
Invasive pneumokokkinfeksjoner hos barn fra Troms, Nordland og Sør-Trøndelag 1980 – 95

KLINIKK OG FORSKNING

KNUT TRYGVE JENSSEN*

LENE DÆHLEN SELNES*

Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

PER ERIK HÆREID

Barneklubben
Regionsykehuset i Trondheim
7005 Trondheim

BENTE BRANNSETH ELLINGSEN*

Barneavdelingen
Sentralsykehuset i Nordland
8000 Bodø

TROND FLÆGSTAD

Barneavdelingen
Regionsykehuset i Tromsø
9038 Tromsø

* Nåværende adresser:

K.T. Jenssen, Harstad sykehus
9400 Harstad

L.D. Selnes, Biri Helse- og sosialsenter
2836 Biri

B.B. Ellingsen, Barneavdelingen
Buskerud sentralsykehus

Invasiv pneumokokkinfeksjon er alvorlig. Vi ønsket derfor å se på forekomst, risikofaktorer og forløp av slike infeksjoner.

I perioden 1980 – 95 ble det ved regionsykehusene i Tromsø og Trondheim, ved Harstad sykehus og ved Nordland sentralsykehus innlagt fra fylkene Sør-Trøndelag, Nordland og Troms 76 barn under 15 år med invasiv pneumokokkinfeksjon. Insidensraten for barn i alderen 0 – 2 år var 10,3 per 100 000 barn per år, mot 1,8 i aldersgruppen 3 – 15 år. Av pasientene hadde 24 meningitt og 52 bakteriemi. Alle bakteriologiske isolater var følsomme for benzylpenicillin. Sju pasienter døde, fem fikk sekvele, mens resten overlevde uten men. 31 av barna hadde risikofaktorer på forhånd. Barn som hadde påvirket sirkulasjon og/eller nedsatt eller økt ventilasjon ved innleggelse hadde signifikant dårligere prognose enn barn der det var normale funn.

Barn med risikofaktorer på forhånd har en mye høyere frekvens av invasiv pneumokokksykdom enn andre barn. Påvirkning av sirkulasjon eller ventilasjon er forbundet med dårlig prognose.

Pneumokokkinfeksjon er fortsatt en viktig årsak til sykdom og død hos både barn og voksne, på tross av bedring i antibiotikabehandling og bruk av vaksine (1 – 3). *Streptococcus pneumoniae* forårsaker et vidt spekter av sykdom, fra meningitt til lette overflatiske infeksjoner. Pneumokokker er den vanligste bakterielle årsak til mellomørebetennelse og pneumoni. Blant de alvorligere forløpsformene er purulent meningitt, sepsis, septisk artritt, periorbital cellulitt, osteomyelitt, perikarditt, endokarditt og peritonitt. Hos splenektomerte er det økt risiko for et fulminant klinisk forløp med disseminert intravaskulær koagulasjon.

Vi har gått gjennom journaler for barn innlagt med invasiv pneumokokkinfeksjon for å se på til grunnliggende risikofaktorer, symptomer og funn ved innleggelsen og det videre forløpet.

Materiale og metode

Dette er en retrospektiv undersøkelse av invasive pneumokokkinfeksjoner hos barn under 15 år fra Sør-Trøndelag, Nordland og Troms fylker, innlagt ved regionsykehusene i Trondheim og Tromsø, ved Nordland sentralsykehus og ved Harstad sykehus i perioden 1980 – 95.

Inklusjonskriteriene er vekst av pneumokokker i blod, spinalvæske, leddvæske eller beinpunktat. For å finne pasientene har vi først gått gjennom de lokale registrene. Det har vært søkt på relevante diagnoser i pasientadministrative systemer, men ikke alle med vekst av pneumokokker i blodkultur er registrert med slik diagnose, enkelte ganger er det bare pasientens grunnlidelse som er registrert. Det har vi kunnet finne ut ved hjelp av registre på mikrobiologiske

avdelinger som er gått gjennom med henblikk på invasiv pneumokokkinfeksjon. Til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) i perioden 1980 – 91 er det innmeldt fra de mikrobiologiske avdelinger følgende data på invasiv pneumokokkinfeksjon: kommune, fylke, diagnose (meningitt, bakteriemi), fødselsår, fødselsmåned, kjønn, år for isolering, uke for isolering og alder på pasienten. I perioden 1992 – 95 er det innmeldt fødselsdato, dato for isolering, alder, diagnose, kommune og fylke. Vi har fått disse opplysninger fra MSIS, og har så brukt de tilgjengelige data og gått tilbake til sykehusenes registre og prøvd å finne igjen de innmeldte pasientene.

Totalt ble det funnet 76 pasienter, 34 ved Regionsykehuset i Trondheim (fire av barna på MSIS-listen ble ikke gjenfunnet, mens to av de lokalt identifiserte ikke stod på listen), 19 ved Nordland sentralsykehus (15 ikke gjenfunnet fra MSIS-listen, mens 'n lokalt identifisert ikke var innmeldt), 19 ved Regionsykehuset i Tromsø og fire ved Harstad sykehus (sju ikke gjenfunnet fra MSIS-listen, en ble oppdaget innmeldt på sviktende grunnlag, og seks ble identifisert som ikke tidligere hadde vært innmeldt til MSIS).

Pasientene ble ansett å ha meningitt dersom det var oppvekst av pneumokokker i spinalvæske og bakteriemi når det var vekst i blodkultur, men ikke i spinalvæske. Bakteriemiene ble inndelt i fokale infeksjoner (pneumoni, artritt, osteomyelitt, cellulitt) og bakteriemi uten påvist eller kjent fokus (1).

Til grunnliggende risikofaktorer før innleggelse ble definert som kraniefraktur med lekkasje av spinalvæske, tidligere meningitt, hydrocephalus, ventrikuloperitoneal shunt, immunsuppresjon, aspleni, immunologiske defekter, medfødt hjertefeil, mental retardasjon og annen alvorlig sykdom (4).

De fleste barn som overlevde, ble etterundersøkt minst 'n gang, vanligvis etter ca. seks uker, med vanlig klinisk undersøkelse, nevrologisk status og hørselstest. Barn med sekvele ble regelmessig fulgt opp flere år etterpå dersom sekvelet vedvarte.

Som sekvele ble definert hydrocephalus, mental retardasjon, cerebral parese, ataksi, hørselsnedsettelse, epilepsi, fokale nevrologiske utfall og atferdsforstyrrelse (5).

Kliniske symptomer og funn og laboratoriedata for barna ved innkomst ble sammenliknet for å se om enkelte variabler kunne indikere forskjeller i forløp av infeksjonen. Det ble brukt opplysninger som var nevnt i innkomstjournalen. Som tegn på medtatt sirkulasjon ble inkludert pasienter med systolisk blodtrykk under 2 standardavvik eller pasienter som var kalde på beina. Som vurdering av ventilasjonen ble det anført om pasienten hadde hyper- eller hypoventilasjon bedømt på klinisk grunnlag.

Statistikk

Statistiske beregninger ble gjort ved hjelp av programmet SPSS for Windows, versjon 9.0. Sammenlikninger mellom gruppene for kategoriske data ble gjort med Fishers eksakte test. Sammenlikninger mellom grupper for kontinuerlige data ble gjort med Mann-Whitneys U-test. Alle sammenlikninger ble gjort tosidige, og p-verdier under 0,05 ble ansett for å være statistisk signifikante.

Resultater

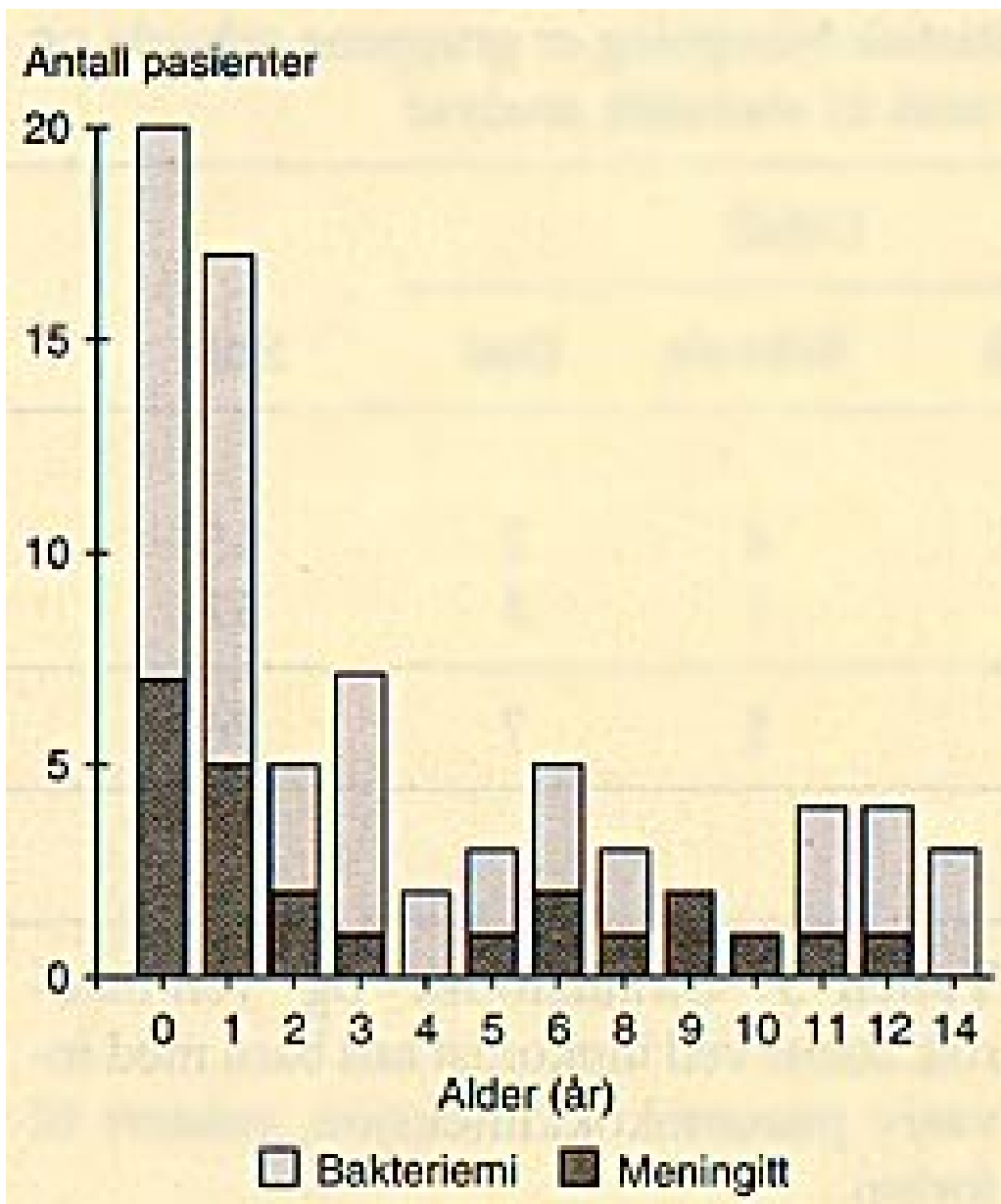
Undersøkelsen omfatter 76 pasienter, 42 gutter og 34 jenter. Aldersfordeling og diagnose er vist i figur 1 og tabell 1. Av de 76 var det 24 med meningitt og 52 med bakteriemi. Det ble tatt røntgen thorax av 24 av 52 bakteriemi-pasienter, av disse hadde ni pneumoni. En pasient hadde cellulitt, en artritt og en osteomyelitt. Av de 52 pasientene med bakteriemi ble det altså funnet et fokus hos 12, mens hos 40 ble det ikke påvist noe fokus.

Tabell 1

Kliniske symptomer og funn og laboratoriedata for barn med invasiv pneumokokksykdom. Gruppene er inndelt etter diagnosene meningitt og bakteriemi

	Meningitt	Bakteriemi	P-verdi
<i>Parameter</i>			
Antall pasienter	24	52	
Alder, år (median)	2,2	2,3	Ikke signifikant
Aldersfordeling (år)	0,1 – 11,9	0,08 – 14,8	Ikke signifikant
Kjønn (gutt : jente)	12 : 12	30 : 22	Ikke signifikant
<i>Sykehistorie</i>			
Antall timer syk før innleggelse (median)	40	24	Ikke signifikant
Antall timer syk før innleggelse (spredning)	2 – 334	2 – 190	
Predisponerende faktorer til stede	6	25	0,079
Kramper før eller ved innkomst	7	6	0,098
Nakkestiv/spent fontanelle ved innkomst	19	2	0,000
Temperatur ved innkomst, °C (median)	38,7	39,3	0,039
Temperatur ved innkomst, °C (spredning)	37,7 – 40,3	37,2 – 40,7	
<i>Laboratorieverdier ved innkomst</i>			
C-reaktivt protein mg/l (median)	136	60	0,05
Spredning	13 – 402	8 – 40	

	Meningitt	Bakteriemi	P-verdi
<i>Utfall</i>			
Frisk	18	46	Ikke signifikant
Sekvele	3	2	
Død	3	4	



Figur 1 Alders- og diagnosefordeling for barn innlagt med invasiv pneumokokkinfeksjon

Bakteriologi

Av de 24 meningittpasientene hadde 14 kun isolater fra spinalvæske, mens ti hadde isolater fra både spinalvæske og blod. Alle de 52 bakteriemi-pasientene hadde isolater fra blod. Det var ingen isolater fra leddvæske eller beinpunktat. Alle isolerte pneumokokker var følsomme for penicillin og kloramfenikol vurdert ut fra resistensbestemmelse med vanlig lappetest.

Behandling før innleggelse

14 av 74 pasienter fikk antibiotika før innleggelse. Ni pasienter fikk peroral behandling med antibiotika, vanligvis penicillin eller erytromycin, mot luftveisinfeksjon. Fem pasienter fikk intravenøst antibiotikum pga. mistanke om invasiv infeksjon.

Alder

Nesten halvparten (49 %) av pasientene var under to år (tab 1, fig 1). Median alder for meningitt- og bakteriemipasienter var ikke forskjellig, og det var heller ingen signifikante aldersforskjeller mellom dem det gikk bra med og dem med sekvele/død innenfor henholdsvis meningitt- og bakteriemigruppen.

Forløp

Av de 76 pasientene hadde 24 meningitt og 52 bakteriemigrupper. Av bakteriemigrupperne døde fire, og to fikk sekvele: bilateralt hørselstap og trikuspidalinsuffisiens. Blant meningittpasientene døde tre, og tre fikk sekvele: epilepsi, bilateralt hørselstap, ensidig hørselstap.

I alt 31 av pasientene hadde til grunnliggende risikofaktorer: seks med medfødt hjertefeil, tre med tidligere meningitt, tre med kraniefraktur med duralekkasje, en med vertikuloperitoneal shunt, ti med pågående eller nylig avsluttet cytostatikabehandling, tre med immunsviktsykdom, tre med cerebral parese og to med andre alvorlige sykdommer. Det var en tendens ($p = 0,079$) til at en større andel av bakteriemigrupperne hadde til grunnliggende risikofaktor på forhånd. Det var ingen forskjell i utfall mellom gruppen med og gruppen uten risikofaktorer (tab 2).

Forhold mellom utfall og sirkulasjon og ventilasjon er vist i tabell 3. Man ser at medtatt sirkulasjon er relatert til dårlig prognose, på samme vis som hyper- eller hypoventilasjon.

Laboratorieverdier

CRP-verdiene var relatert til sykehistoriens lengde, idet man ser at de med lengst sykehistorie hadde høyest CRP (tab 4). I alt 15 barn hadde CRP-verdier under 50 mg/ml ved innkomst. Det var ingen forskjell mellom barn med og barn uten risikofaktorer, og heller ikke mellom dem som overlevde og ble friske i forhold til dem som døde eller fikk sekvele (resultater ikke vist). CRP-verdiene var høyere hos meningittpasienter (median verdi 136 mg/ml) enn hos bakteriemigrupper (median verdi 60 mg/ml, $p = 0,05$, tab 1).

Tabell 4

Lengde av sykehistorie og CRP-nivå ved innkomst hos barn med invasiv pneumokokkinfeksjon. $P = 0,01$. Ved statistisk beregning er gruppene for CRP-nivå < 50 og 50 – 99 slått sammen, det tilsvarende med sykehistoriens lengde 0 – 23 timer og 24 – 47 timer, da tallene ellers blir for små til statistisk analyse

Sykehistoriens lengde	CRP (mg/ml)			Sum
	< 50	50 – 99	≥ 100	
0 – 23 timer	10	3	3	16

Sykehistoriens lengde	CRP (mg/ml)			Sum
	< 50	50 – 99	≥ 100	
24 – 47 timer	2	5	4	11
≥ 48 timer	3	3	13	19

I meningittgruppen var det forskjell ($p = 0,016$) angående glukose i cerebrospinalvæsken, hvor de med sekvele eller død hadde median glukose i cerebrospinalvæske på 0 (0 – 3,1) mmol/l, mens de i gruppen som overlevde uten sekvele hadde median på 3,3 (0 – 4,4) mmol/l.

Insidensrater

Ifølge opplysninger fra Statistisk sentralbyrå var gjennomsnittlig antall barn per år i alderen 0 – 2 år i denne perioden 25 475, og antall barn i alderen 3 – 15 år 115 562 i disse tre fylkene. Dersom man antar at alle barn med invasiv pneumokokkinfeksjon i disse fylkene er registrert, får man en insidensrate på 10,3 per 100 000 barn per år i alderen 0 – 2 år, 1,8 i alderen 3 – 15 år og 3,0 for hele aldersgruppen 0 – 15 år.

Diskusjon

Undersøkelsen omfatter 76 pasienter i perioden 1980 – 95. Pasienter som er behandlet ved lokalsykehusene i Sør-Trøndelag og Nordland, dessuten de som eventuelt ikke er behandlet ved sykehus, er ikke med i undersøkelsen. Det er overveiende sannsynlig at en del av pasientene fra Nordland ikke er inkludert i undersøkelsen. Vi ser at det er funnet flere pasienter i Troms enn i Nordland fylke, til tross for betydelig lavere folketall. Dette kommer sikkert av at det er mange lokale sykehus i Nordland som ikke er inkludert. En del av pasientene er trolig behandlet ved disse og er dermed ikke med i undersøkelsen. I Troms og Sør-Trøndelag er antallet som er gjenfunnet mer i samsvar med antall meldte tilfeller. Dersom pasientene hadde vært innmeldt til MSIS med personnummer, ville det vært mye enklere å finne dem igjen i sykehusenes journalarkiver. Dette blir nå gjort, slik at fremtidige undersøkelser vil være mye lettere å gjennomføre.

Det var tatt røntgen thorax av bare 24 av de 52 bakteriemipasientene. Ni av disse hadde pneumoni, men fire av disse hadde ikke luftveissymptomer. Ti bakteriemibarn hadde luftveissymptomer uten at det ble tatt røntgen thorax. Dette viser at man trolig hadde funnet flere med pneumoni hvis røntgen thorax hadde vært tatt oftere.

I en oversikt over invasive pneumokokkinfeksjoner i Norge innmeldt til MSIS i årene 1977 til 91 finnes en insidensrate på 18,3 per 100 000 barn per år i aldersgruppen 0 – 1 år og 3,9 for aldersgruppen 0 – 15 år (6). I en svensk retrospektiv undersøkelse var insidensraten 25,8 per 100 000 barn per år i alderen 0 – 1 år, og rundt 2 per 100 000 barn per år i alderen 2 – 19 år (4). Tilsvarende tall er funnet i Sveits (3). Disse tallene er noenlunde

sammenliknbare med våre. I den svenske undersøkelsen hadde 25 % av pasientene meningitt (4), i den sveitsiske 42 % (3), i det norske landsmaterialet 32 % (6), mens det gjaldt 33 % av pasientene i vår undersøkelse.

I en prospektiv finsk undersøkelse hvor primærleger ble oppfordret til å ta blodkultur på mistanke om invasiv bakteriell infeksjon, er det funnet en insidensrate av invasive pneumokokkinfeksjoner på 45,3 per 100 000 barn per år for dem under to år, raten var 8,9 for alle barn under 16 år (1). Andel meningitt var her 11 %. På denne måten får man registrert mange bakteriemier som i andre land ville blitt behandlet med perorale antibiotika utenfor sykehus uten at det var tatt blodkultur, eller som ville gått over av seg selv uten behandling. Dette er nok hovedårsaken til de store forskjellene i forhold til vårt studie. De svenske og sveitsiske undersøkelsene likner mer vår, og resultatene er mer i samsvar.

Penicillinresistens for pneumokokker i USA og resten av Europa har de siste årene økt fra 5 – 15 % i 1992 (7) til 20 – 25 % i 1996 (8, 9), og har til og med passert 50 % i mange områder i USA og Europa (10). I vårt materiale var alle stammene sensitive for penicillin. I Norge er forekomsten av invasive pneumokokkstammer med nedsatt følsomhet for penicillin økende, mens resistente stammer er nærmest fraværende dersom ikke pasienten har oppholdt seg i utlandet (11).

Den totale letalitet for alle pasientene var 9 %, mens forekomsten av sekvele var 7 %. Dette er i samsvar med andre undersøkelser (3, 4).

Som forventet var CRP-nivået ved innkomst avhengig av sykehistoriens lengde, idet pasientene med lengst sykehistorie hadde høyest verdi (tab 3). Hos hele 15 av de 46 pasientene hvor CRP var målt, ble det funnet en verdi på under 50 mg/ml ved innkomst. Dette viser at man fortsatt må stole på den kliniske vurderingen av pasientene, og spesielt være på vakt når det dreier seg om barn med tilgrunnliggende risikofaktorer.

Tabell 3

Sirkulatorisk og ventilatorisk status ved innkomst hos barn med invasiv pneumokokkinfeksjon, relatert til forløp

	Frisk	Sekvele/Død	
<i>Sirkulasjon</i>			
Normal	59	6	
Nedsatt	5	6	P = 0,003
<i>Ventilasjon</i>			
Normal	52	4	
Hypo- eller hyperventilasjon	12	8	P = 0,003

Forstyrrelser i sirkulasjonen og/eller ventilasjonen er relatert til dårlig prognose (tab 2). Disse variabler angir langtkommet sykdom på samme måte som det er vist for meningokokkinfeksjoner (12). Ved slike fysiologiske avvik er det spesielt viktig at pasientene får intensiv behandling og overvåking.

Tabell 2

Forhold mellom predisponerende faktor og utfall hos barn med invasiv pneumokokkinfeksjon. P er ikke signifikant. Ved statistisk beregning er gruppene sekvele og død slått sammen, da tallene ellers vil være for små til statistisk analyse

Predisponerende	Utfall			Sum
	Frisk	Sekvele	Død	
Faktor til stede				
Nei	39	4	2	45
Ja	25	1	5	31

Forekomsten av alvorlig invasiv pneumokokksykdom i Norge er økende, og det er derfor behov for en mer effektiv vaksine (13). Dagens vaksine mot pneumokokker er ikke indisert hos barn under to år pga. dens svake immunogenitet i denne gruppen (14). Det er indisert å vaksinere pasienter som er over to år og har nedsatt miltfunksjon, nedsatt infeksjonsforsvar, kronisk lunge- eller hjertesykdom eller lekkasje av spinalvæske. Vaksinen inneholder 23 serotyper, som vil dekke ca. 85 % av de invasive isolatene i vårt område (15).

Nylig ble den første kliniske studien på bruk av konjugert pneumokokkvaksine offentliggjort, og den viser svært oppløftende resultater. Dette er en case control-studie på 37 000 spedbarn hvor en heptavalent pneumokokkvaksine viste seg å være 92,6 % effektiv mot invasive pneumokokkinfeksjoner hos små barn (16). Denne vaksinen vil være beskyttende mot de pneumokokkstammer som forårsaker rundt 85 % av alle pneumokokkinfeksjoner. Vaksinen ser ut til å redusere antall tilfeller med otitis media med 8 % (17). Denne vaksinen er foreløpig under utprøving, men vil sannsynligvis komme i vanlig bruk i løpet av kort tid. Dersom den holder hva den lover, vil problemet med invasive pneumokokkinfeksjoner kunne reduseres betydelig, slik som vaksinen mot *Hemophilus influenzae* serotype B nærmest har eliminert invasive infeksjoner med denne bakterien.

LITTERATUR

1. Eskola J, Takalo AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323 – 7.
2. Takalo AK, Jero J, Kela E, Rønnberg PR, Koskeniemi E, Eskola J. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995; 273: 859 – 64.

3. Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K, the Swiss Pneumococcal Study Group. Pediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985 – 1994. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 1101 – 4.
4. Burrman Å, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors and prognosis. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 133 – 47.
5. Flægstad T. Behandling av bakteriell meningitt hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 3684 – 7.
6. Aavitsland P, Høiby EA, Lystad A. Epidemiology of systemic pneumococcal disease in childhood and adolescence in Norway from 1977 to 1991. I: Einhorn J, Nord CE, Norrby SR, red. *Recent advances in chemotherapy*. Washington DC: American Society for Microbiology, 1994: 667 – 8.
7. McCracken GH jr. Current management and bacterial meningitis in infants and children. *Ped Infect Dis J* 1992; 11: 169 – 74.
8. Hoffmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman W, Facklam RR, Elliot JA et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333: 481 – 6.
9. Kaplan SL, Mason EO jr., Barson WJ, Wald ER, Arditi M, Tan TQ et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998, 102: 538 – 45.
10. Stamos JK, Stanford TS. Abandoning empirical antibiotics for febrile children. *Lancet* 1997; 350: 84.
11. Bergan T, Gaustad P, Høiby EA, Berdal BP, Furuberg G, Baann J et al. Antibiotic resistance of pneumococci in Norway. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 77 – 81.
12. Flægstad T, Kaaresen PI, Stokland T, Gutteberg T. Factors associated with fatal outcome in meningococcal disease. *Acta Pædiatr* 1995; 84: 1137 – 42.
13. Hasseltvedt V, Høiby EA, Nøkleby H, Aaberge I. Alvorlig invasiv pneumokokksykdom 1.1.98 – 30.6.99. *MSIS-rapport* 1999; 27: 35.
14. Flø RW, Solberg CO. Pneumokokkvaksinen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3799 – 802.
15. Magnus T, Andersen BM. Serotypes and resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic disease in northern Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 229 – 34.
16. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Fireman B. The Kaiser Permanente Vaccine Study Group. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37,000 infants and children: results of the northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial. I: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego,

California, September 24 – 27, 1998, Abstract LB-9. Herndon, VA: ASM Press, 1998.

17. Zoler ML. Pneumococcal vaccine cuts rate of otitis media. *Pediatric News* 1999; 33: 1 – 5.

Publisert: 10. februar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.