

ÅRSRAPPORT 2016

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 bioingeniør ansatt i hel stilling, en bioingeniør i delstilling, og en lege som 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 (ref.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 (ref.2).

Resistensbestemmelse

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

Detaljkarakterisering

Genotyping gjøres ved mistanke om utbrudd og for forskningsformål. Referanselaboratoriet kan tilby genotyping av GBS med flere metoder:

- 1) Multi-lokus sekvenstyping (MLST) er særlig egnet for fylogenetisk analyse og til andre forskningsformål (ref.4).
- 2) Puls-felt gelelektroforese (PFGE) er egnet til genotyping ved mistanke om utbrudd og nosokomial smitte.
- 3) Metode for multi-locus variable number of tandem repeats assay (MLVA) er utviklet ved St Olavs Hospital/NTNU. Denne metoden gir meget god epidemiologisk oppløsning, og vil i stor grad erstatte PFGE i framtiden (ref.5).

Stammebank

Referanselaboratoriet har en stammebank der alle tilsendte isolater siden 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. Laboratoriet har imidlertid deltatt flere ganger på initiativ på kollegial basis for 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

Det ble i 2016 ikke arbeidet med videreutvikling av metoder for diagnostikk og genotyping.

Publikasjoner 2016:

1. Gabrielsen C, Mæland JA, Lyng RV, Radtke A, Afset JE. Molecular characteristics of *Streptococcus agalactiae* strains deficient in alpha-like protein encoding genes. *J Med Microbiol.* 2017;66:26-33.

Pågående forskningsprosjekter:

- 1) Studie av forekomst av GBS i norske storfebesetninger, inkludert undersøkelse av forekomst av GBS hos bondefamilier. Prosjektet ledes av Veterinærinstituttet.
- 2) Molekylær basis for resistensmekanisme med uvanlig fenotypisk clindamycin erytromycin resistensmønster
- 3) Identifikasjon av genet som koder for overflateproteinet R3 hos GBS.

Rapportering

Resultat av prøveanalyser rapporteres skriftlig til rekvirent.

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

Hovedpunkter

1. Referanselaboratoriet har mottatt et gradvis økende tilfeller av invasiv GBS sykdom de siste årene.
2. Økningen ses hos voksne og eldre, mens antall isolater fra nyfødte og i spedbarnsalder (early-onset disease EOD og late-onset disease LOD) med invasiv GBS-infeksjon var uendret fra tidligere.
3. Det var i 2016 ikke noen vesentlig endring i forekomsten av ulike serotyper/ genotyper sammenlignet med tidligere år.
4. Forekomsten av resistens mot medikamentene clindamycin og erythromycin var ikke vesentlig forskjellig fra de senere årene.
5. I løpet av 2016 var det en forespørsel om genotyping på grunn av mistanke om smitte mellom nyfødte med GBS sykdom.
6. Referanselaboratoriet har de senere årene mottatt GBS-stammer fra flere pasienter med invasiv sykdom enn hva som er meldt til MSIS. Siden referanselaboratoriet ikke har tilgang til MSIS-data har det ikke vært mulig å samordne genotypingsdata med MSIS-registerets data.

Generelt

De 304 GBS stammene mottatt i 2016 var fra følgende materialer (antall isolater): blodkultur 279, spinalvæsker 3, lungevev 1 (autopsi), diverse vevs biopsier 4, leddvæske 7, puss/sårsekret 5, diverse prøvematerialer 5.

Stammene var fra 288 unike pasienter med invasiv sykdom (blodkultur, spinalvæske eller leddvæske) (Tabell 1). I tiårsperioden 2007-2016 har det vært en økning på 50% i antall stammer fra pasienter med invasiv sykdom. Til sammenligning ble det meldt 246 tilfeller til MSIS 2016, hvorav 38 var barn 0-9 år. Referanselaboratoriet mottok derfor stammer fra 42 (17%) flere pasienter enn det som ble meldt til MSIS 2016. Dette tilsvarer det vi har observert de siste årene. Fordi referanselaboratoriene ikke har tilgang til MSIS-data har det ikke vært mulig å undersøke hvilke tilfeller som evt ikke er meldt til MSIS. Samordning mellom MSIS-data og referanselaboratoriet data ville kunne forbedre overvåkingen av invasive GBS-infeksjoner i Norge.

I 2016 var kapselserotype III, V, Ia og II (i fallende rekkefølge) hyppigst forekommende, omtrent som i 2015 (Tabell 2). Andel stammer med resistens overfor erythromycin og clindamycin var henholdsvis 16.1% og 12.7% (2015: 18.0 og 13.3 %).

GBS sykdom hos nyfødte

I 2016 mottok vi stammer fra i alt 40 (2015:46; 2014: 41) tilfeller av nyfødtsepsis, som fordelte seg til 20 tilfeller av EOD og 20 med LOD. Det forelå opplysninger om et dødsfall i LOD gruppen. I tillegg mottok vi en stamme fra en dødfødsel. 24 av 40 isolater fra barn med invasiv GBS sykdom hadde kapseltype III (2015: 30 av 46 stammer).

GBS sykdom hos voksne

Forekomsten av invasiv sykdom på grunn av GBS hos voksne og eldre har steget jevnt over mange år. I 2016 var 248 isolater fra denne aldersgruppen (2015: 216). Av 248 invasive isolater, var 242 fra blodkultur og 6 var fra leddvæsker. 22 av isolatene var fra infeksjon i relasjon til svangerskap/fødsel/barsel, en økning sammenlignet med året før (2015:13). For isolater fra voksne var kapseltypene V og III hyppigste forekommende (henholdsvis 61 og 58 isolater), fulgt av Ia, II og IV. I denne gruppen har vi opplysninger om tre dødsfall, hvor en stamme var isolert fra blodkultur og to stammer var fra autopsimateriale.

Antibiotikaresistens

I samarbeid med NORM ble alle GBS isolater undersøkt med MIC-bestemmelse. Resistens mot både erytromycin og clindamycin ble funnet hos 32 av 298 testede stammer (10.7 %). Det var 48 (16.1%) stammer med erythromycin resistens (2015:18.%) og 38 (12.7%) stammer med clindamycinresistens (2015:13.3 %). 54 (18.1%) stammer var resistente mot erythromycin og/eller clindamycin. Høygradig resistens mot erythromycin og clindamycin ble funnet hos henholdsvis 23 og 26 stammer. Intermediær følsomhet mot erytromycin ble funnet hos 15 stammer, og blunting ble funnet hos 8 stammer. Stammer resistente for både erytromycin og clindamycin var isolert fra 8 barn <1år.

Tabell 1. Antall isolater (totalt og invasive) mottatt ved referanselaboratoriet i siste 10-års periode, sammenlignet med antall tilfeller meldt til MSIS

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Totalt antall stammer mottatt	203	205	179	197	228	236	240	249	281	304
Antall stammer fra invasiv sykdom*	188	179	167	177	203	217	226	235	262	288
Meldt MSIS	180	178	174	166	191	203	201	209	229	246

* for enkelte pasienter ble det mottatt mer enn ett isolat.

Tabell 2. Oversikt over invasive GBS stammer innsendt til referanselaboratoriet for GBS i 2016, totalantall og etter kapseltype, gruppert in henhold til kliniske opplysninger fra innsendende laboratorium.

	Kapseltype											SUM
	Ia	Ib	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	NT*	
<i>Barn < 1 år og foster</i>												
Early onset disease (EOD, 0-6 dager)	2		4	10	1	3						20
Late onset disease (LOD, 7-89 dager)	3		3	13		1						20
Fosterdød	1		1									2
<i>Voksne og barn > 1 år</i>												
Ikke relatert til graviditet/fødsel	40	28	23	46	18	55	0	1	5	8	0	224
Relatert til graviditet/fødsel	5	1	1	7	2	5			1			22
Totalt	51	29	32	76	21	64	0	1	6	8	0	288

NT, ikke typbar.

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