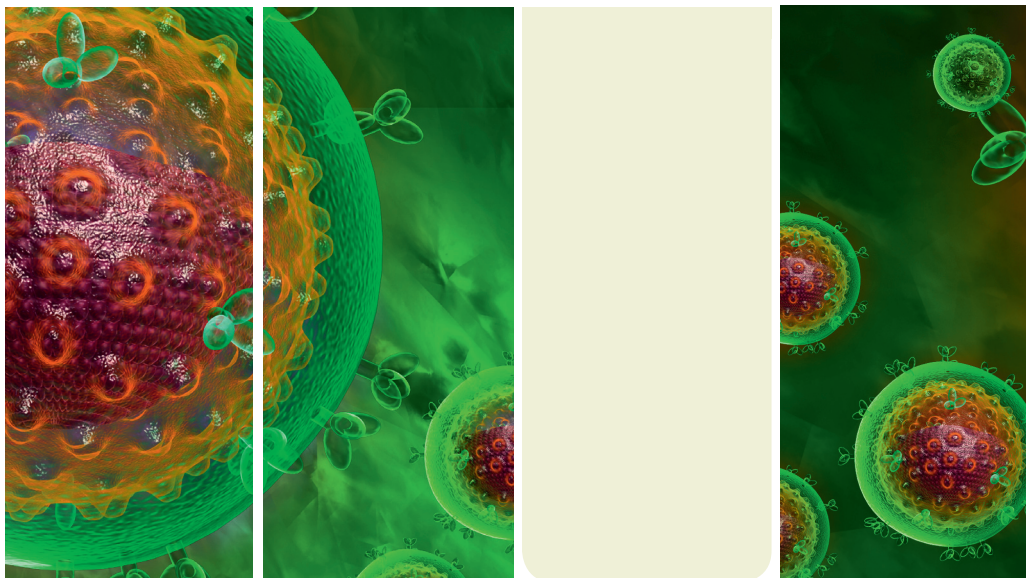


2013



Årsrapport 2012 for sykdomsprogrammet

Invasive sykdommer

Hans Blystad

Dominique A. Caugant

Inger Lise Haugen

Kirsten Konsmo

Anneke Steens

Martin Steinbakk

Jann Storsæter

Didrik F. Vestrheim

Årsrapport for 2012

Invasive infeksjoner

Hans Blystad
Dominique A. Caugant
Inger Lise Haugen
Kirsten Konsmo
Anneke Steens
Martin Steinbakk
Jann Storsæter
Didrik F. Vestrheim

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern
September 2013

Tittel:

Årsrapport for 2012
Invasive infeksjoner

Forfattere:

Hans Blystad
Dominique A. Caugant
Inger Lise Haugen
Kirsten Konsmo
Anneke Steens
Martin Steinbakk
Jann Storsæter
Didrik F. Vestrheim

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 Sjøimer

Layout omslag:

Unni Harsten

Opplag: 100

Foto omslag:

Colourbox

ISBN 978-82-8082-583-4 trykt utgave
ISBN 978-82-8082-584-1 elektronisk utgave

Forord

Denne rapporten beskriver forekomsten av de vanligste infeksjoner rapportert til Folkehelseinstituttet i 2012 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, september 2013

Dominique A. Caugant
Forskningsjef/Assisterende avdelingsdirektør

Innhold

Forord	3
Bakgrunn	6
Meldingssystem for smittsomme sykdommer	6
Nasjonalt vaksinasjonsregister	6
Internasjonalt samarbeid	7
Mer informasjon	7
Meningokokker	8
Innledning	8
Meldte tilfeller	8
Alder og kjønn	8
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper	9
Fylkesfordeling	10
Klinikk og følgetilstander	11
Typing	11
Resistensundersøkelser	11
Utbrudd/spesielle grupper	12
PCR diagnostikk	12
Varsling	13
Kommentar	13
Haemophilus influenzae	14
Innledning	14
Meldte tilfeller	14
Kommentarer	15
Klinisk bilde	15
Karakterisering av isolater	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	19
Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet	21

Gruppe A-streptokokker	22
Innledning	22
Meldte tilfeller	22
Kommentarer	23
Klinisk bilde	23
Karakterisering av isolater	23
Detaljkarakterisering	24

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

influenza 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, FHI 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 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 2012 ble det meldt bare 24 tilfeller av systemisk meningokokksykdom til MSIS, mot 38 i 2011. Ni tilfeller (38 %) var forårsaket av serogruppe B, 9 tilfeller (38 %) av serogruppe C og 6 tilfeller (25 %) av serogruppe Y. Meningokokksykdom har de senere år forekommet på et stabilt endemisk nivå etter den mangeårige epidemien vi hadde tidligere. Insidensraten (IR) for 2012 var 0,5 per 100 000 innbyggere.

Alder og kjønn

Antall meldte tilfeller til MSIS viser at forekomsten av invasiv meningokokksykdom siste 10 år har ligget mellom 24 og 48 (tabell 1) med 2012 som det laveste. Meldingene viser at det fortsatt er høyest forekomst hos barn under 5 år og hos eldre tenåringer (tabell 2). I 2012 ble det meldt 3 tilfeller hos barn under 1 år, noe som gir særlig høy IR for denne aldersgruppen. Tretten (54 %) av de meldte tilfellene var kvinner.

Tabell 1. Meldte tilfeller til MSIS - Meningokokksykdom i Norge 2003 til 2012 fordelt på aldersgrupper

Alder	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Totalt
0-4	13	15	7	5	12	9	10	7	9	4	91
5-14	10	2	6	3	2	2	2	2	2	0	31
15-19	11	9	4	10	6	10	13	17	7	9	96
20-39	4	6	7	3	5	3	4	5	5	6	48
40-59	5	2	6	5	3	4	6	4	5	1	41
>=60	5	3	9	9	2	8	9	4	10	4	63
Totalt	48	37	39	35	30	36	44	39	38	24	370

Tabell 2. Meldte tilfeller til MSIS - Meningokokksykdom i Norge 2012 fordelt på aldersgrupper. Insidens per 100 000 innbyggere per år (IR)

Alder	Antall	IR
< 6 mnd	0	0
6-11 mnd	3	9,92 *
1-4 år	1	0,40
5-14 år	0	0
15-19 år	9	2,77
20-39 år	6	0,45
40-59 år	1	0,07
≥ 60 år	4	0,38
Totalt	24	0,48
0-4 år	4	1,29

*Brukt befolkning for 0 år = 60466/2=30233

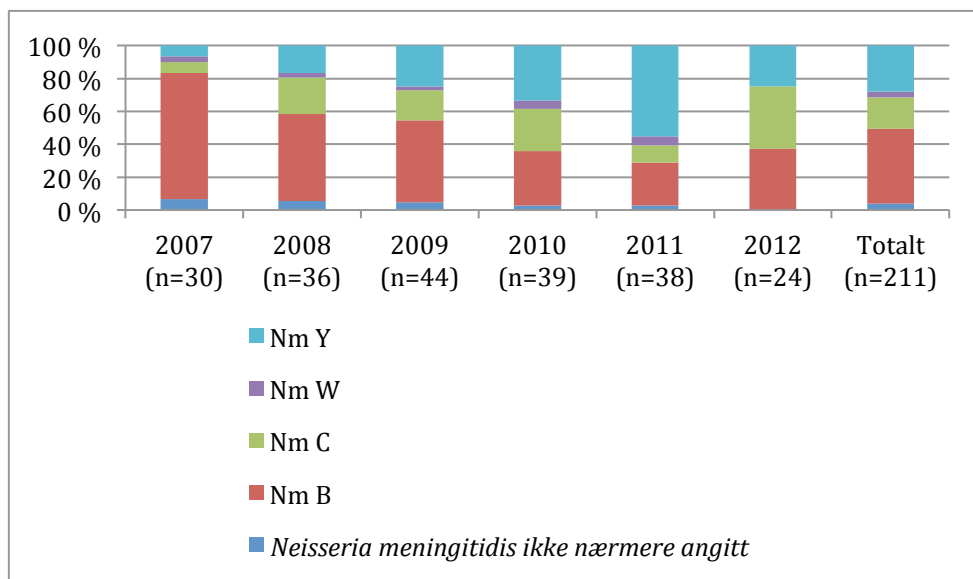
Meningokokksykdom fordelt på serogrupper

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 (tabell 3 og figur 1). Dette har konsekvenser for rådene som gis knyttet til vaksine mot meningokokksykdom, ettersom andelen tilfeller som 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 2012. Serogrupper fordelt på aldersgrupper

Alder	B	C	Y	W135	Ukjent	Totalt
0-4	3	1	0	0	0	4
5-14	0	0	0	0	0	0
15-19	3	3	3	0	0	9
20-39	2	2	2	0	0	6
40-59	0	1	0	0	0	1
≥ 60	1	2	1	0	0	4
Totalt	9	9	6	0	0	24

Figur 1. Meningokokksykdom i Norge meldt til MSIS 2007-2012 fordelt på serogrupper



Fylkesfordeling

Forekomsten i fylkene varierer fra år til år (tabell 4). Fem fylker hadde ingen tilfeller i 2012. Det er ikke markert årstidsvariasjon. Fem personer ble syke i januar. I alle de øvrige månedene ble det meldt 0-4 nye tilfeller.

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

Fylke	2010	2011	2012	IR (2012)
Østfold	2	2	1	0,36
Akershus	4	6	1	0,18
Oslo	6	6	5	0,82
Hedmark	0	2	0	-
Oppland	1	0	1	0,53
Buskerud	2	5	2	0,75
Vestfold	0	0	1	0,42
Telemark	3	1	2	1,18
Aust-Agder	0	0	0	-
Vest-Agder	0	2	0	-
Rogaland	3	4	4	0,90
Hordaland	5	3	2	0,41
Sogn og Fjordane	3	1	0	-
Møre og Romsdal	2	1	2	0,78
Sør-Trøndelag	4	1	0	-
Nord-Trøndelag	2	1	1	0,75
Nordland	1	1	1	0,42
Troms	0	0	1	0,63
Finnmark	1	2	0	-
Totalt	39	38	24	0,48

Klinikk og følgetilstander

Hos alle 24 tilfeller forelå opplysninger om klinisk tilstand. Hos 6 pasienter (25 %) ble det meldt et klinisk bilde av meningitt, hos 8 (33 %) sepsis og hos 6 (25 %) sepsis og meningitt. En pasient hadde akutt faryngitt/epiglotitt med serogruppe Y. To pasienter hadde annen klinikk. Det ble meldt tre dødsfall til MSIS. De døde var 18, 20, og 61 år gamle. Ett ble påvist ved autopsi: serogruppe B. To av de døde hadde sepsis og meningitt, og begge hadde serogruppe C. Letaliteten var 12,5 %. Elleve av pasientene er meldt friske.

Typing

Fra i alt 20 av de 24 pasientene ble stammeisolat sendt til Meningokokkreferanse-laboratoriet ved Folkehelseinstituttet for bekreftelse av serogruppe og videre karakterisering. Stammene var isolert fra blod (15 tilfeller), spinalvæske (4 tilfeller) og hjernehinne (1 tilfelle). I tillegg ble 14 isolat fra hals/nese, 3 isolat fra bronkial aspirat, 2 isolat fra ekspektorat, 1 isolat fra bihule, 1 isolat fra puss og 1 isolat fra øye også mottatt fra norske laboratorier og verifisert som meningokokker.

Alle stammene ble umiddelbart undersøkt for serogruppe ved agglutinasjon med Remel antisera. Av de 20 systemiske stammer fra Norge var 8 serogruppe C, 6 serogruppe B og 6 serogruppe Y.

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) [Jolley KA, Brehony C, Maiden MCJ. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev 2007; 31: 89-96.]. 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 20 mottatte stammene kunne inndeles i 11 genotyper (sekvenstyper = ST) ved MLST. Fire genotyper var representert med flere (2 til 5) isolater.

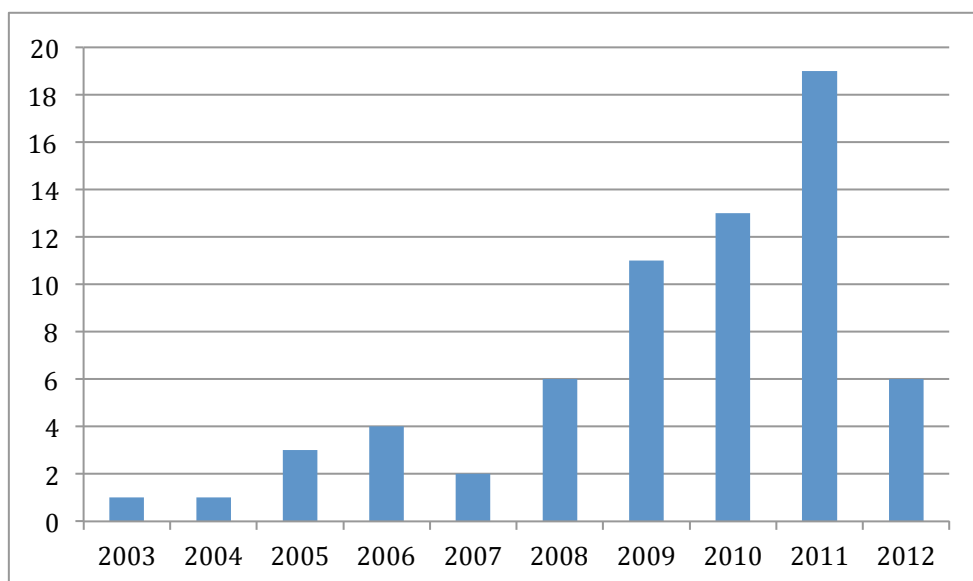
Mens det i 2011 var en topp for serogruppe Y tilfeller, var det bare 6 serogruppe Y systemiske stammer. Disse tilhørte 3 nærbeslektet ST (ST-23, ST-2692 og ST-8043 med henholdsvis 2, 1 og 3 stammer) som var gruppert i ST-23 klonkomplekset. ST-23 komplekset er den stammegruppen som har vært ansvarlig for høy serogruppe Y forekomst i USA siden midten av 1990-tallet. Fem av disse 6 serogruppe Y tilfeller oppsto blant tenåringer.

Klonkomplekset som har vært årsaken til epidemien siden 1970-tallet (ST-32 komplekset) var årsaken til 3 tilfeller. Bare 4 tilfeller var forårsaket av ST-41/44 komplekset som har dominert i Norge siden 2000.

Resistensundersøkelser

Alle stammene er resistenstestet med Etest mot penicillin G, kloramfenikol, ciprofloksacin, rifampicin, sulfonamid og ceftriakson. Det brukes brytningspunkter anbefalt fra EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Fire norske isolat, 2 serogruppe B og 2 serogruppe C, hadde nedsatt følsomhet mot penicillin G.

Figur 2. Antall serogruppe Y pasientstammer mottatt ved Folkehelseinstituttet 2003-2012



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 og noen dager senere ble fire tilfeller av sannsynlig meningokokksykdom knyttet til russ meldt i Bærum kommune. I januar 2012 oppstod to serogruppe C tilfeller blant tenåringer i Stavanger. Ingen andre tilfeller så ut å være relatert til hverandre.

På grunn av tilfellene knyttet til russefeiringen i 2010 og 2011 gikk Folkehelseinstituttet ut i 2011 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. Anbefalingen ble utvidet i 2012 til alle ungdommer i alderen 17-19 år. Selv om vaksinen ikke dekker alle typer meningokokkbakterier, kan den allikevel hindre flere meningokokktilfeller som kan oppstå i denne aldersgruppen.

PCR diagnostikk

Dersom man ikke får oppvekst ved dyrkning, 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 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 2012 har vi mottatt pasientmateriale og bekreftet meningokokksykdom ved PCR hos 4 pasienter der det ikke forelå stammeisolat etter dyrkning. Tre av tilfellene var forårsaket av serogruppe B (med porA P1.19,15, P1.19-1, og P1.7-2,4), og en av serogruppe Y (med porA P1.5-2,10-1).

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 umiddelbart igjen varsle Folkehelseinstituttet (Smittevernvakta telefon 21076348) og 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 de som har forårsaket en økt innsidens i USA de siste 15 år, ser ut å ha avtatt i 2012. Vi følger også nøye utviklingen når det gjelder serogruppe C, siden flere land i Europa de senere årene har hatt så høy forekomst av denne serogruppen at de har innført vaksinasjon mot serogruppe C.

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 epiglottitter. Spesielt Hib var før effektiv vaksine ble introdusert en svært viktig årsak til slik systemisk sykdom hos små barn.

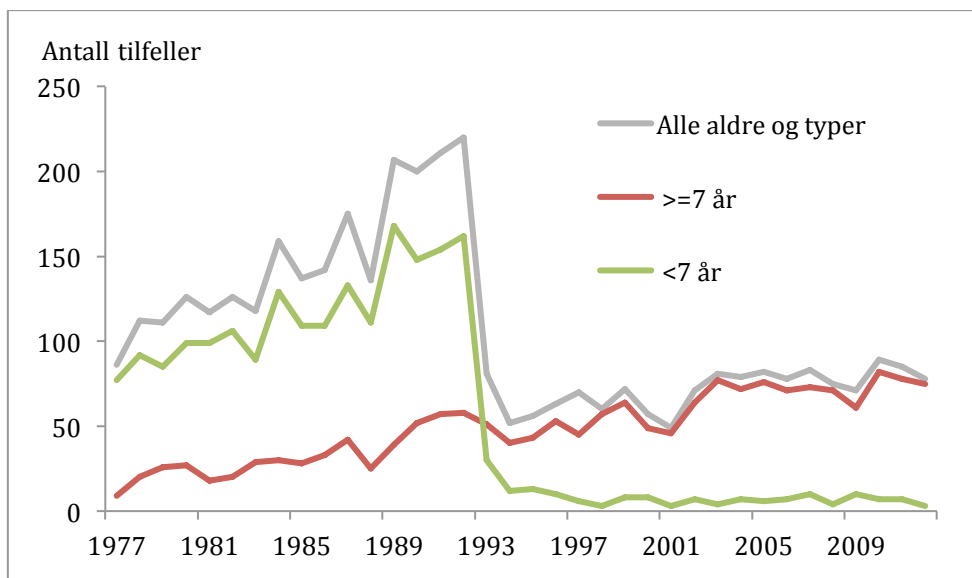
I utviklingsland er Hib-meningitt fremdeles et betydelig problem, spesielt hos barn under seks måneders alder. Mennesket er det eneste naturlige reservoar for bakterien.

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 (figur 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 1977-2012 etter diagnoseår og aldersgrupper



I 2012 ble til MSIS meldt 78 tilfeller av invasiv sykdom forårsaket av *Haemophilus influenzae*. Dette gir en insidensrate på 1,5 tilfeller per 100 000 innbyggere. Seks av tilfellene var forårsaket av Hib, alle voksne (tabell 2).

Tabell 1. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* i Norge meldt MSIS 2007-2012 etter diagnoseår og serotype

Serotype	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Type b	4	1	6	2	2	6
Type non-b, ikke typbar og ikke nærmere angitt	79	74	66	87	83	72
Totalt	83	75	72	89	85	78

Tabell 2. Systemisk sykdom forårsaket av *H. influenzae* type b i Norge meldt MSIS 2007-2012 etter diagnoseår og aldersgruppe

Aldersgruppe	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Under 1	1	0	0	0	1	0
1-9	0	1	1	0	0	0
10-19	0	0	0	0	0	0
20-49	0	0	1	0	0	1
50 og over	3	0	4	2	1	5
Totalt	4	1	6	2	2	6

Kommentarer

Klinisk bilde

De viktigste sykdomsmanifestasjoner av Hi-infeksjon meldt i 2012 var pneumoni (20 tilfeller) og sepsis/meningitt (19 tilfeller). I 30 % av de meldte 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.

I 2012 mottok referanselaboratoriet 73 Hi isolater fra pasienter med alvorlig, invasiv sykdom. Det var 38 isolater fra kvinner og 35 isolater fra menn. Serotype b ble funnet i tilsammen 6 isolater fra voksne pasienter (tabell 3). Som i tidligere år dominerer non-kapsulære stammer (77 %). Av de kapsulære stammene (23 %) opptrer serotype f hyppigst med 10 isolater.

Tabell 3. Serotypefordeling for isolater fra blod og spinalvæske i perioden 2008-2012

	Serotype						
	a	b	c	d	e	f	NT
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

Sekstiåtte av prøvene var fra blodkultur (93 %), 3 fra spinalvæske (4 %), mens én prøve var fra peritonealvæske og for en stamme manglet opplysning om prøvemateriale.

Ingen pasienter var under ett år ved prøvetakningen, bare fem pasienter var mellom 2 og 10 år og alle disse hadde infeksjon med akapsulære stammer. Resten av stammene ble isolert fra pasienter > 20 år med en topp i aldersgruppen 60 – 80 år.

Alle de undersøkte stammene var følsomme for 3. generasjons cefalosporiner. 7 % ble funnet å være betalakatamase-positive og derved høygradig resistente for penicillin G og ampicillin. Ytterligere 11 stammer (15 %) viste fenotypiske tegn på endring i penicillin-bindende protein 3 (mutasjon i *ftsI*-genet som koder for PBP3) bedømt ut fra hemningssone for penicillin G og cefaklor lapp. Alle disse isolatene viste bare lett forhøyet MIC-verdi for ampicillin. Flertallet av slike stammer viser klart forhøyede MIC-verdi (> 4 mg/L) mot cefuroxim.

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

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, sepsis 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 sepsis 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.

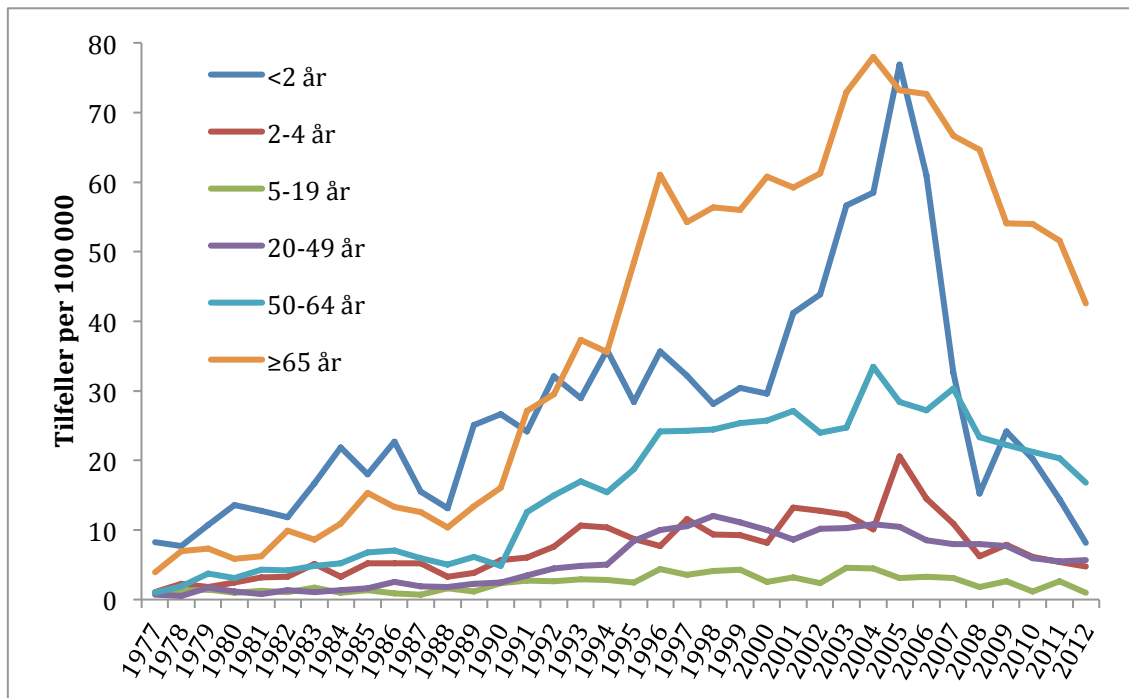
Meldte tilfeller

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: 1125 tilfeller. Etter introduksjonen av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i 2006 har forekomsten av systemisk pneumokokksykdom blant barn gått ned. I tillegg har forekomsten blant eldre falt som resultat av en flokkeffekt etter vaksinasjon av barn.

I 2012 ble det meldt 626 tilfeller med systemisk pneumokokksykdom til MSIS, en reduksjon fra 731 meldte tilfeller i 2011. Av de 626 tilfellene var 51 % menn. Den største andelen av sykdom var blant eldre, 52 % var eldre enn 64 år. Barn under 5 år utgjorde kun

3 % av tilfellene, og totalt 1,6 % var hos barn under 2 år. I 2012 var den totale insidensraten (IR) 13 tilfeller per 100 000 innbyggere.

Figur 1. Insidens rate (antall tilfeller per 100 000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom meldt MSIS 1977-2012 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 barnevaksinasjonprogrammet i 2006, erstattet av en 13-valent vaksine i 2011



Sykdomsmanifestasjon / Klinisk bilde

Sykdomsmanifestasjon ble oppgitt for 69 % av meldte tilfeller i 2012. De viktigste oppgitte sykdomsmanifestasjonene er pneumoni (48 %), sepsis (38 %) og meningitt (6 %).

Ettersom opplysninger mangler for en stor andel av tilfellene, bør disse tallene tolkes med varsomhet.

Meldingsgrunnlag

Grunnlag for melding av systemisk pneumokokksykdom var *Streptococcus pneumoniae* isolert/påvist fra blod (94 %), fra blod og spinalvæske (4 %), spinalvæske (1 %) og fra annet eller ukjent materiale (<1 %).

Detaljkarakterisering av isolater

Serotyping

Serotyping med Quellung's reaksjon utføres på alle mottatte pneumokokkisolater. I 2012 var 605 (97 %) isolater tilgjengelig for serotyping. Isolatene tilhørte 39 ulike serotyper. De hyppigst forekommende serotyper i 2012 var 7F (15 %), 22F (14 %), 19A (8 %), 3 (7 %), 1 (5 %), 6C (4 %) og 23B (4 %).

Resistensbestemmelse

Alle innsendte pneumokokkisolater resistensbestemmes. Resultater fra resistensbestemmelse rapporteres i den årlige NORM-rapporten (<http://www.unn.no/rapporter/category10270.html>). I 2012 ble nedsatt følsomhet mot penicillin (MIC >0,064 µg/ml) påvist hos 38 (6 %) av isolatene; ingen isolater var resistente etter brytningspunktet for ikke-meningitt (MIC >2 µg/ml). Av isolatene med nedsatt penicillinfølsomhet tilhørte 21 (55 %) serotyper som inngår i PCV13. PCV13 serotypen 19A var den hyppigst forekommende, og utgjorde 10 (36 %) av isolatene med nedsatt følsomhet for penicillin. Ikke-vaksineserotypen 15A utgjorde 8 (21 %) av isolatene med nedsatt følsomhet for penicillin. Nedsatt følsomhet for erytromycin ble påvist hos 36 isolater (6 %); 24 isolater (4 %) hadde høygradig erytromycinresistens i kombinasjon med høygradig klindamycinresistens (MLS-fenotype). Blant de 38 isolatene med nedsatt følsomhet for penicillin var 21 (55 %) også resistent for erytromycin.

Andelen isolater med nedsatt følsomhet for penicillin økte fra 4 % i 2011 til 6 % i 2012. Forekomsten av isolater med nedsatt følsomhet for penicillin tilhørende PCV13 serotyper var tilnærmet uendret fra 2011, og økningen tilskrives i stor grad andre serotyper, blant annet serotype15A.

Bruk av vaksine

PCV7 (Prevenar) 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). Denne vaksinen ble i april 2011 erstattet av PCV13 (Prevenar13) som gir beskyttelse mot ytterligere 6 serotyper (serotype 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A). I 2012 var 281 tilfeller (46 %) forårsaket av serotyper som er inkludert i PCV13.

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.

Blant barn under 5 år ble det i 2012 registrert 19 tilfeller, med 18 isolater tilgjengelig for serotyping. Av disse var 5 tilfeller forårsaket av serotyper som inngår i PCV13. Ett tilfelle forårsaket av serotype 9V hos en 2,5 år gammel pike fullvaksinert med PCV7 kategoriseres som vaksinesvikt. Fire tilfeller var forårsaket av serotype 1, alle hos barn som ikke var vaksinert med PCV13.

Forskjellige 23-valente polysakkaridvaksiner (PPV23) har vært tilgjengelige 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 2012 var 135 (73 %) av tilfellene i aldersgruppen ≥ 65 år forårsaket av serotyper som er inkludert i PPV23.

Serotypefordeling og effekt av konjugert pneumokokkvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

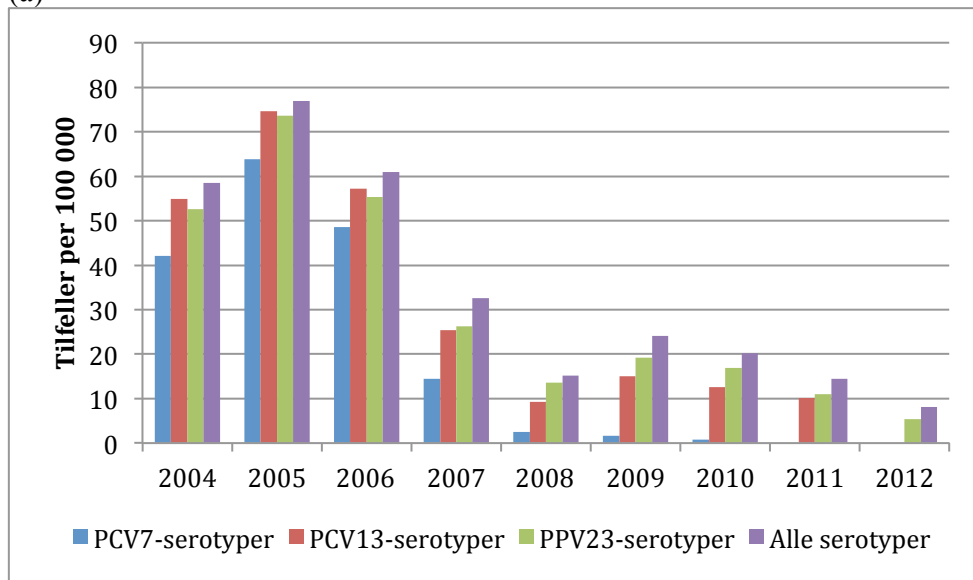
Etter introduksjon av PCV7 i 2006 ble det observert en nedgang i antall meldte tilfeller blant barn (figur 2a og 2b). Blant barn under 5 år var IR for systemisk pneumokokksykdom 35,9 i 2004/2005, og 6,1 i 2012; insidensrateratio (IRR) 0,17.

På grunn av flokkeffekt etter vaksinasjon er også IR blant eldre ≥ 65 år betydelig redusert, fra 75,6 i 2004/2005 til 42,6 i 2012 (IRR = 0,56) (figur 2c).

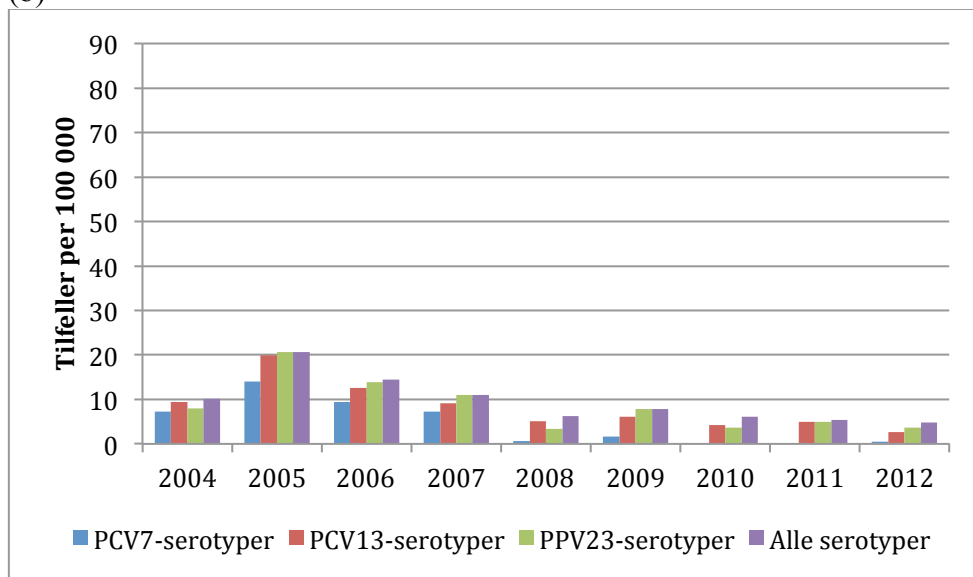
Vaksinasjon med konjugatvaksine gir en viss slimhinneimmunitet. Dette fører til redusert sirkulasjon av vaksineserotyper, mens det åpnes en nisje for andre serotyper. Dette omtales som serotypeerstatning, og har ført til en økt insidens av systemisk pneumokokksykdom forårsaket av ikke-vaksinetyper. Slik serotypeerstatning sees særlig hos eldre, og har til en viss grad utjevnet reduksjonen som følge av flokkeffekten. Etter overgangen til PCV13 forventes imidlertid en ytterligere reduksjon av systemisk pneumokokksykdom, både hos vaksinerte barn og i andre aldersgrupper. Den reduserte IR observert blant eldre ≥ 65 år i 2013 stemmer med denne forventningen (figur 2c).

Figur 2. Insidensrate (antall tilfeller per 100 000 innbyggere) av systemisk pneumokokksykdom gruppert etter serotyper for barn yngre enn 2 år (a), barn 2-4 år (b), og for eldre ≥ 65 år (c). PCV7 = serotyper som inngår i PCV7, PCV13 = serotyper som inngår i PCV13, PPV23 = serotyper som inngår i PPV23

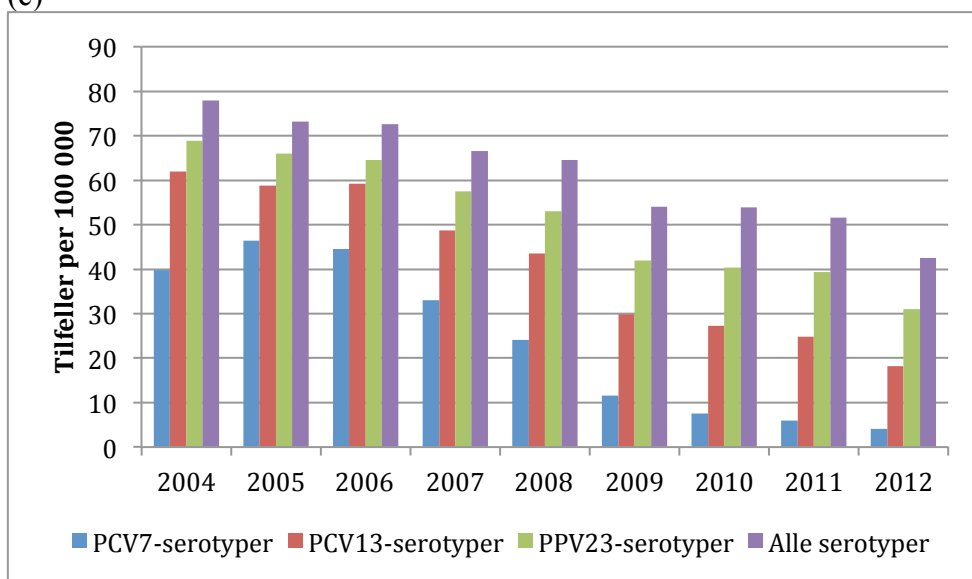
(a)



(b)



(c)



Anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine utenfor barnevaksinasjonsprogrammet

PPV23 har vært anbefalt til eldre og pasienter i risikogrupper fra 1996. Høsten 2011 ble PCV13 godkjent for bruk til voksne over 50 år. En arbeidsgruppe nedsatt av Folkehelseinstituttet påbegynte i 2012 en gjennomgang og revisjon av anbefalinger for bruk av pneumokokkvaksine til risikogrupper og eldre. De reviderte anbefalingene ble publisert i 2013 og er tilgjengelige på Folkehelseinstituttets hjemmeside (http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6499&Main_6157=6263:0:25,6566&Content_6499=6178:106161::0:6271:3:::0:0).

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 bakteriemi, 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).

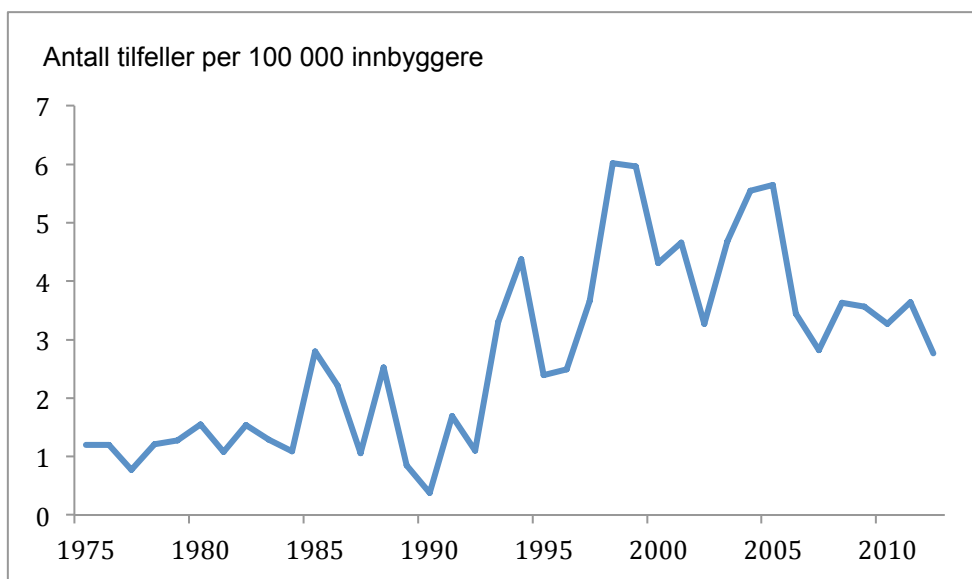
Nasjonale referansefunksjoner er lagt til Folkehelseinstituttet, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi. Det er nå obligatorisk for alle humanmedisinske mikrobiologiske laboratorier å sende invasive isolater av *S. pyogenes* til FHI hvor isolatene types og oppbevares i en stammebank.

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). 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.

Meldte tilfeller

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. I 2012 ble til MSIS meldt 137 tilfeller av systemisk streptokokk A-infeksjoner. Dette gir en insidensrate på 2,7 tilfeller per 100 000 innbyggere. Dette var en liten nedgang sammenlignet med 2011. 52 % av tilfellene var hos menn, og 64 % av alle tilfellene var hos personer over 50 år. Barn under 10 år utgjorde 9 % av tilfellene. Av de 137 tilfellene er 12 pasienter meldt døde. Ett dødsfall var hos et 2 år gammel barn med et klinisk bilde med nekrotiserende fasciitt. Av de resterende var 83 % (10/12) av de døde over 80 år gamle.

Figur 1. Antall tilfeller av alvorlig invasiv gruppe A streptokokkinfeksjon i Norge etter diagnoseår meldt MSIS 1975-2012



Kommentarer

Klinisk bilde

Informasjon om klinisk bilde ble meldt til MSIS i 83 % av tilfellene i 2012. Av de med kjent klinikk hadde 47 % (54/114) sepsis og 10 % (10/114) 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 2011 var i 95 % av tilfellene *Streptococcus pyogenes* påvist i blod.

Tabell 1. Systemisk og alvorlig invasiv GAS-sykdom i Norge meldt MSIS 2007-2012 etter diagnoseår og sykdomskategori

Klinisk bilde	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Sepsis/meningitt	43	57	53	63	68	55
Nekrotiserende fasciitt	8	12	15	17	12	10
Annen invasiv sykdom / ukjent	81	103	103	79	99	72
Totalt	132	172	171	159	179	137

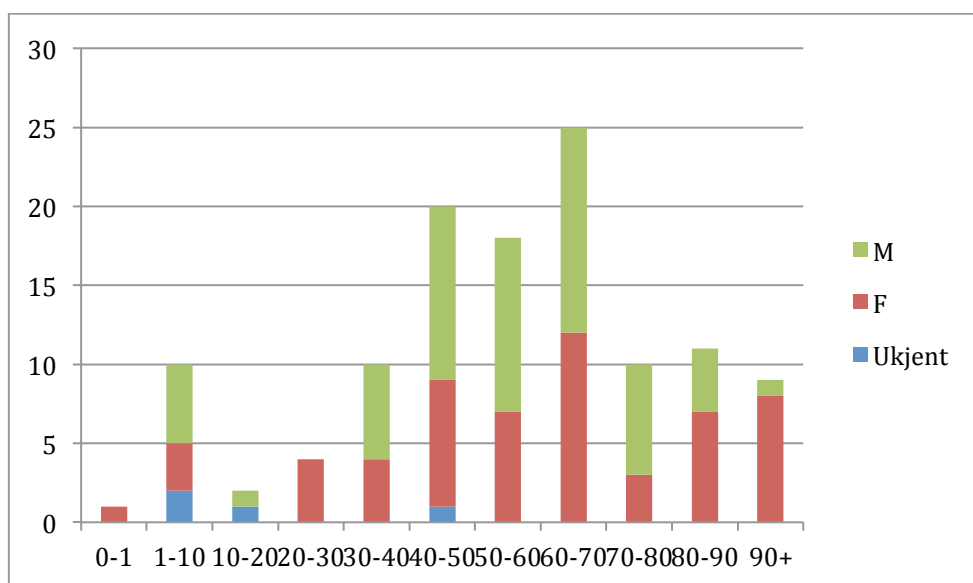
Karakterisering av isolater

Totalt mottok referanselaboratoriet 120 GAS-stammer i 2012. De aller fleste isolatene (112) var fra blodkultur, mens ett isolat var fra spinalvæske hos en 66 år gammel kvinne og 2 isolater var fra leddvæske (ett barn på 1 år og mann på 62 år). Til sammen fem isolater var fra biopsi eller hud hos pasienter med tegn på systemisk sykdom (tab 2).

Tabell 2. Antall GAS-stammer mottatt referanselaboratoriet i perioden 2009-2012 etter materiale

Prøvemateriale	2009	2010	2011	2012
Blodkultur	151	135	151	112
Spinalvæske	2	2	1	1
Vev/Biopsi			2	5
Sekret			2	
Annet (ledd, puss)	10	13	4	2
Ukjent			1	
Totalt	163	150	161	120

Figur 2. Antall GAS-stammer mottatt referanselaboratoriet 2012 etter kjønn og alder



Som tidligere år er det omtrent lik fordeling mellom menn og kvinner. Også i 2012 er det flest tilfelle av invasiv sykdom med *Streptococcus pyogenes* hos voksne med en topp på 25 tilfeller i aldersgruppen 60-70 år.

Detaljkarakterisering

T-typing og OF-testing ble utført på alle mottatte isolat. T-typing er utført med agglutinasjonsmetode med spesifikke antisera og OF-testing utført med serumopasitetsfaktortesting. Som tidligere år er det noen T-typer som dominerer: 12 (22 tilfeller), 1 (19 tilfeller), 4 (17 tilfeller) og 28 (15 tilfeller). 2012 er siste år hvor det blir typet med antisera. Fra og med 2013 vil all typing gjøres med sekvensering av *emm*-genet (som koder for M-proteinet hos *Streptococcus pyogenes*). Fordeling av T-typer er angitt i tabell 3.

I Sverige har det nylig vært stort fokus på økning av *emm* 1 stammer (tilsvarende T-type 1) og nekrotiserende fasciitt, særlig siste halvdel av 2012 samt første halvdel av 2013. Det er ikke observert tilsvarende økning av forekomst av GAS invasiv sykdom i Norge i 2012.

Tabell 3. Oversikt over fordeling av noen T-typer i perioden 2009-2012

	1	3	28	3/13/B3264	Andre
2012	19	1	15	12	73
2011	39	4	9	7	102
2010	47	8	6	13	76
2009	60	25	21	21	36

www.fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
September 2013
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no