

ÅRSRAPPORT 2021

fra

Nasjonalt referanselaboratorium for
Streptococcus agalactiae

Bakgrunnsinformasjon

Helse Midt-Norge RHF ved St Olavs Hospital HF ble i 2005 tildelt nasjonal referansefunksjon for *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B streptokokker, GBS). Før det hadde Avdeling for medisinsk mikrobiologi ved St. Olavs Hospital tilbudt diagnostikk og typing av GBS til andre mikrobiologiske laboratorier på kollegial basis siden 1980-årene. Arbeidet i forbindelse med referansefunksjonen utføres av en spesialbioingeniør ansatt i hel stilling og en overlege som medisinsk faglig ansvarlig.

Identifisering og verifisering av innsendte isolater

Bakteriestammer mottatt til referanselaboratoriet dyrkes med standardmetoder og konfirmeres som GBS med PCR.

Genotyping

Alle tilsendte GBS-stammer types for gener som koder for kapselpolysakkarid og stammevariable overflateproteiner med multiplex-PCR, og supplerende singel-PCR analyser ved behov (1). Laboratoriet har i tillegg in-house og kommersielle antisera mot alle ti kapseltyper og en rekke overflateproteiner til bruk i forskning og andre spesielle tilfelle (2).

Resistensbestemmelse

Siden 2014 testes invasive *S. agalactiae* rutinemessig i regi av NORM for penicillin G, erythromycin, clindamycin, tetracycline, vancomycin og gentamycin (3).

Helgenomsekvensering

Ved mistanke om utbrudd og for forskningsformål utfører referanselaboratoriet helgenomsekvensering. Tidligere har referanselaboratoriet tilbudt multi-lokus sekvenstyping (MLST) (4), puls-felt gelelektroforese (PFGE) og multi-locus variable number of tandem repeats assay (MLVA) (5) til disse formålene, men dette er nå i all hovedsak erstattet av helgenomsekvensering.

Stammebank

Referanselaboratoriet har en stammebank der alle tilsendte isolater siden midten av 1990-tallet er arkivert. I tillegg inneholder stammesamlingen de viktigste internasjonale referansestammer og flere samlinger fra ulike forskningsprosjekter.

Kvalitetskontroll

Avd. for medisinsk mikrobiologi er akkreditert i henhold til ISO 15189 (fra 2012). Avdelingen deltar i en rekke eksterne kvalitetskontrollprogram for diagnostikk og resistenstesting av bakterier, inkludert GBS. Det finnes ikke eksterne kvalitetskontrollprogram for genotyping av GBS, men laboratoriet har deltatt flere ganger i sammenligning av resultater av genotyping mellom europeiske referanselaboratorier. Kvaliteten av diagnostiske analyser kontrolleres ved positive og negative kontroller.

Reagens- og stammeforsyning til brukerlaboratoriene

Det har så langt ikke vært ytret ønske om reagens- eller stammeforsyning fra noen av brukerlaboratoriene.

Metodeutvikling og forskning

Fra 2019 blir alle stammer fra barn < 1 år karakterisert ved helgenomsekvensering. Også stammer fra 2018 er nå karakterisert med denne metoden.

Publikasjoner 2021:

1) Mynarek M, Bjellmo S, Lydersen S, Afset JE, Andersen GL, Vik T. Incidence of invasive Group B Streptococcal infection and the risk of infant death and cerebral palsy: a Norwegian Cohort Study. *Pediatr Res.* 2021 May;89(6):1541-1548. doi: 10.1038/s41390-020-1092-2. Correction:

Pågående forskningsprosjekter:

- 1) Marte Singsås Dragset, Adelle Basson, Camilla Olaisen, Linn-Karina Selvik, Randi Valsø Lyng, Hilde Lysvand, Christina Gabrielsen Aas, Jan Egil Afset. The Streptococcus agalactiae R3 surface protein is encoded by sar5.
- 2) Elise Uggen, Forskerlinjeprojekt NTNU: Streptococcus agalactiae - systemic infection in adults. Hovedveileder prof/overlege Jan Egil Afset.
- 3) Maren Mynarek, PhD prosjekt, NTNU: Are specific genetic characteristics of group B streptococci (GBS) associated with higher risk of neonatal mortality or neurodevelopmental disorders? Prosjektleder prof/overlege Jan Egil Afset. Hovedveileder prof emeritus Torstein Vik.
- 4) Prosjektleder prof. Claus Klingenberg, UNN. Gruppe B streptokokk infeksjon hos nyfødte-antistoffnivå hos mor og i navlesnorsblod. Samarbeidspartner ved St. Olavs hospital, prof/overlege Jan Egil Afset.

Rapportering

Resultat av prøveanalyser rapporteres skriftlig til rekvirent. Ved utbrudd og ønske om hurtigere kommunikasjon med rekvirenten, formidles prøveresultat via telefon, i påvente av endelig skriftlig svar.

Informasjon og tilbakemelding

Årsrapporter fra referanselaboratoriet finnes tilgjengelig på Mikinfo og via hjemmesiden til Avdeling for Medisinsk Mikrobiologi, St. Olavs Hospital (<https://stolav.no/fag-og-forskning/lab/nasjonalt-referanselaboratorium-gbs>).

Kommentarer til funn 2021

Hovedpunkter

1. I 2021 var antall mottatte isolater fra tilfeller med invasiv GBS infeksjon stabilt høyt sammenlignet med foregående år.
 - a. Det var et stabilt antall invasive isolater fra spedbarn både med hensyn på «early-onset disease» (EOD) og «late-onset disease» (LOD).
 - b. Det var også stabilt antall innsendte invasive isolater fra voksne.
2. Det var i 2021 ikke noen vesentlig endring i forekomsten av ulike serotyper/ genotyper sammenlignet med tidligere år.
3. Forekomsten av resistens mot medikamentene clindamycin og erytromycin var ikke vesentlig forskjellig fra de senere årene.
4. Referanselaboratoriet har i løpet av dette året mottatt lavere antall GBS-stammer isolert fra pasienter med invasive infeksjoner enn det som var meldt til MSIS.

Generelt

De 330 GBS stammene som ble mottatt i 2021 var fra følgende materialer (antall isolater): blodkultur 301 (inkludert 7 pasienter hvor det ble sendt inn isolat i duplikat fra samme episode), spinalvæske 6 (hvor det for en pasient ble sendt inn to isolater fra to spinalvæsker tatt fra ulike sykehusene i påfølgende dager og med samme funn i blodkultur, i tillegg to pasienter med samme funn i spinalvæske og blodkulturer og to pasienter kun med funn i spinalvæske), diverse biopsier/vev 7, leddvæske/bursavæske 10, andre diverse prøvematerialer (abscess, dialysat, hud, placenta): 4, bakteriestamme hvor prøvemateriale er ikke angitt:1. Autopsi: 1 (postmortal hjertebiopsi)

296 stammer fra invasive infeksjoner var mottatt fra 294 unike bakteriemiepisoder (10 pasienter hadde 2 unike bakteriemiepisoder og 3 pasienter hadde samme funn i spinalvæske) og 2 invasive infeksjoner med funn i spinalvæske uten mottatt isolat fra blodkultur (Tabell 1).

Det ble i 2021 observert en stabilisering av antall isolater fra invasive infeksjoner sammenlignet med året 2020, men fortsatt en gradvis økning i antall stammer fra pasienter med invasiv sykdom i forhold til de siste årene. Referanselaboratoriet har hvert år mottatt flere stammer enn det som ble meldt til MSIS (sist i 2020: mottatt 304 vs. 283 meldte tilfeller til MSIS). I 2021 var den trenden ikke merkbar pga. lavere antall mottatte stammer fra invasive infeksjoner (294 unike blodkulturer og 2 unike spinalvæsker) til referanselaboratoriet vs 316 meldte tilfeller til MSIS. Fordi referanselaboratoriene ikke har tilgang til MSIS-data har det ikke vært mulig å undersøke hvilke sykdomsepisoder der er diskrepans mellom referanselaboratoriet og MSIS. **Det representerer stadig et betydelig problem i utøvelsen av referanselaboratoriets pålagte oppgaver at vi ikke kan få samkjørt og kvalitetssikret våre data med data fra MSIS.**

Antall tilfeller av invasive infeksjoner på aldersgrupper er fortsatt stabil. Antall GBS-tilfeller hos spedbarn var 28, som er litt lavere i forhold til det som ble registrert i 2020 (32), 2019 (30) og 2018 (30). Det ble registrert et stabilt antall invasive infeksjoner i alle aldersgrupper av voksne pasienter (268) i forhold til antall infeksjoner i 2020 (270) og 2019 (270), men det er økning sammenlignet med tallene fra 2018 og 2017 (henholdsvis 237 og 199 tilfeller).

I 2021 var kapseltype Ia, II og III hyppigst forekommende, etterfulgt med V, IV og Ib (i fallende rekkefølge) (Tabell 2). Andel invasive isolater med resistens overfor erytromycin og clindamycin var henholdsvis 22,3% og 15,2%. Det var ingen vesentlig endring i andel erytromycin-resistente isolater sammenlignet med 2020 (19,2%), 2019 (25,2%) og 2018 (22,2%). Andelen av clindamycin-resistente stammer har holdt seg stabil i de siste årene (2020: 12,2%; 2019: 12,9%; 2018:12%).

GBS sykdom hos barn < 1 år

I 2021 mottok vi GBS-isolater fra i alt 28 (2020:32; 2019:30; 2018:30; 2017:35) tilfeller av invasive infeksjoner hos spedbarn, fordelt på 13 tilfeller med EOD og 15 med LOD. Det ble rapportert et dødsfall som fosterdød i løpet av 2021.

20 (71%) av de 28 isolatene fra spedbarn hadde kapseltype III (2020:22 av 32; 2019:19 av 30; 2018: 15 av 30).

GBS sykdom hos voksne

Forekomsten av invasiv sykdom med GBS hos voksne og eldre har steget jevnt over mange år. Antall invasive GBS isolater i 2021 fra infeksjoner hos voksne (268 pasienter) viste en stabilisering i forhold til 2020 (270) og 2019 (270), men fortsatt økning i forhold til antall fra 2018 (237), 2017 (199), 2016 (24) og 2015 (216). Av 268 invasive infeksjoner hos voksne var 263 ikke relatert til graviditet eller fødsel. Vi mottok 5 isolater isolert fra infeksjon i relasjon til svangerskap/fødsel/barsel i 2021, sammenlignet med 15 isolater i 2020, 13 isolater i 2019 og 8 isolater i 2018.

For isolater fra voksne var kapseltypene Ia og V hyppigst forekommende (henholdsvis 56 og 49), fulgt av kapseltype III (47), II (46), og IV (34). I denne gruppen har vi ikke opplysninger om dødsfall.

Antibiotikaresistens

I samarbeid med NORM ble alle GBS-isolater undersøkt med MIC-bestemmelse for utvalgte antibiotika. Det ble ikke påvist nedsatt følsomhet for penicillin eller vankomycin. Resistens mot erytromycin ble funnet i 66 (22,3%) av 296 isolater fra blodkultur og spinalvæske, i det vesentlige uendret fra 2020 (58 isolater, 19,2%), 2019 (76, 25,2%) og 2018 (59, 22,2%). Det ble, som de siste årene, ikke påvist intermediær følsomhet mot erytromycin hos noen invasive isolater. Alle erytromycin-resistente isolater ble testet for MLS_B resistens fenotype. Blant erytromycin resistente isolater var konstitutiv MLS_B fenotype vanligst (43 isolater), mens induserbar MLS_B fenotype ble påvist i 14 isolater. Til sammenligning ble det påvist induserbar MLS_B fenotype hos henholdsvis 6 og 21 isolater is 2020 og 2021. Høygradig resistens mot både erytromycin og clindamycin (≥ 256 mg/L) ble påvist hos 29 isolater, alle med konstitutiv MLS_B resistens fenotype, og dette var en stigning i forhold til 2019 og 2020 hvor dette ble påvist hos henholdsvis 14 og 23 isolater. Resten av de erytromycinresistente isolatene (9 stammer) hadde resistensmønster som var i samsvar med en efflux-mediert M fenotype, uendret forkomst sammenlignet med 2020 (8 stammer) og 2019 (6 stammer). Resistens mot clindamycin ble funnet hos 45 (15,2%) av 296 invasive stammer og alle stammene unntatt to var resistente mot erytromycin (konstitutiv MLS_B fenotype). Antall clindamycin-resistente isolater (15,2%) var uendret sammenlignet med 2020 (12,2%), 2019 (12,9%) og 2018 (12,03%).

Tabell 1. Antall isolater (totalt og invasive) mottatt ved referanselaboratoriet i siste 9-års periode, sammenlignet med antall tilfeller meldt til MSIS.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Totalt antall stammer mottatt	228	236	240	249	281	304	277	328	341	302	330
Antall pasienter med invasiv sykdom *	203	217	225	235	262	288	235	267	300	295	296
Meldt MSIS	191	203	201	209	229	246	230	259	315	283	316

* for enkelte pasienter ble det mottatt mer enn ett isolat

Tabell 2: Oversikt over invasive GBS isolater innsendt til referanselaboratoriet for GBS i 2020, totalt antall og etter kapseltype, gruppert i henhold til kliniske opplysninger fra innsendende laboratorium.

	Kapseltype											SUM
	Ia	Ib	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	NT	
Barn <1år og foster												28
Early onset disease (EOD, 0-6 dager)	2		1	9	1							13
Late onset disease (LOD, 7-89 dager)	1			11	2	1						15
Fosterdød						(1)*						
Voksne og barn >1 år												268
Ikke relatert til graviditet /fødsel	54	26	45	46	34	48	2		2	6		263
Relatert til graviditet/fødsel	2		1	1		1						5
Totalt	59	26	58	56	37	50	2		2	6		296

* ikke isolert fra blodkultur eller spinalvæske

Referanser

1. Creti et al. Multiplex PCR Assay for Direct Identification of Group B Streptococcal Alpha-Protein-Like Protein Genes. *J Clin Microbiol*, 2004, March, pp. 1326–1329 Vol. 42, No. 3
2. Imperi et al. A multiplex PCR assay for the direct identification of the capsular type (Ia to IX) of *Streptococcus agalactiae*. 2010. *J Microbiol Methods*, 80: pp. 212–214
3. <https://unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober>
4. Jones et al. Multilocus Sequence Typing System for Group B Streptococcus. *J Clin Microbiol*, 2003, June, pp. 2530–2536 Vol. 41, No. 6
5. Radtke et al. Rapid Multiple-Locus Variant-Repeat Assay (MLVA) for Genotyping of *Streptococcus agalactiae*. *J Clin Microbiol*, 2010, July, pp. 2502–2508
6. 1) Mynarek M, Bjellmo S, Lydersen S, Afset JE, Andersen GL, Vik T. Incidence of invasive Group B Streptococcal infection and the risk of infant death and cerebral palsy: a Norwegian Cohort Study. *Pediatr Res*. 2021 May;89(6):1541-1548. doi: 10.1038/s41390-020-1092-2. Correction: *Pediatr Res*. 2021 Dec 9. doi: 10.1038/s41390-021-01887-8.