

Strategimøte nr 15, 2001:

STREPTOKOKKER

(GRUPPE A OG B)

Rapport fra strategimøte nr 15
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2003

**EKSTERNE KVALITETSVURDERINGER I BAKTERIOLOGI, MYKOLOGI OG
PARASITTOLOGI**

Rapport fra strategimøte

Hovedredaktører: Jørgen Lassen og Per Sandven

Strategimøte nr 15, 2001

Streptokokker
(Gruppe A og B)

Redaktører:

Einar Vik, Lars Bevanger, Peter Gaustad og Arne Høiby

INNHALDSFORTEGNELSE

Forord	4
Program for møtet	5
Deltakeroversikt	6
1 OPPSUMMERING OG ANBEFALINGER	7
1.1 Gruppe A-streptokokker (GAS)	8
1.1.1 Mikrobiologi/diagnostikk/behandling	8
1.1.2 Prøvetaking	9
1.1.3 Sending av prøver	10
1.1.4 Nosokomiale problemer ved GAS-infeksjoner i sykehus og sykehjem	11
1.2 Streptococcus agalactiae	12
1.2.1 Streptococcus agalactia: Virulensfaktorer, overflatestrukturer, serotypesystem og vaksiner	12
1.2.2 Strategier for forebygging av neonatal sykdom	13
1.2.3 Påvisning av gruppe B streptokokker i laboratoriet.	17
2 SAMMENDRAG AV INNLEGGENE	18
Gruppe A-streptokokker (GAS)	18
Mikrobiologiske, epidemiologiske og kliniske trekk ved GAS og GAS-forårsaket sykdom med vekt på tonsillitt og drøfting av spørsmålet om behandling av GAS-tonsillitter	18
Prøvetaking for å påvise Gruppe A-streptokokker (GAS) ved dyrkning	49
Streptococcus pyogenes: Dyrkningsmetoder, identifikasjon og resistensbestemmelse.	54
Undersøkelse av betahemolytiske streptokokker i halsprøver med dyrkning og hurtigtest - TestPack® + Plus™, Strep A.	58
Nosokomiale problemer ved GAS-infeksjoner i sykehus og sykehjem	60
Nytten av serologisk diagnostikk ved gruppe A – streptokokk infeksjoner.	63
Streptococcus agalactiae	67
Virulensfaktorer, overflatestrukturer, serotypesystem og vaksiner	67
Systemisk sykdom forårsaket av streptokokker gruppe B (GBS)-sykdom	71
Strategier for forebygging av neonatal sykdom	73
Påvisning av gruppe B streptokokker i laboratoriet	82

FORORD

Referansegruppen for eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi arrangerte november 2001 det 15. Strategimøte for deltagerne i det nasjonale "Ringtest-programmet". Temaet var denne gang "Streptokokker gruppe A og B". Ansvarlig programkomité var Einar Vik, Fylkessjukehuset i Molde, Lars Bevanger, Regionsykehuset i Trondheim, Peter Gaustad, Rikshospitalet og Arne Høiby, Folkehelseinstituttet. Den samme gruppen har hatt det redaksjonelle ansvaret for nærværende rapport.

Rapporten er dessverre sterkt forsinket. Et par av innleggene har denne gangen også fått et større preg av å være oversiktsartikler enn vanlig, noe som ikke minst skyldes et sterkt følt behov for grundig argumentasjon av kontroversielle emner (for eksempel for behandlingsbehovet ved GAS-faryngitter). Enkelte av innleggene er blitt ajourført med den kunnskap som er kommet til etter at møtet ble avholdt. Selv om rapporten derfor inneholder enkelte aspekter som ikke ble diskutert på møtet, har vi likevel ansett dette for å være nødvendig for å sikre rapportens aktualitet.

Rapporten er som vanlig inndelt i en innledende og oppsummerende del som stort sett er ført i pennen av redaksjonskomitéen, samt en del hvor de enkelte innleggene under møtet er sammenfattet. Ansvaret for disse innleggene, og eventuelt ajourføringen av dem, tilligger den enkelte innleder.

Vi håper at rapporten vil komme deltagerne til nytte.

Oslo, desember 2003

For Referansegruppen

Jørgen Lassen

Per Sandven

PROGRAM FOR MØTET

Gruppe A-streptokokker

1. *Streptococcus pyogenes* *Arne Høiby*
2. Skal vi dyrke halsprøver? *Arne Høiby*
3. Prøvetaking og forsendelse *Arne Høiby*
4. Hurtigtester eller dyrking? *Peter Csango*
5. Dyrkningsmetoder, identifikasjon, resistensbestemmelse *Peter Gaustad*
6. Klynger (clustere) av alvorlige tilfeller
Hva gjør vi rundt alvorlige tilfeller
7. Nosokomiale problemer ved GAS-infeksjoner *Turid Mannsåker*
8. Nytten av serologi *Inger Sofie Samdal Vik*

Gruppe B-streptokokker

1. *Streptococcus agalactiae* *Johan A. Mæland*
2. Epidemiologi *Viggo Hasseltvedt*
3. Strategier for forebygging av neonatal sykdom
Gynekologiske synspunkter *Jan Martin Maltau*
Pediatrike synspunkter *Rolf Lindemann*
Mikrobiologiske synspunkter *Lars Bevanger*
Er det behov for nasjonale retningslinjer? *Plenumsdiskusjon*
4. Påvisning av GBS i laboratoriet *Lars Bevanger*

DELTAKEROVERSIKT

Einar Aandal
LIMIK
Bakteriologisk avdeling
2600 LILLEHAMMER

Lars Bevanger
Avdeling for mikrobiologi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 TRONDHEIM

Péter A Csángo
Mikrobiologisk avdeling
Vest-Agder Sentralsykehus
4604 KRISTIANSAND

Asbjørn Digranes
Avdeling for mikrobiologi
Gades Institutt
5021 BERGEN

Peter Gaustad
Mikrobiologisk institutt
Rikshospitalet
0027 OSLO

Viggo Hasseltvedt
Mikrobiologisk avdeling
Vest-Agder Sentralsykehus
4604 KRISTIANSAND

Gudrun Svanborg Hauksdottir
Mikrobiologisk institutt
Rikshospitalet
0027 OSLO

Nils Olav Hermansen
Mikrobiologisk laboratorium
Ullevål sykehus
0407 OSLO

Reidar Hjetland
Mikrobiologisk laboratorium
Sentralsykehuset i
Sogn og Fjordane
6800 FØRDE

Berit Hovig
Lab for klinisk mikrobiologi

Dag Hvidsten
Mikrobiologisk avdeling
9038 REGIONSYKEHUSET I
TROMSØ

E. Arne Høiby
Avdeling for bakteriologi
Statens inst. for folkehelse
Postboks 4404 Nydalen
0403 OSLO

Hjørdis Iveland
Mikrobiologisk avdeling
Buskerud Sentralsykehus
3004 DRAMMEN

Jørgen Lassen
Avdeling for bakteriologi
Statens inst. for folkehelse
Postboks 4404 Nydalen
0403 OSLO

Rolf Lindemann
Intensivavdelingen for nyfødte
Barnesenteret
Ullevål sykehus
0407 OSLO

Jan Maltau
Kvinneklubben
9038 REGIONSYKEHUSET I
TROMSØ

Turid Mannsåker
Mikrobiologisk laboratorium
Ullevål sykehus
0407 OSLO

Liisa Mortensen
Mikrobiologisk avdeling
Nordland sentralsykehus
8017 BODØ

Fredrik Müller
Mikrobiologisk seksjon
Sentrallaboratoriet
Bærum sykehus
Sognepr. Munthe Kaas v. 100
1346 Gjøttum

Johan A Mæland
Avdeling for mikrobiologi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 TRONDHEIM

Olav Natås
Mikrobiologisk laboratorium
Sentralsykehuset i Rogaland
Armauer Hansensv. 30
4011 STAVANGER

Andreas Radtke
Mikrobiologisk avdeling
9038 REGIONSYKEHUSET I
TROMSØ

Eivind Ragnhildstveit
Mikrobiologisk laboratorium
Østfold Sentralsykehus
Postboks 1020
1601 FREDRIKSTAD

Per Sandven
Avdeling for bakteriologi
Statens inst. for folkehelse
Postboks 4404 Nydalen
0403 OSLO

Rolf Schøyen
Mikrobiologisk laboratorium
Vestfold sentralsykehus
3100 TØNSBERG

Martin Steinbakk
Mikrobiologisk avdeling
Sentralsykehuset i Akershus
1474 NORDBYHAGEN

Yngvar Tveten
Telelab A/S
Postboks 1868 Gulset
3701 SKIEN

Einar Vik
Mikrobiologisk laboratorium
Fylkessykehuset i Molde
6400 MOLDE

Inger Sofie Samdal Vik
Mikrobiologisk laboratorium
Fylkessykehuset i Molde
6400 MOLDE

1 OPPSUMMERING OG ANBEFALINGER

1.1 Gruppe A-streptokokker (GAS)

1.1.1 MIKROBIOLOGI/DIAGNOSTIKK/BEHANDLING

Mikrobiologi: GAS kan deles inn i over 100 ulike serotyper basert på M-proteinet. De kan også serotypebestemmes ved hjelp av T-antigener kombinert med opasitetsfaktor (OF). Den beste måten å kartlegge klonalitet for makroepidemiologiske formål på er populasjons-genetiske undersøkelser med multilokus sekvenstyping (MLST). Om man kombinerer MLST med kartlegging av egenskaper som endres lettere (som overflateepitoper, resistensfaktorer og virulensfaktorer), vil også detaljerte mikroepidemiologiske sammenhenger kunne kartlegges på denne måten, men slike undersøkelser er krevende. I forbindelse med mindre utbrudd kan fingeravtrykksmetoder fungere godt.

Diagnostikk: Mistenkt GAS-faryngitt/tonsillitt bør diagnostiseres og evt. behandles.

Mikrobiologisk diagnostikk skjer ved antigenpåvisning eller dyrkning.

Antigenpåvisning: Dette er hurtigtester og gir primærlegen raske svar, men testene er bare kalibrert for bruk i halsprøver. Spesifisiteten av slike tester er høy, men sensitiviteten varierer i overraskende høy grad. De beste påviser GAS ved en konsentrasjon av ca. 10^5 mikrober i prøvepenselen, de med lavest sensitivitet krever 10 ganger høyere GAS-konsentrasjon eller mer. Testen krever spsialtrent personell; og fungerer derfor dårligere i en løpende rutine på mange legekontorer enn de gjør under kontrollert utførelse. Generelt kan man stole på en positiv test, men ikke utelukke en GAS-infeksjon ved negativt resultat.

Dyrkning: Alle mistenkte alvorlige GAS-tilfeller og residivtilfeller bør dyrkes. Sterkt mistenkt GAS-faryngitt/tonsillitt bør dyrkes også ved negativ antigenetest. Evt. bør pasienten undersøkes på ny ved forverring av den kliniske situasjon. Ved mistanke om immunologiske senkomplikasjoner bør man overveie dyrkningsprøver av pasienten, pasientens husstand og evt. andre nærkontakter.

Bruk av standardiserte metoder for prøvetaking og dyrking gir semikvantitativ informasjon. Det anbefales brukt saueblodskåler, inkubasjon 18-24 t. ved 35-37°C. Dette kan gi grunnlag for foreløpig svar. Ytterligere ett døgn ved værelsestemperatur med påfølgende inspeksjon anbefales deretter. Sensitiviteten øker med ca. 10% ved å ta to prøver. Ved tilstedeværelse av en nefrittogen eller særlig en revmatogen stamme bør nye kliniske infeksjoner overvåkes

Serologi: ASO-, ADNaseB-, antistreptokinase-, antistreptokokkhyaluronidase- og andre tester kan avsløre forutgående GAS-immunisering og kan være viktige ved verifisering av tidligere gjennomgått non-suppurativ GAS-komplikasjon eller alvorlige infeksjoner der dyrkningsdiagnose ikke har vært mulig pga. igangsatt antibiotikaterapi og lignende. Serologi er viktig for å overvåke effektiv profylakse hos giktfeberpasienter, og kan bidra til å avklare diagnose av akutt glomerulonefritt. Serologi har derimot ingen plass i diagnosen av akutt faryngitt.

Drøfting av spørsmålet om behandling av GAS-halsbetennelse:

Det er sannsynlig at moderne behandling, herunder ikke minst bruk av antibiotika (i tillegg til bedre hygiene, ernæring, boforhold etc) har hatt effekt foruten på den enkelte pasient også på GAS-sykdommens makroepidemiologi ved å senke smittepress og bryte smittekjeder. Cochrane-analyser har avslørt stor mangel på randomiserte og kontrollerte kvalitetsundersøkelser av representative og tilfredsstillende diagnostisert GAS-faryngitt. Makroepidemiolo-

logiske effekter av behandling av GAS-sykdom er i stor grad oversett. Slike undersøkelser er meget krevende, og noen spørsmål kan neppe belyses fullt ut av kontrollerte og randomiserte studier - selv med betydelig innsats. På denne bakgrunn kan det derfor føre til meget alvorlige konsekvenser å overse den samlede ikke-Cochrane-baserte innsikt vi har på dette feltet. Grunnlaget for å gå inn for ikke-behandling av GAS-sykdom er meget mangelfullt.

1.1.2 PRØVETAKING

Generelt: Prøver skal, dersom det er mulig, tas fra områder der infeksjonsprosessen er aktiv. Hvis Gram-preparat skal gjøres, må en separat prøve (eller tilstrekkelig mengde materiale) sikres. Separate pensler tas for dyrkning og antigenest. Hvis det er vanskelig å ta prøve mer enn én gang, kan man eventuelt legge to pensler helt ved siden av hverandre og ta begge samtidig. Man må sørge for at begge penselene blir godt impregnert av prøvemateriale, men man vil sannsynligvis likevel miste noe kvantitativt ved en slik metode.

Gram-preparat fra overflater med normalflora er lite givende og sannsynligvis villedende, mens direktepreparat fra dype, lesjoner i sterile vev kan være avgjørende i pressede kliniske situasjoner - og gjøres for sjelden.

Etter amerikanske retningslinjer bør prøvetaking foretas med hansker, frakk og evt maske og briller. Dette gjøres neppe i Norge og vi er ikke kjent med at alvorlige infeksjoner skal være overført til undersøkere på denne måten.

Alle prøveglass må være lekkasjesikre og fraktes i en mekanisk robust beholder. Rekvisisjon må ligge utenom prøveemballasjen som må være etter postverkets regler.

ØLI:

Sinusitt/rhinitt: Bruk *tynn* pensel som, uten å berøre neseforgårdens vegg, føres dypere inn i neserommet, gjerne til rundt sinus-ostiet.

Otitt: Dyp neseprøve helt inn til bakre nasofarynksvegg kan forsøkes. Prøver fra nylig perforert otitt eller fra paracentese er gode når det gjelder GAS.

Tonsillofaryngitt/faryngitt: Bruk pensel med stivt skaft (for å kunne bruke tilstrekkelig kraft ved berøringen a overflaten). Prøve tas i godt lys av øvet person under synets ledelse ved hjelp av tungespatel ved å skrape penselens side med en viss kraft mot den mest betente tonsillen (amerikanerne anbefaler berøring av begge, hvilket kan være nokså krevende, særlig hos barn). Man prøver å komme ned i kryptene. Sist berøres bakre svelgvegg ved å stryke spissen av penselen 1-2 cm eller så langs veggen. Penselen tas raskt ut og overføres til transportmedium. Man skal unngå å komme borti tunge eller slimhinnene for øvrig.

Det angis at det er kontraindisert å ta prøve av en betent epiglottis uten anestesiserice tilgjengelig fordi slik prøvetaking kan utløse alvorlige pustevansker.

Hud:

Brennkopplesjoner (impetigo) skrapes med penselens side, evt. etter å ha punktert vesikler eller pirket forsiktig under skorper, før den overføres til transportbeholder. Ectymalesjoner berøres i sårbunnen med penselen, eventuelt etter forsiktig bortpirking av kruster, om de er der.

Rosen (erysipelas): Mikrobetettheten ved erysipelas er relativt lav. Man kan forsøke å aspirere i sprøyte fra lesjonens kant (eventuelt etter injeksjon av 0,5-2 ml sterilt saltvann) ved grenseområde mot normal hud, men positive kulturer er ikke hyppige. Blodkultur tas ved feber, men er positive i langt mindre enn ¼ av tilfellene.

Bløtvev: Fra cellulitter, mistenkt nekrotiserende fasciitt (NF) og myositt, kan man prøve aspirasjon i sprøyte, eventuelt etter injeksjon av 0,5-2 mL sterilt saltvann. Materiale må sikres til direkte Gram-preparat samt rask aerob og anaerob utsæd. I Gram-preparat leter man etter kokker i kjeder, men nøye leting etter andre morfotyper er viktig. Differentialdiagnosen mot NF forårsaket av aerob/anaerob blandingsinfeksjon, erysipelas, cellulitt og myositt inklusive gangren og klostridial myonekrose (gassgangren) kan være vanskelig i tidlig stadium.

Blodkultur: Det er en kunstfeil ikke å anlegge blodkultur ved mulighet for systemisk infeksjon eller alvorlig lokal infeksjon.

Antigentest og PCR: Kravene til prøvetaking for antigenester og PCR er de samme som til dyrking. Semikvantitering av GAS-CFUer, som er greit ved dyrkning, vil ikke uten videre kunne uttrykkes ved disse metodene.

INDIKASJONER FOR PRØVETAKING (med vekt på halsinfeksjon): Begrunnelse for prøvetaking bør være mistanke om klinisk GAS-infeksjon som vil føre til tiltak. Prøvetaking kan også være aktuelt for å avklare spesielle epidemiologiske problemsituasjoner ved for eksempel å undersøke en husstand ved residiverende eller ping-pong-infeksjoner. Likeledes kan undersøkelse av en sosiologisk gruppe som for eksempel en militær gruppe, et bofelleskap av psykisk utviklingshemmede etc. være aktuelt for å begrense utbrudd. Verkefinger-epidemier i slakter- og nedskjæringsbedrifter for kjøtt kan være et stort problem, og er kjent fra Norge og andre land. I slike situasjoner er det relevant å ta vare på isolater, hvilket ikke gjøres rutinemessig.

Prøvetaking fra husstand og nærkontakter ved akutt revmatisk feber (ARF), akutt glomerulonefritt (AGN), og en sjelden gang ved alvorlig systemisk sykdom, kan være nyttig. Det er for eksempel av stor betydning å prøve å karakterisere stammer som gir slike komplikasjoner, selv om tilstandene er sjeldne i dag. Mens alminnelige, ikke-alvorlige GAS-infeksjoner hos nærkontakter av GAS-pasienter ikke er uvanlig, forekommer alvorlig GAS-tilfelle nr 2 hos nærkontakter til et primært alvorlig GAS-tilfelle relativt sjelden. Dette bør derfor klinikeren vite og informere om, men det er ikke nødvendigvis grunn til prøvetaking. Eradikering av GAS-bærertilstand i hals er lite effektivt.

1.1.3 SENDING AV PRØVER

GAS tåler tørking relativt godt. Mange transportsystemer fungerer bra, selv om det er vanskelig å finne kvantitative data om overlevelse. I Norge blir postforsendelser sjelden utsatt for temperaturer over 40°C, men temperaturer under 0°C i emballasjen kan forekomme. I slike situasjoner kan den bufferkapasiteten for temperatursvingning som ligger i bruk av et større agarvolum kunne tenkes å være en fordel framfor pensler som bare er fuktet i flytende transportmedium og som derfor har liten masse. Frysing og tining senker antallet viable mikrober betydelig. Modifisert Stuarts transportmedium gir god overlevelse av GAS.

1.1.4 NOSOKOMIALE PROBLEMER VED GAS-INFESJONER I SYKEHUS OG SYKEHJEM

GAS-infeksjoner er relativt sjeldne som nosokomialt problem, men kan ha betydelige konsekvenser om de oppstår (for eksempel den fryktede barsel-feberen som det har vært en del tilfeller av i Norge det siste tiåret). Eksakt diagnose ved dyrkning er vesentlig for å erkjenne problem.

Tiltak i sykehus:

Alle sykehus må ha prosedyrer for hvordan pasienter med GAS-infeksjon skal håndteres i sykehus. Kontaktsmitteregime er tilstrekkelig så sant evt. sekresjon lar seg kontrollere med tildekking hos koopererende pasient. Håndhygiene er viktig idet GAS overlever godt i tørr tilstand.

Nosokomiale utbrudd kan forekomme, men er forholdsvis sjeldne. Alle sykehus må ha prosedyrer for hvordan utbrudd GAS-infeksjon skal håndteres.

Miljøundersøkelse (fra medpasienter og personale, sjelden fra omgivelser/livløst miljø) må planlegges nøye i samarbeid med mikrobiologisk laboratorium. Stammer man isolerer samles for typing og evt annen karakterisering.

Helsearbeidere som er bærere bør evt behandles om behandlbar infeksjon foreligger. De bør da unngå pasientkontakt i 24 timer etter påbegynt behandling. Halsbærertilstand av GAS er lite påvirkelig av behandling.

Tiltak i sykehjem: Dyrking av mulige kasus bør foretas om GAS-mistanke er vakt. Man bør tilsvarende overveie dyrkning fra mulige smitekilder med kliniske tilstander. Kontaktsmitteregime bør følges første døgn etter påbegynt behandling.

Miljøundersøkelse (fra medpasienter og personale, sjelden fra omgivelser/livløst miljø) bør bare foretas i samarbeid med mikrobiologisk laboratorium og etter nøye overveie. Stammer man isolerer i slik sammenheng samles for typing og evt. annen karakterisering.

1.2 Streptococcus agalactiae

1.2.1 STREPTOCOCCUS AGALACTIA: VIRULENSFAKTORER, OVERFLATESTRUKTURER, SEROTYPESYSTEM OG VAKSINER

1.2.1.1 Virulensfaktorer

Adhesiner. GBS har lipoteikoinsyre og ett eller flere overflateproteiner som fungerer som adhesiner for ulike typer epitelceller inkludert føtalt epitel og placentamembran. GBS kan invadere ulike celletyper som den har adhesiner for, bl.a. endotelceller og chorioamnionceller.

Cytotoksiner. Nesten alle GBS produserer et hemolysin som danner porer i cellemembraner. I tillegg til erytrocytter kan lungeepitelceller og endotelceller lyses. Andre faktorer av betydning for celledød er produksjon av proteaser og hyaluronidase.

Beskyttelse mot bakteriedrap. Fagocytose understøttet av opsoniner er vår viktigste forsvarsmekanisme mot GBS. GBS har kapsel som virker antifagocytisk - trolig ved at C3b, som er et viktig opsonin ikke blir effektivt bundet til bakteriene. Kapselspesifikke antistoffer er viktige for effektiv fagocytose, og manglende antistoffer er vist å være en viktig risikofaktor for GBS infeksjon. GBS produserer C5a protease som spalter komplementfaktoren C5a, som virker kjemotaktisk, med manglende fagocyt-influx som resultat.

1.2.1.2 Overflatestrukturer

Polysakkarider. Kapselpolysakkarider definerer sero(kapsel)typene Ia, Ib, II-VIII. Viktige antigener for beskyttende antistoffer.

Gruppelokaliseringsinduserer ikke beskyttende antistoff.

Proteiner. C proteinene består av c protein α (c^α) og c protein β (c^β). R proteinene (R for trypsinresistent) består av 5 ulike proteiner, R1-R5.

C protein beta er et overflatelokaliserert 130kDa protein, induserer beskyttende (opsoniserende) antistoffer og uttrykkes av ca 25% av alle GBS i Norge.

C protein alfa og R proteinene synes å tilhøre en "proteinfamilie" med karakteristiske innbyrdes store (ca 80 aminosyrer) identiske repetisjoner i et tandem arrangement. Antall repetisjoner varierer og variasjonen kan representere en mekanisme for å unngå immunologisk assosiert bakteriedrap. Proteinene induserer beskyttende antistoffer. Mer enn 90% av GBS har ett eller to av disse proteinene som nå er viktige markører for serosubtyper. Et "surface immunogenic protein" Sip er nylig beskrevet og finnes trolig hos alle GBS. Induserer dannelse av beskyttende antistoffer.

1.2.1.3 Serotyping

Kapselpolysakkaridene danner grunnlaget for serotype, proteinene for serosubtype og summen av disse gir den aktuelle serovariant. Eksempel på hyppig forekommende sero-

varianter: Ia/ c^α; Ib/ c^α/ c^β; III/R4; V/R1. Serotyping blir gjort ved St. Olavs Hospital HF, Universitetssykehuset i Trondheim.

1.2.1.4 GBS vaksine

Antistoffer mot kapselpolysakkarider overføres fra mor til foster og er beskyttende. På denne bakgrunn har det vært arbeidet med utvikling av vaksiner. Renset kapsel polysakkarid av typene Ia, Ib, II og III ble benyttet tidlig i kliniske forsøk, men ga ikke tilstrekkelig immunsvær. Senere er det gjort forsøk med (tetanustoxid) konjugerte polysakkaridvaksiner med betydelig bedret immunogenisitet. Hele eller deler av overflateproteiner fra GBS har også vært vurdert i vaksinesammenheng, alene eller konjugert til kapselpolysakkarid. Visse kombinasjoner av proteiner og kapselpolysakkarid ville kunne dekke majoriteten av GBS stammer som gir nyfødteinfeksjon. Det er ikke kjent om noen av vaksinene foreløpig er satt i kommersiell produksjon og om generelle retningslinjer for vaksinasjon er utarbeidet.

1.2.1.5 Noen epidemiologiske trekk ved systemisk gruppe B (GBS) -sykdom i Norge, 1986-2000.

Systemisk GBS-sykdom (dvs. funn av GBS i blodkultur og/eller spinalvæske) har vært meldt til MSIS siden 1986. I år 2000 ble det meldt 145 systemiske tilfeller (3,2 per 100 000 innbyggere), mens insidensen i 1986 var 11 (rate 0,3).

Tilsammen 59 tilfeller (41%) hadde alder > 90 dager ved sykdomsdebut. Tyve tilfeller (14%) var hos pasienter > 80 år. Ni dødsfall ble rapportert - fem nyfødte og fire personer med alder hhv. 70, 77, 84 og 93 år.

Det var 50 tilfeller i "early onset-gruppen", dvs. alder 0-7 dager (1 per 1000 levendefødte), mens "late onset-gruppen" hadde ni tilfeller, dvs. 0,2/1000.

Grunnen til dette helseproblemets radikale økning er ukjent, men faller sammen i tid med den som er observert for systemisk sykdom forårsaket av gruppe A streptokokker og pneumokokker.

Det eksisterer ulik praksis mht. antibiotikaprofylakse intrapartum/ andre tiltak for å forhindre GBS sykdom hos nyfødte. En omforent norsk person- og institusjons-uavhengig praksis på området kan synes påkrevet.

1.2.2 STRATEGIER FOR FOREBYGGING AV NEONATAL SYKDOM

1.2.2.1 Gynekologiske synspunkter.

Insidensen av early onset invasiv GBS-sykdom synes økende i Norge. Til tross for at GBS er viktigste infeksjonsbetingede årsak til neonatal mortalitet og morbiditet, finnes ingen nasjonale retningslinjer for målrettet profylakse. Det er gitt enkle anbefalinger for behandling ved fødsel, Veileder i fødselshjelp 1998, disse vil imidlertid ikke kunne bidra vesentlig til å påvirke forekomst av early onset sykdom.

I 1996 ga Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA ut retningslinjer for forebygging av tidlig GBS sykdom. Det var retningslinjer som også var anbefalt av American

College of Obstetricians and Gynecologists og American Academy of Pediatrics .
Anbefalingene er enten å gjennomføre prenatal GBS screening av den gravide eller bruke en risikobasert strategi:

Strategi basert på prenatal GBS screening:

Utføres i uke 35-37

- Hvis positiv- tilbud om penicillin under fødsel
- Hvis negativ- profylakse unødvendig

Risikobasert strategi:

Gi penicillin under fødsel dersom noen av de følgende risikofaktorer er tilstede:

- 1) Tidligere født barn med invasiv GBS sykdom
- 2) GBS bakteriuri under denne graviditeten
- 3) Fødsel før uke 37
- 4) Vannavgang mer enn 18 timer før fødsel
- 5) Feber under fødsel ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Disse strategiene er i flere undersøkelser vist å minske forekomst av alvorlig GBS-komplikasjoner i betydelig grad, men delvis i populasjoner med høyere forekomst av GBS enn hos oss. En vesentlig motforestilling mot profylakseregimene fra USA, spesielt den screening-baserte, er at en stor andel (13-25%) kvinner vil bli behandlet med antibiotika ved fødsel. Ut fra ”cost-benefit” analyse er det blitt hevdet at det ikke er grunnlag for utvidet profylakse dersom insidensen av early-onset sykdom er $< 0,6$ per 1000 fødsler.

Nåværende praksis ved Universitetssykehuset Nord-Norge:

Ved innleggelse pga. for tidlig vannavgang, truende/ pågående for tidlig fødsel tas prøver til GBS dyrkning.

Antibiotikabehandling til fødende med:

- 1) Feber $>38^{\circ}\text{C}$
- 2) Vannavgang før uke 34
- 3) Fødsel av tidligere GBS-sykt barn
- 4) UVI forårsaket av GBS under svangerskapet
- 5) GBS-kolonisering og:
 - flerlingfødsel
 - fødsel og/eller vannavgang under 37 uker
 - vannavgang over 18 timer

Nåværende rutiner gir indikasjon for antibiotikabehandling hos ca 2% av de vaginalt forløste. Andelen vil øke til ca 15% dersom forutsetningen om GBS-kolonisering ikke tas med i punkt 5.

1.2.2.2 Pediatriske aspekter

Risiko for neonatal infeksjon : $<1 - 1,8$ per 1000 fødsler i ulike undersøkelser. Det reelle tallet kan imidlertid kanskje være så høyt som 14 per 1000 fødsler.

Ved en tidlig (early onset) neonatal GBS infeksjon kommer de kliniske symptomene hos 90% i løpet av første levedøgn, med en median start av symptomer allerede i løpet av den første timen etter fødselen. ”Respiratorisk distress” hos et fullbåret barn, etter en ukomplisert fødsel, er å oppfatte som en infeksjon (GBS) inntil det motsatte er bevist.

Av betydning for at et nyfødt barn skal få en alvorlig GBS-infeksjon er at mor mangler eller ikke produserer spesifikt IgG mot aktuelle GBS serotype. Mortaliteten ved tidlig sykdom er fortsatt høy, men redusert sammenlignet med 1970-tallet: <15% vs. ca. 50%. Et scoring-system publisert i 1998 for å prediktere utfall og mortalitet ved tidlig GBS sykdom predikterte korrekt resultat hos 93%.

Retningslinjene fra USA, basert på GBS screening eller risikofaktorer, vil føre til et alt for høyt forbruk av antibiotika med de risika dette innebærer.

Forslag til intervensjon i Norge:

1. Ikke generell screening
2. Intrapartum penicillin til alle med tidligere barn med alvorlig GBS infeksjon
3. Antibiotikabehandling ved prematur vannavgang?
 - a) Avvente dyrkning
 - b) Gjentatte dyrkninger
4. Tidlig antibiotika ved symptomer hos barnet som kan være infeksjon
5. Profylaktisk antibiotika til alle premature < 32 uker? inntil svar på CRP/og eller dyrkning foreligger?

Fremtiden:

1. Vaksinasjon for å stimulere anti-GBS IgG
2. Vaginal klorhexidinskylling?/ eksplorasjonskrem?

1.2.2.3 Mikrobiologiske synspunkter.

Data fra et aktivt overvåkningsprogram i USA har vist en signifikant reduksjon i incidens av tidlig GBS sykdom i tiden 1993 –1998; fra 1,7/1000- til 0,6/1000 levendefødte. Til sammenligning var incidensen i Norge i år 2000 1,2/1000 levendefødte. Reduksjonen i USA har skjedd samtidig med økt kunnskap om og bruk av intrapartum kjemoprofylakse. Da anbefalingene fra CDC ble publisert i 1996 ble screeningbasert og risikobasert strategi likestilt, det forelå ikke undersøkelser som kunne berettige en rangering av de to strategiene. I anbefalingene fra CDC ble det beregnet at en screeningbasert strategi kunne forebygge ca 85% av tidlig GBS sykdom, og der ca 30% av de fødende fikk antibiotika under fødselen.

Tilsvarende tall for risikobasert strategi var ca 70% og ca 20%.

Flere nyere undersøkelser har i imidlertid påpekt av risikobasert strategi vil forhindre færre enn 50% av tidlig GBS-sykdom, og at antibiotikaproylakse basert på GBS screening i uke 35-37 er den strategien som er i stand til å redusere tidlig GBS-sykdom i størst grad. Et problem med en risikobasert strategi er at det vil oppstå situasjoner der tiden mellom oppstått risikofaktor og fødsel blir så kort (< 4 timer) at antibiotika-profylaksen ikke blir adekvat, mange nedkommer før det er gitt to doser ("adekvat profylakse?").

Tilbud om profylakse bør gis til alle som er kolonisert med GBS. Dette medfører behandling av 25-30 % av alle som føder til termin. Motforestillinger mot at 30% av de fødende får antibiotika er flere: Anafylaksi, allergi, resistensutvikling samt risiko for neonatal sepsis med resistente bakterier.

1.2.2.4 Anbefalte antibiotikaregimer (primærmidler)

Penicillin 5 mill U IV, deretter 2,5 mill U IV hver 4. time til fødsel.

Ved penicillinallergi: Clindamycin 900 mg IV hver 8. time til fødsel

Alternativer:

Ampicillin 2g IV, deretter 1 g IV hver 4. time til fødsel.
Ved penicillinallergi: Erytromycin 500 mg IV hver 6. time til fødsel.

De høye incidenstallene for tidlig GBS-sykdom i Norge viser at vi er på nivå med flere andre land. Det synes derfor å være et behov for en felles nasjonal strategi for hvordan disse tallene kan reduseres.

1.2.2.5 Tilleggsnotat November 2002

På grunnlag av nye data publisert de siste 5 årene, har Centers for Disease Control and Prevention revidert anbefalingene gitt i 1996. Anbefalingene fra 1996 likestilte screening- og risikobasert strategi. Den viktigste endringen i de nye anbefalingene er at screening for bærerskap av GBS skal være hovedgrunnlaget for intrapartum antibiotikaproylakse (1,2).

Litteratur.

1. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS et al.. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347: 233-239.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51 (No. RR-11): 1-26).

1.2.3 PÅVISNING AV GRUPPE B STREPTOKOKKER I LABORATORIET.

Til påvisning av kolonisering hos gravide anbefales prøver tatt fra introitus vaginae og ano-rectum ved bruk av to prøvepensler, evt ved hjelp av en vaginoanorectal pensel. For å påvise kolonisering hos nyfødte tas hals- og anusprøve i tilfelle hvor det er indikasjon for samtidig blodkultur og/eller spinalvæske-undersøkelse. Prøvepenselene settes i transportmedium (Stuart, Amies eller lignende) og sendes til laboratoriet.

I laboratoriet anbefales utsæd på selektiv Columbia blodagar (tilsvarende Columbia CNA agar) samt selektiv Todd-Hewitt buljong. Det gjøres subkultur fra buljong til blodagar etter 18-24t. Agarskåler inkuberes i 48t før de avsluttes med negativt resultat.

1.2.3.1 Identifikasjon av GBS

Ved funn av typiske kolonier, hemolytiske eller non-hemolytiske, anbefales slide agglutinasjonstest for B serogruppe antigen.

1.2.3.2 Hurtigmatoder for påvisning av GBS

Ingen av hurtigmatodene, immunoassays, hybridiseringsbaserte eller PCR, anses egnet for å påvise bærertilstand hos graide.

1.2.3.3 Resistenstesting

GBS er følsom for penicillin og det foretrekkes i behandling og profylakse. Systemiske isolater resistensbestemmes alltid (penicillin, ampicillin, cefuroxim, doxycyclin, erythromycin, klindamycin, vancomycin, gentamicin). Bærerisolater resistensbestemmes for erythromycin og klindamycin siden dette er alternative midler ved intrapartumprofylakse.

2 SAMMENDRAG AV INNLEGGENE

Gruppe A-streptokokker (GAS)

MIKROBIOLOGISKE, EPIDEMIOLOGISKE OG KLINISKE TREKK VED GAS OG GAS-FORÅRSAKET SYKDOM MED VEKT PÅ TONSILLITT OG DRØFTING AV SPØRSMÅLET OM BEHANDLING AV GAS-TONSILLITTER

E A HØIBY, G LERMARK, P MARTIN, V HASSELTVEDT, P GAUSTAD

Bakgrunn

Streptococcus pyogenes er en meget viktig årsak til svært hyppige mindre alvorlige humane infeksjoner. En mindre andel av alle GAS-infeksjonene utvikler seg invasivt, til sykdom. Vi vil her gi noe av bakgrunnen for GAS-sykdommene mikrobiologisk og epidemiologisk og deretter drøfte spørsmålet om antibiotikabehandling av GAS-faryngitt.

Smittestoff

Arten *S. pyogenes* kalles på norsk også (beta-hemolytiske) serogruppe A-streptokokker - ofte forkortet til GAS. GAS har gruppe A-polysakkarid i sin cellevegg (det kan også noen stammer i *Streptococcus anginosus*-gruppen ha; hvorfor uttrykket gruppe A-streptokokker ikke strengt tatt er helt presist, selv om betegnelsen GAS vanligvis brukes synonymt med *S. pyogenes*).

Inndeling innen arten

GAS kan deles inn i over 100 ulike kjente serotyper etter epitopene mest distalt (N-terminalt) på M-proteinet [Fischetti 1992]. De kan også serotypebestemmes ved hjelp av sine T-antigener (T-typing) kombinert med sin opasitetsfaktor (OF: en serotypespesifikk lipoproteinase). Spesielle kombinasjoner av T-typer og OF (+ eller -) er sterkt assosiert med visse M-serotyper. For velbegrunnede epidemiologiske formål kan begge typemetoder være nyttige. Sekvensering av emm-genet vil også gi M-typen.

Flere genteknologiske fingerprintmetoder kan også bidra til å belyse spesielle epidemiologiske problemstillinger. Disse metodene fungerer best i en endemisk situasjon med mange prevalente kloner. I utbruddssituasjoner, da én eller få kloner kan dominere helt, vil ikke påvisning av samme fingeravtrykksmønster nødvendigvis påvise en sikker sammenheng med én bestemt smittekilde; pga. dominans av én sirkulerende klon både blant bærere og sykdomstilfeller. Den klart beste makroepidemiologiske måte å kartlegge klonalitet på er populasjonsgenetisk undersøkelse med multilokus sekvenstyping (MLST); som påviser hvilke alleler for husholdningszymer det enkelte isolat har, og som derved kan finne objektiv relasjon mellom kloner [Maiden et al. 1998]. Husholdningsenzymene er minst utsatt for seleksjon, og derved mest stabile. MLST har full reproduserbarhet mellom gode laboratorier. Kombinert med kartlegging av karakteristika som endres lettere; som overflate-

epitoper, resistensfaktorer og virulensfaktoranalyser, vil også mikroepidemiologiske sammenhenger rasjonelt evt kunne kartlegges i detalj.

Virulensfaktorer

GAS har et arsenal av virulensfaktorer som ingen andre bakterier vi kjenner.

M-proteinet er et filamentøst, hårlignende, dobbelttvunnet (coiled coil), meget stabilt protein som kan dekke hele kokken som en pels [Fischetti 2000]. Det er kraftig anti-fagocytært. I humant fullblod som mangler M-antistoff mot stammen man tester, vil GAS kunne formere seg livlig med doblingstid på under 30-40 min (>8x på 3 timer). Uten M-protein (eller med M-antistoff tilstede i testserum), vil ikke slik formering skje. Anti M-antistoffer har beskyttende effekt mot klinisk sykdom. M-proteinet adhererer faktor H som ned-regulerer komplementaktivitet.

Diverse andre overflateproteiner finnes, med adhesinaktivitet, evne til å adsorbere serumfaktorer etc [Fischetti 2000]. GAS er nylig (1995) påvist å kunne overleve intracellulært [Dombeck et al. 1999, Cue et al. 2000]. En hel rekke faktorer av betydning for GAS sine egenskaper som koloniserer og for deres sykdomframkallende evne er kjent og drøftet utførlig andre steder [Fischetti 2000, McCormick et al. 2000, Caparon et al. 2000]. Her skal bare enkelte av disse faktorene omtales kort. Hyaluronsyrekapsel, som gjør koloniene mukoide, er også assosiert med virulens. Mukoïd koloniform ble fra gammelt av observert i forbindelse med utbrudd, og slike stammer ble av gamle mikrobiologer kalt *Streptococcus epidemicus*. Vi har i Norge særlig sett mukoïde stammer av serotype M1 og M3. Hyaluronsyre finnes også i humant bindevev, og erkjennes derfor antakelig ikke som fremmed substans. Hyaluronsyre fungerer også som adhesin mot CD44-reseptorer og fremmer vevsinvasjon via en paracellulær rute [Cywes & Wessels 2001].

Mest oppmerksomhet har streptokokkale pyrogene eksotoksiner (SPEer) vakt det siste tiåret. Dette er til dels de lenge erkjente erytrogene toksinene, dels nyoppdagede toksiner. Særlig kjent er SPE A, SPE C, SPE G, SPE H, SPE J og SPE Z (streptokokkalt mitogent eksotoksin Z) – de er superantigener. SPE B er en cystein protease og SPE F en DNase [McCormick et al. 2000]. Med unntak av de to siste har disse superantigenene så lik struktur at de streptokokkale proteintoksinene ser ut til å ha samme opprinnelse som tilsvarende stafylokokktoksiner. De grupperes i 5 grupper etter slektskap, og toksiner fra streptokokker og stafylokokker finnes sammen i noen av gruppene [McCormick et al. 2000]. Stafylokokktoksinet TSST-1 (toksisk sjokksyndromtoksin 1) er det eneste som kan diffundere gjennom slimhinner, ser det ut til. Superantigener er antatt å være vesentlige i utviklingen av både stafylokokkalt og streptokokkalt toksisk sjokksyndrom [McCormick et al. 2001]. Det er likevel påfallende forskjeller i klinisk definisjon av streptokokkalt og stafylokokkalt toksisk sjokksyndrom (VEDLEGG 1) [Davis et al. 1980, Reingold et al 1982, , Bucher et al. 1992, Working Group on Severe Streptococcal Infections 1993, Parsonnet 1996, 1997].

Superantigener (SAGer) er polypeptider som i konsentrasjoner 10^{-13} – 10^{-14} mol per liter kan aktivere større subsett (opp til minst 100x flere) av T-lymfocytter til cytokinproduksjon enn det som skjer ved vanlig, spesifikk immunreaksjon. De binder seg til MHC II på antigenpresenterende celler (APC) utenom den antigenbindende gropa. Dette komplekset kjennes igjen av V β på T-cellerreseptoren på visse subsett av T-lymfocytter. Hvilke V β -varianter som velges ut, varierer med hvert enkelt SAG. Overstimulering av SAG fører etter hvert til bortfall av den/de angrepne T-cellesubpopulasjoner. Et annet bindingssted som trolig kan virke kostimulerende finnes også [McCormick, Yarwood & Schlievert 2001].

Endotelcelleaktivering av SAGer kan trolig forklare noe av sammenhengen mellom toksin-

sirkulering og utslett, ødem og hypotensjon [Krakauer 1996]. Vertenes egnet genetiske apparat kan variere mye, og samme SAG-utfordring kan gi ulik respons hos ulike verter. Det finnes observasjoner både fra laboratoriet og fra feltobservasjoner på at GAS-stammer kan øke sin virulens ved rask spredning fra individ til individ.

Flere virulensfaktorer er overført med bakteriofag (ved transduksjon) [Caparon 2000, Wagner & Waldor 2002]. Lysogeni kan oppregulere uttrykket av M-protein [Spanier & Cleary 1980]. Hyaluronidase er kodet av bakteriofag [Hynes & Ferretti 1989]. Streptokokkale pyrogene eksotoksiner er også fagkodet [Gashorn & Schlievert 1989, Johnson & Schlievert 1984, Weeks & Ferretti 1984].

Den relative betydning innbyrdes mellom alle disse faktorene for utvikling av ulike former for klinisk sykdom er mindre vel forstått. Ulike kloner av GAS kan ha ulikt armamentarium av virulensfaktorer og derved ha ulik virulens og bruke ulike patogenetiske mekanismer. Det er svært sannsynlig at ulike stammer av GAS kan ha ulik virulens, også innen samme serotype. Dette kan skyldes ulikt virulensutstyr hos stammene. Stammer med nye kombinasjoner av egenskaper oppstår hele tiden. Nye konstrukter kan variere i hvor effektive de er til å spre seg, til å persistere og til å forårsake spesielle sykdomstilstander. Det antas at samspillet mellom ulike virulensfaktorer og immuniteten i den befolkningen stammen sprer seg i er viktig for om en klon hyppig eller sjeldnere gir klinisk sykdom. I USA 1995-1999, med en roligere epidemiologisk situasjon enn hos oss, var alvorlig sykdom assosiert med serotype M1 og M3 [O'Brien et al. 2002].

GAS-epidemiologi

Smitemåte

GAS fra øvre luftveier smitter ved nærdråpesmitte og kontaktsmitte direkte og indirekte. Tett omgang (crowding) og lang eksponeringstid i miljøer som militærleirer og barnehager fremmer nærdråpesmitte. Det er vist at i militærleirer er avstand mellom senger, og andre mål for tettbodddhet, relatert til smitterisikoen. mellom individer [Perry et al. 1957a og b, Rammelkamp 1958]. Mens GAS kan overleve i uker i støv i sengetøy etc., så har man funnet at dette spiller relativt liten rolle for sykdom blant friske. Inntørket GAS-infisert materiale spiller altså sannsynligvis ikke så stor rolle for smitteoverføring av GAS. I institusjoner og andre situasjoner med særlig mottakelige individer kan dette være svært annerledes. Derimot kan tilsøling med ferskt luftveissekret av leker i barnehager, kombinert med oppførselen til små barn, tilsier at GAS også kan smitte via leker og andre kontaktpunkter. Fellesbruk av flasker og kopper er lite klokt. GAS-rhinitt (som særlig er tilfelle hos mindre barn) øker smitterisikoen.

Ved tonsillitt er pasientene vanligvis smitteførende 10-20 dager i ubehandlede tilfeller, med fallende risiko med tiden; etter som antallet kolonidannende enheter (CFUer) i halssekret faller med tiden. Behandling i 3, 7 (og 10) dager senker antallet bærere suksessivt i betydelig grad [Strømberg & Schwan 1988, Zwart et al. 2000]. Dette må antas å ha stor betydning for spredningen av sykdomsframkallende kloner. Tettheten av M-protein på overflaten synker sannsynligvis også under bæring med tiden [Rammelkamp et al. 1952, Rammelkamp 1955].

Asymptomatiske halsbærere medfører lavere smittepress enn akutte tonsillitttilfeller [Kuttner et al. 1944, Falck et al. 1992]. Bærere har gjennomsnittlig færre CFUer GAS enn akutt syke

[Ross1971]. Pasienter med høye CFU-tall sprer GAS lettere til andre [Hamburger 1945, Levine 1966].

Streptokokker fra hud smitter ved direkte og indirekte kontakt. Man er gjerne hud-bærer i mange dager før GAS-forårsakede brennkopper er klinisk tilstede.

Overføring gjennom næringsmidler var vanlig før, og kan forekomme selv i dag [McCormick et al.1976, Claesson et al.1992, Bar-Dagan et al.1996]. Vanligvis er vehiklet melkeprodukter, salater og egg (verkefinger hos kokken). Smitte av GAS med verkefinger og andre sårinfeksjoner som resultat, mellom slaktere og kjøttskjærere, er velkjent [Rosef et al. 1985]. Der vil indirekte kontaktsmitte og kuttskader være viktig.

I forbindelse med tilfeller av nekrotiserende fasciitt er det også sterkt mistenkt at bakterien kan inokuleres direkte i vev i forbindelse med injeksjon av medikament eller vaksine. Kanskje kan mikroben trekkes med inn fra hud med nålespissen. Alternativ forklaring kan tenkes å være at mikroben slår seg ned i et locus minoris resistentiae (traume?) under bakteriemisk fase tidlig i et sykdomsforløp.

Inkubasjonstid

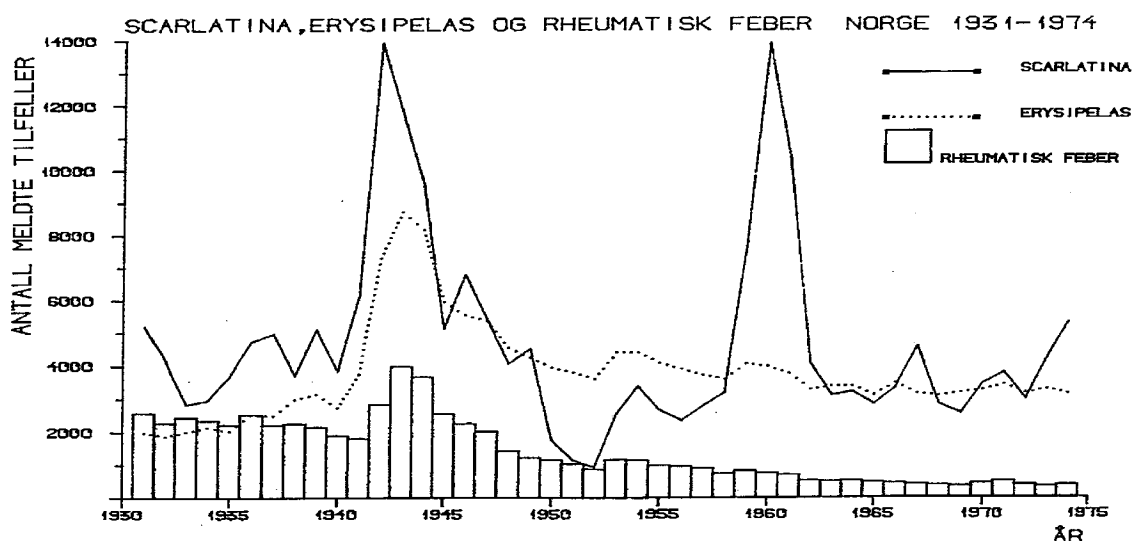
Inkubasjonstiden er 2-4 dager for faryngitt - for impetigo 10-14 dager. Ved invasiv sykdom kan den variere idet GAS på den ene side kan invadere i forbindelse med en akutt tilstand som ØLI. Andre invasive tilstander kan skyldes introduksjon inn i sår, vannkoppesjon etc, utenfra eller fra egen normalflora i forbindelse med en bærertilstand som har vart kortere eller lengre tid. Derfor vil ”inkubasjonstiden” kunne variere betydelig.

Variasjon i alvorlighet

Utbrudd av skarlagensfeber er observert å ha hatt ulik grad av alvorlighet fra utbrudd til utbrudd fra lang tid tilbake [Scheel 1806]. Utbrudd kom gjerne med intervaller på 10-15 år, selv om den endemiske forekomsten også mellom utbruddene den gang var svært høy. Skarlagensfeber opptrådte i Norge på hele 1800-tallet som stadige utbrudd og hadde en kasusletalitet (case fatality) på opptil 10%; men dette varierte fra utbrudd til utbrudd også da [Johannessen 1885, Madsen 1971]. Skarlagensfeber har vært mulig å erkjenne på grunn av sitt karakteristiske sykdomsbilde fra lenge før bakterier var oppdaget. Fra slutten av 1800-årene sank dødeligheten av skarlagensfeber - og mange andre infeksjonssykdommer - betydelig i mange vestlige land, inklusive Norge [Madsen 1971].

Bakterien var tidligere årsak til alvorlige, invasive infeksjoner med høy letalitet, f.eks. invasiv utvikling av øvre luftveisinfeksjon (ØLI), den klassiske barselfeberen og invasiv utvikling av hudinfeksjoner. Første kategori gjaldt særlig barn og unge, andre kategori fertile kvinner og tredje eldre individer [Keefer et al. 1937]. I preantibiotisk æra var dødeligheten av påvist GAS-bakteriemi opp mot 80% [Keefer et al. 1937].

Utbrudd av skarlagensfeber hadde vi i Norge i krigsårene fram mot 1950 og et nytt utbrudd fra 1958-62 (FIGUR 1). Registrerte rosentilfeller fulgte scarlatinatilfellene med økning i det førstnevnte utbruddet, men roseninsidensen økte ikke i det sistnevnte. Deretter roet forekomsten av GAS-sykdom og alvorligheten av den seg svært i Norge. Skarlagensfeber ble svært uvanlig, og alvorlige, invasive sykdomstilfeller var også svært sjeldne utover i 1970- og tidlig i 1980-årene [Martin & Høiby 1990].



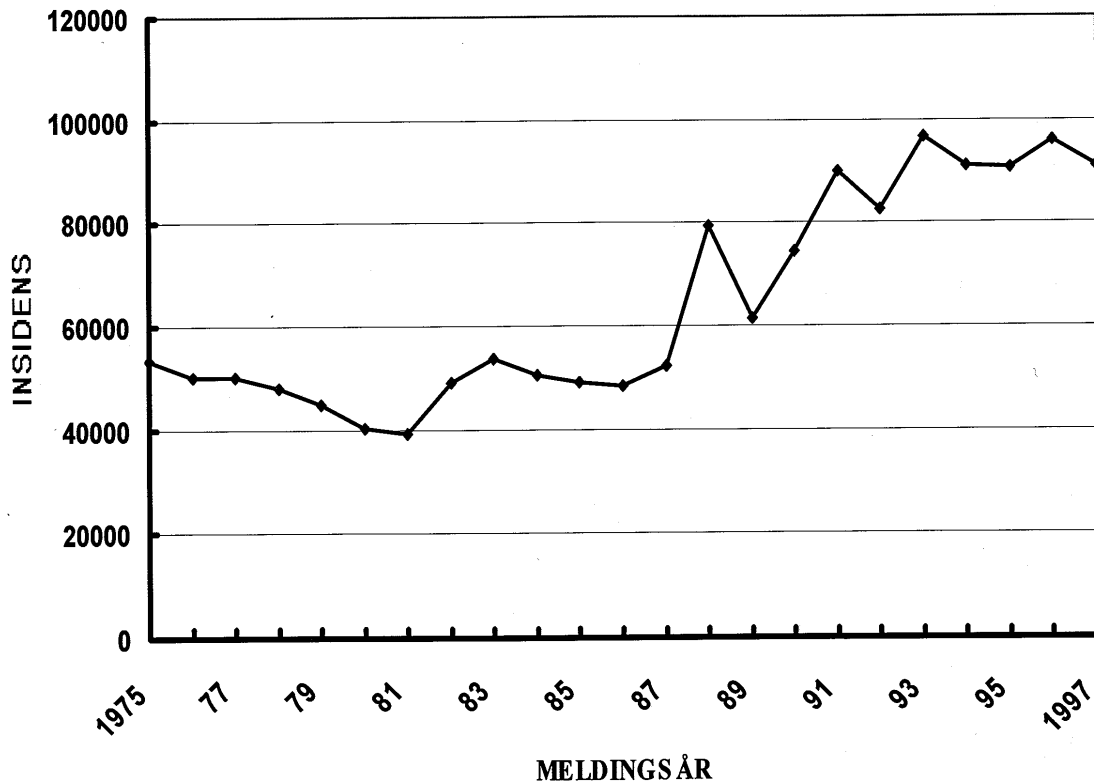
FIGUR 1. Registrert forekomst av skarlagensfeber, rosen og giktfeber i Norge 1931-1975.

Akutt revmatisk feber (ARF) har vært et betydelig problem før antibiotikaæraen. Fra før den andre verdenskrig har insidensen i Norge sunket betydelig (FIGUR 1), selv om det var en økning under denne krigen; og meget få tilfeller registreres nå per år [Joakimsen & Magnus 1994, Høiby & Lystad 1994]. Men til og med så nær oss som i Nordvest-Russland er ARF og sekveler fortsatt svært hyppige. Selv om god statistikk er manglende, er akutt, (post)streptokokkal glomerulonefritt (AGN) nå sjelden.

I mange vestlige land, inklusive Nord-Amerika, har man så opplevd endret GAS-epidemiologi fra midt på 1980-tallet.

En betydelig økning av både alvorlige og ikke-invasive GAS-infeksjoner (FIGUR 2) rammet også Norge, der økt forekomst og alvorlighet ble observert i 1984-85 og særlig 1987-88. I USA kom også en oppblomstring av ARF [Veasy et al. 1987]. Det amerikanske utbruddet, særlig i Utah, varer ved etter år 2000. Dette skjedde ikke i Norge.

**IKKE-INVASIV GAS-SYKDOM PER ÅR,
NORGE, 1975-97
TILFELLER MELDT TIL MSIS**



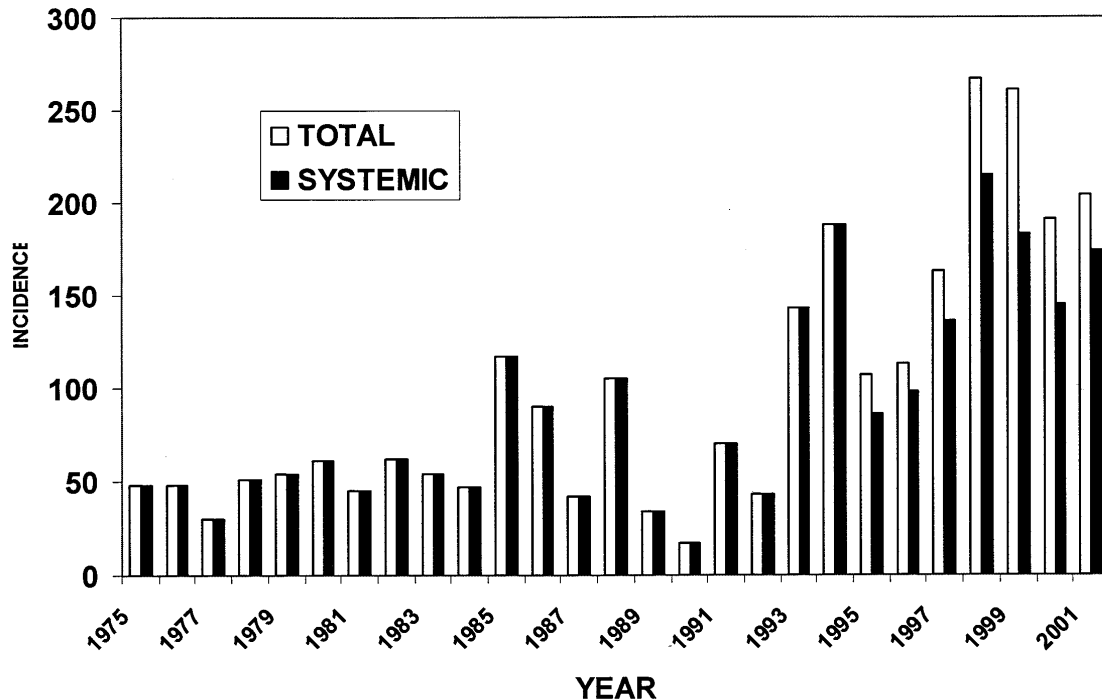
FIGUR 2. Summarisk meldte tilfeller av ikke-invasiv GAS-sykdom etter MSIS. Registreringen opphørte fra 1.1. 1998.

Ikke-invasiv streptokokkinfeksjon var summarisk meldingspliktig i MSIS fra 1975 fram til ut 1997. I årene før ble det fram til 1988 meldt ca 40 000 tilfeller per år. Med utbruddet i 1988 økte forekomsten til 90-100 000 tilfeller årlig (FIGUR 2).

Aldersspesifikk insidensrate for systemiske GAS-tilfeller endret seg fra hva den hadde vært i tiårene før; med mye høyere forekomst i alle aldersgrupper - og påfallende tilkomst av alvorlige tilfeller hos unge voksne (FIGUR 3 og 4). Disse ble i tiårene før meget sjeldent rammet [Martin & Høiby 1990, Bucher et al.1992].

Dessuten kom nye sykdomsformer til, eller økte betydelig i forekomst. Dette gjaldt GAS-otitt, nekrotiserende fasciitt, meningitt, pneumoni med empyem, neonatal systemisk GAS-sykdom, streptokokkalt toksisk sjokksyndrom (STSS), etc. [Martin & Høiby 1990, Strömberg et al. 1991, Bucher et al. 1992, Jensen & Eijlertsen 1990, Chelsom et al. 1994].

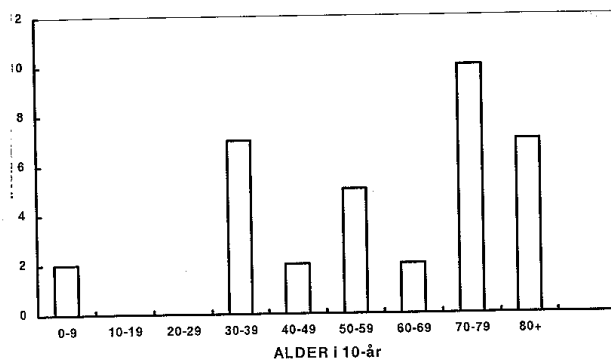
**ALVORLIG INVASIV GAS-SYKDOM,
(TOTALT OG SYSTEMISKE TILFELLER)
NORGE, 1977- 2001**



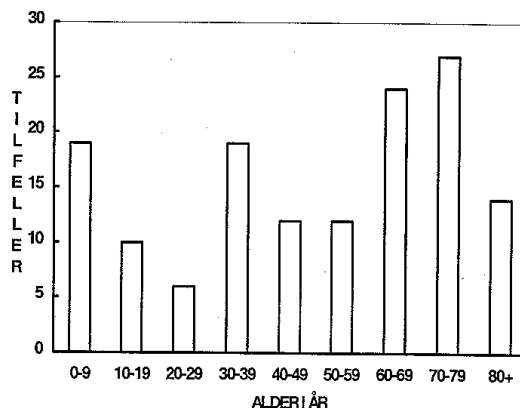
FIGUR 3. Systemisk GAS-sykdom i Norge 1975-2001 etter MSIS. Fra 1995 er annen invasiv alvorlig GAS-sykdom (differansen mellom de to søyletypene) i tillegg overvåket.

I Norge var 1987-88-utbruddet kortvarig. Antallet systemiske GAS-infeksjoner sank mye allerede i 1989 og var lavt fram til 1993. Fra 1993 har vi vært inne i en stadig pågående overhyppighet av alvorlige, invasive og systemiske GAS-tilfeller i Norge [Høiby et al.1994a, Høiby et al.1994b]. Denne situasjonen varer fortsatt ved (FIGUR 3 og [Løvoll og Høiby 2002]). Det var i 2000-2002 også overhyppighet av systemiske GAS-tilfeller hos kvinner i fertil alder sammenliknet med jevnaldrende menn [Hasseltvedt & Høiby 2001, Høiby & Hasseltvedt 2001, Løvoll & Høiby 2002]. Dette skyldes GAS-infeksjoner i forbindelse med svangerskap, fødsel og gynekologi (FIGUR 4). Men vi har derved en situasjon som i noen grad svarer til preantibiotisk æras tre karakteristiske alderskategorier; som nevnt ovenfor [Keefer et al.1937].

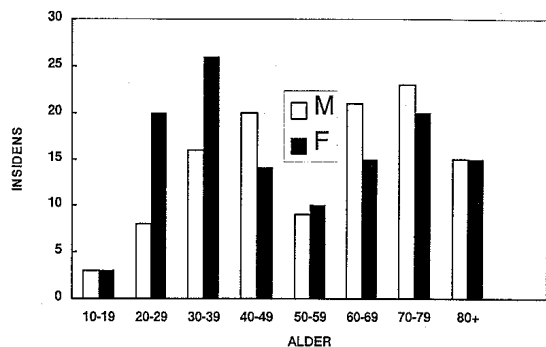
ALVORLIG INVASIV GAS-SYKDOM ETTER
ALDER
NORGE 1989



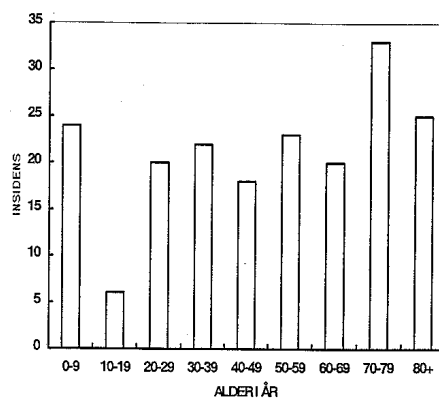
SYSTEMISK GAS-SYKDOM ETTER ALDER
NORGE 1993



ALVORLIG INVASIV GAS-SYKDOM ETTER KJØNN OG ALDER
NORGE 1999



ALVORLIG INVASIV GAS-SYKDOM ETTER ALDER
NORGE 2000



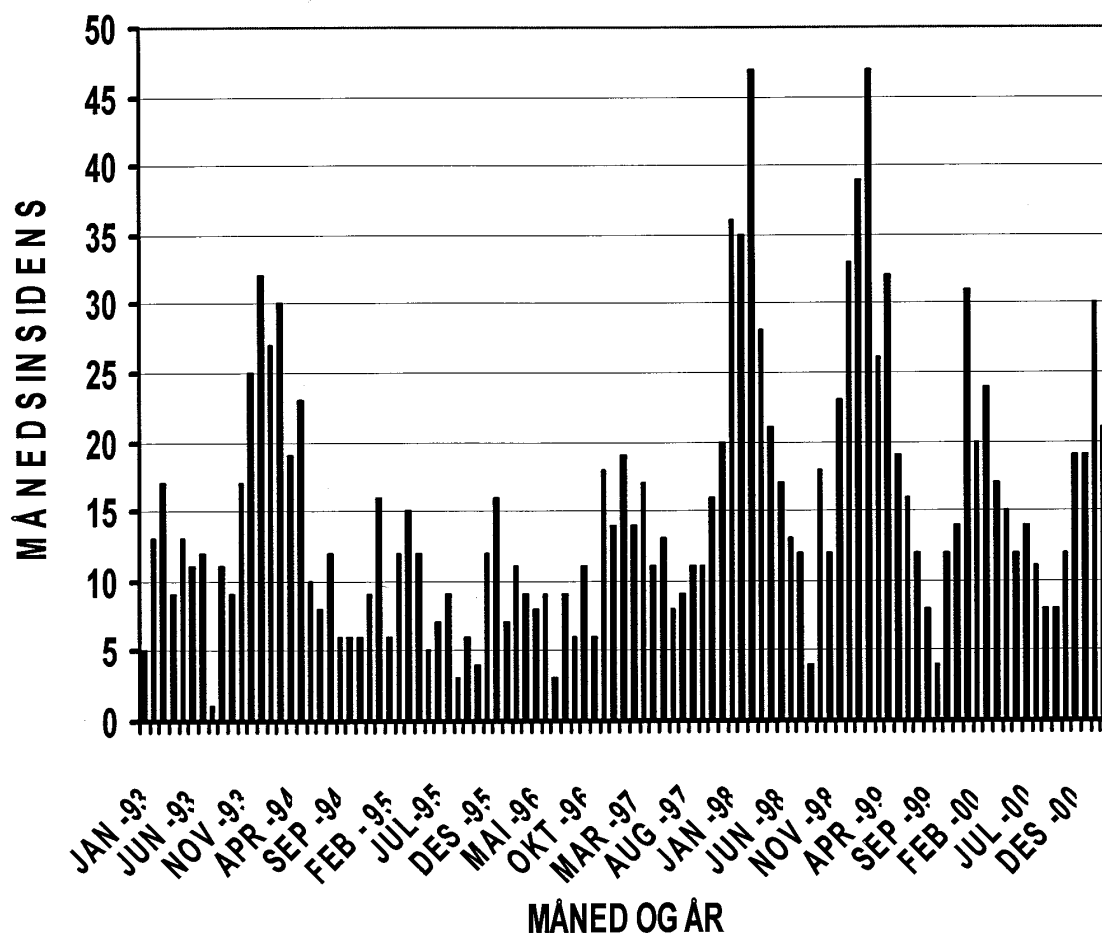
FIGUR 4. Aldersspesifikk forekomst av alvorlig invasiv GAS-sykdom i Norge.

- A. 1989: rolig år etter utbruddet 1987-88
- B. 1993: ny økning i forekomst
- C. 1999: viser overhyppighet hos kvinner mellom 20 og 40 år
- D. 2000: den høye insidensen i det kontinuerlige utbruddet som startet 1993 varer ved.

En tydelig årstidsvariasjon både for ikke-invasive og invasive GAS-tilfeller ses (FIGUR 5). GAS-infeksjoner har en utpreget sesongvariasjon, flest tilfeller fra desember til mai, med toppunkt etter årsskiftet [Martin & Høiby 1990]. Dette gjelder både invasive og

ikke-invasive tilfeller.

ALVORLIG INVASIV GAS-SYKDOM ETTER MÅNED OG ÅR, NORGE, 1993 - 31.03.01



FIGUR 5. Alvorlig invasiv GAS-sykdom fordelt etter måneder; etter MSIS. Sesongvariasjon med høyest forekomst om vinteren er tydelig.

GAS forårsaker klart hyppigst ikke-invasive infeksjoner som tonsillitt (streptokokkal faryngitt: definert som akutt infeksjon i orofarynks og/eller nasofarynks forårsaket av GAS [Bisno et al. 2002]), brennkopper (enkel overflatisk impetigo – motsatt bulløs impetigo; som skyldes gule stafylokokker), rosen, og otitt (FIGUR 1). Faryngitt kan gi skarlagensfeber, hvor ofte varierer med den epidemiologiske situasjonen.

Alvorlig, invasiv GAS-sykdom er i dag, selv om det går om lag 1000 ikke-invasive kasus på ett invasivt, internasjonalt sett relativt hyppig i Norge, og mye hyppigere enn før 1985. Immunologiske senkomplikasjoner (AGN og ARF) ses i dag sjeldent i Norge, selv om god statistikk ikke foreligger fordi disse tilstandene dessverre ikke er separat nominativt meldingspliktige (kfr smittevernloven implementert fra 1.1.95), og derfor lettere unngår melding, men de er altså fortsatt et betydelig problem i mange utviklingsland og i Russland.

I materialer av faryngitt ("sår hals") er vanligvis bare en mindre proporsjon forårsaket av GAS. Blant barn finner man ofte at 15-30% av pasientene har GAS som årsak, blant voksne oftest 5-10% [Bisno et al. 2002], men også slike proporsjoner varierer mye fra undersøkelse til undersøkelse. Voksne som har barnehage- og skolebarn eller et yrke som gir dem nær kontakt med barn, rammes oftere [Bisno et al. 2002]. Akutt faryngitt hos voksne er altså sjeldnere enn hos barn, og voksne løper meget liten risiko for å utvikle primær ARF.

Tilfeller av alvorlig GAS-sykdom forekommer i all hovedsak som sporadiske kasus, men i sjeldne tilfeller av alvorlige GAS-infeksjoner kan man se assosierte eller sekundære alvorlige kasus i nærmiljøet. I Norge ble det til MSIS meldt fem slike assosierte tilfeller i tidsrommet 1988-98 (<1/100 systemiske tilfeller av ny alvorlig sykdom), gjerne ved at et annet husstandsmedlem ble sykt noen dager etter indeksskasus. Mildere GAS-infeksjoner rundt indeksskasus forekommer oftere.

Bæring

GAS bæres bare av mennesket. Kjæledyr kan være tilfeldige, kortvarige bærere, men spiller neppe noen rolle som humane smittekilder [Copperman 1982, Crowder et al. 1978, Wilson et al. 1995, Falck 1997]. Andelen bærere i befolkningen varierer mye med alder [Strömberg et al. 1988, Gunnarson et al. 1997], årstid (mest om vinteren), fra sted til sted i samme sesong og med den epidemiologiske situasjonen ellers; som igjen kan veksle mye fra år til år. I utbruddssituasjoner i barnehager har vi sett > 50% bærere hos barn (som ikke selv er definert som syke og derfor er kommet til barnehagen). Normalt finnes bakterien i tonsillofarynx i gjennomsnitt hos mye mindre enn 10% av befolkningen, mest hos barnehagebarn og i tidlig skolealder, sjeldnere hos småbarn og nokså sjelden hos voksne [Roos 1985, Gunnarson et al. 1996].

Antall CFUer man finner i halsprøver er oftere høyere fra syke enn fra bærere [Roos 1995, Zwart 2000], men overlappingen er stor; slik at differensiering mellom sykdom og bærerskap kan ikke sikkert foretas på dette grunnlaget alene [Gerber 1984, Kellogg 1990, Bisno et al. 2002]. En innskutt viral infeksjon hos en GAS-bærer vil derfor kunne diagnostiseres som GAS-sykdom. Kroniske bærere er også bærere mellom akutte episoder [Bisno et al. 2002].

GAS-bærere er i mindre grad smittespredere enn akutt syke [Bisno et al. 2002]. De løper selv liten risiko for suppurative og non-suppurative komplikasjoner [Kaplan 1988].

I praksis er det vanskelig å skille en GAS-bærer med interkurrent viral sykdom fra én med akutt GAS-sykdom. Man kan ha nytte av å ta i betraktning pasientens alder, årstid, lokal epidemiologi (forekomst av influensa og andre virale utbrudd) og detaljert observasjon av symptomer og tegn [Bisno 2002].

Personer med langvarige hudlesjoner (psoriasis, eksem) og andre (uten åpenbare disposisjoner) kan bli kroniske GAS-bærere i lesjonene sine. Særlig i sykehus kan slikt bærerskap, på grunn av økt mottakelighet hos mange individer, gi opphav til gjentatte infeksjoner rundt bærerne. Det er også sikkert beskrevet fødselshjelpere som har gitt opphav til flere til mange tilfeller av GAS-puerperalfeber rundt seg. I slike situasjoner er også intermitterende rektalbærerskap sett [oppsummert av Høiby et al. 1994b].

Det er betydelig vanskeligere å utrydde GAS med penicillin fra halsbærere enn fra pasienter med akutt infeksjon [Kaplan et al. 1981, Gerber 1994]. Dette kan også gjelde andre antibiotika. Faktisk er det kliniske og epidemiologiske holdepunkter for at materialer med høy proporsjon pasienter med fortsatt GAS-halsbærerskap etter adekvat

antibiotikabehandling er kontaminert med høy forekomst av bærere [Shulman et al. 1994, Gerber et al. 1999].

Diagnostikk

2.2.1.1.1 Klinisk diagnose

Epidemiologiske trekk ved GAS-faryngitt: Noen epidemiologiske holdepunkter taler for mulig GAS-faryngitt; så som at barn 5-15 år gamle i tempererte klimaer rammes, og tilstanden er der hyppigst om vinteren og tidlig på våren. Viten om andre diagnostiserte tilfeller i husstand/nærmiljø/barnehage etc. kan styrke mistanken.

Følgende taler for GAS-forårsaket faryngitt:

Feber (>38,5°C) med sår hals er vanlig (som ved mange andre faryngitter).

GAS-faryngitt har ofte abrupt start.

Betydelig smerte ved svelging (for eksempel av spytt) tyder på dypere involvering av inflammasjon i vevet og er viktig å skille fra bare sårhet.

Hodepine, magesmerter og kvalme kan være tilstede, særlig hos barn.

Man finner ofte tonsillofaryngealt erytem (med eller uten eksudat/belegg/puss) og en hoven og ildrød uvula. Det kan være petekkier på ganen og ømme, forstørrede angulære lymfeknuter på begge sider. Graden av tonsilleinflammasjon og graden av lymfeknuteaffeksjon kan være assosiert med økt sannsynlighet for GAS som årsak.

Ekskorierte nares kan ses særlig hos spedbarn.

Forekomst av skarlatiniformt utslett (eller impetigo) kan ses, og styrker mistanken.

Skarlagensfeberutslett vil variere fra utbrudd til utbrudd.

Ingen av disse funn er spesifikke for GAS.

Følgende taler mot GAS-forårsaket faryngitt:

Motsatt taler kliniske funn som konjunktivitt, hoste, heshet, snue, fremre stomatitt, diskrete ulcerøse lesjoner, virale exantherer og diaré mot GAS-etologi og for viral eller annen årsak.

Abdominale symptomer inklusive diaré må man likevel være klar over kan være del-symptom i systemiske, alvorlige infeksjoner med svær cytokinaktivering [Høiby, Brandtzæg, Halstensen 2002].

Klinisk er det umulig å skille ut flertallet av GAS-faryngitter fra andre tilstander med god sikkerhet; fordi det er betydelig overlapping i kliniske symptomer og tegn [Evans & Dick 1964, Peter & Smith 1977, Mathiassen 1980, Wannamaker 1984, Roos 1985, Bisno et al. 2002]. Likevel kan kliniske scoringssystemer brukes orienterende for å klassifisere sannsynligheten for at et tilfelle er forårsaket av GAS. Særlig egner scorene seg til å skille ut mange pasienter som neppe har GAS-årsak til sin faryngitt [Stillerman & Bernstein 1961, Evans 1964, Walsh et al. 1975, Breese 1977, Centor et al. 1981, 1999, Hansen J et al. 1983, Poses et al. 1985, Komaroff et al. 1986, Dobbs 1996, McIsaac et al. 1998, Wald et al. 1998]. Dette vil senke behovet for videre diagnostikk. Scoringssystemenes evne til å sannsynliggjøre GAS-årsak avhenger av forekomsten av GAS-faryngitt i forhold til andre årsaker til liknende syndromer for det materialet scoringssystemet er utarbeidet på og forekomsten i det materialet de anvendes på [Poses et al. 1986]. Forhold som sesong, alder, sosioøkonomi,

generell GAS-insidens etc vil altså influere på resultatene. Centor-kriteriene som er feber ($>38,5^{\circ}\text{C}$), mangel på hoste, bilaterale hovne og ømme fremre halslymfeknuter (under kjevevinkelen) og tonsilleekssudat, er ofte brukt for å skille mulige GAS-tilfeller fra usannsynlige [for eksempel Zwart et al. 2000]. TABELL1 viser imidlertid at treffsikkerheten med Centor-kriteriene er modest selv på eget materiale, og Poses et al. [1986] fant den enda påvrere i kryssvalidering på sitt materiale.

Dette understreker at det er det helt nødvendig å bruke en GAS konfirmasjonstest for å sile ut dem som trenger behandling. Dette kan være god dyrkningsdiagnostikk eller en godt fungerende, sensitiv hurtig antigenpåvisningsmetode (rapid antigen-deteksjonstest (RADT)). Om man da velger å sette i gang terapi av kliniske grunner, skal man seponere behandling så sant testen viser seg negativ. Her kan man lage seg en fleksibel strategi med målet å behandle akutt GAS-sykdom og å unnlate antibiotikabehandling av faryngitter av andre årsaker.

Det er grunn til å tro at mange ikke-behandlingstrengende faryngitter antibiotikabehandles [Linder & Stafford 2001].

2.2.1.1.2 Bekreftende diagnostiske GAS-tester

2.2.1.1.2.1 ANTIGENPÅVISNING

Antigenpåvisning som hurtigtest ved legekantor gir raske svar, men testene er bare kalibrert slik at det kan brukes på halsprøver. Antigentestene på markedet har i overraskende høy grad variasjon i sensitivitet. Spesifisiteten er høy. De beste kan ved optimal teknisk utførelse påvise GAS dersom det er minst ca 10^5 CFUer av GAS i prøvempenselen, men noen tester har tilsvarende bare greid å avsløre over 10 ganger høyere konsentrasjon av antigen eller mer. Antigentester og dyrkninger er avhengige av god prøvetaking; og sannsynligvis av når i sykdomsforløpet prøvene tas.

I Norsk senter for kvalitetsikring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) sine ringtester har det vist seg at selv ved undersøkelse av *in vitro*-tillagede kvantiterte GAS-holdige prøver med CFU-innhold betydelig over deteksjonsgrensen, kan 10-30% av deltakende primærleger likevel få negativ test – selv om variasjon i kvalitet av prøvetaking her er eliminert.

Det er ellers en generell erfaring at utprøving av kommersielle testkit gir bedre resultater under vel planlagt og kontrollert utprøving enn i den påfølgende løpende daglige rutine på mange legekantorer [Larson & Lind 1983]. Mistanken er at mange, relativt lite utdannede og av og til mangelfullt trent av personalet utfører slike tester også i den daglige praksis – men neppe i forbindelse med ringtester.

I kliniske utprøvinger mot dyrkning har antigenester basert på agglutinasjon hatt en sensitivitet på fra vel 90% ned til betydelig under 60% [Wegner 1992], mens EIA-baserte tester har sviktet i 10-20 % av tilfellene [Bisno et al. 2002]. Strömberg og Schwan fant 90% sensitivitet og 97% spesifisitet (bedømt mot >50 CFUer ved dyrkning) [Strömberg & Schwan 1986], mens Hjortdahl & Melbye fant 71 % sensitivitet [Hjortdahl & Melbye 1994]. Man kan derfor som regel stole på et positivt resultat, men ikke utelukke GAS- eller annen streptokokkinfeksjon ved negativt resultat. Bl.a. kan det tidlig i forløpet være lite mikrober til stede.

God prøvetaking, som er mer krevende [Bisno 2002] enn mange innser, må også mistenkes for å kunne gi negative tester der de burde vært positive [Høiby 2002her]. Ikke-optimal prøvetaking gir naturligvis lavere sensitivitet både for dyrking og antigenester. Johnson & Kaplan [2001] fant nylig at antigen-positive/dyrkningsnegative prøver ikke sjelden ga positiv antigenest på oppveksten fra dyrknings-skåler uten at GAS ble påvist fra

denne oppveksten. Positiv antigenetest ble også vist etter mange flere påfølgende spredninger: dette avkrefter muligheten for at det skyldes døde GAS i den opprinnelige prøven.

Et annet generelt problem er at kommersielle tester kan endres fra produsenten i årenes løp uten at dette er mulig å bedømme. ”Forbedret test” gjør at eldre undersøkelser ikke er relevante lenger. Slike endringer kan føre til endringer i sensitivitet og spesifisitet som er utenfor brukernes kontroll. Dette kan gjøre sammenlikning mellom materialer gjort til ulik tid vanskelig, umulig eller lite meningsfylte.

2.2.1.1.2.2 DYRKNING

GAS-påvisning ved dyrkning fra halsprøve gir svar i løpet av ett (to) døgn i beste fall [Bisno et al. 2002] – direkte kontakt over telefon med laboratoriet kan gi raskere preliminære svar, men kan være tungvint. Elektronisk overføring av svar kan gi (evt. preliminært) svar etter én natts inkubasjon.

Bruk av standardiserte metoder til prøvetaking og dyrkning gir semikvantitativ informasjon.

God dyrkningsdiagnostikk er også krevende. Bruk av saueblodskåler, 18-24 timers inkubasjon ved 35-37°C og ytterligere ett døgn ved værelsestemperatur synes å være tilfredsstillende [Bisno et al. 2002, Gaustad 2002]. Kaplan og Halfon og medarbeidere fant begge at to dyrkninger ga ca 10% høyere antall positive [Halfon et al 1968, Kaplan et al.1971]. Kurz et al. fant at to prøver økte sensitiviteten både av dyrkning og antigenetest [Kurz et al. 2000].

Svar bør gis ut semikvantitativt for både GAS, GCS og GGS; som for eksempel etter [Zwart et al. 2000a,b, 2001] (TABELL 2).

2.2.1.1.2.3 SEROLOGI

Antistreptokokkantistoffpåvisning reflekterer hva som har skjedd tidligere og har ingen plass i diagnosen av akutt faryngitt. ASO-, ADNase B-, antistreptokinase-, antistreptokokk-hyaluronidase- og andre tester [Widdowson et al. 1974, Stjernquist-Desatnik et al. 1987, Strömberg et al. 1988, Batsford et al. 2002], kan avsløre forutgående GAS-immunisering og er derfor viktige i bekreftelsen av forutgående slik infeksjon hos pasienter med mistenkt non-suppurativ GAS-komplikasjon. Serologi spiller en avgjørende rolle for å overvåke effektiv profylakse hos giktfeberpasienter og kan bidra til AGN-diagnose..

2.2.1.1.2.4 KLINISK-KJEMISKE TESTER

CRP og telling av leukocytter har bare moderat effekt for å skille mellom GAS og viral årsak til halsbetennelse [Kaplan & Wannamaker 1977, Söderström et al. 1988, Roos 1985].

Diskusjon av om GAS-forårsaket faryngitt bør behandles - noen momenter

Spørsmålet om behandling eller ikke-behandling av halsbetennelse forårsaket av GAS avgjør naturligvis også om diagnostikk er nødvendig. Dersom behandling av GAS-tonsillitt ikke finnes nødvendig, behøver man heller ikke å foreta diagnostikk; fordi få andre årsaker til faryngitt enn GAS trenger behandling [Bisno et al. 2002].

MÅLSETTING FOR BEHANDLING AV GAS-FARYNGITT ER:

- forkortet sykdomsforløp

GAS-faryngitt er vanligvis selvbegrensende, og går oftest over på 3-4 dager [Brink & Rammelkamp 1951]. Bedømmelse av grad av forkortet forløp ved behandling vil forkludres av innblanding i materialene av faryngitter av årsaker som ikke påvirkes av antibiotika. Ved en så kortvarig, men hyppig tilstand som GAS-faryngitt vil forkortelse av sykdomsvarighet [Randolph et al. 1985, Krober et al. 1985, Nelson 1984, De-Meyere et al. 1992, Dagnelie et al. 1996, Zwart et al. 2000a] selv med ett døgn bety en betydelig samfunnsmessig besparelse.

- redusert smittepress av virulente stammer

- forhindring av suppurative komplikasjoner og invasiv sykdom

- forhindring av ARF og andre immunologiske komplikasjoner

Disse er meget sjeldne i Norge og mange andre utviklede land i dag, men det er helt ukjent hva som vil skje om man generelt slutter å behandle akutt GAS-sykdom.

- minimalisering av bivirkninger ved behandling

(for den enkelte pasient og for samfunnet – så som resistensutvikling, allergisering)

- økonomi

Kostnader forbundet med hele omhendetakelsen av pasient, diagnostikk, terapi, sykefravær, oppfølging etc.

Valg av antibiotikum bør bedømmes ut fra klinisk og bakteriologisk effektivitet (bl.a. utrydding av GAS-bærertilstand etter akutt GAS-sykdom), sikkerhet (fravær av bivirkninger), mikrobiologisk spektrum (helst smalt), praktisk dosering, praktisk compliance og at stoffet i minst mulig grad bidrar til resistensutvikling hos GAS eller andre bakterier som eksponeres.

Cochrane-analyse har tatt for seg ”sår hals” [Del Mar et al. 2000, Flottorp et al. 2000a,b]. Den konkluderer med at behandling av ”sår hals” ikke er nødvendig. ”Sår hals” er en sekkediagnose med svært mange årsaker. Ulike agens sine bidrag vil derfor kunne veksle fra materiale til materiale. Mange undersøkelser av ”sår hals” skiller ikke mellom GAS og andre agens som årsak, og kan derfor ikke brukes som grunnlag for generaliserte konklusjoner [Svenske retningslinjer 2002]. Konklusjonen Cochrane-analysene har trukket har møtt betydelig faglig motbør blant svenske og danske fagfolk når det gjelder gyldigheten for GAS-faryngitt [Hoffman & Kolmos 1998, Roos et al. 2000, STRAMA 2000, Svenske retningslinjer 2002], og har heller ikke hatt spor av innflytelse i USA [Bisno 2002]. Forsøk på innføring av retningslinjer for håndtering (management) av ”sår hals” etter Cochrane-retningslinjer har hatt minimal innflytelse på de praksiser som var med i undersøkelsen; på tross av forholdsvis kort observasjonstid - som burde gjøre at intervensjonen ikke gikk i glemmeboka [Flottorp et al. 2002]. Undertegnede tror at en vesentlig grunn til at retningslinjene ikke ble fulgt er at de kanskje ikke virker troverdige for erfarne klinikere; det synes for enkelt å regne med at legene bare er kontrære mot forandring.

Det synes urimelig å legge avgjørende vekt på metaanalyser av undersøkelser som randomisert og kontrollert ser på ”sår hals”. Sår hals omfatter alle slags virale ØLI iblandet vekslende proporsjon av GAS-infeksjoner. Det er rimelig å anta at denne proposjonen må variere mye blant annet etter tid, sesong, sted, epidemiologisk situasjon og alderssammensetning i materialet [se for eksempel Centor 1981 vs Poses 1985 - TABELL 1]. Ikke minst vil avgrensningen av grad av sykdom pasientene skal ha for å inkluderes, og hvilke symptomer de kan ha eller ikke ha for å inkluderes eller ekskluderes, være av stor betydning [Stillerman & Bernstein 1961, Walsh et al. 1975, Breese 1977, Poses et al. 1985, Komaroff et al. 1986, Centor et al. 1981, 1999, McIsaac et al. 1998, Wald et al. 1998, Flottorp et al. 2000a,b]. God

diagnostikk av GAS-infeksjon er helt nødvendig. I tillegg har flere arbeider som har god diagnostikk til og med et frafall før randomisering av pasienter som enten selv vil ha behandling (fordi de føler seg syke?) eller fordi de vurderes som så syke av legen at denne finner det urimelig å randomisere pasienten [De-Meyere et al. 1992, Dagnelie et al. 1996, Zwart et al. 2000a].

Med den utviklingen i GAS-epidemiologi man har observert, er det å slå sammen undersøkelser fra situasjoner som den for eksempel var mellom 1955 og 1985 med materialer fra situasjonen slik den var på slutten av 1990-tallet, lite rimelig. Meget få undersøkelser gir fyllestgjørende detaljer (om mikrobiologisk prøvetaking, transport, diagnostikk, hvilken epidemiologisk og sosial situasjon undersøkelsene er foretatt i, legemiddelcompliance etc.) til å være gode etter moderne krav om viten. Det hjelper ikke å sette opp kriterier på forhånd om slike forhold er under kontroll. Zwart et al. 2000 sier eksplisitt at alle tidligere materialer de har sammenliknet med sitt eget, er utført på så forskjellig måte at direkte sammenlikning med deres eget materiale ikke lar seg gjøre.

Effekter på GAS-infeksjon av antibakteriell behandling vil i slike sterkt sammensatte materialer kunne fortynnes betydelig, og i varierende grad fra materiale til materiale, av ØLI-er som er upåvirket av slike tiltak eller blir bedre av symptomatisk behandling. Problemene med å diagnostisere akutt GAS-forårsaket tonsillofaryngitt er også betydelige. Prøvetakingens kvalitet må variere mye [Høiby 2002], laboratoriets prestasjoner er neppe alltid optimale. Sammenlikning med antigenester kan være gjort med rutineanalyser uten kvalitetssikring av dyrkningsmetodene. Bruk av antigenest eller andre hurtigtester med vekslende utførelse gir variabel sensitivitet for tilstedeværelse av GAS. Man må også huske at bæring av GAS er vanlig, i det minste i visse aldersgrupper og i visse situasjoner. Dette må bety at det alltid er en proporsjon av dem som får positiv GAS-diagnose på grunn av påvisning av agens, som kan være bærere og ha symptomer pga. annen årsak. Slike pasienter vil både ved dyrkning og med andre metoder fortynde effekten av tiltak mot akutt GAS-sykdom, selv i materialer som tar sikte på å skille ut pasienter som faktisk er GAS-positive. Om man forsøker å eliminere kroniske GAS-bærere fra materialene, ser det ut til at effektene av tiltak kan synliggjøres bedre [Schulman et al. 2000]. Etter som det er sannsynlig at materialer med "sår hals" som inklusjon vil variere betydelig i sin sammensetning av etiologiske faktorer fra undersøkelse til undersøkelse – slike undersøkelser kan derfor bare føre fram til konklusjoner som er gyldige for det de selv har undersøkt; og må ha begrenset generell gyldighet.

Det er påfallende, og beklagelig, at så få godt konstruerte og gjennomførte (randomiserte, (placebo)kontrollerte, blindete) nylige, tidsaktuelle studier av GAS-sykdom med tilfredsstillende GAS-diagnostikk er gjort. Dette har Cochrane-analyser tydelig belyst [Del Mar et al. 2000, Flottorp et al. 2000a,b, Hoffman & Kolmos 2000, Roos et al. 2000]. Av de få randomiserte, vel gjennomførte studiene med placebokontroll fra det siste tiår er Zwart og medarbeideres studie hos voksne. Der måtte 13% i placebogruppen avbryte studien pga. begynnende komplikasjoner; særlig begynnende peritonsillitt. Blant placebogruppedeltakere som fullførte utviklet ytterligere ca 4% peritonsillitt [Zwart et al. 2000, Roos et al. 2000]. I tillegg beskriver Zwart et al. frafall (dropouts) allerede før randomisering på grunn av at pasienten selv ville ha behandling eller at legen bedømte pasienten som behandlingstrende. Forfatterne peker på at disse dropouts hadde høyere score etter Centor enn resten av materialet (også Dagnelies og De-Mayeres materialer hadde slike frafall). Behandlede pasienter ble symptomfrie 2,5 dager fortere enn placebogruppen [Zwart 2000, STRAMA 2000]. Forfatterne selv trekker konklusjonen at streptokokktonsillitt bør behandles. Zwart og medarbeidere fant det altså umulig å gjøre direkte sammenlikninger med andre publiserte

materialer fordi disse enten var for dårlig beskrevet eller hadde vesentlig forskjellig metodologi.

Zwart beskriver også betydelig høyere prosentdel GAS-bærere i placebogruppen enn i gruppene som var blitt behandlet i 3-dager og 7-dager i ettertid. Ytterligere lavere bæring (og lavere antall CFUer hos de positive) finnes ved 10-dagers behandling. De samfunns-medisinske konsekvenser av dette er overhodet ikke belyst. Forskjellen på å gjennomføre forsøk med ikke-terapi av akutt GAS-infeksjon i praksissituasjoner som er som isolerte øyer mens alle andre behandler slike tilfeller, og det å gjennomføre ikke-behandling i et helt samfunn og over tid er helt ukjent; bortsett fra den historiske kontroll. Det er ikke forsøkt belyst av Flottorp og medarbeidere.

Semikvantitativ analyse av antallet streptokokk-CFUer per prøve, men ikke forekomst av spesielle virulente serotyper eller eksotoksingener, var hos Zwart et al. assosiert med aktiv sykdom. Zwart undersøkte 367 voksne pasienter med streptokokkfaryngitt [Zwart et al. 2001]. Potensielt særlig virulente stammer av GAS (definert som T1M1 og T3M3, og stammer som uttrykte speA og speC) forekom ikke hyppigere blant de 166 (45%) klinisk mest syke (pasienter med forsinket forløp eller som utviklet GAS- komplikasjon) enn blant de minst syke 201 pasientene [Zwart et al. 2001]. Gruppe-A, -C og -G funn ble alle funnet å være potensielt patogene hos voksne sår hals-pasienter og bør tas med i diskusjonen om bruk av hurtigtester – som ikke påviser annet enn GAS [Zwart et al. 2000b].

Behandlingen av GAS-faryngitt må dessuten skje etter dokumenterte retningslinjer. Man bør behandle i 10 dager med førstevalgspreparatet penicillin V for å unngå residiv [Schwartz et al. 1981, Gerber et al. 1987, Strömberg et al. 1988, Pichiero et al. 1999]. Fenoksymetylpenicillin kan doseres 2 eller 3 ganger om dagen [Lan et al. 2000], etter norsk tradisjon er 3 ganger å foretrekke. Moderne perorale cefalosporiner er sannsynligvis noe mer effektive enn penicillin V til å utrydde bæring [Pichiero et al. 1991 og 2000], men er ikke registrert hos oss; og innebærer urimelig antibiotikaøkonomisk risiko etter min mening.

Ved residiv etter penicillin V-behandling er det kontraindisert å repetere den samme behandlingen i minst 1 måned [Kaplan & Johnson 1988]. Ved residiv kan klindamycin velges [Orrling et al. 1997]

Fordeler ved ikke å behandle:

Manglende behov for å bruke antibiotika ved halsinfeksjoner vil gi betydelig senking av antibiotikabruken totalt. Da vil behovet for å skille ut GAS-pasienter være borte. I høyest mulig grad å eliminere antibiotikabruk mot andre årsaker til halsvondt enn GAS, er det meget høy grad av enighet om [Hareide et al. 1999].

Økonomisk vil kjøp av antibiotika, frafall av behov for konsultasjon og bivirkninger medføre betydelige gevinster. Det vil ikke være behov for å holde syke borte fra barnehager, skole eller arbeidsplass. Dessuten vil seleksjonstrykket som all bruk av antibiotika innebærer, senkes. Selv bruk av smalspektrerte penicillin V, etter vedtatte retningslinjer, er ikke uproblematisk. Riktignok er penicillinresistens hos GAS ikke påvist, men enhver behandling vil kunne påvirke uskyldige bivånere ("innocent bystanders") i normalfloraen. Summen av penicillinbruk opp gjennom årene kan være vesentlig i bl.a. utviklingen av beta-laktamase hos stafylokokker, hemofilus og *Moraxella catharralis* og for økende forekomst av mosaikkgener hos pneumokokkenes og meningokokkenes penicillinbindende proteiner (PBPer).

Også konsultasjoner bør, under forutsetning av at GAS-tonsillitter ikke trenger behandling, altså kunne sløyfes i mange slike tilfeller, fordi andre årsaker til ØLI som trenger diagnostikk og behandling ut over GAS er få.

På den annen side er det mange alvorlige tilstander som i tidlig fase kan ha helt uspesifikke symptomer som det er vanskelig å skille fra banale ØLI uten nøye undersøkelse, av og til først etter oppfølging og laboratorietester [Høiby, Brandtzæg, Halstensen 2002]. Slike kan for eksempel være systemisk meningokokk- eller pneumokokksykdom, og ikke minst alvorlig utvikling av GAS-sykdom i seg selv. I de yngre aldersgrupper fant Bucher et al. [1992] at øvre luftveier var hyppigste utgangspunkt for systemisk GAS-sykdom; parallelt til, men mye mindre uttalt enn, Keefer et al. sine funn før 1937.

Dersom GAS får infisere uhindret, kunne man tenke seg oppbygging av immunitet i populasjonen. Dette har menneskene faktisk prøvet før. Sambandet mellom gjentatte infeksjoner, hyperimmunisering, utløsning av autoimmunitet som ARF etc. er i høy grad bare delvis forstått, men disse tilstandene var svært hyppige da GAS ikke kunne holdes under kontroll (containment). Alvorlig GAS-sykdom var da en viktig årsak til sykdom og død. Økt smittereservoar vil særlig kunne ha følger for disponerte individer.

Bivirkninger av antibiotikabehandling skal tas alvorlig. Den eneste nyere placebokontrollerte undersøkelsen som finnes angir avbrutt behandling pga. dette til 0,8% [Zwart et al. 2000]. Sensibilisering på lengre sikt bør også tas med i regnestykket.

Effekter av systematisk ikke-behandling av GAS-tonsillitt

Mikroepidemiologiske forhold: Cochrane-analyser med strenge krav til metodologi kan være meget nyttige. De kan i særlig grad brukes for å analysere tiltak; som behandling. Nettopp å samle materiale om behandlingsforsøk har dominert denne typen analyser. Smittsomme sykdommer er imidlertid karakterisert ved at agens faktisk er smittende [Scheel 1806]. For infeksjøs sykdommer har behandling selvsagt effekt på sykdomsutfallsparametre for den enkelte pasient, slik som ved andre kategorier tilstander. I tillegg har smittsomme sykdommer konsekvenser ut over dette. Dette gjelder for eksempel for individer i samme nærmiljø som pasienten, i pasientens husstand og andre indre sosiale sirkler. Nøye analyse av slike forhold kan være vanskelig, men noen få slike undersøkelser er gjort. Breeze (Ny England) fant for eksempel en klar effekt på fall i antall assosierte tilfeller i samme husstand av å behandle pasienter med GAS-sykdomstilfeller tidlig [Breeze 1956].

Makroepidemiologiske forhold: Det er sannsynlig at summen av all ikke-behandling vil gi økt smittepress i samfunnet. Barber [1960; sitert i Greenwood 1997] påpekte at sulfonamidene ga betydelig senkning i letaliteten av GAS-forårsaket barsel-feber i England da de kom. Men først etter innføringen av penicillin, som i høyere grad eradikerer bæring, etter den 2. verdenskrig, sank også insidensraten av denne alvorlige tilstanden betydelig. Greenwood anfører som forklaring at forekomsten av GAS-smitte med penicillin ble betydelig mindre prevalent i de fødendes miljø. Det er derfor ikke urimelig å tro at antibiotikabehandling av GAS-sykdom bidro til å endre den makroepidemiologiske situasjon ved overgangen fra epidemisk forekomst av GAS-sykdom til en endemisk type GAS-epidemiologi [Barber 1960].

Det er bemerkelsesverdig at det i Norge i de senere år, for eksempel 1999-2001, er påvist mye hyppigere forekomst av systemisk GAS-sykdom hos kvinner i fertil alder enn hos jevnaldrende menn [Høiby & Hasseltvedt 2001, Løvoll & Høiby 2002] (FIGUR 4). Dette er annerledes enn vi har sett i de seneste tiårene. En kan ha forklaringer som sammenheng med endringer i virulensfaktorer hos prevalente GAS-stammer, men det er nærliggende, som Barber, å tro at økt forekomst av smittestoff spiller en vesentlig rolle.

Det er uhyre viktig å ha øye for at vi ikke vet hvordan vår epidemiologi i dag ville ha vært uten de tiltak (også antibiotikabruk) vi faktisk har gjort og gjør. De økninger i

insidensrate av alvorlig GAS-sykdom som vi har sett, er oppstått på tross av meget utbredt behandling av GAS-sykdom og andre hygienetiltak.

Det viktigste av disse tiltak er sannsynligvis behandling, som senker smitteforekomst av sykdomsframkallende (virulente) GAS betydelig i løpet av 1-2 døgn [Snellman et al.1993]. Forsøk med ikke-behandling avgrenset i tid og sted blir som separate epidemiologiske øyer i samfunnet. Man har ved slike forsøk ikke på noen måte vist den totale konsekvens av ikke å behandle GAS-sykdom. Summen av de mange enkelthendinger må antas å ha dyptgripende epidemiologiske konsekvenser. Slike samfunnsmedisinske synsmåter er så vidt jeg har sett, ikke vært drøftet [Del Mar et al. 2000, Flottorp et al.2000a,b]. Søk i den kanadiske Cochrane-databasen viser at analysene som er gjort er individrettede. De tar i liten utstrekning hensyn til makroepidemiologiske konsekvenser.

Virulensøkninger: I laboratorieforsøk er det vist at en laboratorietilpasset, lite virulent, GAS-stamme kan øke sin evne til å drepe mus ved intraperitoneal inokulasjon etter noen passasjer gjennom mus mer enn 10 000 ganger. Ved bæring synker med tiden M-proteintettheten og virulensen av GAS [Rothbard & Watson 1948, Rammelkamp 1955]. Hurtig smitte mellom individer gir raskt prolifererende mikrober som i særlig grad er i stand til å unnsnippe vertens forsvarsmekanismer en fordel i videresmitte.

Høy forekomst av GAS i en befolkning øker muligheten for samtidig bæring av ulike GAS-stammer. Disse stammene kan ha ulikt virulensrepertoar. GAS kan utveksle genbiter og hele gener for virulensegenskaper horisontalt. Økt forekomst av GAS kan derfor teoretisk øke muligheten for oppståelse av selv sjeldent forekommende nye virulente konstrukter [Caparon 2000, Wagner & Waldor 2002].

Antibiotikabehandling av GAS-sykdom

Antibiotikabehandling bør vurderes ved påvist GAS-faryngitt med klinisk sykdom. Foretrukket behandling ved ØLI er penicillin V (p.o) [Brink et al. 1951, Denny 1985, Coonan & Kaplan 1994, Redbook 1997, Bisno et al. 2002]. Erytromycin (og andre makrolider) er alternativ ved penicillinallergi; men bør kanskje brukes med en viss tilbakeholdenhet nå fordi de i Finland nå opplever at en stor del GAS-isolatene der er erytromycinresistente. I Norge er denne andelen lav (<2%) [Kristiansen et al. 2002]. Ved residiver kan erytromycin likevel være et alternativ idet repetert penicillinbehandling ikke bør gjøres. Klaritromycin i 10 dager gir færre bærere etter behandling enn azitromycin i 5 dager [Kaplan, Gooch et al 2001]. Klindamycin, som man bør være noe forsiktig med pga. bivirkningen C. difficile-diaré, har vist seg som et svært godt middel ved residiv (og for eksempel nekrotiserende fasciitt), og bør vanligvis reserveres for dette.

Simple impetigo (kan skyldes GAS alene eller koinfeksjon med gule stafylokokker - motsatt bulløs form som alltid er stafylokokkforårsaket) som er avgrenset og ikke omfattende, slik at lesjonen kan tildekkes av bandasje eller plaster, bør etter forsiktig vask med såpe og vann (med vattdott) behandles med lokalbehandling med desinfiserende eller antibiotikaholdig salve [Koning et al. 2002] og klorheksidinvask. Systemisk antibiotikabehandling bør reserveres til mer omfattende eller vanskelige tilfeller.

Spesialisthenvisning er alltid aktuelt ved immunologiske komplikasjoner og alltid ved mulighet for ARF – fordi denne diagnosen har så stor betydning for pasienten selv og for samfunnet. Øre-nese-halsspesialist bør kontaktes ved lokalt invasiv sykdom.

Rask sykehusinnleggelse er alltid aktuelt ved mistanke om alvorlig, invasiv infeksjon. Nekrotiserende fasciitt i underhudsvev krever øyeblikkelig operativ eksplorasjon og evt debridement [Chelsom 1994]. GAS-bærerskap er uhyre sjeldent aktuelt å behandle [Høiby et al. 1988]. Dersom det skal behandles kan klindamycin og amoksisillin-klavulanat være aktuelt [Bisno et al. 2002]

Konklusjon

Mistenkt GAS-faryngitt bør diagnostiseres og behandles. Om man i hovedsak bruker antigenest, bør dyrkning bør i det minste foretas ved sterkt mistenkt GAS-sykdom med negativ antigenest. Antigenest av beste kvalitet er betydelig bedre enn de dårligste, og kan fungere rimelig godt; utført riktig av spesialtrent personell. God opplæring av dem som utfører antigenest er viktig [Kaplan et al. 1989]. Korrekt prøvetaking er viktig. Rask diagnose er en betydelig fordel i praksis.

Det lokale medisinske apparat bør derfor organiseres slik at det er god tilgang til legehjelp ved akutt sykdom. Man bør sterkt tilstrebe ikke-behandling av faryngitter dersom ikke GAS påvises. Derfor bør det være lett å tilgang til ny kontakt og revurdering med legen dersom sykdomsutviklingen ikke er tilfredsstillende [Høiby et al. 1994, 2002].

Alle mistenkt alvorlige GAS-tilfeller og residivtilfeller bør dyrkes. Prøvetaking bør utføres på standardisert måte - av lege eller annen spesialopplært person som mestrer det [Høiby 2002]. Laboratoriediagnostikken må være god [Bisno 2002, Gaustad 2002].

Ved mistanke om immunologiske senkomplikasjoner bør man ta dyrkningsprøver av pasienten, pasientens husstand og evt. andre nærkontakter Ved tilstedeværelse av en nefrittogen eller særlig en revmatogen stamme bør kliniske infeksjoner overvåkes og behandles, og terapi bør ta sikte på å utrydde bærerskap av slike stammer. I disse sjeldne situasjoner kan forsøk på bærerskapsutrydding av GAS komme på tale.

GAS og GAS-sykdom rommer fortsatt store gåter. Særlig er variasjoner i epidemiologi og utvikling av økt virulens hos agens og forekomst av immunologiske komplikasjoner (inklusive fravær av slike) dårlig forstått. Det er sannsynlig at antibiotika (i tillegg til bedre hygieneviten og –tiltak, ernæring, boforhold etc) foruten effekt på den enkelte pasient, også har hatt store effekter på GAS-sykdommene epidemiologisk; ved å senke smittepress og bryte smittekjeder. Dette har hatt stor samfunnsmedisinsk betydning. Cochrane-analyser har avslørt stor mangel på randomiserte og (placebo)kontrollerte kvalitetsundersøkelser av representative og tilfredsstillende diagnostisert GAS-faryngitt (der man også sikrer at pasienter faktisk blir behandlet eller ikke-behandlet etter planen og kartlegger frafall (dropouts) og komplikasjoner nøye). Slike undersøkelser bør ved siden av å se på behandlingseffekt for den enkelte pasient også om mulig belyse mikroepidemiologiske effekter. Makroepidemiologiske effekter er i ikke liten grad oversette. De er meget krevende å undersøke, og noen spørsmålsstillinger kan neppe belyses fullt ut av kontrollerte og randomiserte studier selv med betydelig innsats. På denne bakgrunn kan det derfor føre til meget alvorlige konsekvenser å overse den samlede ikke-Cochrane-baserte innsikt vi har på dette feltet.

Referanser

Ball L, Parker M. The cultural and biochemical characters of *Streptococcus milleri* strains isolated from human sources. J Hyg (Lond) 1979; 82:63-78.

Barber M. Drug-resistant staphylococcal infection. J Obst Gynaecol 1960; 67: 727-32.

Batsford S, Brundiers M, Schweier O, Horbach E, Mönting JS. Antibody to streptococcal cysteine protease as a seromarker of group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections. Scand J Inf Dis 2002; 34: 407-12.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. IDSA guidelines. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-25.

Breeze BB, Disney FA: Factors influencing the spread of beta hemolytic streptococcal infections within the family group. Pediatrics 1956; 17: 32-5.

Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child 1977; 131: 5147.

Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Am J Med 1951; 10: 3008.

Bucher A, Martin P, Høiby EA, Halstensen A, Ødegaard A, Hellum KB, Westlie L, Hallan S. Spectrum of disease in bac-teraeamic patients during a *Streptococcus pyogenes* serotype M-1 epidemic in Norway. Eur J Med Microbiol Infect Dis 1992; 11: 416-26.

Caparon M. Genetics of group A streptococci. I: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti DA, Portnoy DA, Rood JI, red. Gram-positive pathogens. Washington DC: ASM Press 2000: 53-64.

Cars O, Mølsted S. Motstridiga norska riktlinjer om behandling av halsfluss. Läkartidningen 2000; 97: 5148-9.

Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981; 1: 239-46.

Centor RM, Meier FA, Dalton HP. Throat cultures and rapid test diagnosis of group A streptococcal pharyngitis in adults. I Sox H, red. Diagnostic strategies in common medical problems. Philadelphia: American College of Physicians 1999; 229-42.

Chelsom J, Halstensen A. Haga T, Høiby EA. Necrotising fasciitis due to group A streptococci in Western Norway: incidence and clinical features. Lancet 1994; 344: 1111-5.

Colebrook L, Elliot S, Maxsted W, Molby C, Mortell M. Infection by non-hemolytic group A streptococci. Lancet 1942; 243: 30-1.

Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Redbook, 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1997.

Coonan KN, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolate to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 630-5.

Copperman SM. Cherchez le chien. Household pets as reservoirs of persistent or recurrent streptococcal sore throats in children. *N Y State J Med* 1982; 82: 1685-7.

Crowder HR, Dorn CR, Smith RE. Group A streptococcus in pets and group A streptococcal disease in man. *Int J Zoon* 1978; 5: 45-54.

Falck G. Group A streptococci in household pets' eyes – a source of infection in humans? *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 469-71.

Cywes C, Wessels MR. Group A streptococcus tissue invasion by CD44-mediated signalling. *Nature* 2001; 414: 648-52.

Dagnelie C F, van der Graaf Y, de Melker R A. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 589-93.

Davis JP, Chesnay PJ, Wand PJ, LaVenture M, Investigation and Laboratory Team. Toxic-shock syndrome. Epidemiologic features, recurrences, risk factors, and prevention. *NEJM* 1980; 303: 1429-35.

De-Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practise. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 581-5.

Del Mar CB, Glaziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Review* 2000; (2): CD000023.

Denny FW. Effect of treatment on streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 352-4.

Dobbs F. A scoring system for predicting group A streptococcal throat infection. *Brit J Gen Practice* 1996; 46: 461-4.

Evans AS, Dick EC. Acute pharyngitis and tonsillitis in University of Wisconsin students. *JAMA* 1964; 190: 699-708.

Dombeck PE, Cue D, Sedgewick J, Lam H, Ruschkowski S, Finlay B, Cleary P. High-frequency intracellular invasion of epithelial cells by serotype M1 group A streptococci: M1 protein-mediated invasion and cytoskeletal rearrangements. *Mol Microbiol* 1999; 859-70.

El-Dahaer NT, et al. Immediate versus delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Inf Dis J* 1991; 10: 126-30.

Eriksson B, Jorup-Ronström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 1091-8.

Falck G, Kjellander J. Outbreak of group A streptococcal infection in a day-care center. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 914-9.

Falck G, Holm SE, Kjellander J, Norgren M, Schwan A. The role of household contacts in the transmission of group A streptococci. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 239-44.

Cue D, Dombeck PE, Cleary PP. Intracellular invasion by *Streptococcus pyogenes*: invasins, host receptors, and relevance to human disease. I: Fischetti VA, Novick RP, Feretti JJ, Portnoy DA, Rood JL, red. *Gram-positive pathogens*. Washington DC: ASM Press 2000: 27-33.

Facklam RR. Screening for streptococcal pharyngitis: current technology. *Infect Med* 1997; 14: 891-8.

Fischetti VA. Surface proteins on Gram-positive bacteria. I: Fischetti VA, Novick RP, Feretti JJ, Portnoy DA, Rood JL, red. *Gram-positive pathogens*. Washington DC: ASM Press 2000: 11-24.

Flottorp S, Oxman AD, Cooper JG, Hjortdahl P, Sandberg S, Vorland LH. Retningslinjer for diagnostikk og behandling av sår hals. *Läkartidningen* 2000; 97: 4437-48.

Flottorp S, Oxman AD, Cooper JG, Hjortdahl P, Sandberg S, Vorland LH. Replik: våre anbefalinger brukbare også for svenske halser. *Läkartidningen* 2000; 97: 5145-8.

Flottorp S, Oxman AD, Håvelsrud K, Treweek S, Herrin. Cluster randomised controlled trial of tailored interventions to improve the management of urinary tract infections in women and sore throat. *Brit Med J* 2002; 325: 367-70.

Gerber MA. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman ST, red. *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger, 1984: 61-72.

Gerber M A, Randolph M F, Chanatry J, Wright L L, de Meo K et al. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987; 141: 224-7.

Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK. Streptococcal antigen in the pharynx after initiation of antibiotic therapy. *Pediatr Infec Dis J* 1987; 6: 489-91.

Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Ds J* 1994; 13: 5769.

Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 9117.

Goshorn SC, Schlievert PM. Bacteriophage association of streptococcal pyrogenic exotoxin type C. *J Bacteriol* 1989; 171: 3068-73.

Greenwood D. Historical introduction. I: O'Grady F, Fich R, Lambert HP, Greenwood D, red. Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. New York, Edinburgh: Churchill Livingstone 1997

Gulich M, Matschiner A, Gluck, Zeitler A.P. Improving diagnostic accuracy of bacterial pharyngitis by near patient measurement of C-reactive protein (CRP). British J General Practice 1999; 49: 119-21.

Gunnarsson R, Holm S, Söderström M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. Scand J Prim Health Care 1997; 15: 149-55.

Halfon S-T, Davies A, Kaplan O, Lazarov E, Bergner-Rabinowitz S. Primary prevention of reumathic fever in Jerusalem school children. 2. Identification of beta-hemolytic streptococci. Israel J Med Sci 1968; 809-14.

Hamburger M, Johnson Green M, Hamburger VG. The problem of the "dangerous carrier" of hemolytic streptococci. J Infect Dis 1945; 77: 68-81.

Hareide B, et al. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo: Statens institutt for folkehelse 1999: 1-152.

Hansen J, Schmidt H, Bitsch N. Sore throat. Principles of diagnosis and treatment. Practitioner 1983; 227: 937-48.

Hjortdahl P, Melbye H. Does near-to-patient testing contribute to the diagnosis of streptococcal pharyngitis in adults? Scand J Prim Health Care 1994; 12: 70-6.

Hoffman S, Kolmos HJ. Antibiotikas effekt på symptom och komplikationer vid halsinfektion. Kommentar till en metaanalys från Cochrane Collaboratium. Läkartidningen 2000; 97: 2730-2.

Hasseltvedt V, Høiby EA. Severe invasive group A streptococcal disease in Norway 2000. Eurosurveillance Weekly 2001; 5 (issue 44, 1 November).

HynesWL, Ferretti JJ. Sequence analysis and expression in Escherichia coli of the hyaluronidase gene of *Streptococcus pyogenes* bacteriophage H4489A. Infect Immun 1989; 57: 533-9.

Høiby EA, Brandtzæg P, Halstensen A. Hva skiller potensielt alvorlige akutte infeksjoner fra mer godartede? En oppfordring til diskusjon. Svar Legedialog 2002a :5-8 (1).

Høiby EA, Martin P, Brandtzæg P, Espinoza R, Gaustad P, Hjortdahl P, Lystad A, Teige T. Gruppe A- streptokokk-infeksjoner - kortfattede råd om diagnose og behandling. MSIS-rapport 1988; 16: 49-50.

Høiby EA, Hasseltvedt V, Halstensen A, Hellum KB. Alvorlige gruppe A streptokokk-infeksjoner (GAS) 1993-94 - noen kommentarer. MSIS-rapport--- 1994a; 22: 9.

Høiby EA, Hasseltvedt V, Sollid K, Lermark G. Increased incidence of severe group A streptococcal infections in Norway 1993-94: some obstetric aspects. *J Obst Gynaecol* 1994b; 14 (Suppl 2): S92-6.

Høiby EA, Lystad A. Giktfeber i Norge - vi trenger bedre oversikt (leder). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994c; 114: 2826-7.

Høiby EA. Systemic group A Streptococcal (GAS) infections: continuing outbreak in Norway [abstract 308]. Abstracts from 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Fransisco, CA, September 26-29, 1999. Washington DC: American Society for Microbiology: 1999: 658.

Høiby EA, Hasseltvedt V. Alvorlig gruppe A-streptokokksykdom 2000 – noe lavere forekomst MSIS-rapport 2001; 29: 28.

Høiby EA. Prøvetaking, her 2003b.

James L, McFarland R. An epidemic of pharyngitis due to a nonhemolytic group A streptococcus at Lowry Air Force Base. *N Engl J Med* 1971; 284: 750-2.

Jensen IP, Eijlertsen T. Reappearance of group A streptococci in acute otitis media. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 431-5.

Joakimsen RM, Magnus JH. Giktfeber – finnes det i Norge i dag?. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2854-6.

Johannessen A. Die epidemische Verbreitung des Scharlachsfiebers in Norwegen. Kristiania: Jacob Dybwad 1884.

Johnson DR, Kaplan EL. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis*. 2001; 183: 1135-7.

Johnson LP, Schlievert PM. Group A streptococcal phage T12 carries the structural gene for pyrogenic exotoxin A. *Mol Gen Genet* 1984;194: 52-6.

Kaplan E. The throat culture: its technique, pitfalls, limitations, and meaning. *Conn Med* 1973; 37; 45-8.

Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980; 97: 33745.

Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 326-35.

Kaplan EL, Gooch III WM, Notario GF, Craft JC. Macrolide therapy of group A pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis* 2001; 32:1798-802.

Kaplan EL, Reid HF, Johnson DR, Kunde CA. Rapid antigen detection in the diagnosis of group A streptococcal pyoderma: influence of a "learning curve effect" on sensitivity and specificity. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 591-3.

Kaplan E.L, Top F, Dudding B, Wannamaker L.W. Diagnosis of streptococcal pharyngitis: differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. *J Infect Dis Child* 1971; 123: 490-501.

Kaplan EL, Wannamaker LW. C-reactive protein in streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1977; 60: 28-32.

Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 165-9.

Koning S, van Suijlekom-Smit, Nouwen JL, Verduin CM, Bernsen RMD, Oranje AP, Thomas S, van der Wouden JC. Fucidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomised placebo controlled trial. *Brit Med J* 2000; 324: 203-6.

Komaroff AL, Pass TM, Aronson MD, et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986; 1:17.

Krakauer T. Detection of adhesion of superantigen-activated T-lymphocytes to human endothelial cells by ELISA. *J Immunoassay* 1996; 17:1-12.

Kristiansen B-E, Sandnes RA, Mortensen L, Tveten Y, Vorland L. The prevalence of antibiotic resistance in bacterial respiratory pathogens from Norway is low. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 682-7.

Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 279-81.

Kuttner AG and Krumwiede E. Observations on the epidemiology of streptococcal pharyngitis and the relation of streptococcal carriers to the occurrence of outbreaks. *J Clin Invest* 1944; 23: 139-50.

Lan AJ, Colford JM. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: E19.

Larsson P, Lind L. The need for control of throat streptococcal cultures in general practice. *Scand J Infect Dis* 1983; suppl 38: 79-82.

Levine JI, Chapman SS, Guerra V, Cooper J, Krause RM. Studies on the transmission within families of group A hemolytic streptococci. *J Lab Clin Med* 1966; 67: 483-94.

Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey. *JAMA* 2001; 134: 509-17.

Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253: 12714-???

Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Caugant et al.. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3140-5.

Martin P, Høiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987-1988. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 421-9.

Mathiassen P. Halsbetændelse og mikrobiologisk diagnostik. *Ugeskr Laeger* 1980; 142: 511-2.

McCormick JM, Schleivert PM. Toxins and superantigens of group A streptococci. I: Fischetti VA, Novick RP, Feretti JJ, Portnoy DA, Rood JL, red. *Gram-positive pathogens*. Washington DC: ASM Press 2000: 43-52.

McCormick JK, Yarwood JM & Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Ann Rev Microbiol* 2001; 55: 77-104.

McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J* 1998; 158: 75-83.

McIsaac WJ, et al. Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool. *Can Fam Physician* 1997; 43: 495-500.

Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 103.

Norrby A, Eriksson B, Norgren M, Ronström CJ, Sjöblom AC, Karkkonen K, Holm SE. Virulence properties of erysipelas-associated group A streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 ; 11: 1136-43.

O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MED MER, Danila R, Zell ER, Facklam R, Schwarz B, Suchat A. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 268-76.

Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C, Kamme C. Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 535-41

Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis - an alternative to tonsillectomy? *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 618-22.

Parsonnet J. Nonmenstrual toxic shock syndrome: new insights into diagnosis, pathogenesis and treatment. I: Remington J, Swartz MN, red. *Current clinical topics in infectious diseases*.

Cambridge, UK: Blackwell Scientific 1996; 1-20.

Parsonnet J. Case definition of staphylococcal TSS: a proposed revision incorporating laboratory findings. *Int Congr Symp Ser Eur Conf Toxic Shock Syndrome*. London: R Soc Med Press 1997:15.

Perry WD, Siegel AC, Rammelkamp CH, Wannamaker LW, Marple EC. Transmission of group A streptococci. I. The role of contaminated bedding. *Am J Hyg* 1957; 66: 85-95.

Perry WD, Siegel AC, Rammelkamp CH. Transmission of group A streptococci. II. The role of contaminated dust. *Am J Hyg* 1957; 66: 96-101.

Peter G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx. *N Engl J Med* 1977; 297: 365-70.

Pichichero ME, Hoeger W, Marsocci SM, Murphy AM, Francis AB et al. Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 565-70.

Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, Francis AB, Marsocci SM et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 : 917-23.

Pichichero ME, Margolis PA. Comparison of cephalosporins and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 275-81.

Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 268-74.

Pichero ME et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 635-43.

Poses RM, Cebul RD, Collins M, Fager SS. The accuracy of experienced physicians' probability estimates for patients with sore throats: implications for decision making. *JAMA* 1985; 254: 9259.

Poses RM, Cebul RD, Collins M, Fager SS. The importance of disease prevalence in transporting clinical prediction rules: the case of streptococcal pharyngitis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 586-91.

Powell C, Parks D. Anti-streptolysin and Anti-DNAse B test. In: Isenberg HD, red. *Clinical microbiology procedures handbook*, Washington DC: ASM 1994: 9.3.1-4 and 9.4.1-4.

Putto A, Meurman O, Ruuskanen O. C-reactive protein in the differentiation of adenoviral, Epstein-Barr and streptococcal tonsillitis in children. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 204-6.

Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Studies on the epidemiology of rheumatic fever in the armed services. I: Thomas L, red. *Rheumatic fever*. Minneapolis: University of Minnesota Press 1952; 78-89.

- Rammelkamp CH, Morris AJ, Catanzaro FJ, Wannamaker LW, Chamovitz R, Marple EC. Transmission of group A streptococci. III. The effect of drying on the infectivity of the organism for man. *Am J Hyg* 1958; 56: 280-7.
- Rammelkamp CH. Epidemiology of streptococcal infections. *Harvey Lect* 1955; 51: 113-42.
- Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106: 870-5.
- Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, Dan BB, Schmid et al. Toxic shock surveillance in the United States 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982; 96: 875-80.
- Roos K, Prellner K, Holm S, Larsson P, Stjernquist-Desatnik A, Strömberg A. Norska riktlinjer för ”sår halsinget för svenska halsar. *Läkartidningen* 2000; 97: 5144-5.
- Roos K. The diagnostic value of symptoms and signs in acute tonsillitis in children over the age of 10 and in adults. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 259-67.
- Rosef O, Høiby EA. Streptokokk-håndinfeksjoner hos slakteri-arbeidere i Aust-Agder. *Norsk Veterinærtidsskr* 1985; 97: 671-3.
- Ross PW. Beta-haemolytic streptococci in saliva. *J Hyg [Lond]* 1971; 69: 347-53.
- Rothbard S, Watson RF. Variation occurring in group A streptococci during human infection. Progressive loss of M substance correlates with increasing susceptibility to bacteriostasis. *J Exp Med* 1948; 87: 521-33.
- Rubin LG, Kahn RA, Vellozi EM, Isenberg HD. False positive detection of group A streptococcus antigen resulting from cross-reacting *Streptococcus intermedius* (*Streptococcus milleri* group). *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:715-7.
- Schwabe LD, Small MT, Randall EL. Comparison of TestPack Strep A test kit with culture technique for detection of group A streptococci. *J Clin Microbiol* 1987; 25:309-11.
- Schwartz RH, Wientzen RL, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW et al. Pencillian V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days therapy. *JAMA* 1981; 246: 1790-5.
- Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum RJ, Guidotti RJ, Hargrett NT, Anderson RL, Hill DL, Broome CV, Band JD, Fraser DW. Toxic-shock syndrome in menstruating women: associated with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *NEJM* 1980; 303: 1436-42.
- Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:17.
- Stillerman M, Bernstein SH. Streptococcal pharyngitis: evaluation of clinical syndromes in diagnosis. *Am J Dis Child* 1961; 101: 47689.

Stjernquist-Desatnik A, Prellner K, Christensen P. Clinical and laboratory findings in patients with acute tonsillitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987; 104: 351-9.

STRAMA, Cars O, Mölstad S. Kommentar från STRAMA: motstridiga norska riktlinjer om behandling av halsfluss. *Läkartidningen* 2000; 97: 5148-9.

Strömberg A, Schwan A. A comparison between a commercial co-agglutination test and conventional throat culture for the detection of group A streptococci in throat swabs. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 85-6.

Strömberg A, Schwan A, Cars O. Five versus 10 days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: randomised controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 37-46.

Strömberg A, Schwan A, Cars O. Bacteriological and serological aspects of group A streptococcal pharyngotonsillitis caused by group A streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 172-4.

Strömberg A, Romanus V, Burman LG. Outbreak of group A streptococcal bacteremia in Sweden: an epidemiologic and clinical study. *J Infect Dis* 1991; 164: 595-8.

Söderström M, Blomberg J, Christensen P, Hovellius B. Erythromycin and phenoxymethylpenicillin (penicillin V) in the treatment of respiratory tract infections as related to microbiological findings and serum C-reactive protein. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 347-54.

Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, Kabat W, Yogev R et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci A. *J Pediatr* 1991; 119: 123-36.

Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage group-I staphylococci. *Lancet* 1978; ii: 1116-8.

Uhl JR, Adamson SC, Vetter CD, Schleck CD, Harmsen WS, Iverson LK, Santeach PJ, Henry NK, Cockerill FR. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of Group A streptococci from throat swabs. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 242-9.

Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987; 316: 421-7.

Wagner PL, Waldor MK. Bacteriophage control of bacterial virulence. *Infect Immun* 2002; 70: 3985-93.

Wald ER, Green MD, Schwartz B, Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 10911.

Walsh BT, Bookheim WW, Johnson RC, Tompkins RK. Recognition of streptococcal pharyngitis in adults. *Arch Intern Med* 1975; 135: 1493-7.

Wannamaker LW. Diagnosis of pharyngitis: clinical and epidemiologic features. In: Shulman ST, ed. Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever. New York: Praeger, 1984: 3346.

Wegner DL, Witte DL, Schrantz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1992; 267: 695-7.

Weeks CR, Ferretti JJ. The gene for type A streptococcal exotoxin (erthrogenic toxin) is located in bacteriophage T12. *Infect Immun* 1984; 46: 531-6.

Widdowson JP, Maxted WR, Notley CM, Pinney AM. The antibody responses in man to infection with different serotypes of group-A streptococci. *J Med Microbiol* 1974; 7: 483-96.

Wilson KS, Maroney SA, Gander RM. The family pet as an unlikely source of group A beta-hemolytic streptococcal infection in humans. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 372-5.

Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993; 269: 390-1.

Zwart S, Zachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomized double blind trial of seven versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000a; 320: 150-4 [<http://bmj.com/cgi/content/320/7228/150/DC1>].

Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, van Leeuwen J, Gubbels JW, de Melker RA. Beta-haemolytic streptococci isolated from sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis* 2000b; 32: 377-84.

Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, Schellekens JFP, de Melker RA. Potentially virulent strains and high colony counts of group A β -haemolytic streptococci in pharyngitis patients having delayed recovery or a complication. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 689-91.

VEDLEGG 1

Definisjoner av av toksiske sjokksyndromer forårsaket av GAS (venstre del av tabellen) og av *Staphylococcus aureus* (høyre del av tabellen): kriteriene er for sammenlikningens skyld ført opp overfor hverandre med merknader om forskjeller. Bikriteriene detaljerer definisjonene

Streptokokkalt toksisk sjokksyndrom: krever I + IIA + IIB			Stafylokokkalt toksisk sjokksyndrom		
Hovedkriterier	Bikriterier	Merknader	Hovedkriterier	BIKRITERIER	Merknader
		Tp: Ikke angitt Ikke separat kriterium, se IIB nedenfor	I Tp $\geq 38,9$ III Skarlagensfeber-liknende utslett	a) Diffus makulært erytem b) Skjelling fra hud etter 1-2 uker	
I GAS isolert fra:	a) Blod, spinalvæske/ annet sterilt sted b) Ikke-sterilt område	Hører til definitiv diagnose Sannsynlig diagnose		Vanligvis ikke systemisk funn av stafylokokker	Men <i>S. aureus</i> kan dyrkes fra hals, cervix, vagina, rectum, abscess eller mindre lesjon
IIA Hypotensjon/sjokk*			II Hypotensjon/sjokk	≤ 90 mm Hg eller $< 5\%$ -percentilen	Ortostatisk hypotensjon
IIB Multiorganpåvirkning: ≥ 2 av disse:			IV Multiorgan-påvirkning: ≥ 3 av disse:		
		Gastrointestinale symptomer <u>ikke</u> medregnet men forekommer som generelt sepsistegn		Gastrointestinalt:	Brekning og diare ved starten
		Ikke angitt		Myalgier	CPK økt*
		Ikke angitt		Slimhinner	Hyperemi i konjunktiva, orofarynks eller vaginalt
	Nyrer:*			Nyrer:	Urea eller kreatinin økt* ≥ 5 hvite i urin mikroskopisk Ved stor forstørrelse, uten bakteriuri
	Koagulopati:*			Hematologi:	Blodplater $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$
	Leverdysfunksjon:*			Leverdysfunksjon:	Totalt bilirubin, ASAT eller ALAT økt*
	Sjokklunge:*				
	Skarlagensfeber-utslett*				
	Bløtvevsnekrose*				
				CNS	Desorientering, endret bevissthet: uten fokale nevrologiske tegn når feber og hypotensjon mangler
			V. Negative tester for:		Rocky Mountain spotted fever Leptospirose Meslinger
			<i>Ikke med, men nevnt i tekstene</i>	Subkutant ødem, vandig diare Sjokklunge:	

Definisjon av stafylokokkalt toksisk sjokksyndrom: Shands 1980, Reingold et al 1982, Parsonnet J. 1997.

Definisjon av stafylokokkalt toksisk sjokksyndrom: The Working Group on Severe Streptococcal Infections 1993; på norsk se Høiby & Hasseltvedt 1995 eller Chelsom & Halstensen 2001

* For detaljer i definisjonen se [The Working Group on Severe Streptococcal Infections 1993; på norsk se Høiby & Hasseltvedt 1995 eller Chelsom & Halstensen 2001]

** minst 2x øvre normale verdi

PRØVETAKING FOR Å PÅVISE GRUPPE A-STREPTOKOKKER (GAS) VED DYRKNING

E ARNE HØIBY, PETER GAUSTAD

NASJONALT FOLKEHELSEINSTITUTT OG RIKSHOSPITALET

Laboratoriene må stadig streve for at undersøkelsene de foretar er nyttige. Prøvene bør være tatt med en god indikasjon på en mest mulig fornuftig måte etter problemstillingen. De må transporteres på forsvarlig vis mht. tid og ytre omgivelser og undersøkes på best mulige måte i laboratoriet [Gaustad 2002]. Det vises til omfattende omtale av emnet andre steder [Shea 1992, Sneed 1992, Anonym 1993, Carroll & Reimer 1996, Miller 1996, Bisno et al. 2002].

Prøvetaking

2.2.1.1.3 Generelt

Prøver skal, dersom det er mulig, helst tas fra et område der infeksjonsprosessen er aktiv. Hvis Gram-preparat skal gjøres, må en separat prøve (eller tilstrekkelig mengde materiale), sikres. På samme måte må separate pensler tas til dyrkning og antigenest - om dette er aktuelt. Etter som man vanskelig kan ta halsprøver mer enn én gang hos mange pasienter, kan man eventuelt legge to pensler helt ved siden av hverandre og ta begge samtidig [Hjortdahl et al. 1984]. Sannsynligvis kan man da miste noe kvantitativt (se diskusjon om antigenester i [Høiby et al. 2002]). Man må bevisst sørge for å bruke penselene slik at begge blir godt impregnert av prøvemateriale.

Gram-preparat fra normalflorabebodde overflater er lite givende, mens direktepreparat fra dype, lesjoner i sterile vev kan være avgjørende i pressede kliniske situasjoner - og gjøres for sjelden.

2.2.1.1.4 Sikkerhet

Etter amerikanske retningslinjer bør prøvetaking foretas med hansker, frakk og evt maske og briller [Shea 1992], dette gjøres neppe særlig ofte i Norge, og ingen rapporter om alvorlige infeksjoner overført på denne måten er kjent for undertegnede.

Alle prøveglass må være lekkasjesikre og fraktes i en mekanisk robust beholder. Rekvisisjon må ligge utenom prøveemballasjen som må være etter postverkets regler.

2.2.1.1.5 Øli

Ved *sinusitt* og mistanke om *GAS-rhinitt* tas prøve med tynn pensel. Under synets ledelse, evt med nesespekel, unngår man å berøre neseforgårdens vegg og man må gi tid til at penselen kan suge til seg sekret dypere inn i neserommet, gjerne rundt sinus-ostiet.

Dyp neseprobe helt inn mot nasofarynksveggen kan forsøkes ved mistenkt otitt. Prøve fra nylig perforert otitt eller fra paracentese er gode når det gjelder GAS. Rikelig GAS-funn

fra ytre øregang, ved eksem eller ekstern otitt er nokså uvanlig, og kan skilles klinisk, så det vil sjelden være noe problem

Tonillofaryngitt/faryngitt er hyppigste problemstilling. Prøver skal vanligvis bare tas ved klinisk sykdom i form av tydelige symptomer med feber. Viral øvre luftveisinfeksjon har ofte kombinasjoner av symptomer og tegn som klar snue, nysing, hoste, heshet, konjunktivitt, fremre stomatitt, klart ulcerative munnlesjoner, evt ulike virale utslett. Dette taler mot prøvetaking mht GAS enten det er antigenest eller bakteriologisk prøve. Diaré taler også mot GAS som årsak – unntatt er abdominalsymptomer som av og til kommer som resultat av alvorlige systemiske infeksjoner eller toksiske sykdomsbilder. Da kan slike symptomer lede legen på villspor [Høiby, Brandtzæg, Halstensen 2002]. Sår hals i ulike grader har mange tilstander. Men utløsning av smerte ved svelging for eksempel av spytt (sikrere tegn på inflammasjon dypere i vevet?), utover mer eller mindre sår hals, er et vesentlig symptom. Hovne, betente mandler med belegg eller puss-, og ømme og forstørrede angulære lymfeknuter taler for bakteriell infeksjon [Centor et al. 1981, Bisno et al. 2002, Høiby et al 2002a].

Prøvetaking: Prøve tas under i godt lys av øvet person under synets ledelse, ved hjelp av tungespatel, ved å skrape penselens side med en viss kraft mot den mest betente tonsillen (amerikanerne anbefaler berøring av begge; hvilket synes nokså krevende i mange situasjoner, særlig med barn). Man prøver å komme ned i kryptene. Sist berøres bakre svelgvegg ved å stryke samme pensels spiss langs veggen 1-2 cm eller så. Penselen tas raskt ut og overføres til transportbeholder med transportmedium. Man skal unngå å komme borti tunge eller slimhinnene ellers. De svenske retningslinjene nevner bare tonsilleberøring [senske retningslinjer 2001].

Det angis i litteraturen at det er kontraindisert å ta prøve av en betent epiglottis uten anestesistilgjengelighet; fordi det kan utløse alvorlige pustevansker.

På grunn av teknikken bør pensel til prøvetaking fra hals ha nokså stift skaft, ellers vil man ikke kunne applisere nok kraft ved berøringen av vevet.

2.2.1.1.6 Hud

Brennkoppesjoner (impetigo) skrapes med penselens side, evt. etter å ha punktert vesikler eller pirket forsiktig under skorper, før den overføres til transportbeholder. Ectymalesjoner berøres i sårbunnen med penselen, eventuelt etter forsiktig bortpicking av kruster, om de er der.

Rosen (erysipelas): Mikrobetettheten ved erysipelas er relativt lav. Man kan forsøke å aspirere i sprøyte fra lesjonens kant (eventuelt etter injeksjon av 0,5-2 mL sterilt saltvann) ved grenseområde mot normal hud, men positive kulturer er ikke hyppige. Blodkultur tas ved feber, men er positive i mye under ¼ av tilfellene [Norrby et al. 1992, Eriksson et al. 1996].

2.2.1.1.7 Bløtvev

Fra cellulitter (bløtvevsinfeksjon uten nekrose) og mistenkt nekrotiserende fasciitt (begynner som dyp paniculitt med nekrose på grensen ned mot muskelfascien) eller myositt, må man prøve aspirasjon i sprøyte (eventuelt etter injeksjon av 0,5-2 mL sterilt saltvann). Materiale må da sikres til direkte Gram-preparat og aerob og anaerob dyrkning. Differensialdiagnosen mellom GAS-forårsaket NF, NF på grunn av aerob/anaerob blandingsinfeksjon, erysipelas, cellulitt, og myositt (GAS-forårsaket er meget sjelden i Norge) inklusive gangren og klostridial myonekrose (gassgangren) kan være svært vanskelig klinisk i tidlig stadium.

I Gram-preparat [Chelsom et al. 1994, Chelsom & Halstensen 2001] leter man etter kokker i kjeder (mer enn 3 på rad og fravær av hauger), men nøye leting etter andre morfotyper er viktig. Oftest vil man behandle bredt likevel (mot stafylokokker og aerob/anaerob blandingsinfeksjon) inntil diagnosen er helt sikker.

2.2.1.1.8 Blodkultur

Det er en kunstfeil å ikke anlegge blodkultur ved mulighet for systemisk infeksjon eller alvorlig lokal infeksjon.

2.2.1.1.9 Antigentest og pcr

Kravene til prøvetaking ved antigentester [Kellogg 1990, Wegner et al. 1992, Bisno 2002] og PCR [Heiter & Borbau 1993, Helen et al. 1996, Bisno 2002] er de samme som til dyrking. PCR-metodikk som fungerer tilfredsstillende er utarbeidet. Semikvantitering av GAS-CFUer, som er greit ved dyrkning, vil ikke uten videre kunne uttrykkes ved disse metodene.

2.2.1.1.10 Indikasjoner for prøvetaking (med vekt på halsinfeksjon)

Begrunnelse for prøvetaking bør være mistanke om klinisk GAS-infeksjon som vil føre til tiltak. Prøvetaking kan likevel også være aktuelt for å avklare spesielle epidemiologiske problemsituasjoner ved for eksempel å undersøke en husstand ved residiverende eller ping-pong-infeksjoner [Høiby et al. 1988, Bisno 2002]. På samme måte kan undersøkelse av en sosiologisk gruppe som for eksempel en militær gruppe, et bofellesskap av psykisk utviklingshemmede etc. være aktuelt. Verkefingerepidemier i slakter- og nedskjærings-bedrifter for kjøtt kan være et betydelig problem, og er kjent fra Norge og fra andre land. Man skal ikke sette i gang større undersøkelser av denne typen uten nøye gjennomtenkt avtale med laboratoriet. For eksempel kan det da være ytterst relevant å ta vare på isolater, noe som ikke gjøres rutinemessig. Tiltak som følger etter undersøkelsene må også være fornuftige, avpasset etter alvorlighet og epidemiologi. Prøvetaking som ikke kan få tiltak som konsekvenser, bør ikke foretas, unntatt ved gode vitenskapelige problemstillinger.

Prøvetaking fra husstand og nærkontakter ved spesielle kliniske problemstillinger som akutt revmatisk feber (ARF), akutt glomerulonefritt (AGN), og en sjelden gang ved alvorlig systemisk sykdom, kan være nyttig. Det er for eksempel av stor betydning å prøve å karakterisere stammer som gir slike komplikasjoner. Mens alminnelige, ikke-alvorlige GAS-infeksjoner hos nærkontakter av GAS-pasienter ikke er uvanlig, forekommer alvorlig GAS-tilfelle nr 2 hos nærkontakter til et primært alvorlig GAS-tilfelle relativt sjelden. Både i USA og i Norge er det sett at slike assosierte eller sekundære tilfeller er oppstått i ca 1 på 150-200 tilfeller. Dette bør derfor klinikerne vite og informere om, men det er ikke nødvendigvis grunn til prøvetaking - og særlig ikke til antibiotikaproylaks; som amerikanerne har anbefalt. Bærerskapsradikering av GAS-bærerskap i hals er lite effektivt [Bisno et al. 2002].

2.2.1.1.11 Sending av prøver

GAS tåler tørking relativt godt. Mange transportsystemer fungerer bra, selv om det er vanskelig å finne kvantitative data om overlevelse. I Norge er postforsendelse sjelden plaget av å utsettes for temperaturer over 40°C vil vi anta, men temperaturer under 0°C i emballasjen kan nok forekomme om vinteren. I slike situasjoner kan en viss bufferkapasitet

for temperatursvingning som ligger i et større volum agar kunne tenkes å være en fordel framfor pensler som bare er fuktet i flytende transportmedium; og derved har liten masse. Frysing og tining senker antallet viable CFU-uer betydelig. Modifisert Stuarts transportmedium [Sandven et al 1982] gir god overlevelse av GAS [Sandven et al. upublisert].

Konklusjon: Det er antakelig mye å vinne på å streve mot bedre prøvetaking. Prøvetaking skal bare gjøres ved sykdom og må foretas av kyndig person. Semikvantitative forhold er av betydning både ved dyrkning [Zwart et al 2000] og ved antigenest – der de beste testene krever opp mot 10^5 CFUer GAS per pensel for å bli positive. Noen kommersielle tester som brukes i Norge krever forunderlig nok mer enn ti ganger større mengde [NOKLUS rapport 2000, upublisert].

2.2.1.1.12 Referanser

Anonym. Mikrobiologiske undersøkelser. Veiledning i taking og forsendelse av prøver. 3. utg. Oslo: Statens institutt for folkehelse 1993.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. IDSA guidelines. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113-25.

Caroll K, Reimer L. Microbiology and laboratory diagnosis of upper respiratory tract infection. Clin Infect Dis 1996; 23:4442-8.

Chelsom J, Halstensen A. Haga T, Høiby EA. Necrotising fasciitis due to group A streptococci in Western Norway: incidence and clinical features. Lancet 1994; 344: 1111-5.

Chelsom J, Halstensen A. Infeksjoner med gruppe A-streptokokker i hud bløtdeler og blod. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121; 3310-4.

Centor RM, Whitherspoon JM, Dalton HP, Brody ChE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981; 1: 239-46.

Eriksson B, Jorup-Ronström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. Clin Infect Dis. 1996 ;23:1091-8.

Gaustad P. Høiby EA. *Streptococcus pyogenes*: dyrkningsmetoder, identifikasjon og resistensbestemmelse, her

Høiby EA, Lemark G, Martin P, Hasseltvedt V, Gaustad P. Gruppe A-streptokokker (GAS): mikrobiologiske, epidemiologiske og kliniske trekk ved GAS og GAS-forårsaket sykdom med vekt på tonsillitt og drøfting av spørsmålet om behandling av GAS-tonsillitter. Her

Høiby EA, Brandtzæg P, Halstensen A. Hva skiller potensielt alvorlige akutte infeksjoner fra mer godartede? En oppfordring til diskusjon. Svar Legedialog 2002:5-8 (1).

Heiter BJ, Bourbau PP. Comparison of the Gen-Probe group A streptococcus direct test with culture and a rapid streptococcal antigen detection assay for diagnosis of streptococcal pharyngitis. J Clin Microbiol 1993;31:2070-3.

Helen JS, Wilbur S, Depetris G, Letournou C. Rapid antigen testing for group A streptococcus by DNA probe. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:65-9.

Hjordt Dahl P, Haugli L, Pederstad J, Paasche S, Høiby EA, Vogt J. Halsinfeksjoner forårsaket av beta-hemolytiske streptokokker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1984;104: 673-6.

Høiby EA, Martin P, Brandtzæg P, Espinoza R, Gaustad P, Hjordt Dahl P, Lystad A, Teige T. Gruppe A streptokokkinfeksjoner - kortfattede råd om diagnose og behandling. MSIS-rapport 1988;16:49-50.

Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990;28:954-6.

Miller JM. *A guide to specimen management in clinical microbiology.* Washington DC: ASM Press 1996.

Miller JM, Holmes HT. Specimen collection, transport and storage. I: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover RH, eds. *Manual of clinical microbiology.* Washington DC: ASM Press 1999: 33-63.

Norrby A, Eriksson B, Norgren M, Ronström CJ, Sjöblom AC, Karkkonen K, Holm SE. Virulence properties of erysipelas-associated group A streptococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992 ;11:1136-43

Sandven, P, Solberg O, Ødegaard K, Myhre G. Improved medium for the transportation of gonococcal specimens. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.[B].* 1982; 90:73-77.

Shea YR. Specimen collection and transport. I: Isenberg HD, sjeffred. *Clinical microbiology procedures handbook.* Washington DC: ASM Press 1995.

Sneed JO. Chapter 1.14. Processing and interpretation of upper respiratory tract specimens. I: Section 1. Aerobic bacteriology. Pezzlo M, seksjonsredaktør. I: *Clinical microbiology procedures handbook.* Vol. 1. Isenberg HD, sjeffred. Washington DC: ASM Press 1992.

Svenske retningslinjer for behandling av faryngotonsillitt på:
http://www.mpa.se/workshops/reko.bakg_dok/b_faryngotonsilliter.shtml

Wegner DL, Witte DL, Schrantz RD. Insensitivity of rapid antigen detection methods and single blood agar plate culture for diagnosing streptococcal pharyngitis. *JAMA* 1992;267:695-7.

Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomized double blind trial of seven days versus three days treatment of placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4.

STREPTOCOCCUS PYOGENES: DYRKNINGSMETODER, IDENTIFIKASJON OG RESISTENSBESTEMMELSE.

Peter Gaustad, Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet.
E. Arne Høyby, Folkehelseinstituttet

Et vellykket resultat av dyrkning av *S. pyogenes* (GAS) er avhengig av flere tekniske variabler. Den viktigste enkeltfaktoren er sannsynligvis teknikk ved prøvetakning. For halsprøver er utførelsen av prøvetaking fra begge tonsilleregioner og bakre svelgvegg av stor betydning for å sikre funn av *S. pyogenes* eller andre beta-hemolytiske streptokokker, og fra sår tas prøven etter at evt skorpe er fjernet. Til prøvetaking må en ikke-toksisk pensel benyttes og et egnet transportmedium velges. For detaljer se eget innlegg om prøvetaking og transport.

Dyrkningsmetoder.

Dyrkningsmedium og utsæd. Penselprøver sås direkte ut på saueblodskåler. Med penselen sås det ut på et ca 3x3 cm stort område og så spres med øse videre i 3 til 4 felt ved bruk av fortynningsteknikk. Ved å stikke øsen ned i agaren vil den reduserte mengden oksygen for koloniene som vokser nede i agaren fremme beta hemolysen. Ut fra i hvilket fortynningsstøk streptokokkene vokser i eller antall tallbare kolonier kan mengdeangivelsen være massiv, rikelig, moderat, sparsom eller ingen vekst av GAS. Tabell 1)

Blodskålene tilberedes med 50-70 ml defibrinert blod (aseptisk tappet) til 1000 ml smeltet agar (1,2 % agar) som er avkjølt til 50° C. Blandes godt og helles ut på Petriskåler etter at pH er justert til 7,2. Saueblod anbefales som det som gir best hemolyse, men kan hvis dette er umulig å skaffe erstattes av hesteblood. Humant blod bør ikke brukes med mindre saue-, heste- eller kaninblod ikke kan skaffes. Benyttes humant blod, bør man huske på at tilstedeværelse av antistoffer mot streptokokker kan påvirke veksten og/eller hemolysen rundt streptokokkoloniene.

Ved dyrkning av halsprøver (tonsillittprøver) kan det benyttes en selektiv skål, for eksempel saueblodagar med krystallviolett, med sulfamethoksazol-trimetoprim eller med gentamicin. Mange anbefaler også disse skålene brukt for sårprøver som kan inneholde stafylokokker eller Gram-negative staver. Løs 10 mg krystallviolett i 100 ml destillert vann og bruk 10 ml av løsningen til 1000 ml smeltet agar. For gentamicin brukes 5,5 mikrogram per 1 ml blodagar og ved sulfamethoxazol-trimetoprim agar 23,75 µg/ml sulfamethoksazol og 1,25 mikrogr/ml trimetoprim.

Dyrkningsatmosfære og inkubasjonstid. Det har vært mye diskusjon om inkubasjonsatmosfæren for påvisning av *S. pyogenes*. Anaerob inkubering kan for halsprøver øke funnene av *S. pyogenes* med 3 til 6%, men vil også øke funnene av ikke *S. pyogenes*-mikrober som må differensieres fra *S. pyogene*; slik at de fleste konkluderer med at man bør bruke aerob inkubasjon med CO₂-atmosfære (5%). Det er uklart om det lille antallet av tilleggsfunn ved anaerob dyrkning representerer pasienter med akutt tonsillitt eller om det representerer kroniske bærere. Rutinemessig brukes inkubering i 17-24 timer. Deretter

anbefales inspeksjon på ny etter overnattsoppbevaring på benk. Bruk av selektiv skål resulterer i langsommere vekst, og det anbefales da inkubasjon i minst 48 timer.

Identifisering. Valg av metode for identifisering vil avhenge av type prøvemateriale og hvor alvorlig sykdom som foreligger.

Tabell 1. Semikvantitering av beta-hemolytiske streptokokker som CFUer etter graden av vekst på skål av utsådd halspensel. Utsæd 5% saueblodskåler
Etter [Zwart et al. 2000ab].

Angivelse av GAS-funn i halsprøver etter [Zwart et al. 2000ab]	Forslag til svar på norsk Antall CFUer
Ingen vekst av GAS	Ingen vekst beta hemolytiske streptokokker? 0 kolonier
Sporadisk antall CFUer	Sparsom vekst av beta-hemolytiske streptokokker gruppe ... 1-10 CFUer
1+ (lavt kolonitall)	Moderat vekst vekst av beta-hemolytiske streptokokker gruppe... > 10 CFUer, men begrenset til første utsædsområde
2+ (middels kolonitall)	Rik vekst vekst av beta-hemolytiske streptokokker gruppe ... Vekst inn i andre utsædsområde
3+ (høyt kolonitall)	Massiv vekst vekst av beta-hemolytiske streptokokker gruppe... Vekst inn i tredje utsædsområde (nesten renkultur)

Identifisering til beta hemolytiske streptokokker (slektsnivå) vil bli basert på beta hemolyse hos katalase negative, Gram-positive kjedekokker. Disse er fakultativt anaerobe, men det brukes ikke som diagnostisk kriterium. Beta hemolysen kan som nevnt være lettest å bedømme ved stikk i agaren eller i tvilstilfelle ved at man ved mikroskoperer i hemolyse-sonene og ser at de røde blodlegemer er lysert.

S. pyogenes kan på blodagar opptre i 3 kolonivarianter: (1) blanke koloner (glatte, skinnende) 1-2 mm i diameter, (2) mukoide kolonier (store, utflytende), (3) matte kolonier (opake, flate) som kan utvikles fra mukoide kolonier som tørker på skålen.

Videre identifisering til artsnivå vil for halsprøver og sårsekret (overflatiske) kunne baseres på bruk av bacitracinlapp (0.04 enheter). Minst 95% av *S. pyogenes* vil ha en stor hemningssone (størrelsen vil avhenge av flere forhold, men bør være > 15 mm ved CO₂-inkubasjon), mens 83-97% av ikke *S. pyogenes* har mindre sone. Denne teknikken er mest korrekt hvis streptokokkene er subkultivert for bacitracin-testing. Men i de fleste tilfelle vil lappen bli plassert ved primærutsæd, særlig ved undersøkelse av halsprøver, og dette vil også være akseptabelt hvis lappen plasseres i et område med moderat vekst (begynnelsen av annet fortynningsstrøk).

Fra andre prøvematerialer eller i tvilstilfeller bør det utføres serogruppering. Funn av serogruppe A er ikke alltid identisk med *S. pyogenes*, siden isolater fra *S. anginosus*-gruppen også kan ha A-gruppeantigen (samt F, C, G eller være ikke-gruppbare). *S. anginosus*-gruppen skilles fra *S. pyogenes* ved å være PYR negative (tabell 2) og Voges-Prokauer (VP) positive.

Tabell 2. Egenskaper for å skille *S. pyogenes* fra *S. anginosus*-gruppen og enterokokker:

Art	Kolonistørrelse	Serogruppe	PYR	VP	β -D-glucosidase
<i>S. pyogenes</i>	Stor, evt mukoid	A	+	-	-
<i>S. anginosus</i> -gruppen	Liten	A, C, F, G Ikke gruppe	-	+	
Enterokokk	Stor	D	-	+	+

Endelig identifisering til artsnivå som *S. pyogenes* gjøres ved biokjemiske tester – de kommersielle testkits er vel egnet. En forenklet biokjemisk identifikasjon av beta hemolytiske streptokokker kan gjøres ved PYR-test (pyroglutamyl aminopeptidase), *S. pyogenes* er positiv. Siden enterokokker også er PYR-positive, kan man hvis enterokokker ikke er utelukket ved andre funn, supplere med beta-D-glucosidase test (enterokokkene positive, *S. pyogenes* negativ). Disse to testene finnes som hurtigtester (tabell 2).

Resistensbestemmelse. *S. pyogenes* er alltid penicillinfølsom. Resistensbestemmelse utføres derfor rutinemessig kun hvis annet medikament skal brukes (pasienten allergisk mot penicillin eller for behandling av blandingsinfeksjon med bakterie som er penicillinresistent) eller ved alvorlige infeksjoner.

Til resistensmediet (PDM, Müller- Hinton, Iso-sensitest) må det tilsettes 5% blod, og inkubasjon i CO₂ foretrekkes.

Midler som det bør testes mot er penicillin V (ved peroral behandling), penicillin G (systemisk behandling), 3. generasjons cefalosporiner, makrolider (erytromycin) og klindamycin.

Referanser

Bisno AL, Garnet SP, Kaplan EL. Diagnosis of strept throat in adults: are clinical criteria really good enough? CID 2002; 35:126.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. CID 2002;35:113.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574.

Shulman ST, Tanz RR, Gerber MA. Streptococcal pharyngitis. I: Streptococcal infections. Stevens DL Kaplan EL, red. Oxford: University Press 2000: 76-101.

Johnson DR, Kaplan EL, Sramek J et al. Laboratory diagnosis of group A streptococcal infections. Geneva: WHO 1996.

Rouff KL, Whiley RA, Beighton D. *Streptococcus*. I: Manual of clinical microbiology. Murray PR, red. Washington D.C: ASM Press, 1999: 283-96.

Zwart S, Zachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomized double blind trial of seven versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000a; 320: 150-4 [<http://bmj.com/cgi/content/320/7228/150/DC1>].

Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, van Leeuwen J, Gubbels JW, de Melker RA. Beta-haemolytic streptococci isolated from sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis* 2000b; 32: 377-84.

UNDERSØKELSE AV BETAHEMOLYTISKE STREPTOKOKKER I HALSPRØVER MED DYRKNING OG HURTIGTEST - TESTPACK® + PLUS™, STREP A.

Péter A. Csángó, MD, Sølvi Noraas MD, Kjell Ove Viken, MD ♦ og Claire Jørgensen, sykepleier ♣. Mikrobiologisk avdeling, Vest-Agder Sentralsykehus, 4604 Kristiansand, Vennesla legesenter ♦ og Kristiansand legevakt ♣

Bakgrunn: Hurtigtester for påvisning av betahemolytiske streptokokker gruppe A (SGRA) brukes hyppig i primærhelsetjenesten.

Mål: Finne ut sensitivitet og spesifisitet for en hurtigtest – TestPack® +Plus™, Strep A. (Abbott). Dessuten var vi interessert i å se hvor mange streptokokker gruppe A som finnes blant de hurtigtest negative.

Pasienter og metoder: Vi har undersøkt 182 pasienter som søkte legevakt i Kristiansand og omegn pga. sår hals høsten 1999 - januar 2000. Alle fikk tatt prøve fra tonsillene for påvisning av SGRA ved hurtigtest og dyrkning. Hurtigtesten er et immunoassay med innebygd positiv og negativ kontroll for påvisning av SGRA antigen i direkte prøver fra hals og kan også brukes til konfirmasjon av dyrkningsfunn. Hurtigtesten ble utført der og da, mens dyrkningen ble sendt Mikrobiologisk avdeling, VAS hvor prøven ble behandlet som i rutinen, men i tillegg skulle ikke gruppe A streptokokkene serotypes.

Resultater:

Tabell 1. Dyrkning vs. hurtigtest til påvisning av SGRA fra halsprøver

Undersøkelse	I	II	III	IV	Sum
Hurtigtest	Pos	Pos	Neg	Neg	
Dyrkning	Pos	Neg	Pos	Neg	
Antall	42	4	1	135	182

Tabell 2. Parametre for sammenligning mellom dyrkning vs. hurtigtest til påvisning av SGRA fra halsprøver

Sensitivitet: 42/43=97,7 %
Spesifisitet: 135/139=97,1 %
Prediktiv verdi for positive prøver: 42/46= 91,3 %
Prediktiv verdi for negative prøver: 135/136=99,3 %
Prevalens 23,6 %
Nøyaktighet 97,25 %

Blant de hurtigtest negative prøvene oppdaget vi 14 streptokokker gruppe C eller G, 8 ikke grupperte non-A og 2 pneumokokker (1 mukoid).

Diskusjon/konklusjoner: Hurtigtesten kommer godt ut med høy sensitivitet og spesifisitet. Streptokokker gruppe C og G er beskrevet som potensielt patogene ved halsinfeksjoner. Vi mener at dyrkning derfor bør utføres hvis hurtigtesten er negativ.

NOSOKOMIALE PROBLEMER VED GAS-INFESJONER I SYKEHUS OG SYKEHJEM

Turid Mannsåker

Nosokomiale problemer i forbindelse med GAS-infeksjoner er sjeldne, men må tas alvorlig. GAS-infeksjoner og –kolonisering er vanlig hos sykehuspersonale som ellers i befolkningen, og kan innebære en svært alvorlig trusel mot utsatte infeksjonsmottakelige pasientgrupper. En undersøkelse i USA viste at 14% av invasive GAS-infeksjoner ble akvirert nosokomialt og 4% hos sykehjemsbeboere (7).

Som nosokomialt problem kan GAS nødvendiggjøre tiltak både i forhold til pasienter, personale og pårørende.

Pasienter innlagt med invasiv GAS-infeksjon

Disse antas rutinemessig å være gjenstand for relevant smitteregime. Vurderingene her bør ikke by på problemer.

En økt risiko for invasiv GAS-infeksjon hos husholdningskontakter har i USA ledet til kvalifiserte vurderinger av behov for antibiotikaproylaks i nærmiljøet. Dette er foreløpig ikke anbefalt.(8).

Utbrudd av nosokomial GAS-infeksjon i sykehus

GAS er en sjelden årsak til postoperative eller postpartum infeksjoner. I USA blir bakterien angitt å bli isolert fra <1% av postoperative sårinfeksjoner og fra ca.3% av infeksjoner etter vaginale fødsler.

Nosokomiale utbrudd er sjeldne, men potensielt svært alvorlige når de først forekommer. Det er gjentatte ganger beskrevet utbrudd der smitekilden er påvist å være asymptomatiske helsearbeidere. I tidsrommet 1965 – 1999 ble det rapportert minst 15 slike utbrudd (1).

Det er også rapportert utbrudd av alvorlig GAS-infeksjon i sykehjem (4,5).

Alle avdelinger som behandler utsatte pasientgrupper må ha en tiltaksplan for hvordan man skal gjennomføre smitteforebygging og eventuelt smitteoppsporing straks det foreligger mistanke om et utbrudd av GAS-infeksjon.

Puerperale infeksjoner

Barsel-feber med GAS er alvorlig, og det er blitt anbefalt iverksettelse av smitteforebyggende og -oppsporende tiltak ved forekomst av to tilfeller med mulig sammenheng. Ved ulike utbrudd er det blitt påvist smitekilder blant personale, andre pasienter og felles badeutstyr (hånddusj, badekar) (3).

Postoperative GAS sårinfeksjoner

Dokumenterte tilfeller av postoperative GAS-infeksjoner smittet fra bærere blant operasjonspersonell er sjeldne men sannsynligvis underreportert. Rapporterte tilfeller viser en total mortalitet på 12 % (2). Infeksjonsdosen kan være svært liten. Det er

sannsynliggjort at luftsmitte er vesentlig, og at bærerskap lokalisert til anus og/eller vagina spiller den viktigste rollen som smittekilde (1).
Ved 7 av de 13 utbruddene nedenfor var T-type T-28 er den vanligst påviste stamme (2).

Antall Utbrudd	Smittekilde	Lokalisasjon Bærerskap
5	Anestesiolog	Anus (3), hals (1), hud (1)
4	Kirurg	Hals (4), anus (1)
2	Obstetriker	Anus
2	Sirk. sykepl.	Anus, anus + vagina
2	Andre	Anus, hud

Tiltak ved postoperativ og postpartum GAS-infeksjon

Etter mønster fra anbefalinger i USA (1) foreslås følgende:

- Isolat gjemmes
- Dersom flere tilfeller ved samme enhet innenfor et begrenset tidsrom (2 mndr?): Begrenset screening av personale som var involvert i operasjon / fødsel eller sårstell: Prøve fra: hudlesjoner (eksém, psoriasis, verkefinger, sår) hals, vagina og rectum. Dersom positiv dyrking: avstå fra pasientkontakt i 24 timer etter påbegynt antibakteriell behandling. Behandling tilpasses lokalisasjon for bærerskap.
- Typing av isolatene.
- Utvidet personalscreening dersom samme type påvises hos flere pasienter uten påvist smittekilde.
- Screening av husholdskontakter til påviste bærere.

Utbrudd av GAS-infeksjon i sykehjem

Høy alder er en risikofaktor for å få alvorlig invasiv infeksjon ved GAS-smitte. Dødelighet ved GAS-bakteriemi er angitt å være mellom 20 og 40%, mens den blant de eldre angis til 60%. Rapporterte utbrudd viser at andre sykehjemsbeboere er vanligste smittekilde når GAS først er introdusert (5). Utbrudd av alvorlig GAS-infeksjon i sykehjem har vært dokumentert forårsaket av smitte introdusert via personale med akutt GAS-tonsillitt (4).

2.2.1.1.13 Tiltak mot GAS-smitte i sykehjem

- Dyrkningsprøver ved mistenkt infeksjon
- Kontaktsmitteregime inntil 24 timer etter påbegynt terapi

Forebygging av nosokomial GAS-smitte fra helsearbeidere

Det viktigste er gode generelle hygienerutiner ved alle helseinstitusjoner. I tillegg bør det være en gjennomtenkt strategi for hvordan helsearbeidere skal håndteres når de har mistenkt eller påvist GAS-infeksjon eller -bærerskap.

Tiltak overfor helsearbeidere med tonsillitt og/eller er mistenkt som kilde til nosokomial GAS-infeksjon

Det er blitt foreslått følgende (6):

- Personale med klinisk infeksjon screenes med prøve fra infeksjonsfokus (tonsillitt, hudinfeksjoner, rectale infeksjoner) og behandles inntil symptomfrihet før tilbake i arbeid.
- Asymptomatisk personale assosiert til utbrudd av postoperative sårinfeksjoner: Screening med hals-, vaginal- og rektalprøver. Påvist GAS behandles i 24 timer før man går tilbake i arbeid
- Asymptomatisk personale assosiert til utbrudd av postpartum, neonatale eller brannskade infeksjoner: Screening med halsprøver.
- Alle GAS-isolat fra en utbruddssituasjon gjemmes for typing
- Personale med epidemisk stamme behandles og tas ut av arbeid inntil de har negative prøver.

Referanser:

1. Nosocomial Group A Streptococcal infections associated with asymptomatic health-care workers –Maryland and California, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999 5; 48:163-6
2. Kolmos HJ, Svendsen RN, Nielsen SV. The surgical team as a source of postoperative wound infections caused by *Streptococcus pyogenes*. J Hosp Infect 1997; 35: 207-14
3. Strøbæk S et al. Barselsfeber. Udredning af en epidemi ved hjælp af en case-kontrolundersøgelse. Ugeskr Læger 1997; 159:4117-22
4. Harkness RN et al. *Streptococcus pyogenes* outbreak in a long-term care facility. Am J Infect Control 1992; 20:142-8
5. Auerbach SB et al.. Outbreak of Invasive Group A Streptococcal Infections in a Nursing Home. Arch Intern Med 1992; 152:1017-22
6. Weber D J, Rutala W A, Denny F W. Management of healthcare workers with pharyngitis or suspected streptococcal infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 753-61
7. Davies HD et al. A prospective, population-based study of invasive group A streptococcal infections, including toxic shock syndrome and the risk of secondary invasive disease. N Engl J Med.1996;335:547-54
8. The Working Group on Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case-patients: Is prophylaxis warranted? JAMA 1998; 279:206-10

NYTTEN AV SEROLOGISK DIAGNOSTIKK VED GRUPPE A – STREPTOKOKK INFEKSJONER.

Inger Sofie Samdal Vik

Mikrobiologisk avdeling, Molde sjukehus

Serologisk diagnostikk ved gruppe A-streptokokk infeksjoner er i flg. litteraturen nyttig ved de forskjellige sekveler etter GAS-infeksjon, men utføres på et nokså vidt indikasjonsområde. Det finnes en rekke tester, men de mest aktuelle er de som er kommersielt tilgjengelig. Det er AST, anti DNase B, AHT (anti hyaluronidase) og IgG påvisning ved nephelometri. Ut fra hva som gjøres rutinemessig i Norge vil jeg kort beskrive AST og anti DNase B testene, med hovedvekt på fordeler og ulemper ved disse.

AST.

Antistoff mot streptolysin O kan undersøkes ved flere teknikker, vanligst er hemolyse-hemmings reaksjonen og titeret angis i IE/ml.

Streptolysin O produseres først og fremst av gruppe A str.c, men kan også produseres av gruppe C og G.

I forløpet av en streptokokk infeksjon er AST maksimal etter 3 - 4 uker og faller til normale verdier etter 3 – 4 måneder. Dersom en følgetilstand/komplikasjon inntreffer holder titeret seg høyt mye lengre. Ved akutt rheumatisk feber (ARF) eller akutt glomerulonephritt (AGN) er titeret betydelig høyere enn ved ukomplisert streptokokkinfeksjon.

Ulempene med AST er følgende:

Testen kan bli falsk positiv p.g.a. hemmende faktorer i serum for eksempel β lipoprotein ved leversykdommer. Ved bakteriell kontaminasjon av serum kan testen bli falsk positiv, og ved oksydasjon av streptolysin-antigenet.

Viktig er det også å være klar over at testen kan være negativ ved infeksjoner utgått fra huden, og det er blant disse stammene en finner de fleste nephritogene bakteriene.

For å stille diagnosen rheumatisk feber eller post streptokokk glomerulonephritt er det viktig å sannsynliggjøre nylig gjennomgått gruppe A-streptokokk infeksjon. Dersom en ikke har positive dyrkningsprøver vil serologi kunne hjelpe med dette.

AST verdien kan imidlertid ha falt når pasienten kommer til undersøkelse, eller infeksjonen kan være forårsaket av en stamme som ikke påvises ved AST:

Anti-DNase B testen blir da et viktig supplement.

Anti-Dnase B

Anti-DNase B testen er en nøytralisasjonstest, der Anti-DNase B er antigenet som nøytraliseres av spesifikke antistoffer.

Gruppe A-streptokokker produserer 4 DNaser, A, B, C og D og DNase B produseres av nesten alle gruppe A stammer, både de som gir infeksjon i halsen og de som infiserer huden. Noen få stammer av gruppe C og G produserer også DNase B. Anti-DNase B testen kan bli positiv ved infeksjoner utgått både fra hals og hud. Testen kan sannsynliggjøre en gruppe A-streptokokk-infeksjon som utgangspunkt både for reumatisk feber og glomenulonephritt.

ADB-titeret stiger senere, maksimalt 4 – 8 uker etter infeksjonen og holder seg flere måneder. Dette kan være viktig ved komplikasjoner med lang latenstid (Sydenhams chorea)

ADB blir ikke falsk positiv p.g.a uspesifikke inhibitorer i serum slik som AST.

Hvis en skal bruke bare en test for serologisk påvisning av GAS-infeksjon taler litteraturstudier for at anti DNase B testen er mest egnet.

Antistofftitrene mot streptolysin O eller DNase B varierer med alder, årstid og epidemiologiske forhold.

Etter at barnet har mistet sine maternelle antistoffer ved ½ års alder begynner verdiene å stige som uttrykk for gjentatt eksposisjon, og er høyest hos eldre barn og ungdom. Ca 80 % av skolebarn har AST mellom 200 og 400, men 95 % av voksne har titer 200 eller lavere.

Ved siste Ringtest for streptokokk-serologi framkom at de aller fleste bruker 200 – 400 som usikkert og \cong 400 som sikkert forhøyet.

Som ved annen serologi er tidspunkt for prøvetaking også viktig ved streptokokk serologi. En akutt prøve og en rekonv. prøve er ideell også for denne diagnosen og signifikant (4x) titer stigning er det optimale.

Høyt titer \cong 400 må tolkes i relasjon til kliniske symptomer.

Det er også nyttig med gjentatte prøver for å følge sykdomsutviklingen, et høyt titer som holder seg lengre enn forventet taler for en komplikasjon.

Det er de alvorlige/invasive GAS-infeksjonene og følgetilstandene/komplikasjonene til GAS-infeksjon som er indikasjon for serologisk diagnostikk.

De non-suppurative komplikasjonene, akutt reumatisk feber (ARF) og akutt glomenulonephritt (AGN) er de viktigste.

Når det gjelder ARF viser litteraturen et differensiert bilde der følgende tilstander inngår:

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| • Carditt | |
| • Polyarthritt | |
| • Chorea | Major manifestasjoner |
| • Erythema marginatum | |
| • Subkutane knuter | |
| • Artralgi | |
| • Feber | Minor manifestasjoner |

I flg. Jones kriterier foreligger ARF når 2 major eller 1 major og 2 minor manifestasjoner er tilstede og en i tillegg kan sannsynliggjøre nylig gjennomgått GAS-infeksjon.

ARF er en sjelden tilstand, men muligens underdiagnostisert, og forekomsten i Norge har vi ikke sikre tall for, sannsynligvis p.g.a. underrapportering.

Imidlertid forekommer hyppigere pasienter som har følgetilstander som ikke fyller kriteriene for ARF. Pasienter med poststreptokokk reaktiv arthritt er en større gruppe i flg. litteraturen.

Å stille diagnosen ARF har store konsekvenser p.g.a. langvarig antibiotikaprofylakse.

Hva gjøres av streptokokk-serologi i Norge ?

I flg. Diagnostiske rutinetester i virologi og bakteriologisk serologi utgitt av Folkehelse er det 8 av 24 mikrobiologiske laboratorier som ikke utfører streptokokkserologi.

11 laboratorier gjør både AST og anti DNase B.

3 laboratorier gjør AST og 2 laboratorier gjør IgG us. med nephelometri.

Ut fra erfaringer i eget laboratorium er AST en prøve som sannsynligvis rekvireres for ofte. Det er sjelden en klar og relevant indikasjon for prøven, og ofte mangler opplysninger helt. Av et utvalg av 100 etterfølgende remisser fra i vinter var det adekvate opplysninger på 34. (Diverse leddplager og 3 prøver med nyre problematikk)

Resten manglet opplysninger eller hadde opplysning om nokså diffuse og lite spesifikke plager.

Av disse 100 prøvene var 19 prøver positive,): titer ≥ 200 .

Det er sjelden en får serumpar, og p.g.a. at disse remissene ofte er dårlig utfylt blir det heller ikke bedt om ny prøve så ofte som en burde.

Serologisk diagnostikk er ikke indisert ved akutt pharyngitt/tonsillitt eller hudinfeksjon der bakterien lar seg dyrke, og der sykdommen har et normalt forløp.

Serologisk diagnostikk er indisert ved mistanke om følgetilstander som:

- Akutt reumatisk feber.
- Akutt glomerulonephritt.
- Reaktiv arthritt og andre symptomer eller tegn på en forutgående streptokokk-infeksjon.
- Ved klinisk mistenkte invasive streptokokk-infeksjoner der en ikke har pos. dyrkning.

Skal vi først gjøre serologisk diagnostikk bør både AST og anti DNase gjøres, og hvis en bare vil gjøre en test bør en gjøre anti DNase B.

Referanseliste.

1. Gunnar Haukenes, Per Oeding, Olav Tønder. Immunologi ved infeksjonssykdommer. Universitetsforlaget 1980.
2. Cecil Textbook of Medicine 19th edition Saunders.
3. ASM Manual of Clinical laboratory immunology, Third edition.
4. Virologisk/serologisk Ringtest 1/96.
5. R.M. Joakimsen og J.H. Magnus. Giktfeber – finnes det i Norge i dag? Tidsskrift Nor. Lægeforening nr. 24, 1994.

6. E.Arne Høiby og Arve Lystad Giktfeber i Norge – vi trenger bedre oversikt. Tidsskrift Nor Lægeforening n2. 24, 1994.
7. T.L.Th.A.Jansen, M. Janssen og medarb. Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. Journal of Internal Medicine 1999. 245: 261-267
8. B.Eriksson, C.Jorup-Rønstrøm, K.Karkkonen, A.C.Sjøblom, and S.E.Holm Erysipelas: Clinical and Bacteriologic Spectrum and serological aspects. Clinical Infectious Diseases 1996, 23: 1091-8

Streptococcus agalactiae

VIRULENSFAKTORER, OVERFLATESTRUKTURER, SEROTYPESYSTEM OG VAKSINER

Johan A. Mæland, Avdeling for mikrobiologi, Regionsykehuset i Trondheim

Definisjon

Gruppe B streptokokker (GBS) vokser med betahemolyse på blodagar, har gruppe B polysakkaridet (Lancefield) lokalisert i celleveggen som en fellesnevner og har biokjemiske egenskaper som tillater identifikasjon av species.

Historikk/sykdommer

Bakterien ble erkjent som årsak til infeksjon hos mennesker i 1930-årene. Betydningen som sykdomsårsak er blitt klarlagt fra 1960-årene. GBS er nå erkjent som den viktigste årsak til livstruende bakteriell infeksjon i nyfødtp perioden men er også velkjent som årsak til invasiv sykdom hos voksne, særlig hos immunkompromitterte og hos diabetikere.

Virulensfaktorer

Adhesiner. Slimhinner er naturlige tilholdsteder for GBS, særlig rektum/colon og urogenital slimhinne. Dette tilsier at bakterien har adhesiner for epitelceller. Det er påvist særlig effektiv binding til vaginaepitel ved den pH som finnes hos friske kvinner i fertil alder men GBS kan adherere effektivt til mange typer epitel, inkludert føtalt epitel og placentarmembran. Det er også vist at GBS kan adherere til ekstracellulære proteiner som fibronektin, fibrinogen og laminin. Bakteriens adhesiner er lipoteikoinisyre og ett eller flere overflateproteiner som inntil videre ikke har blitt definert.

Invasjon. GBS er invasiv og kan invadere ulike celletyper som den har adhesiner for, inkludert endotelceller og chorionamnionceller. Intracellulært overlever bakterien i timer og den er vist å ha evne til transcytose, egenskaper som er avgjørende for evnen til å gi invasiv sykdom. Litteraturen opererer med begrepet invasiner for GBS komponenter av særlig betydning for invasivitet men disse er ikke nærmere karakterisert.

Cytotoksiner. Nær 100 % av GBS produserer et hemolysin som en antar danner porer i cellemembraner. Hemolysinet er ustabil i vanlige buffere og har derfor vært vanskelig tilgjengelig for detaljerte analyser. Eksperimenter som har inkludert GBS mutanter uten syntese av hemolysin har vist at lysinet kan angripe en rekke forskjellige celletyper utenom erytrocytter og kan gi celledød, bl.a. gjelder dette lungeepitelceller og endotelceller. Dyreeksperimenter har vist en klar sammenheng mellom hemolysinproduksjon og sykdom. Også andre GBS faktorer spiller en rolle for vevsskade og celledød. Bakterien produserer en hyaluronidase, proteaser, bl.a. med collagenase aktivitet, og det er rapportert forsøk som

indikerer en patogenetisk rolle for CAMP faktoren, et 23,5 kDa protein. Disse og andre ukjente faktorer kan være årsaken til at GBS kan skade chorioamnionmembranen. Kunnskapen om GBS faktorer av betydning for celledød og vevsskade er fremdeles fragmentarisk.

Beskyttelse mot bakteriedrap. Fagocytose og fagocytobetingsdrap av bakterien, understøttet av opsoniner, er vertens viktigste forsvarsmekanisme. GBS på sin side har utviklet mekanismer som setter den i stand til å motvirke vertens forsvar. GBS kapselen er særlig viktig for å motvirke fagocytobetingsdrap. Mekanismen er ikke forstått fullt ut men kapselens betydning for deponering av C3b, et viktig opsonin, er klarlagt. Med GBS med rikelig kapsel blir bare små mengder C3b deponert i bakteriooverflaten når kapselspesifikke antistoffer mangler, med ineffektiv fagocytose som resultat. Ved tap av kapselen blir langt større mengde C3b deponert og fagocytose og bakteriedrap blir effektivisert, også uten antistoffer. Kapsel polysakkaridene har terminal sialinsyre og denne regulerer omfanget av C3b deponering. Kapselen er følgelig et slags beskyttende panser. Som resultat av komplementaktivering, alternativ eller klassisk, dannes C5a, et kemotaksin som resulterer i tilstrømming av fagocytter. GBS produserer en C5a protease, et protein (120 kDa) med serin esterase aktivitet som angriper C5a og kutter dette nær C-terminus slik at kemotaktisk aktivitet og dermed fagocytinflux blir sterk redusert. Dyreeksperimentelle modeller har vist at C5a proteasen er viktig for bakterien i forsvaret mot verten.

Overflatestrukturer

Rebecca Lancefield utførte pionerarbeidet med GBS overflatemarkører av særlig stor immunbiologisk betydning, både polysakkarider og proteiner.

Kapselpolysakkaridene er nå godt kartlagt og strukturen kjent. De fleste inneholder glukose, galaktose, N-acetylglucosamin og terminal sialinsyre. Polysakkaridene er meget komplekse. Ved at monosakkaridene innbyrdes anordnes litt forskjellig genereres serotype-spesifikke epitoper som definerer sero(kapsel)typene Ia, Ib og II – VIII. Polysakkaridene er viktige virulensfaktorer og er trolig de viktigste antigenene for beskyttende antistoffer. Gruppepolysakkaridet induserer ikke beskyttende antistoff.

Begrepet Ibc protein ble lansert av Wilkinson (Infect. Immun. 11: 845 – 852, 1975) og var betegnelsen på protein som ble ekstrahert sammen med kapsel polysakkarid fra type Ib GBS. Senere ble det vist at Ibc proteinet kunne inneholde to proteiner som Bevanger & Mæland (Acta path. microbiol. scand. Sect B 87: 51 – 54, 1979) ga betegnelsene α og β , senere innarbeidet i all GBS litteratur. Allerede i 1952 hadde Lancefield & Perlmann (J. Exp. Med. 96: 83 – 97, 1952) beskrevet R protein (R for trypsinresistent) der vi nå opererer med 4 proteiner, R1 – R4 (et R5 er nå også beskrevet).

Beta proteinet er overflatelokalisert, er et 130 kDa protein, induserer beskyttende (opsoniserende) antistoff og uttrykkes av ca. 25 % av GBS i Norge, hyppigst (72 %) av type Ib GBS.

Alfa og R proteinene synes å tilhøre en protein ”familie”, karakterisert ved en N-terminal del som er rettet utover fra bakterieoverflaten, en sentral hoveddel bestående av store (ca. 80 aminosyrer) og innbyrdes identiske repetisjoner i et tandem arrangement og en C-terminus som ”fester” proteinet til bakteriens cellevegg. Antall repetisjoner varierer. Variasjonen kan komme som om det dreier seg om spontane mutasjoner, og synes å representere en mekanisme for GBS til å unngå immunologisk assistert bakteriedrap. Proteinene (α , α -like,

R) inducerer beskyttende antistoffer mens betydningen som virulensfaktorer (for eksempel adhesinaktivitet) er ufullstendig klarlagt. Mer enn 90 % av GBS har ett eller flere, sjelden mere enn to, av disse proteinene som nå er viktige markører til identifikasjon av serosubtyper. Benevnelsene som blir benyttet her er ”klassiske”. De senere år har enkelte GBS forskere benyttet andre betegnelser og dette har gitt nomenklatorisk forvirring som krever en oppryddingsaksjon på internasjonalt nivå.

Nylig er det beskrevet et GBS ”surface immunogenic protein” (Sip; Infect. Immun. 68: 5610 - 5618, 2000) som synes å opptre hos alle GBS stammer og er interessant fra et immunbiologisk synspunkt, ved at det er vist å inducere dannelse av beskyttende antistoff.

Serotyping

Kapsel polysakkaridene danner grunnlaget for bestemmelse av serotype, proteinene for identifikasjon av serosubtype og summen av disse gir den aktuelle serovariant. Hos oss gjøres dette ved å benytte polyklonale antistoffer mot kapselantigener og monoklonale mot overflateproteiner, med fluoreserende antistoff teknikk. Undersøkelser de senere år hos oss har vist at følgende serovarianter innen de 5 første kapseltypene opptre med særlig stor hyppighet:

Ia/C^α, ca. 75 % av Ia; Ib/C^α/C^β, ca. 50 % av Ib; II/C^α og II/C^α/C^β, hver ca. 30 % av II; III/R4, ca. 75 % av III; IV/C^α, ca. 80 % av IV; V/R1, ca. 70 % av V. Langt flere serovarianter finnes i naturen. Vi fant nylig i alt 25 varianter i en samling GBS fra Zimbabwe. Det synes som at alle varianter kan gi invasiv sykdom men enkelte opptre langt hyppigere enn andre, for eksempel III/R4 som årsak til nyfødtingefeksjon. Kapseltype V med forskjellige subtypemarkører har i løpet av 1990-årene fått økende betydning hos oss som i flere europeiske land, i USA og i Afrika. R3 proteinet har vi funnet hos kapseltype II, III og V. I øyeblikket er det uklart om noen GBS stammer uttrykker R2.

I praksis har vi ved RiT hittil rutinemessig bestemt serotype (kapsel), C^α, C^β og R (R4). Vi har nå reagenser og utprøvningsresultater til å inkludere R1 og R3 bestemmelse, problemet med dette er et ressursproblem.

GBS vaksine

Invasiv GBS sykdom hos nyfødte har betydelig mortalitet eller kan medføre alvorlige sekveler. Det har lenge vært kjent at antistoffer mot kapsleantigenet overføres fra mor til foster og er beskyttende. På denne bakgrunn har det i ca. 20 år vært arbeidet med utvikling av en GBS vaksine der GBS forskere ved Harvard, Boston, har vært spesielt aktive.

På slutten av 1970-tallet ble det i USA utført forsøk med mennesker med vaksine bestående av rensede kapsel polysakkarid av typene Ia, Ib, II og III. Vaksinasjonen forløp ukomplisert men de rensede polysakkaridene var altfor svake immunogener.

Deretter ble det utviklet metoder for å lage konjugat vaksine, kapsel polysakkarid konjugert til tetanus toksoid (TT). Denne tilnærmingen resulterte i sterk økning av polysakkaridenes immunogenisitet og antistoffene var beskyttende. Det har vært utført eller pågår for tiden utprøving av polysakkarid-TT konjugat som vaksine for typene Ia, Ib, II, III og V. Det er ikke kjent om noen av vaksinene foreløpig er satt i kommersiell produksjon og om generelle retningslinjer for vaksinasjon er utarbeidet.

Som omtalt er GBS overflateproteiner immunogene og er selv mål for beskyttende antistoffer, basert på dyremodeller. Hele proteiner eller fragmenter av disse proteinene har

derfor vært vurdert som mulige vaksinekomponenter, alene eller konjugert til kapsel polysakkarid, noe som er vist å være mulig. Visse kombinasjoner av proteiner vil dekke majoriteten av GBS stammer, for eksempel vil C^α og R4 i kombinasjon dekke ca. 75 % av norske GBS stammer. I dyre-modeller fungerer både proteiner alene og som konjugatkomponenter etter formålet med en vaksine men det gjenstår å prøve dette på mennesker. Det er en kjent sak at GBS fra ulike regioner varierer med hensyn til overflatemarkører. For eksempel dominerer kapseltypene VI og VIII i Japan mot type III hos oss. R1 proteinet finnes knapt hos GBS fra Afrika men finnes hos ca. 10 % av GBS hos oss. Det er således viktig at ulike nasjoner og regioner følger opp med serotyping slik at innholdet i vaksinen når/hvis den kommer kan optimaliseres for hver geografisk region.

Oppdaterte ytterligere detaljer om temaet og fullstendige litteraturlister finnes i

Fischetti V.A., Novick R.P., Feretti, J.J., Portnoy, D.A. & Rood, J.Is. (Editors), Gram-Positive Pathogenes, pp. 125 – 176, ASM Press, Washington, D.C. 2000

SYSTEMISK SYKDOM FORÅRSAKET AV STREPTOKOKKER GRUPPE B (GBS)-SYKDOM

Viggo Hasseltvedt, Avdeling for bakteriologi, Statens institutt for folkehelse

MSIS og melding av systemisk GBS-sykdom

Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) har overvåket sykdommen siden 1986. Det som meldes til MSIS er tilstander med positiv blodkultur og /eller spinalvæske, samt prøver fra kroppsåpninger fra barn som er alvorlig syke eller dør av sykdommen under eller like etter fødsel.

Reservoar hos mennesker

Kvinner har på 10-30 %-nivå streptokokker gruppe B i fødselsveiene, men måten smitteoverføringen skjer er til dels dårlig kartlagt.

Kort om sykdomsbilder og forløp

I nyfødtp perioden er det to hovedforløp: En variant med tidlig ("early onset") sykdomsdebut (én til syv dager etter fødselen) og en annen som oppstår fra syv dager til flere måneder etter barnet er født.

Den første formen har septikemi, respirasjonssvikt, meningitt, sjokk og pneumoni. Her skjer smitte under svangerskapet eller under fødsel. Dødeligheten er høy – opptil 50 %. Lav fødselsvekt gir økt risiko for utvikling av sykdommen.

Den andre varianten (med senere debut) omfatter også septikemi og meningitt. Den rammer som regel barn hvor moren har hatt et svangerskap med normal lengde. Smitten skjer ved kontakt fra person til person. Dødeligheten kan være omlag 25%. Figur 1 demonstrerer tall fra MSIS-databasen i 1999. Her ser man fordelingen fra fødsel og utover tidsaksen.

Figur 2 viser to ulike tidsperioder (1993-95 og 1996-1999) sammenlignet.

De som overlever, får ofte neurologiske lidelser og hørsels-, tale- og synstap med dårlig psykomotorisk utvikling som resultat av sykdommen.

Norske forhold 1986 – 2000 – generelle data

Lenge var det meldt relativt få tilfeller til MSIS av denne tilstanden, men utover slutten av 1990-tallet og i år 2000 ble det registrert en betydelig økning, se figur 3.

I år 2000 ble det til MSIS meldt 145 tilfeller – 43% menn, 56% kvinner, samt en person der opplysning om kjønn var ukjent. Gjennomsnittsalderen var 35 år med ytterpunkter 0 – 93 år. Hele 39 pasienter (27%) hadde sykdomsdebut i første levedøgn. I alt 59 (41%) var under 80 dager av alder. Gruppen 0-9 år dominerte med 59 tilfeller (41%). Mens personer på 80 år og oppover kom dernest med 20 tilfeller (14%). I aldersgruppen 10-19 år var det kun ett enkelt tilfelle (1%), slik at denne alderskategorien nesten ikke er rammet, se figur 4.

Det har ikke vært utpreget sesongmessig variasjon så lenge tilstanden er blitt meldt til MSIS., se figur 5.

I 2000 hadde i alt 118 pasienter (81%) positiv blodkultur, mens 7 (5%) hadde oppvekst av bakterier i spinalvæske. Det var 142 (98%) som var innlagt i sykehus. De fylkene som hadde flest tilfeller i år 2000 var: Akershus 23 (16%), Oslo 19 (13%), Hordaland 17 (12%), Rogaland 17 (12%) og Vestfold 10 (7%). De andre fylkene hadde meldt færre enn 10 tilfeller hver. De var innrapportert 9 dødsfall (8%). 5 av de 9 døde under eller i forbindelse med fødsel. De resterende hadde en alder varierende fra 70 til 93 år. Blant de eldre som utviklet sykdom, var det endel som hadde kreft eller andre disponerende grunnlidelser.

Forebygging

I utlandet brukes mye systemisk behandling med medikamenter som ampicillin og lignende. Norge har en tradisjon for lokal applikasjon med midler som klorheksidin. Her gjennomføres dette i stor utstrekning. Det finnes ingen vaksine kommersielt tilgjengelig.

Det norske miljøet har ingen generell konsensus m.h.t. forebygging av tilstanden. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC) har utgitt retningslinjer for forebygging i Morbidity and Mortality Weekly Report. Andre amerikanske miljøer har også lignende retningslinjer.

Oppsummering

Norge har et økende helseproblem med sykdom forårsaket av streptokokker gruppe B. Dette har skjedd helt parallelt med situasjonen for alvorlig sykdom forårsaket av streptokokker gruppe A og pneumokokker. Hvorfor vi ser denne kraftige økningen i alvorlige sykdomstilfeller forårsaket av bakterier som har et relativt nært slektskap, er uklart og krever en større satsning dersom ny erkjennelse skal kunne innhentes. En effektiv vaksine vil være det tiltaket som over et noe lenger tidsperspektiv skal til for å kontrollere denne meget alvorlige tilstanden.

STRATEGIER FOR FOREBYGGING AV NEONATAL SYKDOM

Fetal og neonatal GBS-sykdom. Kan vår profylakse forbedres?

Jan Martin Maltau, Kvinneklinikken, Regionsykehuset i Tromsø

Til tross for at GBS er viktigste infeksjonbetingede årsak til neonatal mortalitet og morbiditet, finnes ingen nasjonale retningslinjer for målrettet profylakse (1). I retningslinjer fra 1996 basert på konsensus og med deltagelse av American Academy of Pediatrics, American Collage of Obstetrician and Gynecologists, Centers for Disease control and prevention og en nasjonal foreldregruppe til barn med GBS-sykdom, ble det lansert to strategier: behandling ved fødsel basert på screening i uke 35-37 eller risikofaktorer ved fødsel.

Disse strategier er i flere undersøkelser vist å minske forekomsten av alvorlige GBS-komplikasjoner i betydelig grad, men hovedsakelig i populasjoner med høyere forekomst av GBS-sepsis enn hos oss (2-5). Locksmith og medarbeidere fant imidlertid ingen forskjell m.h.t. neonatal GBS-infeksjon, men derimot signifikant redusert forekomst av chorio-ammionitt og endometritt (6). Ved en helt optimal innsats og nesten 100 % compliance har Brozanski og medarbeider lyktes med å redusere insidensen fra 1.6 til 0.14 per 1000 fødte (7). Ingen strategi kan forhindre alle tilfelle av *early onset* GBS-sepsis

En klar ulempe er at begge alternativ fører til at en stor andel (13 - 25 %) kvinner behandles med antibiotika ved fødsel. Ut fra en "cost/benefit" analyse er det hevdet at det ikke er grunnlag for utvidet profylakse dersom insidensen av *early onset* sykdom er under 0.6 per 1000 fødsler (8).

2.2.1.1.14 Egne erfaringer

Ved Regionsykehuset i Tromsø har vi vært opptatt av problemstillingen siden 1985 da vi ved Kvinneklinikken registrerte vårt første tilfelle *early onset* GBS-sepsis med letal utgang. I en artikkel i Tidsskriftet i 1992 (9) tok vi til orde for systematisk GBS undersøkelse av alle gravide i tredje trimester, men våre holdninger og rutiner er senere endret. I påvente av alternative løsninger (pålitelige hurtigtester, vaksine) følges nå en pragmatisk rutine basert på risikofaktorer og liberal holdning til GBS-diagnostikk av gravide, særlig ved tidligere fødsels- eller neonatalkomplikasjoner. Aktuell informasjon om dette er sendt legene i primærhelse-tjenesten i fylket.

Ved innleggelse p.g.a. truende eller pågående for tidlig fødsel tas prøve fra vagina og rectum til GBS-dyrkning. Feber under fødsel (> 38°C) behandles alltid og uansett prøvesvar.

Våre indikasjoner for GBS-antibiotikaprofylakse:

1. Fødsel av tidligere GBS-sykt barn
2. UVI forårsaket av GBS under svangerskapet
3. GBS-kolonisering og:
 - flerlingfødsel
 - fødsel og/eller vannavgang under 37 uker
 - vannavgang over 18 timer

Per 1/10 i år (1077 fødsler) er det registrert tre tilfeller av *early onset* infeksjon, ett med letalt forløp og fire tilfeller med *late onset* sepsis. Det var ikke indikasjon for behandling hos noen av disse.

I det tilfelle der barnet døde skjedde fødselen i uke 35 etter langvarig vannavgang. Ved de andre skjedde fødselen til termin. I det ene tilfelle forelå to døgns vannavgang. I det andre ble det gitt ampicillin i.v. fra ca tre timer før forløsning på grunn av feber hos mor.

Det vil også bli redegjort for to tilfeller av uventet intrapartum fosterdød der fornyet granskning i ettertid tyder på massiv intrauterin infeksjon (henholdsvis GBS og E. Coli). Sannsynligvis finnes "mørketall" der intrauterin sepsis som årsak til fosterdød ikke erkjennes.

2.2.1.1.15 Konsekvenser, omkostninger og strategier

Våre rutiner gir sjelden indikasjon for profylaktisk antibiotikabehandling ved fødselen.

Dersom kravet til påvist GBS ikke tas med, øker andelen som får behandling med ca 15 %.

På landsbasis vil dette trolig utgjøre rundt 10 %.

Stan og medarbeidere (10) ved universitetshospitalet i Geneve (sepsisinsidens 0.4 per 1000 fødte) har beregnet at profylakse basert på screening eller risiko øker behandlingsandelen fra nåværende 6 % til henholdsvis 13.6 og 16.5 %. Antall kvinner som må behandles for å unngå ett tilfelle av sepsis er beregnet til henholdsvis 1087 og 1029. Omkostningene per unngått tilfelle av sepsis er kalkulert til henholdsvis 60 og 470 tusen engelske pund.

Fødeenheter ved de 11 sykehusene i Helseregion nord har et vel etablert faglig samarbeide. Regionen kan kanskje være egnet for utprøving av eventuelle nye strategier (vel 6000 fødsler per år).

2.2.1.1.16 Litteratur

1. Høiby EA, Hasseltvedt V, Bevanger L. Systemic Group B Streptococcal (GBS) Infections. Population based surveillance in Norway. Abstract. 40 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Ontario 2000.
2. Isacs D, Royle JA. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B Streptococcus and by other organisms in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 524-8.
3. Platt R, Adelson-Mitty J, Weissman L, Zalennik et al. Resource utilization associated with initial hospital stays complicated by early onset group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18: 529-33.
4. Wendel GD, McIntire DD, Sanchez P, Jackson GL, Leveno KJ. Impact of a combined intrapartum and neonatal group B streptococcus prevention program. An eleven-year experience in 157120 live births. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182, part 2: abstract 290.
5. Chen K, Toumala R, Cohen A, Lieberman E. Significant decrease in early-onset neonatal sepsis caused by group B streptococci and other penicillin-susceptible organisms in an era of group B streptococcus intrapartum prophylaxis. Abstract. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: S84.

6. Locksmith GJ, Clartk P, Duff P. Maternal and fetal infection rate with three different protocols for prevention of group B streptococcal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 416-22.
7. Brozanski BS, Jones JG, Krohn MA, Sweet RE. Effect of a screening-based prevention policy on prevalence of early-onset group B streptococcal sepsis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:496-501.
8. Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Smith JD, Broome CV. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection. A population based economy analysis. *JAMA* 1993; 270: 1442-8.
9. Andersen BM, Dahl LB, Maltau JM. Gruppe B streptokokker og graviditet. Behov for rutinemessig kontroll? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112:2866-8.
10. Stan CM, Boulvain M, Bouvier PA, Auckenthaler R et al. Choosing a strategy to prevent neonatal early-onset group B streptococcal sepsis: economic evaluation. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108: 840-7.

Gruppe B Streptokokk Infeksjoner. Pediatriske Aspekter.

Rolf Lindemann, Intensivavdelingen for Nyfødte, Barnesenteret, Ullevål Universitetssykehus

Gruppe B streptokokk (GBS) infeksjoner er en alvorlig trussel mot den perinatale dødelighet. Vaginal GBS forekommer hos 15- 25 % av gravide. Sjansen for en GBS-infeksjon hos et nyfødt barn er betydelig lavere og anslått til:

- 1,80 : 1000 fødsler i USA
- 1,75 : 1000 fødsler i Canada
- 1,30 : 1000 fødsler i Australia
- 1,20 : 1000 fødsler i Spania
- <1,0 : 1000 fødsler i England

Det reelle tallet av infeksjoner kan imidlertid kanskje være så høyt som 14 per 1000 fødsler.

Iht. kapsel polysaccharid antigen er GBS inndelt i flere serotyper: Ia, Ib, Ic, II, III, IV, V, VI. Av klinisk betydning er det imidlertid gruppene Ia, Ib, Ic, II, III som er viktigst, og i nyere undersøkelser også gruppe V.

Hos nyfødte barn skiller vi mellom en tidlig ("early onset") og sen ("late onset") forekomst av GBS infeksjon. Ved en tidlig neonatal GBS infeksjon, kommer de kliniske symptomene hos over 90% i løpet av første levedøgn, med en median start av symptomer allerede i løpet av den første timen etter fødselen.

(Rrespiratorisk distress" hos et fullbåret barn, etter en ukomplisert fødsel, er å oppfatte som en infeksjon (GBS) inntil det motsatte er bevist).

Sen forekomst opptrer gjerne etter 1-2 uker og her er meningitt det dominerende sykdomsbildet. Det er uklart om barnet er smittet perinatalt med en latenstid, eller om barnet er smittet på et tidspunkt etter fødselen.

Av betydning for at et nyfødt barn skal få en alvorlig GBS infeksjon er det holdepunkt for at moren ikke er i stand til å danne spesifikt GBS-IgG. Dette er hevdet i flere publikasjoner, og selv har vi erfaring der barn har gjennomgått alvorlig GBS at mødrene ikke har et spesifikt GBS-IgG, men beskytter seg selv ved dannelsen av IgM som ikke passerer placenta og passivt beskytter barnet. I så fall kan det være en "hereditær årsak til akutt neonatal GBS infeksjon".

Selv om mortaliteten er redusert i dag er den fortsatt høy i enkelte grupper. På 1970-tallet var mortaliteten 50%, og opp mot 100% ved prematuritet og/eller fødselsvekt < 1500 g. På 1990-tallet er mortaliteten sunket til < 15% ved tidlig sepsis og < 10% ved sen sepsis, mens den fortsatt er en betydelig risikofaktor av ekstrem prematuritet.

Payne et al. publiserte i 1988 et scoringssystem for å predikere utfall og mortalitet ved en tidlig GBS infeksjon. Av faktorer som de tok med var: 1) fødselsvekt < 2500 gram, 2) pleura væske ved rtg. thorax, 3) neutrofile < 1.500/mm³, 4) apné/respirasjonsbesvær, 5)hypotensjon og 6) pH < 7,25. Scoringen predikerte korrekt resultat hos 93% (87% sensitivitet og 95% spesifisitet).

The American Academy of Pediatrics har kommet med 2 strategier for å kunne forebygge en tidlig GBS infeksjon hos nyfødte.

1). Screening av alle gravide ved 35-37 uker og behandle alle som var bærere av GBS intrapartum med penicillin.

2). Intrapartum penicillin til alle gravide med risikofaktorer:

- Tidligere barn med alvorlig GBS infeksjon
- GBS bakteriuri i svangerskapet
- Prematur fødsel
- Vannavgang > 18 timer før fødsel
- Maternell intrapartum feber

Begge disse regimene vil føre til et alt for høyt forbruk av antibiotika med de risika dette innebærer.

I Norge har vi hatt noen retningslinjer, men ikke alle er slavisk fulgt av alle:

- Ikke generell screening av gravide
- Intrapartum penicillin der det har vært tidligere barn med alvorlig GBS infeksjon
- Antibiotika profylakse ved prematur vannavgang, < 23-24 svangerskapsuke (?).
- Avvente dyrkning(er) ved prematur vannavgang/premature rier (?)
- Tidlig antibiotika til barn med symptomer som *kan være* GBS infeksjon
- ”Profylaktisk” antibiotika til premature < 30-32 uker inntil CRP/dyrkningsvar (?)
- Positiv GBS kapsel antigen i urin

Hvilke aspekter har vi om å kunne forebygge alvorlig GBS infeksjon hos nyfødte i fremtiden?

- Utvikling og vaksinere kvinner/gravide mot GBS?
- Hva med de kvinnene som ikke kan produsere spesifikt GBS-IgG?
- Vaginal klorhexidinskylling

Retningslinjer og fremtidsaspekter vil ut fra erfaring og litteratur bli tatt opp og diskutert.

Survival score etter Payne et al.

Fødselsvekt < 2500 g

Plural effusion

Neutrofile < 1.500/mm³

Apné

Hypotensjon 3

pH < 7,25 1

En score < 10 – 93% overlevde vs. score > 10 – 93% døde

Forebygging:

American Academy of Pediatrics:

1. Screene alle gravide ved 35-37 uker med intrapartum penicillin til alle GBS+

2. Intrapartum penicillin til alle med risikofaktorer:

Tidligere barn med alvorlig GBS infeksjon

GBS bakteriuri i svangerskapet

Prematur fødsel

Vannavgang > 18 timer

Intrapartum feber

Fremtiden:

1. Vaksinasjon for å stimulere anti-GBS IgG
 - a. Hva med de som ikke danner IgG?
2. Vaginal klorhexidinskylling?
 - a. Eksplosjonskrem?

Forslag til intervensjon i Norge:

1. Ikke generell screening
2. Intrapartum penicillin til alle med tidligere barn med alvorlig GBS infeksjon
3. Antibiotikabeh. ved prematur vannavgang (?)
 - a. Avvente dyrkning,
 - b. Gjentatte dyrkninger
4. Tidlig antibiotika ved symptomer hos barnet som kan være infeksjon
 - a. Ampicillin & Gentamycin
5. Profylaktisk antibiotika til alle premature < 32 uker? inntil svar på CRP og/eller dyrkning foreligger?

Strategier for forebygging av neonatal GBS sykdom. Mikrobiologiske synspunkter

Lars Bevanger, Avdeling for mikrobiologi, Regionsykehuset i Trondheim

I 1996 ga Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA ut retningslinjer for forebygging av tidlig GBS sykdom ("early onset", dvs <7d) hos nyfødte. Det var retningslinjer som også var anbefalt av American College of Obstetricians and Gynecologists og American Academy of Pediatrics (1, 2). Anbefalingene er å enten gjennomføre prenatal GBS screening av den gravide eller bruke risikofaktorer i graviditeten som ledesnor for å finne de som skal få antibiotikaprofylakse under fødsel.

Strategi basert på prenatal GBS screening:

Utføres i uke 35-37

- Hvis positiv- tilbud om penicillin under fødsel
- Hvis negativ- profylakse unødvendig

Risikobasert strategi:

Gi penicillin under fødsel dersom noen av de følgende risikofaktorer er tilstede:

- 1) Tidligere født barn med invasiv GBS sykdom
- 2) GBS bakteriuri under denne graviditeten
- 3) Fødsel før uke 37
- 4) Vannavgang mer enn 18 timer før fødsel
- 5) Feber under fødsel (≥ 38.0 C)

Risikofaktorer benyttes som beslutningsgrunnlag når resultatet av screening ikke er kjent.

Kvinner med GBS bakteriuri i graviditeten er vanligvis høygradig kolonisert og skal i tillegg til å behandles for denne gis intrapartum profylakse. Kvinner som tidligere har født barn med invasiv GBS sykdom skal også gis intrapartum profylakse. Med hensyn til prematur fødsel (< 37 uker), tolkes/praktiseres retningslinjene ulikt. Noen mener at profylakse skal gis uansett screeningresultat, andre at hvis GBS screening er gjort skal resultatet legges til grunn for videre behandling. I praksis vil resultat av screening kun foreligge for svært få som føder prematurt.

Forskjellene på de to strategiene blir derfor hvordan de som nedkommer ved termin (dvs > 37 uker) behandles:

Profylakse gis enten på grunnlag av kjent positiv GBS bærerstatus eller på grunnlag av risikofaktorene vannavgang mer enn 18 timer før fødsel og/eller feber ≥ 38.0 C.

Anbefalte antibiotikaregimer (primærmidler):

Penicillin 5 mill U IV, deretter 2,5 mill U IV hver 4. time til fødsel.

Ved penicillinallergi: Clindamycin 900 mg IV hver 8. time til fødsel

Alternativer:

Ampicillin 2g IV, deretter 1 g IV hver 4. time til fødsel.

Ved penicillinallergi: Erythromycin 500 mg IV hver 6. time til fødsel.

Diskusjon

Antibiotikaprofylakse gitt under fødsel der mor var kolonisert med GBS viste i undersøkelser på midten av 1980 tallet å redusere forekomst av tidlig GBS sykdom (3). Data fra et aktivt overvåkingsprogram i USA har vist en signifikant reduksjon i incidens av tidlig GBS sykdom i tiden 1993 –1998; fra 1,7/1000- til 0,6/1000 levedefødte. Denne reduksjonen har skjedd samtidig med økt kunnskap om- og bruk av intrapartum kjemoprofylakse (7). Da anbefalingene fra CDC ble publisert i 1996 ble screeningbasert- og risikobasert strategi likestilt, det forelå ikke undersøkelser som kunne berettige en rangering av de to. I anbefalingene fra CDC ble det beregnet at en screeningbasert strategi kunne forebygge ca 85% av tidlig GBS sykdom, og der ca 30% av de fødende fikk antibiotika under fødselen. Tilsvarende tall for risikobasert strategi var ca 70% og ca 20%. Flere nyere undersøkelser har i imidlertid påpekt av risikobasert strategi vil forhindre færre enn 50% av tidlig GBS sykdom (4, 5, 8).

Halliday et al.(4) analyserte data fra 63585 fødsler i UK der det var positive laboratoriemeldinger fra blodkultur- eller spinalvæske undersøkelser. Totalt 64 tilfelle av neonatal GBS infeksjon ble registrert, en incidens på 1/1000, som er høyere enn tidligere publiserte data fra UK. Data fra 53 av disse kunne analyseres, hos 25 (47%) forelå en eller flere risikofaktorer.

Towers et al (8) analyserte et materiale basert på 47000 fødsler med 49 tilfeller av tidlig GBS sykdom. Av de 49 nyfødte ble 9 (18%) født før uke 37 og maternell antibiotika-profylakse indisert av den grunn. De resterende 40 ble født til termin, hos kun 12 (30%) av mødrene forelå de definerte risikofaktorene vannavgang \geq 18 timer og/eller feber \geq 38 C. Ved å senke krav til feber til 37,5 C ville 48% ha minst en risikofaktor.

Main et al (5) sammenlignet risikobasert strategi med screeningbasert ved å anvende ulike strategier i to tidsperioder. I en 2 års-periode før studien lå incidensen av tidlig GBS sykdom på 1,1/1000 levendefødte (8 tilfelle av 6829 fødsler). I tidsperioden (3 år) med risikobasert strategi var incidensen fortsatt 1,1/100 (15 tilfelle/13270 fødsler). Den siste perioden (2 år) med screeningbasert strategi var det ingen tilfelle av tidlig GBS sykdom blant 9304 barn. Her var protokollen noe modifisert i forhold til ”ren screeningstrategi”; fødende med temperatur $>$ 38 C fikk profylakse uansett screeningresultat. Analyse av materialet i perioden med risikobasert strategi viste at av de 15 av barna som ble syke, ble 13 født (87%) til termin ($>$ 37 uker) og 6 av de 13 fødende, (46%), hadde ingen risikofaktor.

Et annet problem med en risikobasert strategi er at vil det oppstå situasjoner der tiden mellom oppstått risikofaktor og fødsel blir så kort ($<$ 4 timer) at antibiotika-profylaksen ikke blir adekvat, mange nedkommer før det er gitt to doser (”adekvat profylakse?”).

Flere undersøkelser antyder nå at antibiotikaprofylakse basert på GBS screening i uke 35-37 er den strategien som er i stand til å redusere tidlig GBS sykdom i størst grad. Tilbud om profylakse bør gis til alle som er kolonisert med GBS. Dette medfører behandling av 25-30 % av alle som føder til termin. I tillegg vi de som har hatt GBS bakteriuri i graviditeten, tidligere født barn med GBS sykdom, har feber $>$ 38 C og de som føder før uke 37 få profylakse.

Motforestillinger mot at 30% av de fødende får antibiotika er flere: Anafylaksi, allergi, resistensutvikling på lengre sikt samt risiko for neonatal sepsis med resistente bakterier. Ampicillinresistens ble observert signifikant hyppigere hos bakterier som var årsak til neonatal sepsis der mor hadde fått antibiotika under svangerskapet eller i forbindelse med fødsel (6). I undersøkelsen til Main et al (5) var det ingen økning av neonatal sepsis eller pneumoni med andre bakterier enn GBS under noen av studieperiodene. Tvert imot ble det observert en nedadgående trend i infeksjoner forårsaket av non-GBS.

Behandling av den nyfødte der mor har fått antibiotika-profylakse avhenger av flere forhold. Mistanke om sepsis krever full diagnostisk utredning inkludert blodkultur/spinalvæskeundersøkelse samt anus/halsprøve og empirisk terapi. Asymptomatiske barn observeres i 48 timer, men nærmere utredning anses ikke indisert dersom minst to doser antibiotika ble gitt før nedkomst (> 4 timer). Ved kortere virketid for antibiotikaprofylakse kan nærmere utredning være aktuelt (1, 2).

Referanser

1. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997; **99**: 489-96.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; **45(RR-7)**: 1-24.
3. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 1665-9.
4. Halliday E, Foote K, Dryden M, Heard M, Down R, Ward J. Universal maternal screening for neonatal group B streptococcal disease. *Lancet* 2000; **356**: 1407.
5. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1344-54.
6. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 816-21.
7. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; **342**: 15-20.
8. Towers CV, Suriano K, Asarat T. The capture rate of at-risk term newborns for early-onset group B streptococcal sepsis determined by risk factor approach. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 1243-9.

PÅVISNING AV GRUPPE B STREPTOKOKKER I LABORATORIET

Lars Bevanger, St. Olavs Hospital HF, Universitetssykehuset i Trondheim

2.2.1.1.17 Prøvetakning/transport/dyrkning

Påvisning av koloniserte gravide

CDC publiserte i 1996 anbefalinger for påvisning av GBS bærerskap hos gravide (5). For optimal deteksjon av bærere ble anbefalt to separate pensler tatt fra introitus vaginae og anorektum eventuelt en singel vaginorektal pensel og dyrkning i selektiv buljong med subkultur til blodagar etter 18-24 timer. Inntil en tredel får påvist GBS kun i rektumprøven (7). Undersøkelser har vist at gravide kan ta prøve selv etter nøye instruksjon og at flere bærere kan finnes på denne måten (12).

Sammenligning mellom bruk av selektiv buljong og Granada agar har i to undersøkelser vist at selektiv buljong ikke øker antall GBS isolater ved bærerundersøkelser (7, 11). Granada-mediet er et selektivt medium der GBS danner rødorange kolonier (93-98,5% av humane isolater) under mikroaerofile/anaerobe forhold (7). Vi har ikke erfaring med dette mediet.

Påvisning av koloniserte nyfødte

Nyfødte koloniseres med mors GBS under fødselen i ulik grad. Vertikal overføring av GBS skjer i 30-70% av tilfellene, mengden GBS i fødselsveiene har størst betydning for graden av overføring (1). Ulike prøvematerialer for kartlegging av kolonisering har vært undersøkt. Prøver fra hals, navle og anus tatt 24-48 t etter fødsel, viste at anusprøve sammen med halsprøven detekterte nærmere 100% av de koloniserte. Vertikal overføring ble signifikant redusert ved vannavgang < 12 timer før fødsel (38% vs 73%), ved keisersnitt (26% vs 45%) og spesielt når antibiotika ble gitt intrapartum (0% vs 52%) (8). Rutinemessig undersøkelse med hensyn til GBS-kolonisering av nyfødte anses ikke indisert. Ved utredning av nyfødte med mistenkt infeksjon eller der det har vært gitt intrapartum kjemoproylaks på grunn av fødsel før 35 uke (5), kan hals- og anusprøver være naturlig å undersøke sammen med blodkultur og spinalvæske når disse undersøkelsene er indiserte.

Anbefaling: Prøvetakning/transport/dyrkning

1. Bruk én eventuelt to prøvepensler til å ta materiale fra introitus vaginae samt fra anorectum (penselen skal gjennom analsfinkteren). Prøver fra cervix er ikke akseptable, bruk ikke spekulum.
Fra nyfødte tas halsprøve og anusprøve for påvisning av kolonisering i de tilfellene det er indikasjon for samtidig blodkultur/spinalvæske-undersøkelse.
2. Prøvepenslene settes i transportmedium (Stuarts, Amies e.l.) og sendes laboratoriet. GBS skal kunne overleve 4 døgn i romtemperatur (5).
3. Så ut prøvene på selektiv Columbia blodagar (tilsvarende Columbia CNA agar) samt selektiv Todd-Hewitt buljong.
4. Inkubér blodagar og selektiv buljong i CO₂ atm i 18-24 timer. Subkultur til blodagar.
5. Agarskåler inkuberes i 48 timer ved negativt resultat etter 24 timer.

2.2.1.1.18 Aktuelle dyrkningsmedier

1. Blodagar
2. Columbia blodagar med colistin 10 µg/mL og nalidixinsyre 15µg/mL. (CNA agar)
3. Granada medium
4. Todd-Hewitt buljong med colistin 10 µg/mL (eventuelt gentamicin 8 µg/mL) og nalidixinsyre 15 µg/mL .

2.2.1.1.19 Identifikasjon av GBS

Skåler inspiseres for typiske utsende hemolytiske kolonier eller non-hemolytiske kolonier (opptil 5% av GBS isolater har i enkelte undersøkelser vært non-hemolytiske).

CAMP test: Beta-hemolytiske eller non-hemolytiske, PYR-negative streptokokker som er CAMP-positive kan rapporteres som presumptivt GBS.

Serologisk identifikasjon: Alle GBS har Lancefield gruppe B antigen. Ulike latex-agglutinasjons tester og ko-agglutinasjones tester til bruk direkte på kolonier.

Anbefaling Identifikasjon: Slide agglutinasjonstest for gruppe-antigen.

2.2.1.1.20 Hurtigmetoder for påvisning av GBS

Immunoassays

Hurtigtester for påvisning av bærertilstand av GBS som er evaluert nylig er EIA testene ICON Strep B og Quindel Group B Strep Test samt den nyeste Strep B OIA som er en såkalt optisk immunoassay. Testene påviser tilstedeværelse av gruppe-spesifikt karbohydratantigen. Testene har vist høy spesifisitet i flere undersøkelser (> 95%), men sensitiviteten er dårlig sammenlignet med selektiv buljongkultur. I en undersøkelse var sensitiviteten henholdsvis 15, 12 og 37% for ICON, Quindel og Sterep B OIA. For gruppen med rikelig oppvekst (> 10⁶ cfu/mL) var sensitiviteten henholdsvis 46, 36 og 100% for de samme testene (2).

Hybridiseringsbaserte metoder

Merkete DNA prober til bruk på oppvekstkulturer på agar eller i buljong (f.eks. Accuprobe, Gen-Probe). For å oppnå tilstrekkelig sensitivitet med henblikk på identifikasjon av GBS bærere må prøvematerialet først dyrkes i selektiv buljong 18-24 timer (4). Lite å oppnå sammenlignet med konvensjonelle metoder.

PCR

Det foreligger svært få undersøkelser der PCR har vært brukt for påvisning av GBS bærere. Ke og medarbeidere (10) har utviklet en GBS spesifikk PCR med primere for *cfb* genen som koder for CAMP faktoren. Den er utprøvd som konvensjonell- og som real-time PCR på GBS bæresskap hos 112 gravide kvinner hvorav 33 (29,5%) var bærere bedømt ved dyrkning (3). I alt 32 (97%) var positive i PCR. Tidsaspekt: Dyrkning 24-48 timer, konvensjonell PCR 1,5 timer-, realtime PCR 30-45 minutter. Tid medgått til ekstraksjon kommer i tillegg (30-60 min).

Anbefaling.

Immunoassays for påvisning av GBS er ikke tilstrekkelig sensitive til bruk for påvisning av bærerilstand hos gravide kvinner.

Hybridiseringsbaserte metoder.

Lite å oppnå tidsmessig sammenlignet med konvensjonelle metoder

PCR. Inntil flere undersøkelser bekrefter sensitiviteten av PCR, og spesielt real-time PCR utført ved innleggelse i fødeavdeling som ledesnor for intrapartum profylakse for GBS sykdom, er konvensjonell dyrkning det laboratoriene har å tilby.

2.2.1.1.21 Resistenstesting

GBS er følsom for penicillin og foretrekkes som førstehåndsmiddel i behandling og profylakse. GBS er regelmessig resistent for gentamicin, men kun én høygradig resistent stamme er beskrevet (9) De fleste isolatene er resistente for tetracykliner, og en varierende andel er resistente for enten erytromycin og/eller klindamycin. I USA var andelen erytromycinresistente isolater 7% i én nylig publisert undersøkelse (6). I Korea var 40% av isolatene i 1998 erytromycinresistente, sammenlignet med 26% i 1996 (13). I én nylig gjennomført undersøkelse var 3 av 80 (4%) av systemiske norske isolat resistente for erytromycin og klindamycin (upubliserede data).

Anbefaling

Resistenstesting: Systemiske isolater resistentestet alltid.

AFA anbefaler: Penicillin, ampicillin, cefuroxim, doxycyklin, erytromycin, klindamycin, vancomycin, gentamicin.

Bærerisolater resistentestet for erytromycin og klindamycin fordi dette er alternative midler ved intrapartumprofylakse.

Litteratur

1. Baker CJ. Group B streptococcal infections. I: Stevens DL, Kaplan EL. red. Streptococcal infections. Clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis. Oxford university press. New York, Oxford 2000: 222-237.
2. Baker CJ. Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of group B streptococcal carriers. Obstet Gynecol 1996; 88: 51-55.
3. Bergeron MG, Ke D, Ménard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, Ouellette M, Roy PH, Marcoux S, Fraser WD. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. N Eng J Med 2000; 343: 175-179.
4. Bourbeau PP, Heiter BJ, Figdore M. Use of Gen-Probe AccuProbe group B streptococcus test to detect group B streptococci in broth cultures of vaginal-anorectal specimens from pregnant women: Comparison with traditional culture method. J Clin Microbiol 1997; 35: 144-147

5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45 (RR-7): 1-24.
6. Fernandez M, Hickman ME, Baker CJ. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteriemia or meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42:1517-19.
7. Gil EG, Rodríguez MC, Bartolomé R, Berjano B, Cabero L, Andreu A. Evaluation of Granada agar plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2648-51.
8. Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P, Baker CJ. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999; 104: 203-209.
9. Horaud T, de Céspedes G, Trieu-Cuot P. Chromosomal gentamicin resistance transposon Tn3706 in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1085-90.
10. Ke D, Ménard C, Picard FJ, Boissinot M, Ouellette M, Roy PH, Bergeron MG. Development of conventional and real-time PCR assays for the rapid detection of group B streptococci. *Clin Chemistry* 2000; 46: 324-331.
11. Rosa-Fraile M, Rodriguez-Granger J, Cueto-Lopez M, Sampedro A, Gaye EB, Haro JM, Andreu A. Use of Granada medium to detect group B streptococcal colonization in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2674-77.
12. Salvesen KÅ, Dahlø R, Sommer T, Bevanger L. Gravide kan selv ta prøver for påvisning av bærertilstand for gruppe B streptokokker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2990-92.
13. Uh Y, Jang IH, Hwang GY, Yoon KJ, Song W. Emerging erythromycin resistance among group B streptococci in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 52-54.

Tidligere rapporter:

- Strategimøte nr 1 (1987): *Fæcesdiagnostikk*
- Strategimøte nr 2 (1988): *Næringsmiddelinfeksjoner/intoksikasjoner og Parasittologi*
- Strategimøte nr 3 (1989): *Anaerob diagnostikk*
- Strategimøte nr 4 (1990): *Mykologi*
- Strategimøte nr 5 (1991): *Bakteriologiske og mykologiske undersøkelser i forbindelse med underlivsprøver*
- Strategimøte nr 6 (1992): *Resistensbestemmelse*
- Strategimøte nr 7 (1993): *Bakteriologisk diagnostikk ved urinveisinfeksjon*
- Strategimøte nr 8 (1994): *Mykobakterier*
- Strategimøte nr 9 (1995): *Bakteriologisk diagnostikk ved luftveisinfeksjoner*
- Strategimøte nr 10 (1996): *Bakteriologiske faecesundersøkelser*
- Strategimøte nr 11 (1997): *Bakterielle infeksjoner i hud og bløtdeler*
- Strategimøte nr 12 (1998): *Kravfulle/uvanlige bakterier*
- Strategimøte nr 13 (1999): *Sikkerhetsregler og smitteforebygging i medisinsk mikrobiologiske laboratorier*
- Strategimøte nr 14 (2000): *Stafylokokker*

Ringtester:

Styremøtet for medisinsk-mikrobiologiske laboratorier i Norge etablerte i 1982 et program for eksterne kvalitetsvurderinger i bakteriologi, mykologi og parasittologi ("ringtester") i Norge.

Ansvar for programmet ble lagt til en referansegruppe som idag består av 5 representanter for de deltagende laboratorier. Disse velges for 4 år om gangen.

Organiseringen og den praktiske gjennomføringen av programmet er lagt til en arbeidsgruppe med permanent sete ved Divisjon for smittevern, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Programmet består av 4 utsendelser pr år som hver vanligvis består av 4 simulerte kliniske materialer med tilhørende kliniske opplysninger. Prøvene sendes ut åpent, dvs. at deltagerne vet at det dreier seg om en ringtest, men de skal likevel behandle materialene i størst mulig grad som ordinære kliniske prøver. I henhold til egen rutine skal de således gjennomføre isolering, identifikasjon og eventuelt resistensbestemmelse av mulige patogene agens samt vurdere den kliniske betydning av funnet.

Flertallet av materialene representerer vanlige diagnostiske problemer. Enkelte av problemene kan likevel være sjeldne eller vanskelige, idet de er valgt ut med tanke på å minne deltagerne om uvanlige, men likevel viktige kliniske situasjoner eller for å informere dem om f.eks. en aktuell epidemiologisk situasjon, ny viten o.l.

Hver utsendelse avsluttes med en oppsummerende rapport fra arbeidsgruppen.

Strategimøter:

Hvert år arrangeres det innen rammen av ringtestprogrammet et strategimøte (tidligere kalt konsensumøte) hvor et spesifikt tema blir tatt opp til diskusjon.

Ansvarlig arrangør er Referansegruppen. Denne utpeker vanligvis for hvert enkelt møte en programkomitee blant deltagerne som blir ansvarlig for program og gjennomføring av møtet.

Deltagere på møtet er én representant for hvert laboratorium som er med i ringtestprogrammet samt enkelte fremtredende klinikere innen det aktuelle området som skal diskuteres. Alle mikrobiologisk relevante aspekter innen det aktuelle temaet diskuteres med tanke på å komme fram til felles aksepterte retningslinjer og prosedyrer.

Hvert strategimøte avsluttes med en rapport hvor premissene og konklusjonene fra diskusjonene nedfelles. Ansvarlig for rapporten er den aktuelle programkomiteen.

Adresse:

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Divisjon for smittevern

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Telefon: 22 04 22 00

Telefax: 22 04 25 18