

# Invasiv pneumokokkinfeksjon hos barn i Oslo 1998–2004

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Invasiv pneumokokksykdom er en viktig årsak til sykdom og død hos norske barn.

**Materiale og metode.** Alle barn under 16 år som ble innlagt ved Barnesenteret ved Ullevål universitetssykehus med isolater av *Streptococcus pneumoniae* fra et normalt sterilt område i perioden 1998–2004 ble inkludert retrospektivt. Vi studerte epidemiologi, predisponerende faktorer, kliniske funn, antimikrobiell resistens og utfall av invasiv pneumokokkinfeksjon og den teoretiske dekningen av den sjuvalente konjugatpneumokokkvaksinen hos disse. Isolatene ble testet for antimikrobiell følsomhet og serogruppet og serotypet.

**Resultater.** 68 barn ble identifisert, og hos 31 var det en eller flere predisponerende faktorer. Det var seks dødsfall, hos alle seks var det predisponerende faktorer. Av de sju barna som overlevde med sekvele var seks tidligere friske. 67 av 68 isolater var fullt følsomme for benzylpenicillin, 13 isolater viste intermediær følsomhet eller resistens mot erytromycin. Serogruppe/serotype ble bestemt hos 66 barn. 24 barn (36,8 %) fylte kriteriene for PCV7-vaksinasjon, og 35 (51,1 %) hadde serotyper dekket av vaksinen. Det var kun 12 barn (17,6 %) som fylte kriteriene for PCV7-vaksinasjon og hadde serotyper dekket av vaksinen. Fire av de seks barna som døde, hadde serotyper dekket av PCV7-vaksinen.

**Fortolkning.** Invasiv pneumokokksykdom er en alvorlig tilstand hos barn. Vaksinasjon vil kunne forhindre sykdom hos mange.

> Se også side 1379

**Lin Vigdis Brauteset**

linvigdis.brauteset@ulleva.no  
Barneklubben  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

**Ernst Arne Høiby**

Folkehelseinstituttet

**Gaute Syversen**

Mikrobiologisk avdeling

**Pål Surén\***

**Karl-Olaf Wathne**

Barneklubben

Ullevål universitetssykehus

\* Nåværende adresse:

Folkehelseinstituttet, Geitmyrsveien 75  
0462 Oslo

I perioden 1993–2003 ble til sammen 828 tilfeller av invasiv pneumokokksykdom hos barn under ti år meldt til Folkehelseinstituttet (1). Av disse hadde 181 (22 %) meningitt. Totalt 26 dødsfall ble rapportert.

Ifølge Norsk overvåkningsprogram for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) var situasjonen den at inntil 2006 var *S pneumoniae*-isolater fra blodkultur generelt følsomme for alle relevante antibiotika, inkludert benzylpenicillin (2). Penicillin er derfor fremdeles førstevalget ved behandling av pneumokokksykdom hos norske barn. Det er vist at den sjuvalente polysakkaridprotein konjugatpneumokokkvaksinen (PCV7) dekker 72,7 % av isolatene fra norske barn med invasiv pneumokokksykdom (3). PCV7-vaksinen ble fra 1.7. 2006 inkludert i det norske barnevaksinasjonsprogrammet.

Målene ved vår studie var å:

- Se på sammenhengen mellom predisponerende faktorer og hvordan det gikk med barn innlagt med invasiv pneumokokksykdom ved vårt sykehus i seksårsperioden 1998–2004
- Undersøke sensitiviteten hos pneumokokker for benzylpenicillin og erytromycin i disse tilfellene
- Beregne den teoretiske dekningen av PCV7-vaksinen hos barn med invasiv pneumokokksykdom

## Materiale og metode

Dette er en retrospektiv studie med barn under 16 år innlagt ved Barneklubben ved Ullevål universitetssykehus i seksårsperioden 1998–2004 der pneumokokker ble isolert fra et normalt sterilt medium som blod, cerebrospinalvæske eller leddvæske. Barna ble identifisert av Mikrobiologisk avdeling

ved sykehuset. Det ble fylt ut et standardisert skjema for hver episode ved å hente informasjon fra pasientjournalene.

Predisponerende faktorer er fra før definert av Wathne og medarbeidere og er vist i tabell 1 (4). Barn som tidligere hadde fått behandling mot antatt bakteriell pneumoni, ble plassert i gruppen av dem som hadde gjennomgått invasiv pneumokokksykdom selv om mikrobiologisk verifikasjon manglet.

Cerebrospinalvæsken ble dyrket på sjokolade-blod-agar og beriket buljong og inkubert i 24 timer ved 35 °C og 5 % CO<sub>2</sub>-atmosfære. Blodet ble inkubert på Bactec før det ble dyrket på blodagar med 5 % saueblod og sjokolade-blod-agar. Identifisering ble gjort ved hjelp av morfologiske funn, optochin-sensitivitet og lateksagglutinasjon.

Isolatene ble testet for standard antibiotikafølsomhet og minste hemmende konsentrasjon for benzylpenicillin (E test, AB Biodisk, Solna, Sverige). En minste hemmende konsentrasjon på 0,064 mg/l eller lavere ble definert som sensitiv, en minste hemmende konsentrasjon på mellom > 0,064 mg/l og < 2 mg/l som intermediær og en minste hemmende konsentrasjon på ≥ 2 mg/l som resistent. 12 barn hadde pneumokokker i både cerebrospinalvæske og blod. I tre tilfeller var isolatene fra cerebrospinalvæsken intermediært sensitive eller resistente for erytromycin samtidig som isolatene fra blodet var erytromycinsensitive. I de tilfellene valgte vi å rapportere den minst sensitive. Isolatene ble serogruppet og serotypet ved Folkehelseinstituttet med Quellungs reaksjon med antisera fra Statens Seruminstittut i København.

Statistisk sentralbyrå leverte data om populasjonen av barn under 16 år i Oslo for perioden 1998–2004. Barnepopulasjonen ble stratifisert etter alder, og gjennomsnittlig antall barn under to år og over to år ble beregnet for perioden.

## Hovedbudskap

- Hos nesten halvparten av barna innlagt med invasiv pneumokokksykdom var det predisponerende faktorer
- Predisponerte barn hadde høyere risiko for død, men ikke for sekvele
- I Norge er det fremdeles trygt å behandle invasiv pneumokokksykdom med smalspektret benzylpenicillin

Vår definisjon av sekvele var et barn utskrevet fra sykehuset med påvist men etter en episode med invasiv pneumokokksykdom. De som ikke hadde noe tydelig men ved utskrivningen, ble ikke inkludert i sekvelegruppen.

## Resultater

68 pasienter ble identifisert, 43 gutter (63,2%) og 25 jenter (36,8%). 44 (65%) var under to år. S pneumoniae ble i 18 tilfeller isolert fra cerebrospinalvæske, i 49 tilfeller kun fra blod og i et tilfelle fra leddvæske. Fem barn hadde fått antibiotika peroralt i løpet av de siste 48 timene før innleggelse.

### Insidensrate

44 barn under to år hadde invasiv pneumokokksykdom påvist ved dyrking i denne seksårsperioden. Den gjennomsnittlige populasjonen av barn under to år i Oslo i årene 1998–2004 var 14 531. Insidensraten av sykehusinnleggelse pga. invasiv pneumokokksykdom hos barn under to år var 50/100 000. Det var 24 barn i alderen 2–16 år. I denne perioden var den gjennomsnittlige barnepopulasjonen av denne aldersgruppen 75 797. Dette gir en insidensrate for invasiv pneumokokksykdom ved sykehusinnleggelse for aldersgruppen 2–16 år på 5/100 000.

### Predisponerende faktorer

Vi fant 31 barn (45,6%) med predisponerende faktorer (tab 1). I 26 tilfeller (38,2%) var den predisponerende faktoren kjent før sykehusinnleggelsen. Av de fem som ikke hadde kjent(e) predisponerende faktor(er) før innleggelsen, debuterte to med akutt lymfatisk leukemi, hos to oppdaget man en komplementsykdom og hos et fem dager gammelt barn ble det diagnostisert en persisterende ductus arteriosus i forbindelse med den aktuelle innleggelsen. Fem barn var tidligere blitt behandlet for antatt bakteriell pneumoni, og vi antok at de hadde overlevd en episode med invasiv pneumokokksykdom. Vi bestemte oss for å inkludere tre barn med en liten hjertefeil i gruppen av barn med kronisk hjertesykdom, selv om defekten ikke hadde hemodynamisk betydning. Ett barn hadde tidligere hatt meningokokkmeningitt, men på det tidspunktet fylte han ikke kriteriene for å få pneumokokkvaksine.

### Hvordan det gikk med barna

De fleste barna med invasiv pneumokokksykdom hadde pneumoni (21 barn), meningitt (18 barn) eller sepsis/bakteremi uten kjent fokus (16 barn). Sykdomsfordelingen er vist i tabell 2. Akutt meningitt ble oftere diagnostisert hos de tidligere friske barna, sepsis ble oftere diagnostisert hos dem med predisponerende faktorer. 18 barn hadde meningitt. Dette gir en insidensrate på 3,3/100 000 hos barn under 16 år per år.

Seks barn døde (8,8%) – en av akutt meningitt, de andre fem av sepsis. Alle de som døde med invasiv pneumokokksykdom,

hadde en predisponerende faktor – de fleste en alvorlig underliggende sykdom. Tre hadde komplisert hjertefeil, en av disse manglet også milt. Av de tre gjenværende var det en prematur tvilling, en gutt som hadde Hurlers sykdom og en jente som hadde hatt residiverende mediaotitter, men ellers hadde vært frisk. Kun ett av disse barna var tidligere vaksinert mot pneumokokksykdom med PCV7-vaksinen, men vedkommende døde av invasiv pneumokokksykdom forårsaket av serotype 38, som ikke er dekket av vaksinen. Ett av de 18 barna med meningitt døde. Dødeligheten ved pneumokokkmeningitt var på 5,6% i denne studien. Fem av 13 barn (38,5%) med sepsis døde.

Sju barn (10,3%) overlevde infeksjonen med sekvele. Ingen av de barna som tidligere hadde vært friske døde, men seks utviklet ett eller flere sekveler etter akutt meningitt. Tre av de sju fikk hydrocephalus og to fikk nedsatt hørsel. Andre registrerte sekveler var balanseproblemer, personlighetsforandring og epilepsi. Av de tre som utviklet hydrocephalus trengte en kirurgisk behandling, en hadde intet tilleggssekvele ved utskrivningen og hos den tredje var det heller ikke kliniske tegn på dette ved utskrivningen. Ett barn utviklet hjermeinfarkt, men heller ikke her var det kliniske tegn på dette ved utskrivningen. Observasjonstiden begrenser seg til sykehusoppholdet.

### Serogruppe, vaksinestatus

#### og hypotetisk vaksinebeskyttelse

Vi serogrupperte eller serotypet 66 av de 68 isolatene, som vist i figur 1. Serogruppe 14

**Tabell 1** Fordelingen av de 31 barna med predisponerende faktorer for invasiv pneumokokksykdom. Hos sju var det mer enn én predisponerende faktor

Type predisponerende faktor	Antall barn
<i>Sykdom</i>	
Immunkompromittert	11
Kronisk hjertesykdom	8
Aspleni	1
Kronisk lungesykdom (unntatt astma)	1
Diabetes mellitus	0
Nyresvikt eller nefrotisk syndrom	0
Lekkasje av cerebrospinalvæske	0
<i>Andre predisponerende faktorer</i>	
Prematur eller liten for alderen ved fødselen	8
Tidligere invasiv pneumokokksykdom	5
Residiverende mellomøretbetennelser	2
Barnehagebarn < 1 år	2

(23,5%), serogruppe 1 (20,6%) og serogruppe 6B (11,8%) var de hyppigst forekommende. Sammenhengen mellom serogruppe/serotype og sekvele/død er presentert i tabell 3. Tabell 4 viser fordelingen av PCV7-dekning i de forskjellige aldersgruppene.

24 barn (36,8%) fylte de daværende norske kriteriene for å få PCV7-konjugatvaksi-

**Tabell 2** Diagnose relatert til predisponerende faktor

Diagnose hos 68 barn	Fravær av predisponerende faktor 37 (54,4%)	Tilstedeværelse av predisponerende faktor 31 (45,6%)
Pneumoni	15	6
Meningitt	14	4
Otitt, osteomyelitt, etmoiditt, artritt	4	9
Kun bakteremi	2	1
Bakteremi med systemisk manifestasjon (sepsis)	2	11

**Tabell 3** Serogruyper og serotyper ved sekveler og død

Serogruppe og serotype	Inngår i PCV7	Antall med sekvele	Antall døde	Antall barn med aktuell serotype
1	Nei	1	0	14
4	Ja	1	0	3
6B	Ja	2	3	8
12F	Nei	0	1	1
14	Ja	1	0	16
18B	Nei	1	0	1
23F	Ja	0	1	3
38	Nei	0	1	2
Ikke serotypet		1	0	2
Totalt		7	6	50

**Tabell 4** Fordeling av alder og PCV7-dekning

Alder (antall isolater)	PCV7-dekning (%)
< 2 md. (2)	0
2–24 md. (42)	71
25–60 md. (12)	17
61 md.–16 år (12)	25

nen og representerer en høyrisikogruppe med forventet høy sykkelighet og dødelighet ved pneumokokksykdom. 35 barn (51,1 %) hadde serotyper dekket av vaksinen. Det var bare 12 (17,6 %) som var under to år, fylte kriteriene for å få vaksine og hadde serotype dekket av den. Disse 12 barna representerer likevel nesten halvparten av høyrisikogruppen.

Hos 26 barn var de predisponerende faktorene kjent før den aktuelle episoden med pneumokokksykdom. Ikke alle disse fylte de daværende kriteriene for PCV7-vaksinasjon. Men dersom PCV7-vaksinen hadde vært gitt til alle barn med kjent predisponerende faktor og den hadde gitt 100 % beskyttelse mot vaksineserotypene, ville 12 barn (17,6 %) kunne vært beskyttet (utregning ikke vist).

Hos 31 barn var det predisponerende faktorer for invasiv pneumokokksykdom – seks av dem døde og en fikk sekvele. Fem av de seks barna som døde, fylte kriteriene for å få PCV7-vaksinen. Fire av disse hadde serotyper dekket av vaksinen. Tre hadde serogruppe 6B, de andre hadde serotype 12F, 23F og 38.

Seks tidligere friske barn overlevde med sekvele. Fire av disse hadde invasiv pneumokokksykdom med serotyper dekket av PCV7-vaksinen. De var mellom to måneder og fem år gamle. Dersom det hadde vært slik at PCV7-vaksinen hadde vært med barnevaksinasjonsprogrammet og ga 100 % beskyttelse mot invasiv pneumokokksykdom forårsaket av vaksinstammer, kunne 30 tidligere friske barn i alderen to måneder til to år vært beskyttet, dessuten ytterligere fem barn over to år (utregning ikke vist). Det er allerede kjent at serotype 1 er en viktig årsak til invasiv pneumokokksykdom i Europa. Denne serotypen inngår ikke i den nåværende PCV7-vaksinen. Hvis serotype 1 var inkludert, kunne totalt 34 barn i alderen to måneder til to år og 14 barn over to år vært beskyttet (utregning ikke vist). Vi vet ikke hvordan kryssimmunitet og flokkimmunitet kunne bidratt ytterligere til å forebygge invasiv pneumokokksykdom i denne populasjonen.

*Antibiotikafølsomhet*

67 av 68 isolater (98,5 %) var sensitive for benzylpenicillin. 66 isolater ble testet for minste hemmende konsentrasjon for benzylpenicillin. Av disse hadde 65 (98,5 %) en minste hemmende konsentrasjon for benzylpenicillin på 0,064 mg/l eller lavere. Ett isolat (1,5 %) hadde en minste hemmende konsentrasjon for benzylpenicillin på 0,25 mg/l (intermediær) og var serotype 14. Pasienten var en gutt som tidligere hadde vært innlagt i sykehus med serogruppe W-135-meningokokkmeningitt. Hans foreldre var fra Pakistan.

13 isolater (19,4 %) viste intermediær følsomhet eller resistens mot erytromycin. Ni av disse skriver seg fra 2003 og 2004. Dette kan indikere en økning i intermediær følsomhet og økende resistens mot erytromycin i norske pneumokokkstammer.

**Diskusjon**

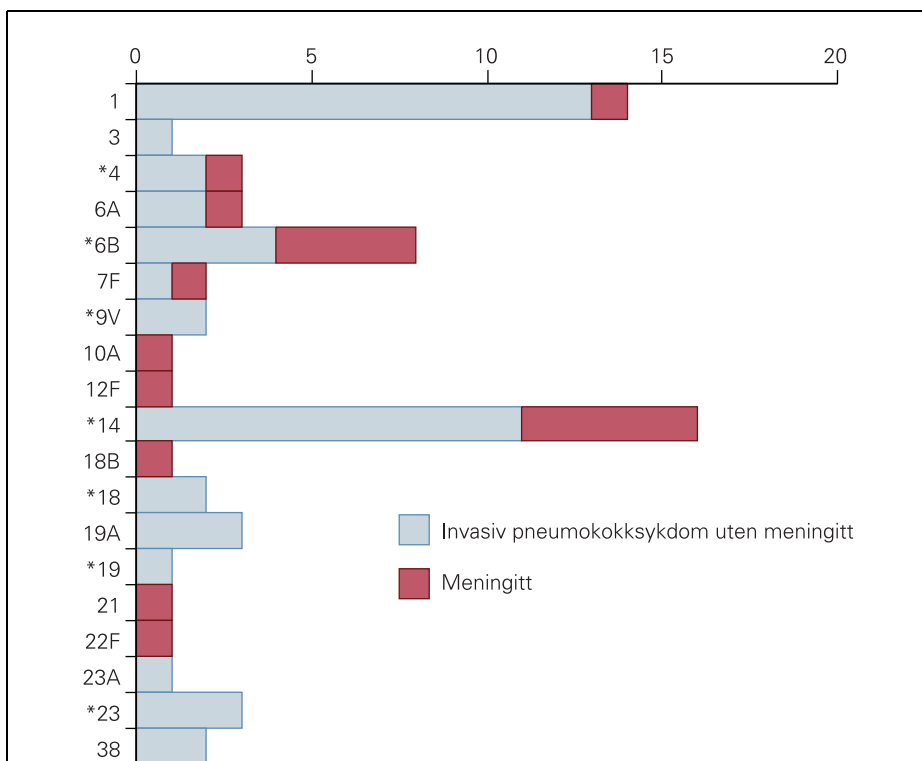
Siden september 1998 har Ullevål universitetssykehus vært eneste hospital for akutt syke barn bosatt i Oslo. Vi antar derfor at alle alvorlige tilfeller av invasiv pneumokokksykdom i studieperioden ble henvist til vårt sykehus. Det er imidlertid sannsynlig at noen mindre alvorlige tilfeller av bakteremi med pneumokokker ikke har vært oppdaget, siden kun innlagte barn er blitt registrert.

*Insidensrate*

I denne studien ble det funnet en insidensrate hos barn under to år innlagt med invasiv pneumokokksykdom på 50/100 000 per år og en rate på 5/100 000 per år i aldersgruppen 2–16 år. Ifølge Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) var den nasjonale insidensraten av invasiv pneumokokksykdom i Norge på 40/100 000 hos barn under to år i 2001 (1). I en MSIS-rapport ble totalt 105 barn under ti år rapportert å ha invasiv pneumokokksykdom i 2004 i Norge (5). Av disse var 87 (83 %) under to år. Det totale antall tilfeller av invasiv pneumokokksykdom hos barn og voksne i 2004 var 1 071, det høyeste som er rapportert (5). I Midt- og Nord-Norge fant Jenssen og medarbeidere for årene 1980–95 en insidensrate på 10/100 000 for barn under tre år og en rate på 1,8/100 000 for barn i alderen 3–15 år (6).

Det er stor variasjon i insidensrate av invasiv pneumokokksykdom i forskjellige land (7). I Finland var den på 8,9/100 000 hos barn under 16 år og på 45,3/100 000 hos dem under to år (8). En nyere studie fra Finland viser en årlig insidensrate på 39,9/100 000 hos barn under to år (9). I Storbritannia var insidensraten hos barn under to år på 37,8/100 000 (10). Disse funnene fra andre europeiske land er ganske like våre. I USA har forskjellige studier vist at insidensraten før vaksinasjon hos barn under to år var 188/100 000 (11) og 82–114/100 000 (12).

En mer restriktiv holdning til å ta blodkultur kan ha bidratt til en lavere insidensrate for invasiv pneumokokksykdom i vår studie enn i studier fra USA. Vi fant kun 13 barn med sepsis og tre med bakteremi. Fem barn hadde fått antibiotika peroralt kort tid før innleggelsen. Derfor har vi antatt at forutgående behandling med antibiotika ikke hadde stor innvirkning på insidensraten av invasiv pneumokokksykdom. De fleste norske barn begynner i barnehage når de er rundt 12 måneder gamle. Fravær av eksposisjon for andre barn i barnehage kan beskytte mot kolonisering med pneumokokker det første leveåret. Å gå i barnehage er en risikofaktor for invasiv pneumo-



**Figur 1** Fordeling av serogrupper og serotyper hos 68 barn med invasiv pneumokokksykdom. To isolater ble ikke typet. De som er merket med stjerne, er inkludert i PCV7-vaksinen

kokkssykdom hos barn både i Nord-Amerika (13) og i Finland (14). De generelle levevilkårene i Norge bidrar trolig også til å senke insidensraten for barn innlagt med invasiv pneumokokkssykdom.

#### *Predisponerende faktorer*

Hos nesten halvparten (45,6%) av barna med invasiv pneumokokkssykdom fant vi en eller flere predisponerende faktorer. Disse var kjent forut for sykehusinnleggelsen i 38% av tilfellene. Dette er i overensstemmelse med en tidligere norsk studie, der 41% hadde predisponerende faktorer (6). Kaplan og medarbeidere fant i sin studie fra USA underliggende sykdom hos bare 27% (15). I Massachusetts fant Hsu og medarbeidere 30,9% med rapportert underliggende sykdom av 191 tilfeller med invasiv pneumokokkssykdom hos barn under fem år (16).

Antall barn med predisponerende faktorer vil være avhengig av valg av inklusjonskriterier. Avgrensning av «kronisk hjertesykdom» til kun hjertefeil som har hemodynamisk betydning og «tidligere invasiv pneumokokkssykdom» til kun bekreftede tilfeller ville gitt en mindre gruppe barn med predisponerende faktorer.

#### *Dødelighet og sekvele*

I vår studie døde seks av 68 barn (8,8%). Jensen og medarbeidere fant en dødelighet på 3,1% (6). Kaplan og medarbeidere fant at kun 1,5% av 1 255 barn med invasiv pneumokokkssykdom døde (15), mens det var en dødelighet på 2,6% i en annen studie fra USA (17). I Nottingham, Storbritannia, var dødeligheten ved meningitt 20% og ved ikke-meningitt 7% hos barn under fem år (10).

Foreldre anmerker lære- og atferdsvansker samt generelle helseproblemer hos over 30% av barn som har hatt meningitt (18). Ispahani og medarbeidere fant nevrologiske sekveler hos 21% av de overlevende etter pneumokokkmeningitt (10). For postmeningittbarn er det fire ganger så høy risiko for en IQ under 85 sammenliknet med kontrollbarn, gjennomsnittlig har de 6 poeng lavere IQ enn kontrollbarna (19). I denne studien fant vi kun alvorlige sekveler som var lette å avdekke siden de var nedtegnet i pasientjournalene under sykehusoppholdet. En langtidspåfølgning av barna ville vært nødvendig for å gjøre en nøyere kartlegging av senfølger i denne gruppen. Alle de seks barna som døde hadde en predisponerende faktor som var kjent før de ble syke med invasiv pneumokokkssykdom, fire av dem hadde en serotype dekket av PCV7-vaksinen.

Ullevål universitetssykehus dekker omtrent en åttendedel av den totale barnebefolkningen i Norge. Introduksjon av PCV7-konjugatvaksinen i vaksinasjonsprogrammet ville derfor teoretisk beskytte 5,3 norske barn årlig fra å dø av invasiv pneumokokkssykdom og i tillegg beskytte 5,3 barn fra å utvikle sekvele etter invasiv pneumokokkssykdom (utregning ikke vist).

#### *Antimikrobiell følsomhet*

I 2006 var 98% av pneumokokkisolatene fra humant blod i Norge følsomme for benzylpenicillin (2). I vårt materiale var 98,5% av pneumokokkene følsomme for benzylpenicillin, og ingen av isolatene var resistente mot midlet. Smalspektrede penicilliner blir anbefalt fremfor andre antibiotika i behandling utenfor sykehus i Norge (20). Dette kan kanskje, i hvert fall delvis, forklare den høye følsomheten for benzylpenicillin. I vår studie var 19,4% av pneumokokkene intermediert følsomme eller resistente mot erytromycin. De fleste av disse isolatene var fra 2003 og 2004. I 2003 hadde forekomsten av intermediert følsomhet og resistens mot erytromycin i pneumokokker i humant blod økt til 6% i en nasjonal studie (3). Erytromycinresistensen hos pneumokokker kan være økende i Norge, selv om bruken av makrolider her i landet er lavere enn i mange andre europeiske land (20).

#### *Dekning av PCV7*

Etter introduksjonen av PCV7-vaksinen i regi av Northern California Kaiser Permanente falt insidensraten av vaksineserotyp invasiv pneumokokkssykdom hos barn under to år fra 82–114/100 000 til rundt 38/100 000 per år (12). PCV7-vaksinen forebygde mer enn dobbelt så mange tilfeller i alle aldersgrupper i 2003 enn gjennom den direkte effekten hos vaksinerte barn (21). Helse- og omsorgsdepartementet inkluderte PCV7-vaksinen i det norske barnevaksinasjonsprogrammet fra 1.7. 2006.

*Oppgitte interessekonflikter: Lin Vigdis Brauteset og Pål Surén har mottatt reisestøtte fra Wyeth, som lager den sjuvalente pneumokokkvaksinen. Karl-Olaf Wathne og Lin Vigdis Brauteset har deltatt i en beslektet studie støttet av samme firma. Ernst Arne Høiby og Gaute Syversen har ingen oppgitte interessekonflikter.*

#### **Litteratur**

1. Bergsaker MAR, Aaberge IS, Abrahamsen T et al. Anbefalinger for bruk av pneumokokkonjugatvaksine i Norge. Rapport 2005: 1. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2005.
2. NORM/NORM-VET 2006. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2007. www.antibiotika-resistens.no [27.3.2008].
3. Pedersen MK, Høiby EA, Frøholm LO et al. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995–2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 167–75.
4. Wathne KO, Fjærli HO, Flægstad T et al. Flere barn bør vaksineres mot pneumokokkssykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1198–200.
5. Brantsæter AB, Aaberge IS, Høiby EA. Systemisk pneumokokkssykdom i Norge 2004. MSIS-rapport 2005; 33: 43.
6. Jenssen KT, Selnes LD, Hæreid PE et al. Invasiv pneumokokkinfeksjon hos barn fra Troms, Nordland og Sør-Trøndelag 1980–95. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 308–11.
7. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rate and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001; 357: 950–2.
8. Eskola J, Takala AK, Kela E et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323–7.

9. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P et al. Incidence and outcome of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections, Finland, 1995–2002 (Abstract EPI-42). Fra: 4<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococcal Diseases, Helsinki, Finland, May 9 to 13, 2004. Helsingfors: National Public Health Institute, 2004.
10. Ispahani P, Slack RCB, Donald FE et al. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation. *Arch Dis Child* 2004; 89: 757–62.
11. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737–46.
12. Black SB, Shinefield HR, Hansen J et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105–7.
13. Levine OS, Farley M, Harrison LH et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999; 103: 28–32.
14. Takala AK, Jero J, Kela E et al. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995; 273: 859–64.
15. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 1998; 102: 538–45.
16. Hsu K, Pelton S, Karumuri S et al. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17–23.
17. Haddy RI, Perry K, Chacko CE et al. Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugate pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 320–3.
18. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ et al. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction. *Pediatrics* 2003; 120: 1049–53.
19. El Bashir H, Viner RM, Christie D et al. IQ in survivors of pneumococcal meningitis: case-control study (Abstract EPI-25). Fra: 4<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease, Helsinki, Finland, May 9 to 13, 2004. Helsingfors: National Public Health Institute, 2004.
20. Goossens H, Ferech M, Stichele RV et al. Out-patient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893–96.

*Manuskriptet ble mottatt 18.6. 2007 og godkjent 27.3. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*