

2017

DELRAPPORT 6 AV SMITTSOMME SYKDOMMER I NORGE 2016

ÅRSRAPPORT 2016

Invasive infeksjoner

Årsrapport 2016

Invasive infeksjoner

Are Stuwitz Berg
Dominique A. Caugant
Inger Lise Haugen
Kirsten Konsmo
Martin Steinbakk
Jann Storsæter
Didrik F. Vestrheim
Sara Sofie Viksmoen Watle
Brita Askeland Winje

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for smittevern, miljø og helse
2017

Tittel:

Årsrapport for 2016 - Invasive infeksjoner

Forfattere:

Are Stuwitz Berg
Dominique A. Caugant
Inger Lise Haugen
Kirsten Konsmo
Martin Steinbakk
Jann Storsæter
Didrik F. Vestrheim
Sara Sofie Viksmoen Watle
Brita Askeland Winje

Grafisk design omslag:

Fete typer

Bestilling:

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

ISSN: 1894-9088

Innhold

Sammendrag	5
Innledning	7
Mer informasjon	7
Meningokokker – invasiv meningokokksykdom	8
Innledning	8
Meldte tilfeller	8
Alder og kjønn	8
Klinisk bilde	9
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper	9
Detaljkarakterisering av bakterieisolater	10
Resistensbestemmelse	11
PCR diagnostikk	11
Bruk av vaksine	12
Hovedbudskap	12
<i>Haemophilus influenzae</i> – invasiv sykdom	13
Innledning	13
Meldte tilfeller	13
Klinisk bilde	14
Alder og kjønn	14
Detaljkarakterisering av bakterieisolater	15
Resistensbestemmelse	15
Bruk av vaksine	15
Hovedbudskap	16
Pneumokokker – invasiv pneumokokksykdom	17
Innledning	17
Meldte tilfeller	17
Klinisk bilde	18
Detaljkarakterisering av bakterieisolater	18
Resistensbestemmelse	18
Bruk av vaksine	19
Effekt av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet	19
Hovedbudskap	21
Gruppe A-streptokokker – invasiv sykdom	22
Innledning	22
Meldte tilfeller	23
Klinisk bilde	23
Detaljkarakterisering av bakterieisolater	23

Resistensbestemmelse	24
Hovedbudskap	24

Sammendrag

I 2016 ble det ikke observert store endringer i forekomst av invasive bakterielle infeksjoner forårsaket av meningokokker, pneumokokker, gruppe A streptokokker og *Haemophilus influenzae*, sammenlignet med foregående år (Figur 1). Små barn er særlig utsatt for invasive bakterielle infeksjoner. Gjennom barnevaksinasjonsprogrammet tilbys vaksine mot 13 serotyper av pneumokokker og mot *H. influenzae* type b (Hib) for å kontrollere forekomsten av alvorlig sykdom hos denne gruppen. Vaksiner mot pneumokokker og Hib, samt meningokokker anbefales også til definerte risikogrupper.

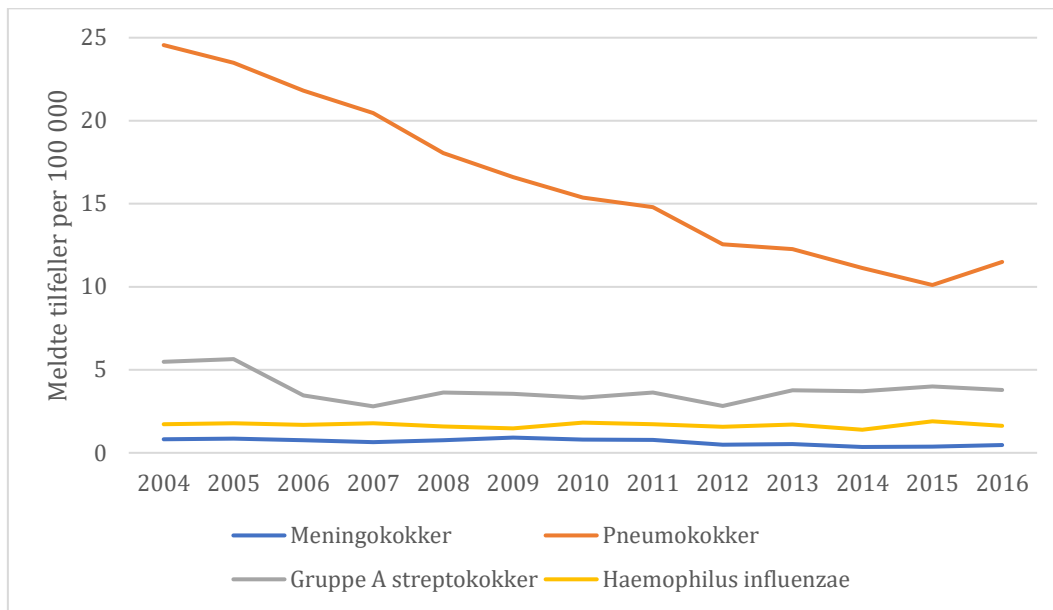
I de siste årene har det vært meldt få tilfeller av invasiv meningokokksykdom. I 2016 ble det meldt 23 tilfeller. Alle var enkelttilfeller og det ble ikke meldt om noen utbrudd med flere tilfeller. Serogruppe B, Y og W var hyppigst forekommende. I løpet av de siste årene har bruken av vaksine mot meningokokker økt, spesielt i aldersgruppen 16-19 år. I 2016 var i underkant av 40 % av avgangskullet fra videregående skole registrert som vaksinert mot meningokokker i Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK).

Forekomsten av invasiv pneumokokksykdom gikk raskt ned etter introduksjon av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Færre tilfeller har vært meldt både hos vaksinerte barn, og hos ikke-vaksinerte på grunn av flokkeeffekt. I 2016 så vi en liten økning av meldte tilfeller blant eldre. Denne økningen skyldes først og fremst typer av bakterien som vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet ikke beskytter mot. En lignende økning har vært sett i flere andre europeiske land. Nedsatt følsomhet for penicillin og erytromycin ble funnet hos henholdsvis 5,1 % og 5,3 % av isolatene.

Det ble ikke observert store endringer i forekomst, aldersfordeling eller klinisk bilde for invasiv sykdom forårsaket av gruppe A streptokokker. Genetisk karakterisering av bakterieisolater viser at fordelingen av dominerende typer av bakterien er uendret fra 2015. Gruppe A streptokokker er fortsatt følsomme for de fleste antibiotika, og det er ikke påvist resistens mot penicillin.

Vaksine mot Hib ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 1992. Forekomsten av invasiv sykdom forårsaket av Hib er svært lav, mellom ett og seks tilfeller årlig de siste årene, og de fleste tilfellene er hos voksne og eldre. De fleste tilfellene av invasiv sykdom forårsaket av *H. influenza* som meldes skyldes ikke-typbare stammer. I de siste årene har forekomsten vært stabil.

Figur 1. Meldte tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av meningokokker, pneumokokker, gruppe A streptokokker og *Haemophilus influenzae* i Norge pr 100 000 innbyggere, 2004-2016



Innledning

I denne rapporten beskrives forekomst av invasive bakterielle infeksjoner forårsaket av meningokokker, pneumokokker, gruppe A streptokokker og *Haemophilus influenzae*. Disse infeksjonssykdommene overvåkes i Norge gjennom Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) ved Folkehelseinstituttet (FHI). MSIS er vår viktigste kilde til informasjon om forekomst av smittsomme sykdommer i befolkningen. Hovedhensikten med MSIS er å følge smittesituasjonen, oppdage trender og avdekke utbrudd, slik at forebyggende tiltak raskt kan settes i gang. Gjennom MSIS kan også effekt av forebyggende tiltak evalueres. Opplysningene fra MSIS er også retningsgivende for prioriteringer innen helsevesenet. 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.

Bruk av vaksiner følges gjennom Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK). 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.

De nasjonale referanselaboratoriene for meningokokker, pneumokokker, gruppe A streptokokker og *Haemophilus influenzae* er plassert på FHI. Ved laboratoriene gjøres det detaljkarakterisering av bakterieisolater fra meldte sykdomstilfeller.

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). Referanselaboratoriene ved FHI bidrar også til overvåking av antibiotikaresistens gjennom Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM).

Hovedhensikten med denne rapporten er å gi et bilde av smittesituasjonen for invasive bakterielle infeksjoner i Norge ved å bruke overvåkingsdata fra MSIS og SYSVAK. For hver enkelt infeksjon beskrives trender. Effekt av vaksinasjon som forebyggende tiltak omtales kort der det er aktuelt.

Den kunnskapen vi har om invasive bakterielle infeksjoner bygger på gode overvåkingssystemer. Disse systemene er avhengig av at tilfeller oppdages og meldes, og at vaksinasjoner registreres. Vi vil rette en stor takk til alle som bidrar til denne overvåkingen: laboratorier som påviser og karakteriserer bakteriene, behandlende leger som beskriver klinisk bilde og risikofaktorer, og helsesøstre og annet helsepersonell som melder vaksinasjoner.

Mer informasjon

Daglig oppdatert statistikk og informasjon om invasive infeksjoner meldt til MSIS, er tilgjengelig på www.msis.no. Mer informasjon om de ulike invasive infeksjonene og vaksinene finnes i Smittevernboka og Vaksinasjonsboka som er publiserte som ebøker på www.fhi.no.

Meningokokker – invasiv meningokokksykdom

Innledning

Invasiv meningokokksykdom er en alvorlig sykdom som skyldes 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 og Y. I de siste årene har serogruppe B, C og Y vært vanligst forekommende i Norge.

Videre inndeling av stammer gjøres ved sekvensering av gener som koder for to yttermembranproteiner, PorA og FetA. Meningokokker kan videre undersøkes på klonalitet ved multilokus sekvens typing (MLST), en metode basert på 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 å vurdere genetisk slektskap mellom stammer.

Invasiv meningokokksykdom er en varslingspliktig sykdom. Helsepersonell plikter umiddelbart å varsle kommuneoverlegen når det påvises meningokokksykdom. Kommuneoverlegen skal umiddelbart igjen varsle Folkehelseinstituttet (Smittevernvakta telefon 21076348) og Fylkesmannen. Hovedhensikten med varsling er å få iverksatt eventuelt smitteverntiltak raskt. Folkehelseinstituttet kan bidra til med råd og håndtering av smitteverntiltak.

Les mer om [invasiv meningokokksykdom i Smittevernveilederen](#)

Meldte tilfeller

I 2016 ble det meldt 23 tilfeller av systemisk meningokokksykdom til MSIS. Ni tilfeller (39 %) var forårsaket av serogruppe B, ni tilfeller (39 %) av serogruppe Y, fem tilfeller (22 %) av serogruppe W. Meningokokksykdom har de senere år forekommet på et stabilt endemisk nivå etter den mangeårige epidemien Norge hadde tidligere. Insidensraten (IR) for 2016 var 0,44 per 100 000 innbyggere. Det ble ikke meldt assosierte tilfeller eller utbrudd i 2016.

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. Insidensraten (IR) var høyest hos barn under 5 år (1,64) og lavest hos personer 20-39 år (0,14) (Tabell 2). Ti (43 %) av de meldte tilfellene var kvinner.

Tabell 1. Meldte tilfeller til MSIS - Meningokokksykdom i Norge 2007 til 2016 fordelt på aldersgrupper

Alder	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Totalt
0-4	12	9	10	7	9	4	7	5	3	5	71
5-14	2	2	2	2	2	0	0	2	4	0	16
15-19	6	10	13	17	7	9	5	2	5	2	76
20-39	5	3	4	5	5	6	7	1	1	2	39
40-59	3	4	6	4	5	1	4	1	1	7	36
>=60	2	8	9	4	10	4	4	7	5	7	60
Totalt	30	36	44	39	38	24	27	18	19	23	298

Tabell 2. Meldte tilfeller til MSIS - Meningokokksykdom i Norge 2016 fordelt på aldersgrupper. Insidens per 100 000 innbyggere per år (IR)

Alder	Antall	IR
< 6 mnd	2	6,73
6-11 mnd	1	3,37
1-4 år	2	0,81
0-4 år	5	1,64
5-14 år	0	-
15-19 år	2	0,61
20-39 år	2	0,14
40-59 år	7	0,50
≥ 60 år	7	0,61
Totalt	23	0,44

Klinisk bilde

Hos 22 av tilfellene forelå opplysninger om klinisk tilstand. Hos tre pasienter (13%) ble det meldt et klinisk bilde av meningitt, hos 15 (65 %) sepsis og hos tre (13 %) sepsis og meningitt. Ett tilfelle hadde pneumoni (5,3 %). Elleve av pasientene er friskmeldte ifølge MSIS-meldingen. Det ble meldt om fem dødsfall til MSIS; ett tilfelle i nyfødtp perioden og fire tilfeller hos personer over 50 år.

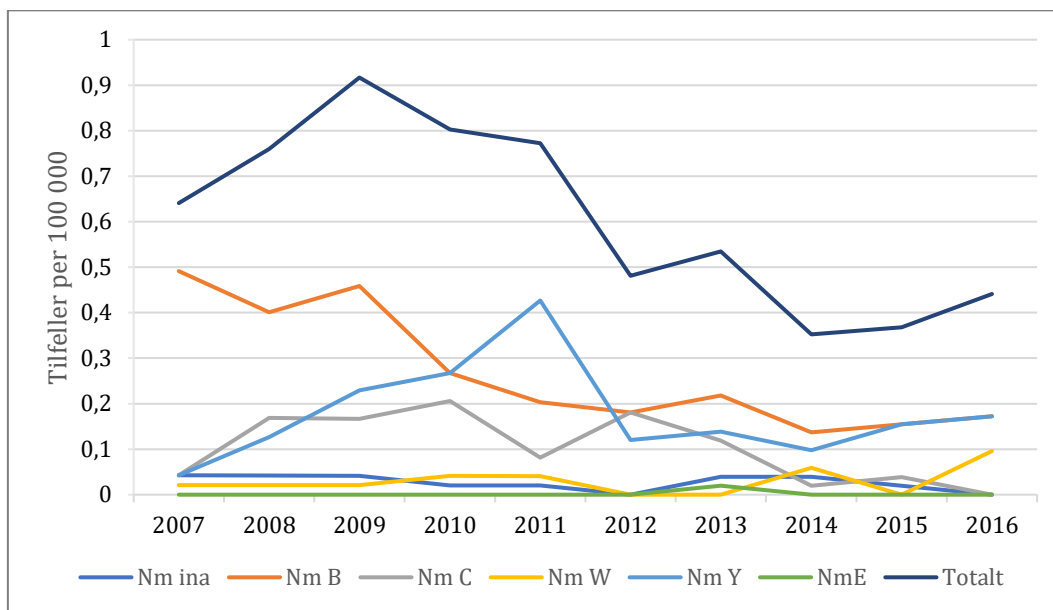
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper

Det ble meldt like mange tilfeller forårsaket av serogruppe B og serogruppe Y i 2016. Disse serogruppene var årsak til 78 % av tilfellene (Tabell 3 og Figur 1)

Tabell 3. Meningokokksykdom i Norge meldt til MSIS 2016. Serogrupper fordelt på aldersgrupper

Alder	B	W	Y	Totalt
0-4	4	1	0	5
5-14	0	0	0	0
15-19	0	0	2	2
20-39	1	0	1	2
40-59	4	2	1	7
≥ 60	0	2	5	7
Totalt	9	5	9	23

Figur 1. Meldte tilfeller av meningokokksykdom i Norge pr 100 000 innbyggere fordelt på serogrupper, 2007-2016



Detaljkarakterisering av bakterieisolater

Fra 22 av de 23 pasientene ble bakterieisolat mottatt ved referanselaboratoriet ved FHI for bekreftelse av serogruppe og videre karakterisering. Stammene var isolert fra blod (19 tilfeller), spinalvæske (2 tilfeller) og tonsill (1 fatalt tilfelle bekreftet med PCR av spinalvæske).

Alle isolatene ble serogruppet ved agglutinasjon. Av de 22 stammene var ni serogruppe B, åtte serogruppe Y, og fem serogruppe W (tabell 5).

Isolatene 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) [Jolley KA, Brehony C, Maiden MCJ. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev 2007; 31: 89-96.]. Fra 2016 tok referanselaboratoriet i bruk helgenomsekvensering for karakterisering av meningokokkstammene. 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 FetA 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 22 stammene kunne inndeles i 14 genotyper (sekvenstyper = ST) ved MLST. Fire genotyper, ST-11, ST-23, ST-213 og ST-1655, var representert med flere isolater, henholdsvis fra 5, 2, 2, og 3 pasienter som hadde adresser i forskjellige deler av landet.

Tabell 5. Karakteristikk av meningokokkstammene mottatt ved referanselaboratoriet i 2016

Serogruppe	Sekvenstype	Klonkompleks	<i>porA</i>	<i>fetA</i>
B	32	ST-32 kompleks	7,16	F3-3
B	41	ST-41/44 kompleks	17-1,23	F1-7
B	44	ST-41/44 kompleks	7-2,13	F1-7
B	213	ST-213 kompleks	22,14	F5-9
B	213	ST-213 kompleks	22,14-14	F5-5
B	259	ST-32 kompleks	7,16	F3-3
B	269	ST-269 kompleks	22,9	F5-1
B	1475	ST-41/44 kompleks	7-2,4	F5-8
B	11930	ST-213 kompleks	22,14	F3-1
W	11	ST-11 kompleks	5,2	F1-1
W	11	ST-11 kompleks	5,2	F1-1
W	11	ST-11 kompleks	5,2	F1-1
W	11	ST-11 kompleks	5,2	F1-1
W	11	ST-11 kompleks	5,2	F1-146
Y	23	ST-23 kompleks	5-2,10-1	F4-1
Y	23	ST-23 kompleks	5-2,10-1	F4-1
Y	1655	ST-23 kompleks	5-1,10-1	F4-1
Y	1655	ST-23 kompleks	5-1,10-1	F4-1
Y	1655	ST-23 kompleks	5-1,10-1	F4-1
Y	2692	ST-23 kompleks	5-2,10-1	F4-1
Y	9090	ST-23 kompleks	5-2,10-1	F4-1
Y	12009	ST-22 kompleks	5,2	F3-4

Blant serogruppe B tilhørte to invasive stammer klonkomplekset som var årsaken til den tidligere serogruppe B epidemien i Norge (ST-32 komplekset), mens tre tilfeller var forårsaket av ST-41/44 komplekset som dominerte i Norge tidlig i 2000-årene.

Av åtte invasive serogruppe Y stammer tilhørte syv ST-23 klonkomplekset, som har vært knyttet til høy forekomst av serogruppe Y i USA fra midten av 1990-tallet. Disse syv ST-23 kompleks stammene tilhørte fire forskjellige ST.

De fem serogruppe W stammene tilhørte ST-11, en klon som forårsaker en betydelig andel av sykdom i Sør-Amerika og i Afrika. I den siste tiden har forekomsten av serogruppe W ST-11 også økt i Europa.

Resistensbestemmelse

Alle innsendte meningokokkisolater resistensbestemmes. Ti av de 22 invasive isolatene hadde nedsatt følsomhet mot penicillin G og en var resistent (MIC = 0,5). Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige [NORM-rapporten](#).

PCR diagnostikk

I tilfeller der meningokokker ikke påvises ved dyrkning, kan spinalvæske eller serum undersøkes direkte med PCR-diagnostikk. Ved FHI kan serogruppe, serosubtype og annen

karakterisering utføres. Dette gir god mulighet for bekreftelse av diagnosen, og gir informasjon om stammen som var årsak til sykdommen.

I 2016 har referanselaboratoriet mottatt dyrkningsnegativ spinalvæske fra elleve pasienter for PCR undersøkelse. Meningokokksykdom ble bekreftet hos én pasient der det også forelå stammeisolat bare fra hals til dyrkning.

Bruk av vaksine

Fire meningokokkvaksiner hadde markedsføringstillatelse i Norge i 2016; en konjugatvaksine mot serogruppe C, to konjugatvaksiner mot kombinasjonen av serogruppene A, C, W og Y og en proteinbasert meningokokk B-vaksine.

Meningokokkvaksine inngår ikke som del av et vaksinasjonsprogram, men anbefales til personer med manglende miltfunksjon, medfødt eller ervervet komplementdefekt og personer hvis yrke utgjør risiko for eksponering for store mengder levende meningokokker. Vaksine bør også vurderes ved reise til områder med høy forekomst av meningokokksykdom, for ungdom i alderen 16-19 år (for eksempel russen) eller menn som har sex med menn med aktivitet som øker risikoen for meningokokksykdom. Meningokokkvaksinasjon kreves ved deltakelse i pilegrimsfeiring eller sesongarbeid i Saudi Arabia, samt av enkelte utdanningsinstitusjoner i utlandet.

Bruk av meningokokkvaksiner registreres ved omsetningstall og vaksinasjoner registrert i Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK. Omsetningen på meningokokkvaksiner har doblet seg de siste 4 årene. Tall fra SYSVAK viser at det på landsbasis var i underkant av 40 % av fjorårets og årets avgangskull på videregående skole som var vaksinert.

Utgifter til meningokokkvaksine til nærkontakter av personer med meningokokk A-, B-, C-, W- eller Y-sykdom og til personer med manglende miltfunksjon, medfødt eller ervervet komplementdefekt dekkes av folketrygden (blåreseptforskriften § 4 punkt 3). Vaksine på blå resept må bestilles fra Folkehelseinstituttet.

Les mer om [meningokokkvaksiner i Vaksinasjonsveilederen](#)

Hovedbudskap

Forekomsten av systemisk meningokokksykdom er for tiden lav i Norge. Forekomsten er høyest hos de minste barna og hos eldre personer. Serogruppe B og Y står nå for 78% av tilfellene i Norge.

Det var tidligere observert en økning av serogruppe Y stammer, som er genetisk beslektet med de stammene som har forårsaket økt innsidens i USA de siste 15 år. Siden 2011 har forekomsten av denne serogruppen vært relativt stabil.

Serogruppe W som har økt i Sør-Amerika, Afrika og Europa forårsaket fem tilfeller i Norge i 2016.

Bruken av meningokokkvaksine har økt i Norge de siste årene, og flere elever i videregående skole følger anbefalingen om å vurdere å la seg vaksinere.

Haemophilus influenzae – invasiv sykdom

Innledning

Haemophilus influenzae (Hi) er en gramnegativ stavbakterie som opptrer i akapsulær form og kapselkledd form. Kapsulære varianter har flere serotyper (a til f). Mennesket er bakteriens eneste naturlige reservoar. Hi finnes som oftest i normalfloraen i øvre luftveier og har da oftest ikke kapsel. 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 serotype b (Hib) var tidligere en svært viktig årsak til systemisk sykdom hos små barn før effektiv vaksine ble introdusert. En betydelig andel av pasientene fikk varige mén som hørselstap, mental retardasjon eller annen nevrologisk skade. Dødsfall var ikke uvanlig (3-8 %).

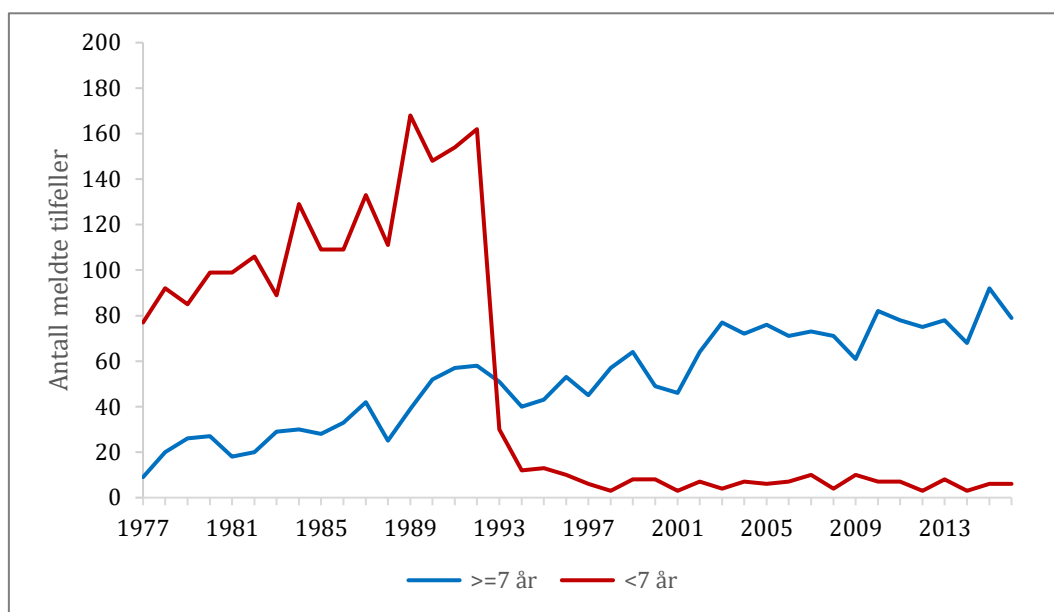
Hi-meningitt har vært nominativt meldingspliktig til MSIS siden 1975. Fra 1993 har alle former av systemisk sykdom vært meldingspliktig. Nasjonal referansefunksjon er lagt til Folkehelseinstituttet.

Les mer om [invasiv sykdom forårsaket av *H. influenzae* i Smittevernveilederen](#)

Meldte tilfeller

Forekomsten falt betydelig etter introduksjon av Hib-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 1992, og har ligget på 70-100 tilfeller de siste åtte årene (Figur 1). Akapsulære varianter og serotype non-b er nå de vanligste årsakene til systemisk Hi-sykdom i Norge.

Figur 1. Tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *H. influenzae* meldt MSIS 1977–2016 etter diagnoseår og aldersgrupper



I 2016 ble det til MSIS meldt 77 tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *Haemophilus influenzae* (Tabell 1). Dette gir en insidensrate på 1,5 tilfeller per 100 000 innbyggere. Kun seks av tilfellene var forårsaket av Hib.

Tabell 1. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* i Norge meldt MSIS 2009–2016 etter diagnoseår og serotype

Serotype	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Type b	6	2	2	6	3	1	2	6
Type non-b eller ikke typbar	66	86	83	72	83	70	96	71
Totalt	72	88	85	78	86	71	98	77

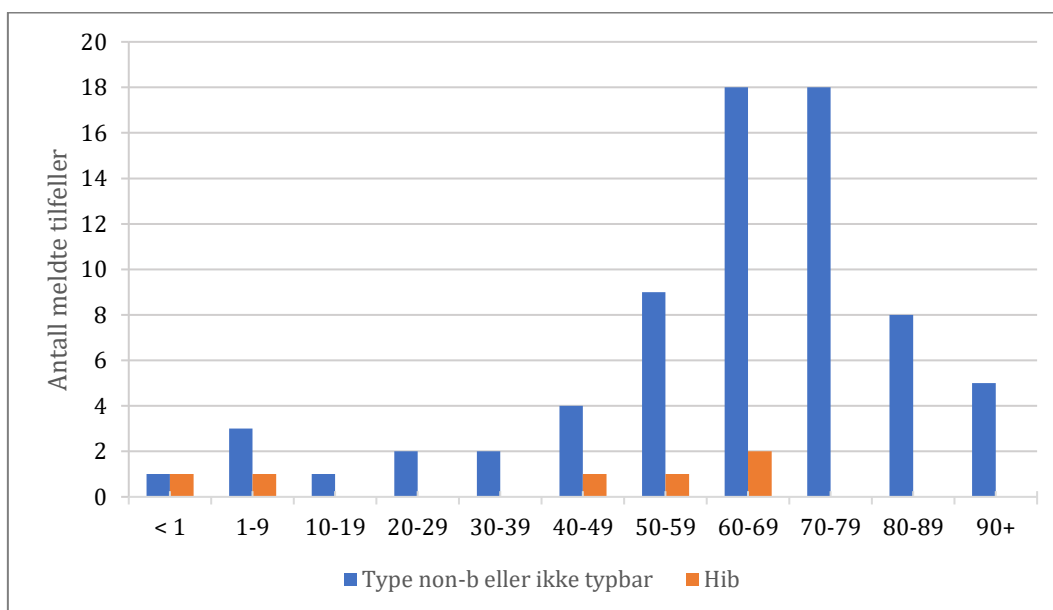
Klinisk bilde

De vanligste sykdomsmanifestasjonene var sepsis (30 tilfeller) og pneumoni (16 tilfeller). Hos 25 av de meldte tilfellene forelå det ikke informasjon om klinisk bilde. Resterende pasienter hadde meningitt (3), artritt (1), pankreatitt (1) og epiglotitt (1). Det ble meldt om 4 dødsfall til MSIS; alle disse pasientene var over 70 år.

Alder og kjønn

I 2016 var 33 av isolatene fra kvinner og 44 av isolatene fra menn. Det ble meldt to tilfeller av Hi hos barn under 1 år og 4 tilfeller i aldersgruppen 1-9 år. Majoriteten av tilfellene forekom i aldersgruppen over 50 år (63 tilfeller) (Se Figur 2).

Figur 2. Aldersfordeling av invasive isolater av *H. influenzae* 2016



Forekomsten av Hib har de siste årene vært stabil med ett til seks tilfeller årlig. Av de seks meldte tilfellene med systemisk Hib infeksjon i 2016 var to hos barn under 5 år, mens de resterende fire var hos personer over 40 år (Tabell 2). Begge barna og en voksen var vaksinert før sykdomsdebut.

Tabell 2. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* type b i Norge meldt MSIS 2009–2016 etter diagnoseår og aldersgruppe

Aldersgruppe	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Under 1	0	0	1	0	0	0	0	1
1–9	1	0	0	0	0	0	0	1
10–19	0	0	0	0	0	0	0	0
20–49	1	0	0	1	1	0	0	1
50 og over	4	2	1	5	2	1	2	3
Totalt	6	2	2	6	3	1	2	6

Detaljkarakterisering av bakterieisolater

I 2016 mottok referanselaboratoriet 81 isolater fra 78 pasienter til bakteriologisk karakterisering og serotyping. Alle isolatene var sikkert systemiske (77 fra blodkultur, 3 fra spinalvæske og 1 fra pleuravæske) og alle ble identifisert som Hi. Isolatene er karakterisert ved biotyping, serotyping og ved molekylære metoder (kapselotyping og multilokus sekvenstyping (MLST)). Det påvises mange ulike sekvenstyper som uttrykk for generell diversitet i bakteriepopulasjonen.

Fordeling av serotyper er vist i Tabell 3. De aller fleste isolatene (69%) var ikke-typbare (NT). Serotype f utgjorde i 2016 18,5%, serotype b 7,4% og serotype e 4,9% av isolatene.

Tabell 3. Serotypfordeling for isolater fra blod, spinalvæske og pleuravæske i perioden 2009–2016

	a	b	c	d	e	f	NT
2016	0	6	0	0	4	15	56
2015	0	2	0	0	2	21	72
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

Resistensbestemmelse

Alle innsendte isolater resistensbestemmes. Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige [NORM-rapporten](#). Stammene testes for penicillinasedannelse med kløverbladmetode. 14 stammer (16,9 %) var betalaktamase-positive. 7 stammer (7,2 %) var fenotypisk BLNAR.¹ Av disse var fem av stammene følsomme for ampicillin (MIC 0,5 eller 1 mg/L), mens to stammer var fenotypisk BLPACR.² Alle systemiske isolat var følsomme for tredjegenasjons cefalosporiner. Ceftriaxon har bedre in vitro aktivitet enn både cefotaxim og meropenem.

Bruk av vaksine

Hib-vaksinen ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i november 1992 og ble den gang tilbudt alle barn under 3 år. Den tilbys nå som en kombinasjonsvaksine sammen med vaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste, polio, Hib og hepatitt B ved 3, 5 og 12 måneders

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

² Betalaktamase-positiv og amoxicillin-klavulanat resistent med MIC lik 8 mg/L

alder. Vaksinen tilbys også enkelte risikogrupper, for eksempel stamcelletransplanterte. Hib-vaksine er kostnadsfritt gjennom barnevaksinasjonsprogrammet og dekkes på blå resept for personer som er stamcelletransplantert. Vaksinen er ikke-levende og gir god beskyttelse mot Hib.

I perioden etter at vaksinen ble innført, er systemiske infeksjoner med Hib praktisk talt forsvunnet i den vaksinerte aldersgruppen (Figur 1 og Tabell 2). I utviklingsland er Hib-meningitt fremdeles et betydelig problem, spesielt hos barn under seks måneder.

Les mer om [Hib-vaksine i Vaksinasjonsveilederen](#)

Hovedbudskap

De fleste tilfellene av invasiv sykdom forårsaket av *H. influenza* som meldes til MSIS skyldes ikke-typbare stammer, og forekomsten har vært stabil de siste årene. Vaksine mot Hib ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 1992, og etter dette har forekomsten av invasiv sykdom forårsaket av Hib vært svært lav. I de siste årene har det vært meldt mellom ett og seks tilfeller årlig, de fleste tilfellene er hos voksne og eldre.

Pneumokokker – invasiv pneumokokksykdom

Innledning

Pneumokokksykdom er forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker). Bakterien kan forårsake symptomløst bærerskap, lokaliserte infeksjoner eller invasive infeksjoner. De aller fleste pneumokokkisolater fra sykdomstilfeller er kapselkledde. Kapselens antigenstruktur varierer, og gir grunnlaget for minst 97 ulike serotyper.

Hjernehinnebetennelse og systemisk infeksjon med bakteriemi eller septikemi er de hyppigste former for invasiv pneumokokksykdom. Små barn, eldre og personer med underliggende grunnsykdom har økt risiko for invasiv sykdom. Personer som har fjernet milten eller har dårlig miltfunksjon har økt risiko for alvorlige pneumokokkinfeksjoner, ofte med rask utvikling av septikemi.

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. Konjugert pneumokokkvaksine (PKV) som gir beskyttelse hos barn ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006, først som en sju-valent vaksine (PKV7). Fra 2011 har en 13-valent vaksine (PKV13) vært brukt. PKV13 beskytter mot 13 ulike serotyper.

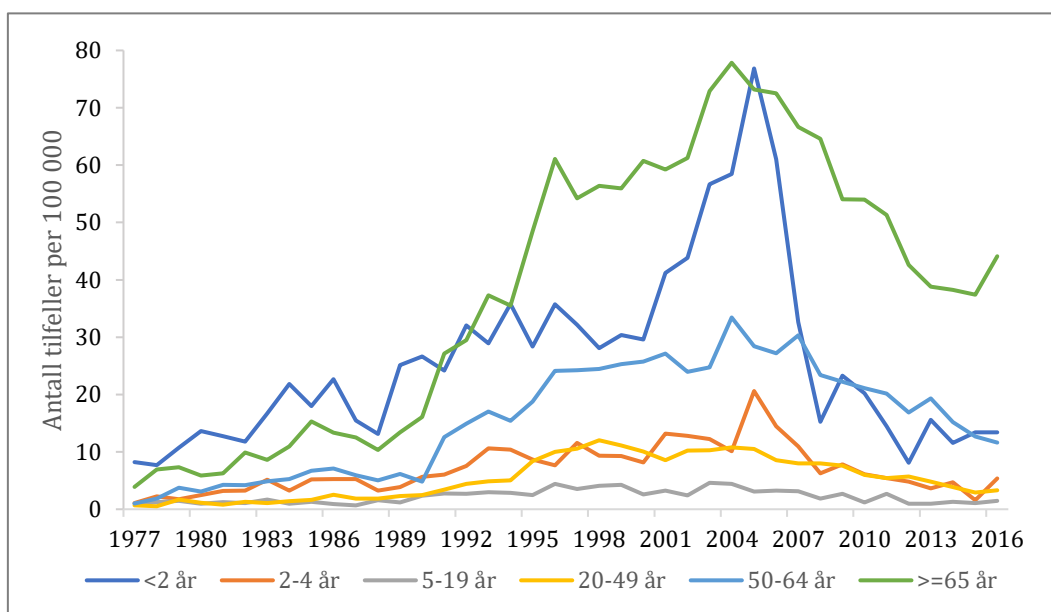
Systemisk pneumokokksykdom har vært meldingspliktig til MSIS siden 1977. Fra 1977 til 1993 var kun sepsis og meningitt meldingspliktig. Ved referanselaboratoriet for pneumokokker ved FHI utføres serotyping og resistensbestemmelse av alle innsendte isolater. Molekylærepidemiologisk karakterisering utføres ved behov.

Les mer om [invasiv pneumokokksykdom i Smittevernveilederen](#)

Meldte tilfeller

Fra 2015 til 2016 ble det observert en økning i antall meldte tilfeller med systemisk pneumokokksykdom til MSIS, fra 522 tilfeller til 599 tilfeller. Denne økningen ble først og fremst observert blant personer eldre enn 64 år (Figur 1).

Figur 1. Insidens rate (antall tilfeller per 100.000 innbyggere) av invasiv pneumokokksykdom meldt MSIS 1977–2016 fordelt på aldersgrupper



Det ble meldt flere tilfeller blant menn enn kvinner, henholdsvis 329 (55 %) og 270 (45 %) tilfeller. Den største andelen av tilfellene var blant eldre, 63 % av tilfellene var eldre enn 64 år. Barn under 5 år utgjorde kun 4 % av tilfellene, og totalt 3 % var barn under 2 år.

I 2016 var den totale insidensraten (IR) 11.5 tilfeller per 100 000 innbyggere.

Klinisk bilde

Sykdomsmanifestasjon ble oppgitt for 426 (71 %) meldte tilfeller i 2016. Av de med oppgitt sykdomsmanifestasjon var sepsis (n = 229 (54 %)), pneumoni (n = 123 (29 %)) og meningitt (n = 44 (10 %)) hyppigst. Ettersom opplysninger mangler for en stor andel av tilfellene, bør disse tallene tolkes med varsomhet. Grunnlag for melding av systemisk pneumokokksykdom var *S. pneumoniae* isolert/påvist fra kun blod (n = 553 (92 %)), fra kun spinalvæske (n = 13 (2 %)), fra både blod og spinalvæske (n = 28 (5 %)) og fra annet eller ukjent materiale (n = 5 (1 %)).

Detaljkarakterisering av bakterieisolater

Serotyping med Quellungs reaksjon utføres på alle pneumokokkisolater mottatt ved referanselaboratoriet. I 2016 var 586 (98 %) isolater tilgjengelig for serotyping. Isolatene tilhørte 45 ulike serotyper, i tillegg til ikke-typbare isolater. De hyppigst forekommende serotyper i 2016 var 22F (18,9 %), 3 (8,7 %), 7F (6,3 %), 33F (5,5), 8 (5,2%) 24F (4,3 %), 9N (4,3%) og 19A (3,5 %).

I 2016 tilhørte 138 (23 %) av isolatene serotyper som inngår i PKV13, og 406 (68 %) isolater tilhørte serotyper som inngår i PPV23. I aldersgruppen ≥ 65 var 242 (64 % av de med kjent serotype) av tilfellene i 2016 forårsaket av serotyper som er inkludert i PPV23, og 74 (20 %) tilhørte PKV13-serotyper.

Resistensbestemmelse

Alle innsendte pneumokokkisolater resistensbestemmes. Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige [NORM-rapporten](#).

I 2016 ble nedsatt følsomhet mot penicillin (MIC > 0,064 $\mu\text{g/ml}$) påvist hos 30 (5,1 %) av isolatene. Ett isolat (serotype 19A) var resistent (MIC >2 $\mu\text{g/ml}$). Av isolatene med nedsatt penicillinfølsomhet tilhørte 9 (30 %) serotyper som inngår i PKV13, og blant disse var serotype 19A den hyppigst forekommende (tre isolater). Blant ikke-vaksineserotyper med nedsatt følsomhet for penicillin var serotype 15A og 23B de hyppigste, med henholdsvis ti og fire isolater. Dette er relativt likt tallene for 2014 og 2015.

Nedsatt følsomhet for erytromycin ble påvist hos 31 isolater (5,3 %). Blant disse hadde 23 isolater (3,9 %) høygradig erytromycinresistens i kombinasjon med høygradig klindamycinresistens (MLS-fenotype), hvorav ti isolater tilhørte serotype 15A.

Blant de 30 isolatene med nedsatt følsomhet for penicillin var 14 også høygradig resistent for erytromycin og klindamycin, og to isolater var lavgradig resistent for erytromycin. De ti isolatene med høygradig resistens mot erytromycin og klindamycin hadde også nedsatt følsomhet for penicillin.

Fra 2011 har andelen isolater med nedsatt følsomhet for penicillin variert fra 3,2 % i 2013 og 7,1 % i 2015. Variasjonene omfatter isolater tilhørende flere serotyper. Andelen isolater tilhørende serotype 15A, som er forbundet med multiresistens, har vært stabil de siste årene.

Bruk av vaksine

PKV ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Vaksinen gis ved 3-, 5- og 12-måneders alder. PKV7 gir beskyttelse mot 7 pneumokokkserotyper (serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, og 23F). PKV7 ble erstattet med PKV13 i april 2011. PKV13 gir beskyttelse mot ytterligere 6 serotyper (serotype 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A).

PKV er generelt godt akseptert, vaksinasjonsdekningen har i de senere årene vært ca. 99 % for første dose, 92 % for tre doser gitt ved anbefalt intervall og 94 % uavhengig av intervall.

En 23-valent polysakkaridvaksine (PPV23) har vært tilgjengelig i Norge fra 1983. Bruk av PPV23 registreres ved omsetningstall (legemiddelgrossist). I perioden 2010 til 2016 har omsetningen variert mellom 23 000 og 29 000 doser per år, uten noen tendens til økt eller redusert bruk.

Høsten 2011 ble PKV13 godkjent for bruk til voksne over 50 år, og sommeren 2013 ble den godkjent for bruk i alle aldersgrupper. Bruken av PKV13 utenom barnevaksinasjonsprogrammet er begrenset, og omsetningen i 2016 var ca 750 doser.

Les mer om [pneumokokkvaksiner i Vaksinasjonsveilederen](#)

Effekt av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

Etter introduksjon av PKV7 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 2016 registrert 26 tilfeller av invasiv pneumokokksykdom. Insidensraten (antall tilfeller per 100.000 innbyggere) var 35,9 i 2004/2005 og 8,5 i 2016, en insidensrateratio på 0,24.

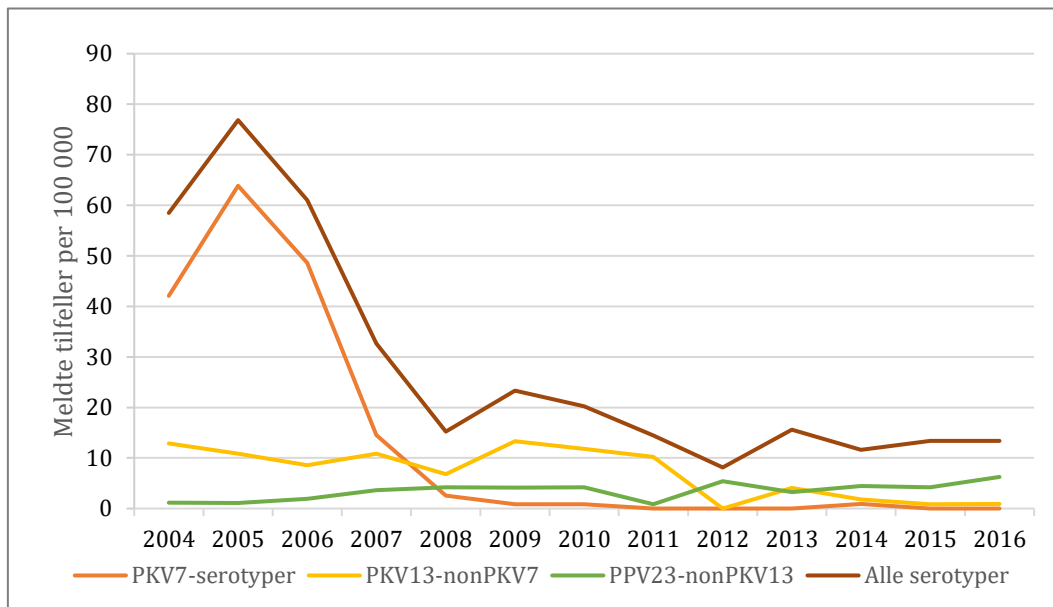
Det har vært meldt få tilfeller av vaksinesvikt eller sykdom hos delvis vaksinerte barn har. I 2016 ble det registrert fem tilfeller forårsaket av PKV13 serotyper blant barn under 5 år. Ett var hos et uvaksinert spedbarn som ikke hadde nådd alder for første vaksinedose. De fire øvrige tilfellene, tre 3-åringer og én 5-åring, representerer vaksinesvikt. Tre var fullvaksinert etter vanlig vaksinasjonsregime og ett av tilfellene hadde kun fått to doser, hhv ved 3 og 15 måneders alder. To ble syke med serotype 19F, én med serotype 19A og én med serotype 6A. Alle fire hadde alvorlige, underliggende sykdommer.

Siden konjugert pneumokokkvaksine ble introdusert i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 har det vært observert en jevn nedgang av invasiv pneumokokksykdom også i uvaksinerte aldersgrupper frem til 2016. Blant eldre ≥ 65 år ble insidensraten betydelig redusert, fra 75,6 i 2004/2005 til 44,1 i 2016, en insidensrateratio på 0,58 (figur 2c). Dette er resultat av en indirekte vaksinasjonseffekt (flokkeffekt). 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.

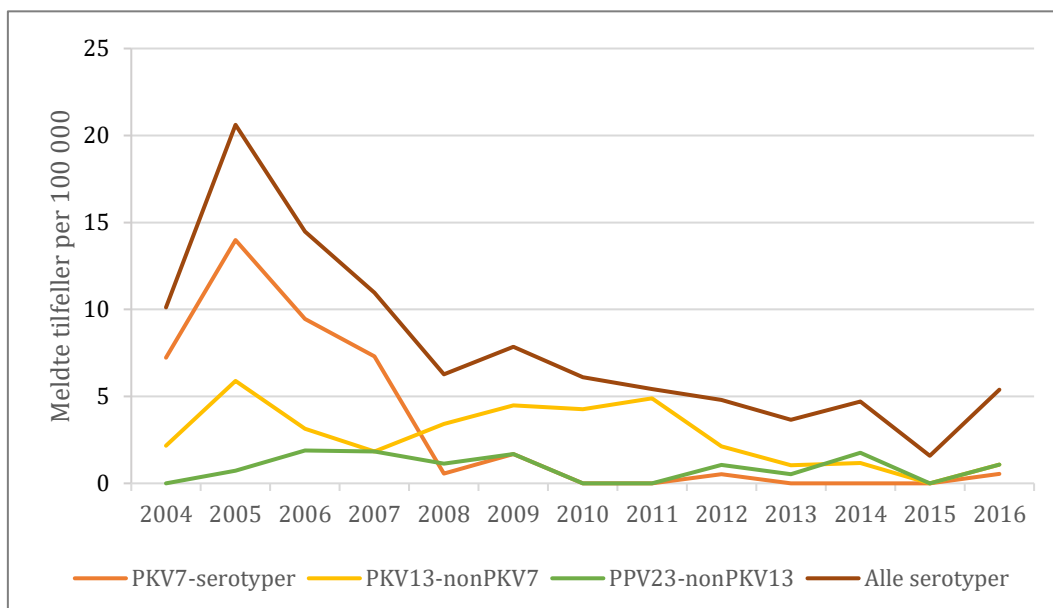
I 2016 økte det samlede antall meldte tilfeller for første gang siden 2004/2005. Blant eldre ≥ 65 år økte insidensraten fra 37,4 i 2015 til 44,1 i 2016. Økningen skyldes først og fremst serotyper som ikke inngår i PKV13. En lignende økning blant eldre har vært observert i andre europeiske land. Økningen kan skyldes endringer i flokkeffekten og endringer i sirkulasjon av ikke-vaksineserotyper. Økningen kan også være del av naturlige svingninger i forekomst av enkelte serotyper.

Figur 2. Insidensrate (korrigert antall IPD tilfeller per 100.000) av systemisk pneumokokksykdom meldt 2004-2016 og gruppert etter PKV7 = serotyper som inngår i PKV7, PKV13-nonPKV7 = serotyper som inngår i PKV13 men ikke i PKV7, PPV23-nonPKV13 = serotyper som inngår i PPV23 men ikke i PKV13.

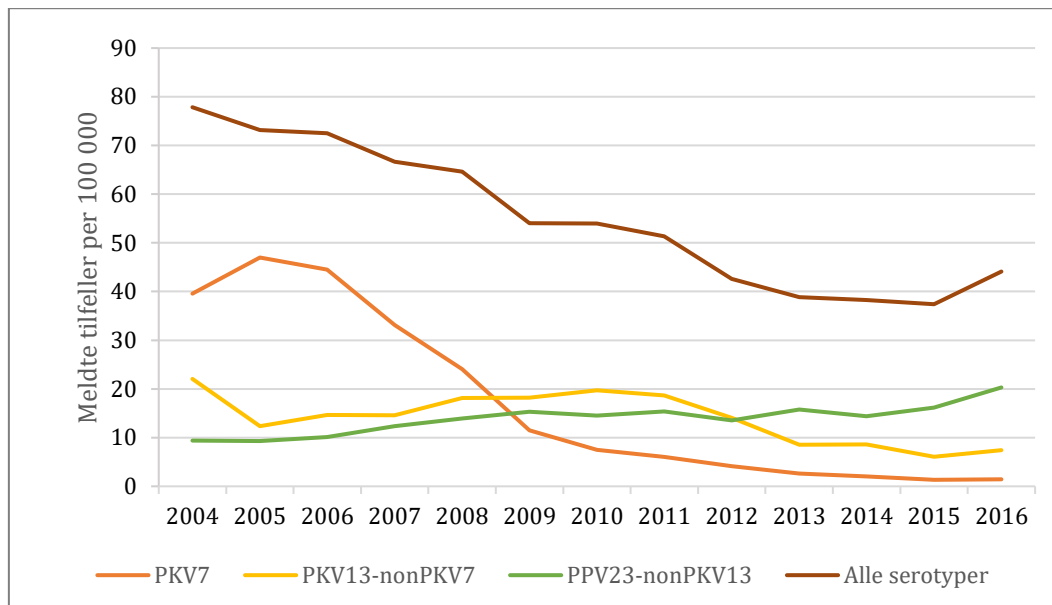
A) Barn yngre enn 2 år



B) Barn 2–4 år



C) Personer som er 65 år eller eldre



Hovedbudskap

Forekomsten av invasiv pneumokokksykdom gikk raskt ned etter introduksjon av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006. Færre tilfeller har vært meldt både hos vaksinerte barn, og hos ikke-vaksinerte på grunn av flokkeffekt. I 2016 så vi en liten økning av meldte tilfeller blant eldre. Denne økningen skyldes først og fremst typer av bakterien som vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet ikke beskytter mot. En lignende økning har vært sett i flere andre europeiske land.

Nedsatt følsomhet for penicillin og erytromycin ble funnet hos henholdsvis 5,1 % og 5,3 % av isolatene.

Gruppe A-streptokokker – invasiv sykdom

Innledning

Streptokokk A-infeksjon er en bakterieinfeksjon forårsaket av *Streptococcus pyogenes*. Bakterien kalles på norsk også (betahemolytiske) gruppe A-streptokokker (GAS). GAS kan deles inn i over 100 ulike *emm*-typer basert på sekvensering av *emm*-genet som koder for M-proteinet. M-proteinet er den viktigste somatiske virulensfaktoren.

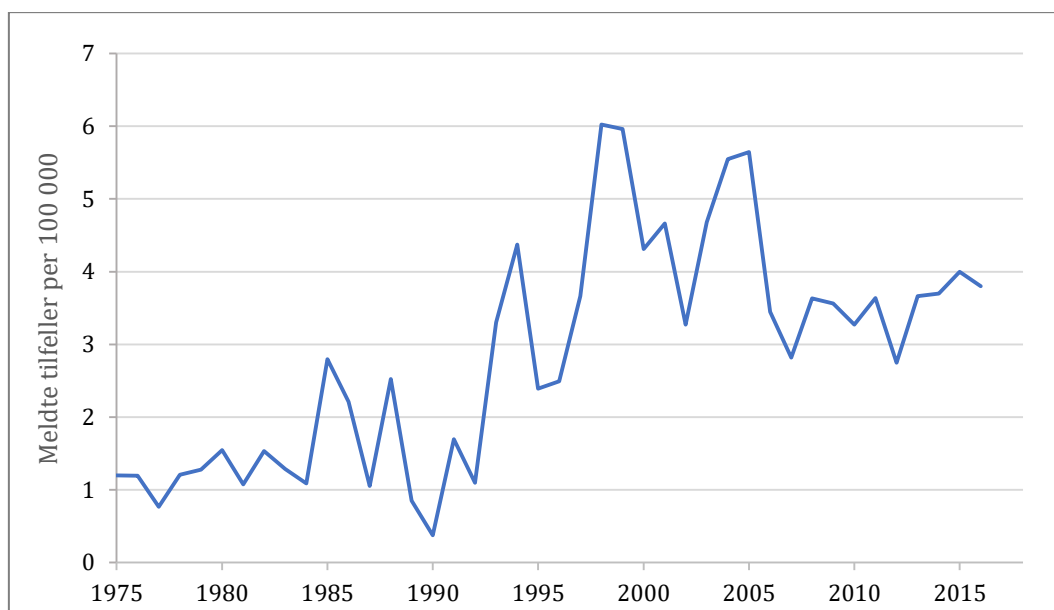
Gruppe A-streptokokker kan gi alvorlig systemisk, invasiv sykdom med bakteriemi, septikemi og/eller meningitt, og sjeldnere akutt endokarditt. Barsel-feber er en oppadstigende uterininfeksjon etter fødsel, og kan ha mange årsaker, men særlig alvorlig er barsel-feber dersom den forårsakes av GAS. Streptokokk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

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. 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).

GAS genotype *emm* 1 er på verdensbasis den mest dominerende klonen for invasiv GAS infeksjon. Inntil de siste årene har det vært *emm* 28 som har dominert i de nordiske landene, men det er nå også genotype *emm* 1 som dominerer i Norge.³

Les mer om [infeksjoner med gruppe A-streptokokker i Smittevernveilederen](#)

Figur 1. Tilfeller av invasiv gruppe A streptokokkinfeksjon per 100 000 innbyggere i Norge etter diagnoseår meldt til MSIS i perioden 1975–2016

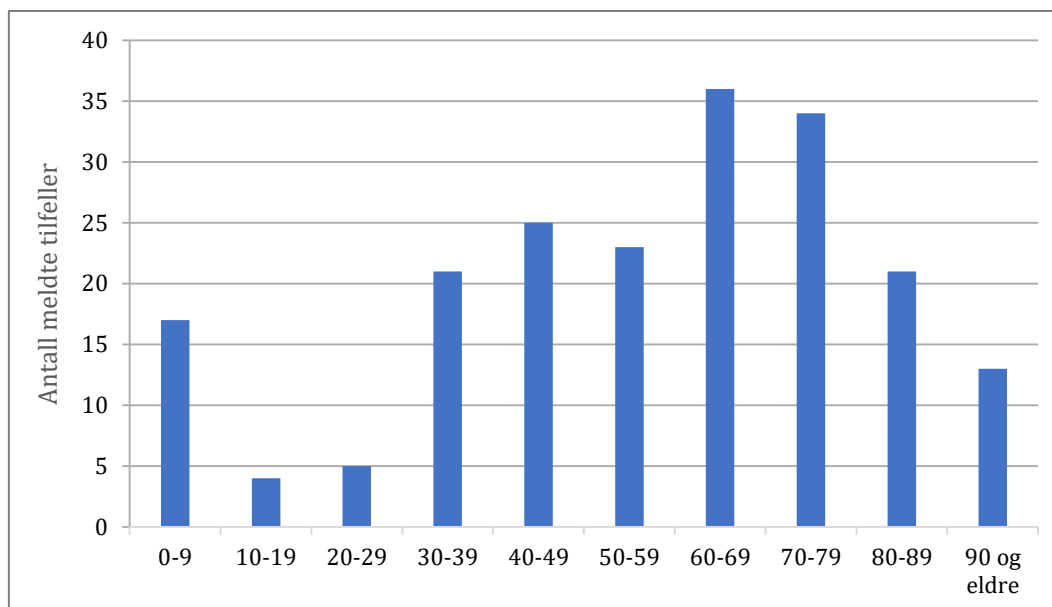


³ Naseer U, Steinbakk M, Blystad H, Caugant DA. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in Norway 2010-2014: A retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016

Meldte tilfeller

I 2016 ble det til MSIS meldt 199 tilfeller av invasiv streptokokk A-infeksjon. Dette gir en insidensrate på 3,8 tilfeller per 100 000 innbyggere, mot 4,0 pr 100 000 i 2015. Blant de meldte tilfellene var 52 % menn, og 64 % var hos personer over 50 år. Barn under 10 år utgjorde 8,5 % av tilfellene, derav 8 under 2 år. Av de 199 tilfellene er 25 pasienter meldt døde, hvorav to barn under 2 år. I 2015 ble det meldt 15 dødsfall.

Figur 2. Antall tilfeller av invasiv gruppe A streptokokk-infeksjon per aldersgruppe i 2016



Klinisk bilde

Informasjon om klinisk bilde var tilgjengelig i MSIS for 146 av de 199 tilfellene (73 %) i 2016. Av disse hadde 108 (74 %) sepsis/meningitt, og 14 (10 %) ble meldt med nekrotiserende fasciitt. De øvrige tilfellene hvor det foreligger kliniske opplysninger var pneumoni (8 tilfeller), artritt/bursitt/sårinfeksjon (8 tilfeller), osteomyelitt (3 tilfeller), erysipelas (4 tilfeller) og ett tilfelle av endometritt. Grunnet melding av systemisk og alvorlig GAS-sykdom i 2016 var i 90 % av tilfellene påvisning av GAS i blodkultur.

Tabell 1 viser klinisk bilde og antall meldte tilfeller av alvorlig invasiv GAS-infeksjon i perioden 2010-2016.

Tabell 1. Invasiv GAS-sykdom i Norge meldt MSIS 2010–2016 etter diagnoseår og sykdomskategori

Klinisk bilde	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sepsis/meningitt	68	68	55	75	85	90	108
Nekrotiserende fasciitt	17	12	14	17	15	9	14
Annen invasiv sykdom/ukjent	78	99	72	98	89	107	77
Totalt	163	179	141	190	189	206	199

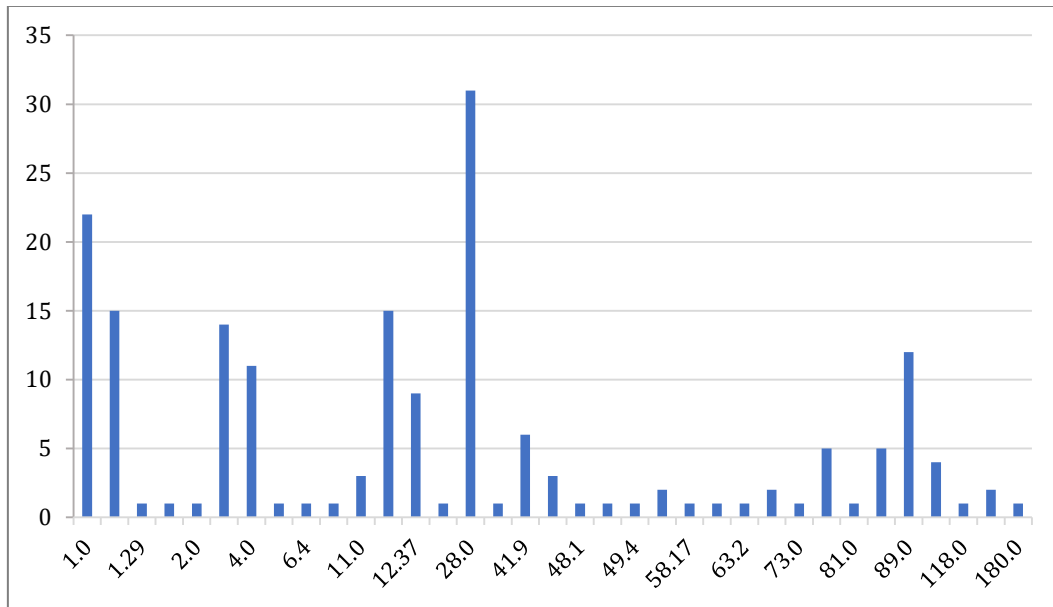
Detaljkarakterisering av bakterieisolater

Referanselaboratoriet ved Folkehelseinstituttet mottok isolater fra 178 (89 %) av de 199 meldte tilfellene. Fra 8 tilfeller ble det mottatt isolater fra to lokalisasjoner (blod kombinert med spinalvæske, biopsi eller leddvæske). 167 (90 %) av de mottatte isolatene

var fra blodkultur, mens 9 var fra vevsprøver, 2 fra spinalvæske, 3 fra pleuravæske og 8 fra leddvæske/bursainnhold.

Fra og med 2013 karakteriseres alle GAS-stammer ved sekvensering av *emm*-genet. For 2016 dominerer særlig *emm*-typene 1.0 og 28.0 (figur 3), i hovedsak en liknende fordeling som i 2015.

Figur 3 Fordeling av de forskjellige *emm*-typer i 2016



Resistensbestemmelse

Alle innsendte pneumokokkisolater resistensbestemmes. Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige NORM-rapporten. Gruppe A streptokokker er fortsatt følsomme for de fleste aktuelle antibiotika, og det er ikke påvist noen resistens mot benzylpenicillin. Av alle isolater var 7 (3,8 %) resistente mot erytromycin og 3 (1,6 %) mot klindamycin. Resistens mot tetracyklin ble funnet hos 26 isolater (14,6 %), som er uendret fra tidligere år. Alle resistensdata er også rapportert til NORM.

Hovedbudskap

Det ble ikke observert store endringer i forekomst, aldersfordeling eller klinisk bilde for invasiv sykdom forårsaket av gruppe A streptokokker. Genetisk karakterisering av bakterieisolater viser at fordelingen av dominerende typer av bakterien er uendret fra 2015. Gruppe A streptokokker er fortsatt følsomme for de fleste antibiotika, og det er ikke påvist resistens mot penicillin.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
September 2017
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
ISSN 1894-9088