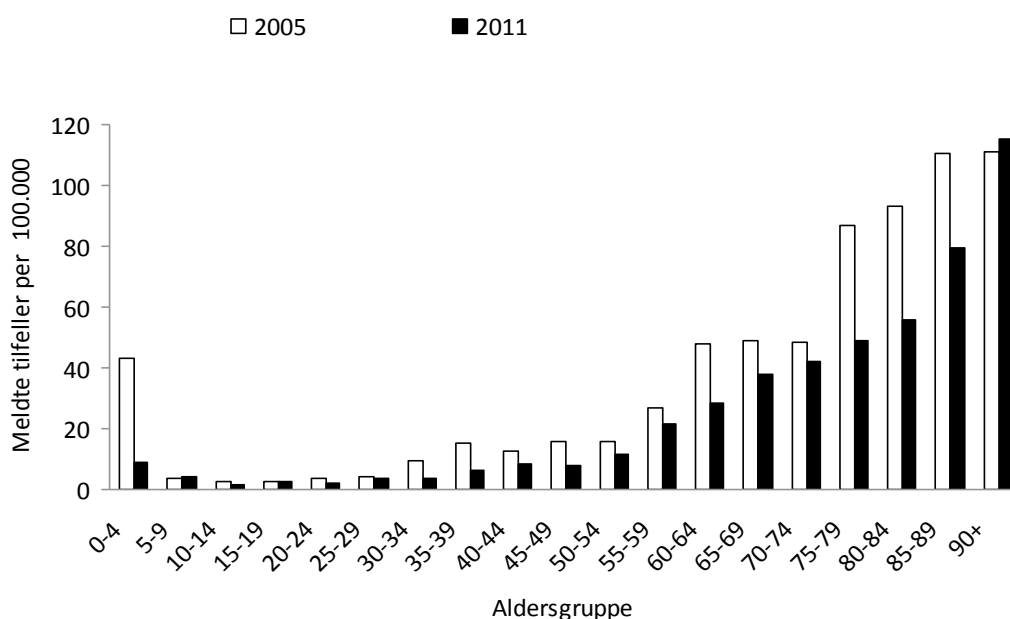
Antallet meldte tilfeller av systemisk pneumokokksykdom økte kraftig på slutten av 1980-tallet, spesielt blant små barn og eldre (Figur 1). Det høyeste antallet i MSIS ble meldt i 2004: 1125 tilfeller. Etter introduksjon av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 har man observert en redusert forekomst av systemisk pneumokokksykdom blant barn. I tillegg har forekomsten blant eldre falt, som uttrykk for en flokkeffekt pga et redusert smittereservoar (Figur 2).

I 2011 ble det meldt 731 tilfeller med systemisk pneumokokksykdom til MSIS, en liten reduksjon fra 748 meldte tilfeller i 2010. Av de 731 tilfellene var 51 % menn. Den største andelen av sykdom var blant eldre, 52 % var eldre enn 64 år. Barn under 5 år utgjorde kun 4 % av tilfellene, og totalt 2.5 % var hos barn under 2 år. I 2011 var insidensraten (IR) 15 tilfeller per 100 000 innbyggere.

Figur 1. Insidens av systemisk pneumokokksykdom i Norge meldt MSIS 1977-2011 per aldersgruppene <2 år, 2-4 år, 5-19 år, 20-49 år, 50-64 år og ≥ 65 år per 100.000 innbyggere. Konjugert pneumokokkvaksine ble introdusert i Barnevaksinasjonprogrammet i 2006



Figur 2. Aldersvis fordeling av systemisk pneumokokksykdom meldt i MSIS i 2005, året før vaksinen ble introdusert, og i 2011



Sykdomsmanifestasjon / Klinisk bilde

Sykdomsmanifestasjonene ble oppgitt for 53 % av meldte tilfeller i 2011. De viktigste oppgitte sykdomsmanifestasjonene er pneumoni (50 %), sepsis (30 %) og meningitt (5 %). Det ble rapportert i alt 35 dødsfall (5 %) i 2011, hvorav 24 (69 %) var over 64 år, 8 (23 %) var mellom 50 og 64 år og 2 (6 %) var under 2 år. 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 blod (94 %), fra blod og spinalvæske (4 %), spinalvæske (2%) og fra annet eller ukjent materiale (<1%).

Detaljkarakterisering av isolater

Serotyping med Quellungs reaksjon utføres på alle mottatte pneumokokkisolater. I 2011 var 696 (95 %) isolater tilgjengelig for serotyping. Isolatene tilhørte 38 ulike serotyper. De hyppigst forekommende serotyper i 2011 var 7F (16,2 %), 19A (12,5 %), 22F (11,9 %), 1 (6,9 %) 3 (6,2 %) og 6C (5,2 %). Serotypfordeling er vist i Tabell 1.

Tabell 1. Serotypfordeling for mottatte pneumokokkisolater 2011 for aldersgruppene 0-1 år, 2-4 år, 5-64 år og ≥ 65 år. Serotyper som inngår i den 13-valente konjugerte pneumokokkvaksinen er uthevet (ingen tilfeller forårsaket av serotype 5).

Serotype	0-1 år N (%)	2-4 år N (%)	5-64 år N (%)	≥ 65 år N (%)
7F	2 (11,8)	4 (50,0)	71 (22,8)	36 (10,0)
19A	8 (47,1)	2 (25,0)	29 (9,3)	48 (13,4)
22F	1 (5,9)		34 (10,9)	48 (13,4)
1		1 (12,5)	32 (10,3)	15 (4,2)
3	2 (11,8)	1 (12,5)	16 (5,1)	24 (6,7)
6C ¹	2 (11,8)		9 (2,9)	25 (7,0)
4			18 (5,8)	9 (2,5)
33F			6 (1,9)	19 (5,3)
23A			5 (1,6)	16 (4,5)
8			11 (3,5)	9 (2,5)
11A			6 (1,9)	11 (3,1)
23B			5 (1,6)	9 (2,5)
19F			6 (1,9)	8 (2,2)
6B			6 (1,9)	8 (2,2)
9N			4 (1,3)	9 (2,5)
35F	1 (5,9)		3 (1,0)	8 (2,2)
10A			8 (2,6)	4 (1,1)
6A			4 (1,3)	7 (1,9)
15B			2 (0,6)	8 (2,2)
9V			3 (1,0)	6 (1,7)
35B				7 (1,9)
23F			1 (0,3)	5 (1,4)
14			1 (0,3)	5 (1,4)
18C			4 (1,3)	1 (0,3)
Andre	1 (5,9)		28 (9,0)	14 (3,9)
PCV13	12 (70,5)	8 (100)	192 (61,5)	172 (47,9)
Totalt	17	8	312	359

¹ Kryssimmunitet med serotype 6A antas å gi en viss beskyttelse mot serotype 6C

Resistensbestemmelse

Alle innsendte pneumokokkisolater resistensbestemmes. Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige NORM-rapporten (<http://www.unn.no/rapporter/category10270.html>). I 2011 ble nedsatt følsomhet mot penicillin påvist hos 28 (4 %) av isolatene; ingen isolater var resistente etter brytningspunktet for ikke-meningitt (MIC >2 µg/ml). Serotype 19A utgjorde 10 (36 %) av isolatene med nedsatt penicillinfølsomhet; 19 isolater (68 %) tilhørte PCV13 serotyper. Nedsatt følsomhet for erytromycin ble påvist hos 30 isolater (4,3 %); 18 isolater (2,6 %) hadde høygradig erytromycinresistens i kombinasjon med høygradig klindamycinresistens (MLS-fenotype), og 10 isolater (1,4 %) hadde i tillegg nedsatt følsomhet for penicillin.

Bruk av vaksine og vaksinasjonseffekt

PCV7 ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Vaksinen gis ved 3, 5 og 12 mndrs alder. PCV7 gir beskyttelse mot 7 pneumokokkserotyper (serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, og 23F). Denne vaksinen ble i april 2011 erstattet av PCV13 som gir beskyttelse mot ytterligere 6 serotyper (serotype 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A). I 2011 var 180 tilfeller (47 %) forårsaket av serotyper som er inkludert i PCV13 og de fleste av sykdomstilfellene blant barn ble forårsaket av serotyper som dekkes av PCV13. Høsten 2011 ble PCV13 godkjent for bruk til personer over 50 år.

PCV7/PCV13 gir svært god beskyttelse mot systemisk pneumokokksykdom. I 2011 ble det ikke registrert vaksinesvikt etter bruk av konjugert pneumokokkvaksine. Pneumokokkonjugatvaksine er generelt godt akseptert, vaksinasjonsdekningen har i de senere årene vært rundt 99 % for første dose og 92 % for tre doser gitt ved anbefalt intervall, og 94 % uavhengig av intervall.

PPV23 har vært tilgjengelig i Norge fra 1983. Bruk av PPV23 registreres ved bruk av omsetningstall (legemiddelgrossist). Bruken av PPV23 har vært stabil i de siste årene, rundt 30.000 solgte doser per år, men med en liten reduksjon til ca 25.000 doser per år i 2010 og 2011. I 2011 var 286 (75 %) av tilfellene i aldersgruppen ≥ 65 år forårsaket av serotyper som er inkludert i PPV23.

Serotypfordeling og effekt av konjugert pneumokokkvaksine i Barnevaksinasjonsprogrammet

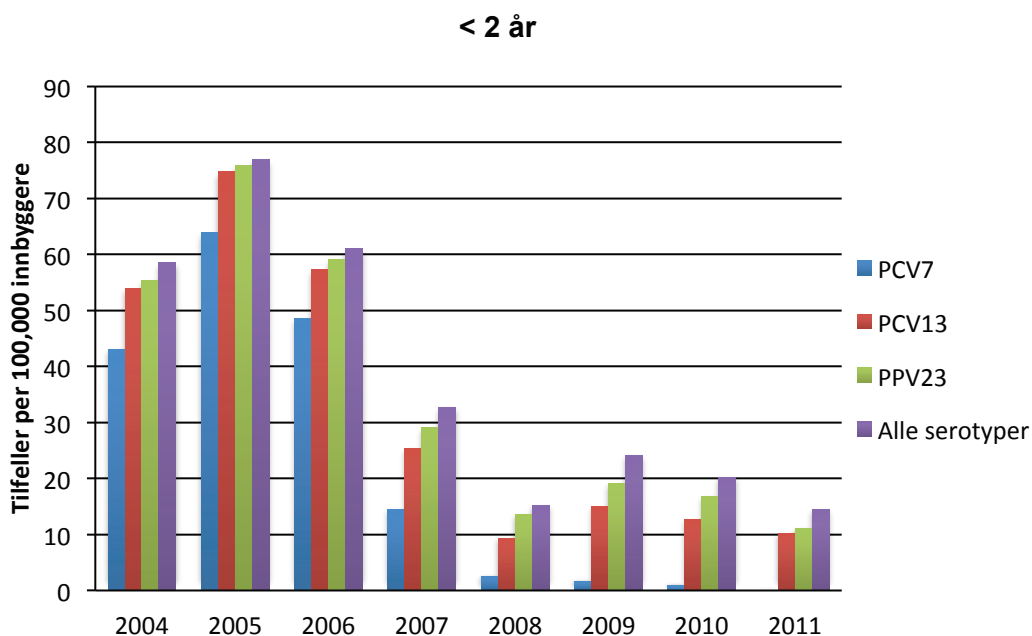
Etter introduksjon av PCV7 i 2006 ble det observert en nedgang i antall meldte tilfeller blant barn (Figur 3a og 3b). Blant barn under 5 år var insidensraten (IR) for systemisk pneumokokksykdom 35.9 i 2004/2005, og 9.1 i 2011; insidensrateratio (IRR) 0.25. I 2011 ble det ikke registrert tilfeller forårsaket av PCV7 serotyper blant barn under 5 år (Tabell 1).

På grunn av flokkeffekt etter vaksinasjon er også insidensraten blant eldre ≥ 65 år betydelig redusert, fra 75.6 i 2004/2005 til 51.6 i 2011 (IRR = 0.68) (Figur 3c).

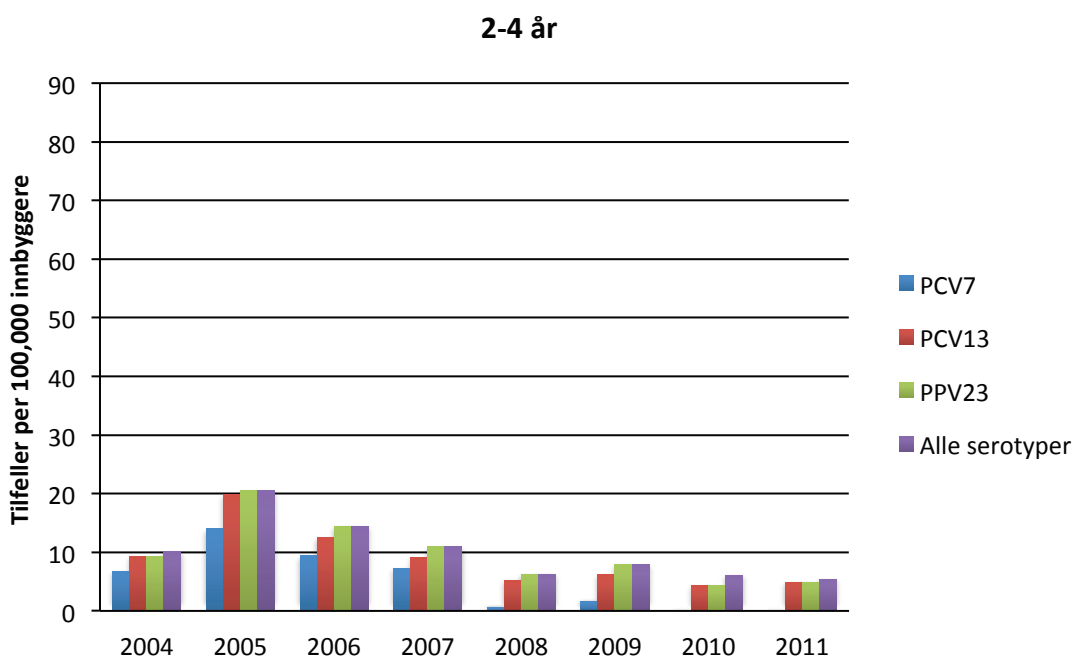
Vaksinasjon med konjugatvaksine gir en viss slimhinneimmunitet. Dette fører til redusert sirkulasjon av vaksineserotyper, mens det åpnes en nisje for andre serotyper. Dette omtales som serotypeerstatning, og har ført til en økt insidens av systemisk pneumokokksykdom forårsaket av ikke-vaksinetyper. Slik serotypeerstatning sees særlig hos eldre, og har til en viss grad utjevnet reduksjonen som følge av flokkeffekten. Ved overgang til PCV13 forventes imidlertid en ytterligere reduksjon av systemisk pneumokokksykdom, både hos vaksinerte barn og i andre aldersgrupper.

Figur 3. Insidensrate (tilfeller per 100.000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom med forskjellige serotyper for tilfeller yngre enn 2 år (a), mellom 2 og 4 år (b), og for eldre ≥ 65 (c). PCV7 = serotyper som inngår i PCV7, PCV13-PCV7 = serotyper som inngår i PCV13 i tillegg til PCV7-serotyper, PPV23-PCV13 = serotyper som inngår i PPV23 i tillegg til PCV13-serotyper. Andre serotyper = serotyper som ikke inngår i tilgjengelige vaksiner.

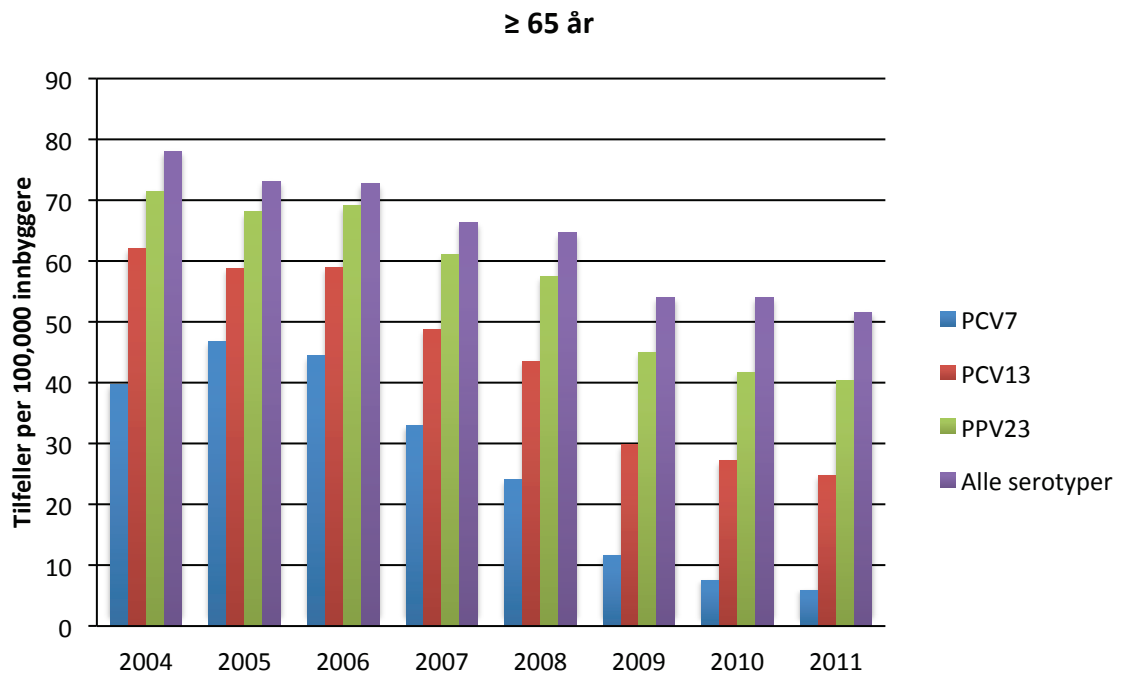
(a)



(b)



(c)



Gruppe A-streptokokker

Innledning

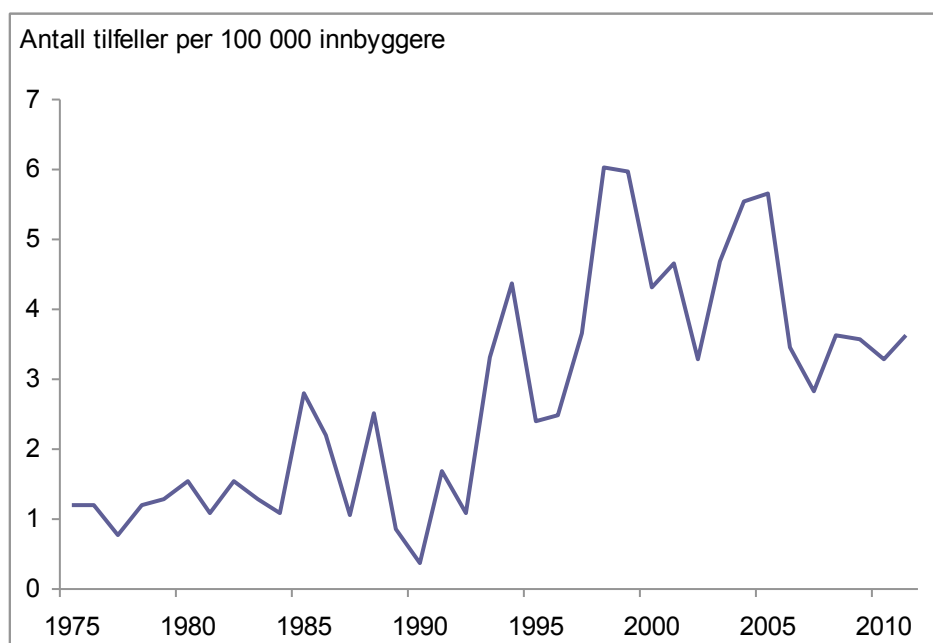
Streptokokk A-infeksjon er en bakterieinfeksjon forårsaket av *Streptococcus pyogenes*. Bakterien kalles på norsk også (beta-hemolytiske) serogruppe A-streptokokker, ofte forkortet til GAS. Arten *Streptococcus pyogenes* har gruppe A-polysakkarid i sin cellevegg. GAS kan deles inn i minst 100 ulike serotyper etter sitt M-antigen. De kan også types ved hjelp av sine T-antigener (T-typing) og opasitetsfaktor (OF). 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 som kan ha en systemisk toksisk komponent som ved septikemi. Barselfeber er en oppadstigende uterininfeksjon etter fødsel, og kan ha mange årsaker, men særlig alvorlig er barselfeber dersom den forårsakes av GAS. Gruppe A-streptokokker kan gi alvorlig systemisk, invasiv sykdom med bakterieemi, septikemi og/ eller meningitt, og sjeldnere akutt endokarditt. Streptokokkal 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 reumatisk feber (giktfeber).

Sepsis forårsaket av streptokokk gruppe A har vært nominativt meldingspliktig i MSIS i perioden 1975-92. Fra 1993 har alle tilfeller av alvorlig, systemisk GAS-sykdom vært meldingspliktig. Nasjonale referansefunksjoner er lagt til Folkehelseinstituttet. Systemiske GAS-isolat fra landets mikrobiologiske laboratorier sendes til Folkehelseinstituttet, hvor de types og oppbevares i en stammebank.

Meldte tilfeller

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 høyt nivå på 2000-tallet (fig 1). 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 på 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 MSIS 1975-2011



I 2011 ble til MSIS meldt 179 tilfeller av systemisk streptokokk A-infeksjoner. Dette gir en insidensrate på 3,6 tilfeller per 100 000 innbyggere. Dette var en liten oppgang sammenlignet med 2010. 55% av tilfellene var hos menn, og 59 % av alle tilfellene var hos personer over 50 år. Barn under 10år utgjorde kun 10 % av tilfellene. Av de 179 tilfellene er 21 pasienter meldt døde, av disse var 81% over 60 år.

Kommentarer

Klinisk bilde

Informasjon om klinisk bilde ble meldt til MSIS i 70 % av tilfellene i 2011. Av de med kjent klinikk hadde 52 % (66/125) sepsis og 10% nekrotiserende fasciitt. Det kliniske bildet for meldte tilfeller er forholdsvis stabilt fra år til år (tab 1). Grunnlag for melding av systemisk og alvorlig GAS-sykdom i 2011 var i 96% av tilfellene *Streptococcus pyogenes* påvist i blod.

Tabell 1. Systemisk og alvorlig invasiv GAS-sykdom i Norge meldt MSIS 2007-2011 etter diagnoseår og sykdomskategori

Klinisk bilde	2007	2008	2009	2010	2011
Sepsis/meningitt	43	57	53	63	68
Nekrotiserende fasciitt	8	12	15	17	12
Annen invasiv sykdom / ukjent	81	103	103	79	99
Totalt	132	172	171	159	179

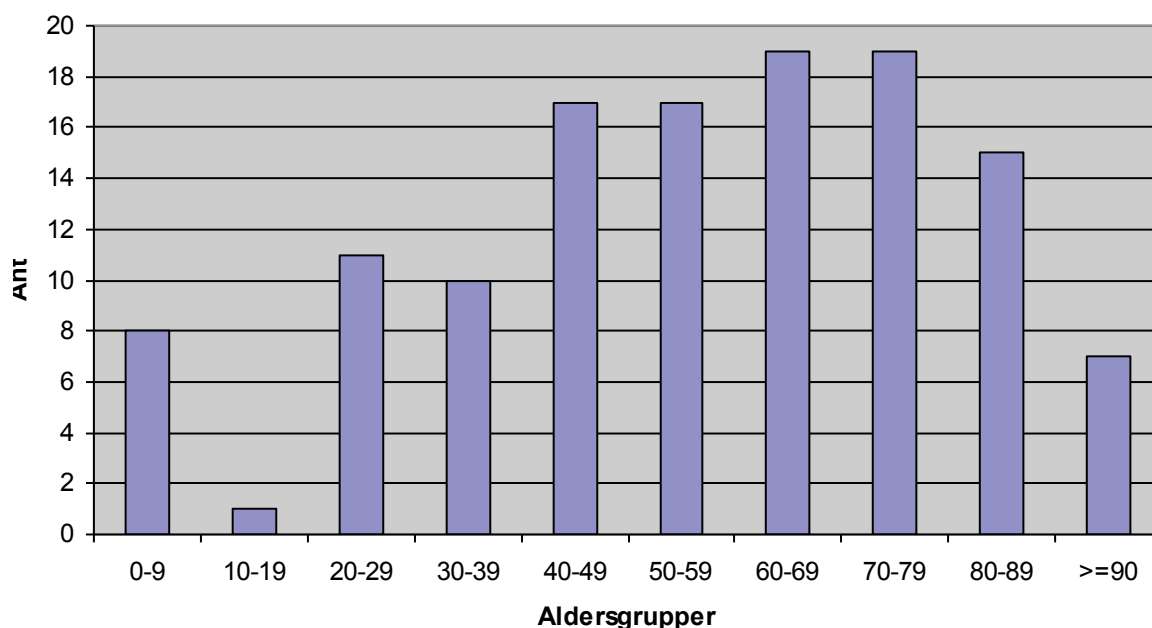
Karakterisering av isolater

Det nasjonale referanselaboratoriet for GAS (Gruppe A-streptokokker) er organisert under Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Totalt ble det mottatt 161 prøver fra 162 pasienter i 2011. Alle mottatte stammer ble verifisert å være *Streptococcus pyogenes* (GAS). Fordeling av materiale er angitt i tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over antall GAS-stammer i perioden 2009-2011

Prøvemateriale	2009	2010	2011
Blodkultur	151	135	151
Spinalvæske	2	2	1
Vev/Biopsi			2
Sekret			2
Annet (ledd, puss)	10	13	4
Ukjent			1
Totalt	163	150	161

Figur 2. Aldersfordeling for 124 (77%) av totalt 161 systemiske GAS-isolater fra 2011



Mer enn $\frac{3}{4}$ av prøvene (75,8%) er fra personer over 40 år (fig 2). Bare 9 prøver fra pasienter under 20 år og en pasient var 1 $\frac{1}{2}$ mnd gammel ved prøvetakning.

I tillegg er det mottatt 75 konsekutive, ikke-systemiske isolater innsamlet fra hvert av 4 ulike laboratorier (St. Olav, Lillehammer, Molde og Kristiansand).

Detaljkarakterisering

T- typing og OF-testing ble utført på alle mottatte isolat. T-typing er utført med agglutinasjonsmetode med spesifikke antisera (Sevapharma, Praha) og OF-testing utført med serumopasitetsfaktortesting. Det er en betydelig endring og økt diversifisering i T-typefordelingen fra fjoråret. Vanligst forekommende T-type (antall stammer) i 2011 var T-type 12 (48), 1 (39) og 28 (9), mens type 1 dominerte i 2010 (47 isolater) og 2009 (60 isolater).

Tabell 3. Oversikt over fordeling av noen T-typer i perioden 2009-2011

T-type	1	3	28	3/13/B3264	Andre
Antall 2011	39	4	9	7	102
Antall 2010	47	8	6	13	76
Antall 2009	60	25	21	21	36

Resistensundersøkelse utføres ikke rutinemessig, men vil bli tatt opp i løpet av 2012. Alle mottatte GAS stammer blir oppbevart ved -70 °C i vår stammebank, med kvalitetssikret identifikasjon.

Det har ikke vært noen forespørsel om GAS-stammer i 2011. Etter at Doktorgradsprosjektet ”Molekylær karakterisering og antibiotikaresistente GAS-stammer” ble vellykket slutført høsten 2010, har det ikke vært gjennomført nye forskningsprosjekt på *S. pyogenes*. Man vurderer å etablere molekylær karakterisering av alle GAS-isolater med emm-typing i løpet av 2012.

Publikasjoner

Michaelsen TE, Andreasson IKG, Langerud, BK and Caugant DA. Similar Superantigen Gene Profile and Superantigen Activity in Norwegian Isolates of Invasive and Non-invasive Group A Streptococci. Scand J Immunol 2011; 74 (5): 423-9