NR 1. JUNI 1995. ÅRGANG 5.

NORSK EPIDEMIOLOGI

Norsk forening for epidemiologi

Norwegian Journal of Epidemiology

Tema:
INFEKSJONSEPIDEMIOLOGI

NORSK EPIDEMIOLOGI

MEDLEMSBLAD FOR NORSK FORENING FOR EPIDEMIOLOGI

Nr 1. Juni 1995; 5.

Redaktør:
Espen Bjertness
Senter for epidemiologisk forskning
Instituttgruppe for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Oslo
Postboks: 1130 Blindern
0318 Oslo
Tlf: 22 85 06 36
Fax: 22 85 05 90
E-mail:espen.bjertness@samfunnsmed.uio.no

Redaksjon:
Per Magnus og sekretær Liv Stene-Larsen
Statens institutt for folkehelse, Avd. for samf.med, Seksjon for epidemiologi, Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo 4. Tlf. 22 04 22 00. Telefax. 22 04 23 51

Abonnement:
Medlemsbladet sendes medlemmer av Norsk forening for epidemiologi og utvalgte biblioteker. Abonnement oppnås ved innmelding i foreningen (se side 88).

Faglige bidrag:
Faglige bidrag og tips sendes redaktøren.

ISSN 0803-2491
Opplag: 500
Trykk:
Universitetsbibliotekets trykkeri, Oslo
Grafisk design: Redaktøren

INNHOLD

Redaktørens spalte 2

TEMA: INFEKSJONSEPIDEMIOLOGI

Innledning, Anne Eskild 3

Deskriptiv infeksjonsepidemiologi
Description and use of the Norwegian notification system for infectious diseases, *Preben Aavitsland* 7
Underrapportering av tuberkulose, *Einar Heldal* 15
T-celle lymfotropt virus type II (HTLV-II) infeksjon blant HIV-smittede intravenøse stoffmisbrukere, *Anne Eskild og Helvi Holm Samdal* 18
Forekomst av HIV i Tanzania, *Per Bergjø og med. arb.* 25
Typing av staphylococcus aureus for epidemiologiske formål, *Yngvar Tveten og Bjørn-Erik Kristiansen* 32
A new anonymous case reporting system for sexually transmitted diseases in Norway, *Preben Aavitsland og Øivind Nilsen* 39

Risikofaktorer for infeksjonssykdom
Risikofaktorer for campylobacter-infeksjon i Norge, *Georg Kapperud* 44
Passiv røyking og nedre luftveisinfeksjoner blant små barn. Er det en sammenheng også i Norge? *Per Nafstad og medarbeidere* 50
Endring i mønsteret av næringsmiddelbårne sjukdommer, *Eystein Skjerve*. 55
Human papillomavirus types and cervical cancer in Norway, *Andrew Jenkins og medarbeidere*. 59
Mulig assosiasjon mellom infeksjoner i barneårene og utvikling av multippel sklerose? *Marit Grønning* 63

Matematiske modeller for å forstå epidemiers dynamikk
Matematisk modellering av seksuelt overførbare sykdommer, *Hein Stigum* 66

Studier av infeksjonsforebyggende strategier
Hvordan studere effekt av vaksinering? *Gunnar Bjune og Preben Aavitsland* 70
Smitteoppsporing og smittesanering ved tilfeller av menigokokksykdom. *Bjørn-Erik Kristiansen og Yngvar Tveten*. 79

Andre artikler
Egenrapportering av hjerneslag. Validitet og konsekvenser for prevalensestimater, *Torgeir Bruun Wyller* 84

Redaktørens spalte

Det er sommertid og agurknytt florerer i avisene, vitenskapelige sannheter og forskningsresultater vris og vrenges og kanskje noe refereres ordrett fra forskerens munn. Som den forsiktige person jeg er, tar jeg i alle fall ikke sjansen på at mine barn kan være blant de over 50% som utsettes for et dårlig inneklima: vi reiser til fjells! Vi skal bo i telt oppunder Veslesmeden i Rondane. Så er det bare å håpe på at det nyinnkjøpte superlette fjellteltet ikke avgir giftige gasser. Ertesuppe holder vi oss selvfølgelig langt unna, og så er jeg allergisk for fisk og dermed skulle det ikke være noen risiko for bequerel. Vi får ta med knekkebrød, og havregrøt - for det spiser Bjørn Dæhli. Vannkvaliteten skal være så dårlig nå, men vi får sikkert lånt med et renseanlegg, eller var det anleggene som var dårlige... En ting er sikkert, og det er at vi tar med oss barna, selvom det visstnok skal være så sunt og stimulerende å være i barnhage og på heldagsskole, men har disse forstå-seg-påere tatt høyde for dårlig inneklima? Nok et argument for å bo i telt på fjellet, ja og så sparer vi samfunnet for en håndfull millioner kroner ved vår forebyggende virksomhet. Trenger du flere ferieråd, antar jeg at de finnes på internett.

Fra og med neste utgivelse, med tema "Røyking og alkohol", vil Trond Peder Flaten være redaktør for Norsk Epidemiologi. Du inviteres til å sende inn ditt bidrag innen 15. september til: Kjemisk institutt, Universitetet i Trondheim, 7055 Dragvoll Tlf: 73591806; Fax: 73596940; E-mail: trond.flaten@avh.unit.no.

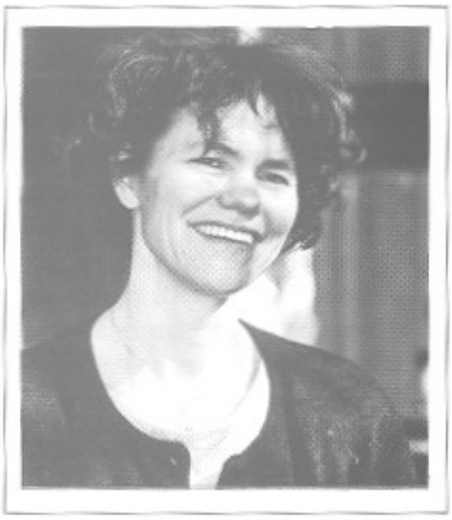
Foreningens medlemmer og andre takkes for fem år med godt samarbeide: skrivevillighet og villighet til å gi refereevurderinger. En spesiell takk til Folkehelsa som i perioder har frigitt en særdeles dyktig medarbeider, Liv Stene-Larsen, som sekretær for redaktøren. Instituttgruppe for samfunnsmedisinske fag, UiO, takkes også for viktige bidrag.

Espen Bjertness

Tema:

INFEKSJONSEPIDEMIOLOGI

Anne Eskild:



Anne Eskild. Seksjon for epidemiologi, Statens Institutt for Folkehelse

Epidemiologi er studier av utbredelse og årsak til sykdom. Denne definisjonen gjelder også for infeksjonsepidemiologi. Infeksjonssykdommer har imidlertid, i motsetning til de fleste andre sykdommer, en kjent årsak. En mikroorganisme er en nødvendig, men ofte ikke en tilstrekkelig årsak til sykdomsutvikling. Det som kanskje først og fremst skiller infeksjonssykdommer fra andre sykdommer, er at sykdomsårsaken er smittsom og at deler av befolkningen kan være uimottakelige for sykdommen enten på grunn av naturlig immunitet ved tidligere gjennomgått sykdom eller på grunn av vaksinasjon. Siden en nødvendig årsak til de fleste infeksjonssykdommer er kjent, har forebyggende tiltak ofte bedre vitenskapelig basis enn forebyggende tiltak for mange andre sykdommer.

På mange måter kan man si at studie av årsakene til infeksjonssykdommene ligger noen hestehoder foran studier av årsakene til andre sykdommer. Bekjempelsen av infeksjonssykdommene i vår del av verden er derfor et eksempel på epidemiologiens nytteverdi.

Kardiovaskulære sykdommer og kreftsykdommer har overtatt infeksjonssykdommenes plass som de viktigste årsaker til død. Og de fleste epidemiologer i vår del av verden har, naturlig nok, fokusert sin interesse mot de sykdommene som har størst betydning for dødeligheten. Men hva vet vi egentlig om infeksjonenes betydning for befolkningens sykelighet? De siste 20-30 år har vi hatt endringer i levesettet for store deler av befolkningen som kan tenkes å ha konsekvenser for forekomst av infeksjonssykdommer. Flere barn går i barnehage, vi reiser oftere til områder med høy infeksjonssykelighet og vi har sex med flere.

På begynnelsen av 1980-tallet dukket det opp en ny sykdom som ingen visste noe om. HIV/AIDS-epidemien skapte fornyet interesse for infeksjonsepidemiologien i den vestlige verden. Det var nødvendig ikke bare å overvåke sykdomsforekomsten, men også å foreta systematisk forskning om årsakssammenhenger. I mange land var det liten interesse for HIV/AIDS relatert forskning i etablerte epidemiologiske miljøer, men nye miljøer er blitt dannet. Forskningen omkring AIDS, har rokket ved vår forestilling om at vi kan mye om infeksjonssykdommer. Hva vet vi for eksempel om hvorfor noen som blir eksponert for infeksiøse agens ikke blir smittet, hvorfor noen som blir smittet ikke blir syke og hvorfor andelen smittede og syke

varierer med ulike infeksiøse agens? Og hvis et ukjent virus kan gi en ny sykdom (AIDS), kan man vel også tenke seg et virus som årsak til andre sykdommer med ukjent etiologi? Hvis rubella og cytomegalovirus kan gi misdannelser og fosterdød, finnes det andre virus som kanskje også kan ha uheldige konsekvenser for fosteret?

Infeksjonsepidemiologien omfatter studier av infeksjoners utbredelse, studier av risikofaktorer for infeksjoner, studier av infeksjonsforebyggende tiltak (blant annet vaksinasjon) og studier av infeksjoner som årsak til sykdommer som i dag ikke oppfattes som infeksjonssykdommer. Med nye molelyærbiologiske teknikker har man i løpet av de senere år beskrevet nye virus. Antakelig vil flere bli beskrevet. For noen av disse virusene vil assosiasjon til sykdom ikke være kjent. Bare epidemiologiske studier kan gi svar på det.

Studie av utbredelsen av en infeksjonssykdom

Studie av utbredelsen av en infeksjonssykdom, er studie av en dynamisk prosess. Utbredelsen er avhengig av smittekilder, smitteveier, smittsomhet, varighet av den smittsomme periode, interaksjon i befolkningen, behandlingsmuligheter og mottakelighet i befolkningen. Dette vil variere for ulike infeksiøse agens.

Smitteveier kan være luft (vannkopper), vann (hepatitt A), slimhinnekontakt (chlamydia), dråpesmitte (influensa), fra mor til foster (toksoplasmose), via infusjon av blod/deling av sprøyter (hepatitt c), via vektorer (malaria) eller ved kontakt med infiserte gjenstander (streptokokker). Spredningsmønsteret for infeksjoner som spres seksuelt, vil være annerledes enn infeksjoner som spres via drikkevann.

Smittsomheten og varigheten av den smittsomme perioden varierer mellom ulike infeksiøse agens. For eksempel blir nesten alle meslingevirus-eksponerte som ikke er vaksinert eller smittet tidligere, smittet og syke etter relativt kort tid. Deretter har man en livslang immunitet mot meslinger. De fleste HIV-eksponerte blir imidlertid ikke smitttet. Inkubasjonstida til AIDS er lang, muligens mer enn 10 år i gjennomsnitt og siste delen av inkubasjonstidsfordelingen er ikke kjent. En HIV-smittet er antakelig smittsom resten av livet. Men variasjonen i smittsomhet i løpet av inkubasjonsperioden er ikke sikkert kjent. Vaksine mot HIV finnes ikke og naturlig immunitet som følge av smitte utvikles sansyligvis ikke. På grunn av forskjellene mellom HIV og meslinger i smitteveier, smittsomhet, smittsom periode og immunitetsutvikling forstår man intuitivt at dynamikken i epidemiene vil være forskjellig.

Det er imidlertid ikke lett å tenke seg hvordan epidemier vil utvikle seg og hvilke faktorer som har størst betydning for spredning. For å få innsikt i dette, er matematiske modeller et viktig redskap. Ved å gi ulike parametre i smittekjeden varierende verdier, kan matematiske modeller gi innsikt i epidemiers dynamikk. På den måten synliggjør epidemi-modellering også de paramtrene man mangler kunnskap om for å kunne gi prediksjoner om epidemiens utvikling. For eksempel har matematisk modellering av HIV-epidemien synliggjort behovet for data om befolkningsgruppers seksualvaner. Dette har resultert i at mange europeiske land, deriblant Norge, har utført populasjonsbaserte seksualvanestudier. Hein Stigum beskriver i sin artikkel i dette nummeret av Norsk Epidemiologi hvordan befolkningsgruppers seksualvaner har ulike konsekvenser for spredning av ulike seksuelt overførbare sykdommer. Matematisk modellering kan også brukes til å predikere epidemiutvikling ved ulike tiltak, for eksempel ved innføring eller opphør av vaksinasjonsprogrammer.

Studier av risikofaktorer for infeksjonssykdom

Studier av risikofaktorer for infeksjonssykdom inkluderer studier av risiko for å bli eksponert , risiko for å bli smittet hvis man er eksponert og risiko for sykdomsutvikling hvis man er smittet. Studier av risikofaktorer for en infeksjonssykdom kan kanskje virke meningsløst hvis man allerede kjenner en mikrorganisme som nødvendig årsak og vet hvordan den smitter. Men for å gjøre godt forebyggende arbeid er viktig å

ha kunnskap om hvilke forhold som øker risiko for eksponering. I hvilken grad øker kattehold risiko for toksoplasmose-infeksjon under svangerskapet? I hvilken grad øker p-piller risiko for kjønnsvorter? I hvilken grad kan streptokokk-epidemier i barnehager tilskrives asymptomatiske bærere? Påvirker samleiestilling risiko for urinveisinfeksjon hos kvinner? Klinikere og mikrobiologer har en viktig oppgave med å diagnostisere infeksjonen, påvise agens og å behandle syke. Som regel stopper utredningen her. Når man tenker på de omkostningene som infeksjonssykdommene medfører på grunn av sykedager, klinisk diagnostikk og behandling samt utvikling av diagnostiske hjelpemidler, er det et tankekors at det siden tuberkuloseepidemiens fall har vært satset lite på analytisk infeksjonsepidemiologi som kan gi grunnlag forebyggede tiltak.

Matvare- eller vannbårne infeksjoner har ofte et utbruddspreg. På grunn av kort inkubasjonstid blir mange syke samtidig. Epidemien blir «synlig» og det er naturlig å lete etter en felles smittekilde. Påvisning av det sykdomsfremkallende agens i en matvare eller i en vannkilde er imidlertid ikke tilstrekkelig til å si at dette er årsaken. Man må vite om de som har drukket vannet eller inntatt matvaren har en økt risiko for sykdomsutvikling sammenliknet med dem som ikke har vært eksponert, med andre ord, utføre case-control studier. I dette nummeret av Norsk Epidemiologi skriver Georg Kapperud om studier av risikofaktorer for matvarebåren infeksjon.

Definisjon av et case kan være vanskelig i epidemiologisk forskning generelt og i infeksjonsepidemiologisk forskning spesielt. I studier av riskofaktorer for sykdom er en case som regel en person som er klinisk syk. En slik definisjon er uproblematisk dersom alle smittede blir klinisk syke. I mange tilfeller er det ikke slik. Noen infeksjonssykdommer har en lang asymptomatisk fase (AIDS), har et kronisk subklinisk preg (hepatitt c), eller gir først symptomer hos det smittede fosteret (toksoplasmose). I mange infeksjonsepidemiologiske studier kan det derfor være nødvendig å definere en case som en person som har serologisk , bakteriologisk eller på annen måte påvist infeksjon. Fagfeltet seroepidemiologi dreier seg om hvordan infeksjoner påvises i serum ved blant annet påvisning av spesifikke antistoffer eller titerstigning og om bestemmelse av grense- og referanseverdier. I løpet av de siste åra, har også nye molekylærbiologiske teknikker blitt tatt i bruk (polymerase chain reaction / PCR) for å påvise infeksjon. Disse kan påvise viruset eller bakterien direkte og også gi en sub-typebestemmelse. Dette kan gi nye muligheter til å forstå den observerte variasjon i mottakelighet og i sykdomsutvikling hos personer som tilsynelatende er eksponert for det samme agens. Bjørn Erik Kristansen beskriver i dette nummeret av Norsk epidemiologi hvordan typebestemmelse av meningokokker kan brukes til å studere utbredelse av bærertilstand for de menigokokk-subtypene som har forårsaket klinisk sykdom. Ved å studere forekomst av smittebærere forstår man også en annen vanskelighet i studier av risikofaktorer for infeksjonssykdom. Sykdomstilfellene opptrer ikke uavhengig av hverandre. Et sykdomstillfelle kan være kilde til nye sykdomstilfeller. Og personer som ikke selv er syke, kan være kilde til nye sykdomstilfeller.

Studier av infeksjoner som årsak til annen sykdom

Kanskje ligger infeksjonsepidemiologiens største utfordring i å studere om mikrobiologiske agens kan være årsak til sykdommer vi nå ikke kjenner årsaken til? I løpet av de siste åra har flere slike sammenhenger blitt sannsynliggjort. Helicobacter pylorii ser ut til å være en nødvendig, om enn ikke en tilstrekkelig, årsak til magesår. Humant papillomavirus er antakelig en nødvendig årsak til celleforandringer på livmorhalsen, et forstadium til livmorhalskreft. Og HIV er en nødvendig, men kanskje ikke tilstrekkelig årsak til AIDS. Det finnes velbegrunnete hypoteser om at intrauterin smitte med coxsackievirus kan gi type-1 diabetes og at intratuterin influensasmitte kan føre til schizofreni. Perinatal smitte med meslinger har vært satt i sam-

menheng med senere utvikling av Morbus Crohn. Mye tyder også på at multippel sklerose kan skyldes et infeksiøst agens, som Marit Grønning skriver om i dette nummeret av Norsk Epidemiologi. Og hvem vet - kanskje skyldes de fleste kreftsykdommer og reumatiske sykdommer et mikrobiologisk agens? Å lansere en hypotese om at hypertensjon kan være en infeksjonssykdom - er vel (ennå) for dristig ?

DESCRIPTION AND USE OF THE NORWEGIAN NOTIFICATION SYSTEM FOR INFECTIOUS DISEASES

Preben Aavitsland

Preben Aavitsland
Statens Institutt for Folkehelse
Seksjon for forebyggende infeksjonsmedisin
Geitmyrsveien 75
0462 Oslo

Summary
I describe the Norwegian surveillance system for infectious diseases and discuss the validity of its data. Sensitivity of the surveillance depends on several factors and varies with disease. Still, the data may be used for epidemiological research, as demonstrated by a review of some earlier studies based on these data. I also suggest how the surveillance system may be utilised to increase the value of future large cohort studies in Norway.

Epidemiology is commonly defined as the study of occurrence of illness, with study of causes as the central concept (1). In this article I will show that Norwegian surveillance data on infectious diseases may play an important role in epidemiological research. After a description of the Norwegian National Notification System for Infectious Diseases (MSIS) follows a detailed discussion of strengths and weaknesses of MSIS data exemplified by two recent studies. Then follows further examples of how the MSIS has been used in epidemiologic research. I will end by suggesting how MSIS data may be utilised in future epidemiological research, and invite other epidemiologists to take up these suggestions.

Description of the MSIS

The MSIS was implemented nationwide in 1975 (2). Its main purpose was the routine *surveillance* of infectious diseases, aiming at discovering clusters or epidemics so that preventive efforts could be implemented rapidly. That required a sensitive and rapid system with continuous feedback to the local health services. However, the register has also been utilised in *research*. This use requires accurate and unbiased reporting, and thus puts new demands on the MSIS. Obviously, this use of the MSIS is not straightforward, and for some diseases it is impossible. Furthermore, diseases are not included in the MSIS because of interest to epidemiologists, but for their potential seriousness for the person (e.g. rabies) or the population (e.g. influenza), or for their epidemic potential (e.g. measles).

Microbiological laboratories analysing specimens from humans, and all doctors in Norway, are required by law to notify cases of certain diseases to the MSIS central unit at the National Institute of Public Health (NIPH). A case is defined rather loosely for some diseases, and more stringently for others. The reportable conditions are classified according to reporting procedure:

Reporting by name

Cases of 44 diseases should be notified by name (3). These are mostly diarrhoeal bacterial diseases, systemic bacterial diseases, diseases that children are vaccinated against, and tropical or very rare diseases. When confirming a case, the microbiological laboratory sends a report to the NIPH and a blank reporting form to the clinician. The clinician fills in information such as name, date of birth, personal identification number, residence, laboratory data and place of acquisition, and submits the report to the NIPH, where it is linked to the laboratory report.

Anonymous case reporting

The reporting procedure is the same as above, but anonymous (4). The reportable conditions are HIV infection, gonorrhoea, syphilis, chancroid, lympho-

granuloma venereum and donovanosis. The register contains all cases of HIV infection ever diagnosed in Norway.

Aggregate reporting
A third group of four diseases and clinical syndromes are reported as weekly aggregated numbers of cases seen by a general practitioner (3).

Handling of reports
All reports are coded and entered in custom-made Epi Info databases (5). There were several reasons for choosing this somewhat old-fashioned software. Firstly, it was developed for and has become a standard in infectious disease surveillance around the globe. Secondly, it is simple and user-friendly. Thirdly, Epi Info files can easily be converted for use in other software. And finally, Epi Info is a *de facto* standard software for local public health doctors in Norway.

Feedback
The weekly two-page newsletter *MSIS-rapport* provides feedback and is sent free of charge to all general practitioners and hospitals. The contents are also available electronically on the NIPH's bulletin board service. Tables are aggregated on a weekly, four-weekly and yearly basis.

Validity
For the majority of reportable diseases the case definition includes detection of the causative microbe or antibodies against it. Thus, the specificity of the surveillance system is high: only cases that are truly a reportable condition are included.

Sensitivity, on the other hand, may be much lower. As reviewed by Giesecke, several factors influence the proportion of cases that are reported (6). These factors may differ between countries and may change over time, making both temporal and geographical comparisons subject to detection bias. Firstly, the infection may be asymptomatic or mild so that the patients don't seek medical care. Increased public awareness of the disease may change this and cause spurious epidemics. Secondly, current diagnostic tests may not be able to detect cases. Bruu and coworkers used newer methods to reanalyse sera from patients from an unexplained epidemic of ornithosis ten years earlier (7). They found that two thirds of the patients had not suffered ornithosis, but had been infected with a recently discovered third chlamydial species, *Chlamydia pneumoniae* (8). Thirdly, doctors' routine practice of testing for asymptomatic infections may differ. Finally, laboratories' and clinicians' reporting propensity may vary. For serious diseases, such as meningococcal disease, this is probably the only factor that contributes to low coverage. Gedde-Dahl and coworkers compared MSIS figures for meningococcal disease with figures obtained by scrutinising hospital discharge records and laboratory records (9,10). They found that MSIS had a coverage of 70 to 80%. They remarked that the involvement of the laboratories in the reporting procedure probably played a key role in achieving a high coverage. More recently, Bucher and coworkers found that 81 of 87 (93%) diagnosed cases of group A streptococcal bacteraemia had been reported to the MSIS (11). We found that at least 94% of culture confirmed cases of gonorrhoea was notified in 1993 (4).

The sensitivity of the surveillance system will not be equal for all diseases. For instance, all patients with AIDS or meningococcal disease in Norway receive medical care, while many patients with campylobacteriosis never see a doctor. Therefore, interpretation of surveillance data from the MSIS requires knowledge of infectious diseases and clinical microbiology. Low sensitivity will not be a problem in all studies. If the sensitivity is constant over time, changes in the incidence may be measured. In analytic studies, however, low sensitivity may cause bias.

Another quality aspect of a surveillance system is its speed. We recently evaluated notification delay during an outbreak of shigellosis (12). The median delay between onset of disease and registration in the MSIS database was 17 days (range 7 to 41).

Future of the MSIS

The 1994 Communicable Diseases Act gave the MSIS a new legal foundation. Unfortunately, the National Board of Health now has the authority to decide that all reports to the MSIS should be anonymised. If implemented, this change will seriously undermine the use of MSIS in epidemiological research as well as threaten its usefulness for infectious disease surveillance.

With the new legislation, a few changes in the lists of reportable conditions were made (3). An overhaul of the reporting forms and the databases is ongoing. In a few years the tuberculosis register will be integrated in the MSIS. Plans are also in progress to take advantage of the increasingly better technologies for classification of microbes.

Two studies with MSIS-data

Spleens and pneumococci

Surgeons have questioned whether removal of the spleen really puts the patients at increased risk of systemic pneumococcal disease (13,14). In a review of case reports and case series, one group of surgeons conclude: «Thus it seems that both the incidence of and death from pneumococcal meningitis after splenectomy do not exceed the normal prevalence (sic!)» (13). To address this matter, we divided the Norwegian population into two cohorts, of which the smaller one consisted of approximately 3000 individuals without their spleen (15). During one year clinicians were prompted for spleen status for all 472 patients notified to MSIS with pneumococcal disease. Eight patients were splenectomised, 453 had an intact spleen, and reports were missing from 11 patients. Thus, the incidence rate ratio was 25 (95% confidence interval 13 to 51) (16). This finding led to a campaign to identify and vaccinate individuals without a spleen.

Certainly not all cases of systemic pneumococcal disease are diagnosed as such. An ascertainment bias would arise if splenectomised persons have either a lower or higher likelihood than others of having their pneumococcal infection diagnosed. This may be the case. Persons without a spleen usually suffer more severe disease when infected by the pneumococcus, making a documented and reported diagnosis more likely (15). On the other hand, the disease may be so severe, often rapidly fatal (15), that the patients die before they reach hospital. Then, the infection may not be documented, and the case not reported. Reporting bias is probably not present as neither the laboratories nor the clinicians were aware of our study hypothesis.

As we did not collect information from the entire cohorts, we were not able to control for confounders such as age, underlying diseases and other factors known to increase the risk of pneumococcal disease (15). However, such an adjustment would probably have increased the risk associated with splenectomy, since patients with a spleen were both older and had more additional diseases. Another weakness of the study is the estimate of the number of splenectomised individuals. This is based on the annual number of splenectomies, the mean age at operation and the proportion of patients discharged alive. A 50% higher estimate gives an incidence rate ratio of 17 (95% CI: 8 to 34). A case control study would have solved these problems, but at considerable cost. Some 1500 controls would have had to be included to be reasonable sure of including at least one splenectomised person. Still, the confidence interval of the odds ratio would be as wide as 3 to 212.

Survival with AIDS

In an expansion of an earlier study (17) Eskild and coworkers followed a cohort of AIDS-patients reported to the MSIS (18). Using standard survival analysis methods, the authors showed a median survival time after AIDS diagnosis of 11 months. Patients who had been asymptomatic when getting their first positive HIV test, survived longer with AIDS than patients who were diagnosed with HIV infection and AIDS simultaneously. This is explained by selection bias; rapid disease progressors are overrepresented in the group with undiagnosed HIV-infection at AIDS debut. The authors also

speculate that known HIV-infecteds get their AIDS diagnoses earlier because of more vigilant health care. However, I find it highly unlikely that this factor may explain a 15 months difference in median survival. The common AIDS-defining illnesses in Norway are Pneumocystis pneumonia, oesophageal candidiasis and Kaposi's sarcoma. These may hardly remain unrecognised for 15 months.

The main strength of this study compared to many similar studies from abroad, is the completeness of the available information. Through continuous contact between the MSIS staff and the hospitals, we achieve complete ascertainment of HIV infection cases and AIDS cases. Thus, the study includes all AIDS patients in the country, not only a sample.

The study clearly demonstrates the limitations of the MSIS when it comes to analysing causes for the observed differences. Several factors that may influence the survival with AIDS, such as treatment given, other diseases and drug use, are not included in the surveillance system. The association between early HIV test and longer survival after AIDS could be confounded by antiviral treatment of those patients who know about their infection before AIDS develops. However, the study has convincingly demonstrated that there are large differences in survival. More specific hypotheses about causes for differential survival need to be tested in other studies, such as cohort studies of HIV-infecteds (like Eskild has expertly done (19)).

A more subtle critique is that the study draws the attention away from the more important issue of survival length after HIV infection, not only after AIDS has developed. AIDS is a highly arbitrary milestone on the path from infection to death. Originally, the AIDS concept was introduced for surveillance purposes only. Still, in countries where HIV-testing is not available or the surveillance does not include HIV-infection, AIDS may still play an important epidemiological role.

Other use of the MSIS in epidemiologic research

Below I will briefly describe most of the studies that have utilised MSIS data to increase our knowledge of the epidemiology of infectious diseases.

Incidence studies

These studies describe the incidence of infectious diseases according to year, season, geography and attributes of the patients such as age and sex. We described the remarkable decline in incidence of gonococcal infections in Norway (20), from a peak of 15,000 cases in 1975 to less than 400 in 1993. A new gonococcal strain that is resistant to betalactam antibiotics, was introduced in Norway in 1976 and seem to have its own epidemiological pattern (21).

Meningococcal disease has been monitored closely since the start of the MSIS (22-25). A typical bimodal age distribution has been seen, with the highest incidence in children less than five years of age and in teenagers. A long-drawn epidemic of serogroup B meningococcal disease has been documented. This epidemic led to efforts to develop a vaccine (26). The MSIS has been an invaluable tool in surveillance of the epidemic, in the selection of target groups for a vaccine, and for calculating sample size for the vaccine efficacy study. After the probable future introduction of the vaccine in the childhood immunisation programme, the MSIS may be used for post-marketing studies of vaccine efficacy.

Jenum and coworkers described the epidemiology of Lyme disease in Norway, remarking on the typical geographical and seasonal distribution (27).

Vaccines against pneumococcal disease in children will be available in a few years. The decision to include these vaccines in the vaccination programme will depend on the incidence of pneumococcal disease in children. We used the MSIS register to describe the epidemiology of pneumococcal disease in Norway (28).

The group B streptococcus (GBS) is a common cause of systemic disease in infants. We showed that the incidence of neonatal GBS disease in

Norway was much lower than in the USA (29), and therefore questioned the adaptation of American preventive guidelines (30) in Norway.

Since 1988 Norway has experienced an unusual high incidence of infections caused by the group A streptococcus (GAS)(31,32). Interestingly, a temporal and geographical association can be seen between the incidence of non-invasive GAS infections (e.g. tonsillitis and scarlet fever) as measured by the aggregated notification system, and the incidence of invasive infections reported by name to the MSIS (32). This suggests that host factors, rather than microbial factors, determine whether GAS infections become invasive.

Kapperud & Aasen reviewed the first ten years of campylobacteriosis surveillance in Norway, finding that only 38% of cases had been acquired abroad (33). A characteristic seasonality was found, with a peak in the summer. The peak was more prominent in northern Norway, suggesting geographical differences in water quality in the summer.

Case control studies
Gedde-Dahl and coworkers identified 115 cases of meningococcal disease for a case control study of risk factors for meningococcal disease (34). Controls were randomly drawn from the Norwegian population. The researchers found that passive smoking increased the risk of meningococcal disease (35).

Cohort studies
Djupesland & Gedde-Dahl studied sequelae in a cohort of 102 patients who survived meningococcal disease and in a group of 61 patients with other serious infections (36). The authors documented a higher incidence of sequelae in patients exposed to meningococcal disease six weeks earlier.

In a Scandinavian cooperative study of AIDS in women, age, year of diagnosis and duration of known HIV-positivity before AIDS were shown to be predictors of length of survival (37).

Intervention studies
During the phase III efficacy trial of a vaccine against group B meningococcal disease (26), the MSIS was an integrated part of the surveillance system for measuring end points, i.e. cases of meningococcal disease, in study participants (38).

An ongoing phase IV trial measures the efficacy of a conjugated vaccine against invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children. MSIS is the only surveillance system for end points, and for each notified case the vaccination status of the child is sought from the clinician (39). The incidence among unvaccinated age groups have remained stable while the incidence in children under 5 years of age declined from more than 100 cases annually in the prevaccination era to five in 1994 (39).

Mathematical modelling studies
Magnus and coworkers used MSIS data in their model to predict the incidence and prevalence of heterosexually acquired HIV infection and AIDS in Norway in the 1990s (40).

Future use of the MSIS in epidemiologic research
Two larger cohort studies will be started in Norway in a few years. These are the nationwide cohort of newborns and the Nord-Trøndelag county cohort of adults. In case control studies nested in these cohorts MSIS may be integrated in two ways:

Identification of cases in MSIS
Little is known about risk factors for rare, systemic bacterial diseases, such as GBS disease in newborns, meningococcal disease in infants and teenagers, and pneumococcal diseases in the elderly. Each of these diseases may be subjects for a case-control study nested in the cohorts. For instance, fetal and intrapartum risk factors for neonatal GBS disease may be studied. The study would be facilitated by a vaginal culture of all pregnant women in the cohort, as GBS carriage is believed to be a major risk factor. Identification of risk factors for pneumococcal disease would facilitate the development of a vaccination programme.

Identification of exposures in the MSIS

We may hypothesise that exposure to serious infections during intrauterine or early postnatal life may cause chronic diseases in adulthood. For instance, are infants who survived meningococcal disease at increased risk of schizophrenia or multiple sclerosis? MSIS may serve to increase the exposure information for members of the study cohorts. The nationwide coverage of the MSIS, and its well-established routines are obvious advantages.

Other studies

Outside the cohort studies, MSIS may be used to answer several questions in infectious disease epidemiology. For instance, individuals who suffered childhood systemic bacterial disease in the seventies may now be approached in a retrospective cohort study to learn the long-term consequences of these diseases in terms of mental capacity and neurological or auditory handicaps. The register of people who have acquired hepatitis B in Norway may be linked to the cancer register to get an estimate of the life-time risk of developing hepatoma for carriers of hepatitis B virus. Cluster analysis may be used to get a better estimate of the risk of secondary cases of meningococcal disease. Data on AIDS incidence may be used for back calculating the incidence of HIV infection.

References

1. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little, Brown and Co. 1986.

2. Gedde-Dahl TW, Hansen R, Kleivan D, Klingberg MA, Lystad A. A new notification system for infectious diseases in Norway. Some aspects of development and design of the MSIS. NIPH Ann 1978;1(1): 43-50.

3. Iversen BG, Lystad A. MSIS og smittevernloven. MSIS-rapport 1994;22:51.

4. Aavitsland P, Nilsen Ø. A new, anonymous case reporting system for sexually transmitted diseases in Norway. Nor J Epidemiol 1995;5:39-43.

5. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, et al. Epi Info, Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

6. Giesecke J. Modern infectious disease epidemiology. London: Edward Arnold, 1994.

7. Bruu AL, Aasen S, Tjaland S, Flugsrud LB. An outbreak of ornithosis in Norway in 1981. Scand J Infect Dis 1984;16: 145-52.

8. Bruu AL, Haukenes G, Aasen S, Grayston JT, Wang SP, Klausen OG et al. Chlamydia pneumoniae infections in Norway 1981-87 earlier diagnosed as ornithosis. Scand J Infect Dis 1991;23:299-304.

9. Gedde-Dahl TW, von Clemm E, Bøvre K. Validity of infectious disease case notification figures. NIPH Ann 1979;2:79-93.

10. Gedde-Dahl TW, Lettenström GS, Bøvre K. Coverage for meningococcal disease in the Norwegian morbidity and mortality statistics. With reference to incidence and fatality trends. NIPH Ann 1980;3:31-5.

11. Bucher A, Martin PR, Høiby EA, Halstensen A, Ødegaard A, Hellum KB et al. Spectrum of disease in bacteraemic patients during a Streptococcus pyogenes serotype M-1 epidemic in Norway in 1988. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:416-26.

12. Iversen BG, Aavitsland P, Lystad A. Evaluering av Meldesystem for infeksjonssykdommer under shigella-epidemien i Norge i 1994. Tidsskr Nor Lægeforen 1995;115:1343-6.

13. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. Br J Surg 1991;78:1031-8.

14. Cullingford GL, Watkins DN, Watts AD, Mallon DF. Severe late postsplenectomy infection. Br J Surg 1991;78:716-21.

15. Aavitsland P, Frøholm LO, Høiby EA, Lystad A. Høy insidens og dødelighet av

pneumokokksykdom blant personer uten milt. Tidsskr Nor Lægeforen 1994;114:2711-4.

16. Aavitsland P, Frøholm LO, Høiby EA, Lystad A. Risk of pneumococcal disease in individuals without a spleen. Lancet 1994;344:1504.

17. Eskild A, Magnus P, Nilsen Ø, Holme I. Survival of AIDS patients in Norway. Scand J Soc Med 1990;18:231-5.

18. Eskild A, Magnus P, Nilsen Ø, Hasseltvedt V, Lystad A. Asymptomatic subjects at HIV diagnosis have prolonged survival as AIDS patients. Int J Epidemiol 1992;21:387-90.

19. Eskild A. Progression of HIV infection. Epidemiological studies (Thesis). Oslo: National Institute of Public Health, 1995.

20. Aavitsland P, Nilsen Ø, Lassen J, Lystad A. Towards the eradication of gonorrhoea in Norway? (abstract). Sex Transm Dis 1994;21(2 Suppl):S136.

21. Aavitsland P, Lassen J, Lystad A. The epidemiology of PPNG gonorrhea in Norway 1986 - 1991. In: Conde-Glez CJ, Morse S, Rice P, Sparling F, Calderón E, eds. Pathobiology and immunobiology of *Neisseriaceae*. Guernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 1994:153-8.

22. Lystad A, Aasen S. The epidemiology of meningococcal disease in Norway 1975-91. NIPH Ann 1991;14:57-65.

23. Bøvre K, Høiby EA. Meningococcal disease in Norway 1981-1982, with focus on severe septicemia and death. Epidemiological trends and relation of cases to some health service factors. NIPH Ann 1989;12:13-20.

24. Bay D, Aasen S, Lystad A. Meningococcal disease in Norway 1980-83. NIPH Ann 1983;6:151-3.

25. Bøvre K, Gedde-Dahl TW. Epidemiological patterns of meningococcal disease in Norway 1975-79. NIPH Ann 1980;3:9-22.

26. Bjune G, Høiby EA, Grønnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Halstensen A et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991;338:1093-6.

27. Jenum PA, Mehl R, Hasseltvedt V, Bjark P. Lyme-borreliose. Tidsskr Nor Lægeforen 1994;114:1968-73.

28. Aavitsland P, Høiby EA, Lystad A. Epidemiology of systemic pneumococcal disease in childhood and adolescence in Norway from 1977 to 1991. In: Einhorn J, Nord CE, Norrby SR, eds. Recent advances in chemotherapy. Washington, D.C. American Society for Microbiology, 1994:667-8.

29. Aavitsland P, Høiby EA, Lystad A. Systemic group B streptococcal disease in neonates and young infants in Norway 1985 - 1994. Submitted.

30. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B streptococcal (GBS) infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992;90:775-8.

31. Høiby EA, Gaustad P, Aasen S, Martin PR. Sykdom forårsaket av Streptococcus pyogenes i Norge 1975-89. Tidsskr Nor Lægeforen 1990;110:2625-8.

32. Hasseltvedt V, Høiby EA, Lermark G. Streptokokk gr. A-infeksjoner i Norge 1993. MSIS-rapport 1994;22:2.

33. Kapperud G, Aasen S. Descriptive epidemiology of infections due to thermotolerant Campylobacter spp. in Norway, 1979-1988. APMIS 1992;100:883-90.

34. Gedde Dahl TW, Høiby EA, Schillinger A, Lystad A, Bøvre K. An epidemiological, clinical and microbiological follow-up study of incident meningococcal disease cases in Norway, winter 1981-1982. Material and epidemiology in the MenOPP project. NIPH Ann 1983;6:155-68.

35. Haneberg B, Tønjum T, Rodahl K, Gedde Dahl TW. Factors preceding the onset of

meningococcal disease, with special emphasis on passive smoking, symptoms of ill health. NIPH Ann 1983;6: 169-73.

36. Djupesland G, Gedde Dahl TW. Sequelae of meningococcal disease - studied about six weeks after hospital admission. NIPH Ann 1983; 6:85-90.

37. Smith E, Hasseltvedt V, Böttiger M. The AIDS epidemic among Scandinavian women: 1980-1990. AIDS 1994;8:689-92.

38. Høiby EA, Bjune G, Frøholm LO, Eng J, Halstensen A, Rosenqvist E et al. The Norwegian meningococcal serogroup B outer membrane vesicle vaccine protection trials: case tracing, meningococcal antigen detection and serological diagnosis. NIPH Ann 1991;14:107-21.

39. Lie KK, Nøkleby H, Høiby EA, Lystad A. To år med Hib-vaksinen - suksess for forebyggende arbeid. MSIS-rapport 1994;22:45-7.

40. Magnus P, Stigum H, Grønnesby JK, Bakketeig LS, Nilsen Ø, Lystad A. Spådommer for omfanget av heteroseksuelt betinget HIV-infeksjon i Norge i 1990-årene. Tidsskr Nor Lægeforen 1990;110:3225-8.

UNDERRAPPORTERING AV TUBERKULOSE

Einar Heldal

Einar Heldal
Det sentrale
tuberkuloseregister
Statens Helseundersøkelser
Postboks 8155 Dep.
0033 Oslo

Sammendrag
Tuberkulose er meldepliktig til Det sentrale tuberkuloseregister (STR) for leger som stiller diagnosen og for mikrobiologiske og patologisk-anatomiske laboratorier. Formålet med studien var å vurdere i hvilken grad personer som skulle bli meldt til STR ikke blir det.

Meldinger til STR ble sammenholdt med pasienter døde med aktiv tuberkulose i Dødsårsaksregisteret i Statistisk sentralbyrå i perioden 1989-92 og med resepter mottatt i 1993 og 1994 i Rikshospitalets apotek på Rifampicin som alle tuberkulosepasienter får foreskrevet og som i sin helhet skal distribuereres gjennom dette apoteket.

Det ble funnet 14 pasienter med aktiv tuberkulose i Dødsårsaksregisteret som ikke var meldt til STR, mens 1100 var meldt til STR i denne perioden. Fra Rifampicinresepter ble 33 lokalisert, mens 482 ble meldt til STR i samme periode.

Underrapporteringen ble anslått til åtte prosent. Tallet kan i realiteten ligge høyere fordi ikke all Rifampicin distribueres gjennom Rikshospitalet. Derimot fikk omkring halvparten av pasientene som ikke var meldt til STR senere avkreftet sin tuberkulosediagnose, mens tilsvarende tall i STR var 3-4%. Underrapporteringen av bekreftede tuberkulosetilfeller blir derfor noe lavere.

Heldal E. **Underreporting of tuberculosis.** Nor J Epidemiol 1995;5;15-17

English summary
Tuberculosis is a notifiable disease to the National Tuberculosis Register (NTR) for the diagnosing clinicians and for microbiological and pathological-anatomical laboratories. The purpose of the study was to assess to which extent persons who should, are not notified to the NTR.

Reports to the NTR was compared to patients who were registered with active tuberculosis in the Death Registry in Statistics Norway in the period 1989-92, and to prescriptions received in 1993-94 in the pharmacy of the National Hospital of Rifampicin, a drug that all tuberculosis patients receive and that according to Norwegian regulation shall only be distributed through this pharmacy.

We located 14 patients with active tuberculosis in the Death Registry not notified to the NTR, while 1100 were reported in the NTR. From the prescriptions of Rifampicin we found 33 patients not notified, while 482 had been reported to the NTR in the same period.

The underreporting was estimated to eight percent. The number may in reality be higher as not all Rifampicin is distributed through the designated pharmacy. Approximately half of the patients not notified to the NTR later had their diagnosis revised not to be tuberculosis, while the corresponding figure in the NTR was 3-4%. The underreporting of confirmed cases may therefore be somewhat lower.

Innledning

Det sentrale tuberkuloseregister (STR) ble opprettet i 1962. Alle tilfeller av mistenkt eller bekreftet tuberkulose skal meldes dit av legen som stiller diagnosen, både på sykehus og i ambulant praksis. Meldeplikten omfatter sykdom både på grunn av humane, bovine og aviære mykobakterier. Fra 1977 er det meldeplikt også for mikrobiologiske og patologisk-anatomiske laboratorier (1).

Formålet med denne studien er å vurdere i hvilken grad personer som skulle vært meldt til STR ikke blir det. To kilder vil bli benyttet: Dødsårsaksregisteret i Statistisk sentralbyrå og informasjon om tuberkulosebehandling via resepter på Rifampicin i Rikshospitalets apotek.

Materiale og metode
Dødsfall med aktiv tuberkulose som underliggende eller medvirkende dødsårsak, ICD-9 kode 010-018, i Dødårsaksregisteret ble sammenholdt med tilfeller meldt til STR. Vi valgte perioden fra 1989 fram til 1992 som er det siste året data er tilgjengelig.

Medikamentet Rifampicin inngår i all tuberkulosebehandling og skal bare distribueres gjennom Rikshospitalets apotek (2), som videresender kopi av reseptene til STR. Vi innhentet fra midten av 1994 pr.brev informasjon fra klinikeren om resepter mottatt i Rikshospitalets apotek i årene 1993 og 1994 skrevet ut til pasienter som ikke var meldt til STR. Det viste seg at av 80 resepter var 33 foreskrevet til pasienter med bekreftet eller mistenkt tuberkulose.

Vi ekskluderte fra studien pasienter med aviære mykobakterier.

Resultater (tabell 1)
Det ble funnet 14 pasienter med aktiv tuberkulose blant diagnosene i Dødsårsaksregisteret i perioden 1989-92 som skulle ha vært meldt til STR.

Vi oppdaget fra Rifampicinresepter foreskrevet i 1993 13 pasienter med tuberkulose og i 1994 20 pasienter.

Diskusjon
Vi har vurdert underrapportering ut fra to ulike kilder og i to ulike perioder. Trolig er det liten overlapping mellom pasientene i de to kildene, siden en vesentlig del av pasienter som dør med aktiv tuberkulose får sin diagnose ved obduksjon og følgelig ikke har fått Rifampicin (3). Vi kan derfor anslå underrapporteringen ut fra våre to kilder til åtte prosent. Dette er lavt i forhold til en underrapportering på mellom 18 og 40% i Italia (4), Frankrike (5), USA (6) og Storbrittania (7,8,9).

Pasientene identifisert i Dødsårsaksregisteret ble klassifisert utifra året de døde, mens tilsvarende tall fra STR bygger på anmeldelsesår. Denne feilkilden er trolig av liten betydning, siden rapportert hyppighet og dødelighet av tuberkulose ikke endret seg vesentlig i denne perioden.

En feilkilde ved Rifampicinforskrivningen er at ikke alle pasienter som settes på tuberkulosebehandling blir registrert i Rikshospitalets apotek, trolig fordi endel Rifampicin kanaliseres utenom dette apoteket. Av 77 pasienter meldt til STR i

Tabell 1. *Antall personer med tuberkulose fra tre uavhengige kilder: Det sentrale tuberkuloseregister (STR), Dødsårsaksregisteret i Statistisk sentralbyrå (SSB) og Rifampicinresepter i Rikshospitalets apotek*

Kilde	1989-92*	1993-94**
Meldt til STR	1100	482
Ikke meldt til STR men registrert med tuberkulose i:		
Dødsårsaksregisteret	14	-
Rikshospitalets apotek	-	33

* refererer til anmeldelsesår for STR og dødsår for SSB

** refererer til anmeldelsesår for STR og år resepten ble mottatt i Rikshospitalets apotek

første kvartal 1995 hadde ikke Rikshospitalets apotek mottatt pasientens resept i 13 tilfeller (17%). Ingen endringer i rutiner har skjedd det siste halvåret i forhold til perioden 1993-94.

Både i STR og i de andre to kildene finnes pasienter som starter tuberkulosebehandling på mistanke men senere får avkreftet diagnosen. Også disse er meldepliktige. Metoden for påvisning av avkreftet diagnose var imidlertid ikke den samme: I STR skjer dette ved at legen melder fra at diagnosen er endret, men for de to andre kildene gjennomgikk vi aktivt alle tilfellene. Blant de 482 pasientene meldt til STR i 1993-94 ble diagnosen avkreftet hos 14 (3%). Tilsvarende tall for perioden 1989-92 var 40 av 1100 (4%). For de to andre kildene fikk en betydelig storre andel diagnosen avkreftet: åtte av 14 i Dødsårsaksregisteret og 16 av 33 funnet fra Rifampicin-resepter. En større andel av de pasientene som ikke ble meldt til STR fikk derved avkreftet diagnosen, noe som reduserer underrapporteringen av bekreftede tuberkulosetilfeller.

Underrapportering fra leger og laboratorier har vi ikke sett på i denne studien. STR bør regelmessig sammenholde positive prøvesvar fra de enkelte laboratorier med meldinger til STR for å vurdere dette. Vi har heller ikke sett på utviklingen av underrapportering over tid og den eventuelle betydningen dette har hatt for insidensutviklingen. Den mest markante endringen skjedde trolig i 1977 da det ble meldeplikt også for laboratorier.

Referanser

1. Bjartveit K. Kontroll av tuberkulose. Veiledning for helsepersonell. Helsedirektoratet 1985.

2. Forskrifter om godtgjørelse av utgifter til viktigere legemidler. Fastsatt av Sosialdepartementet den 19.desember 1984 i medhold av lov av 17.juni 1966 nr.12 om folketrygd pgr.2-5, nr.3, bokstav a.

3. Naalsund A, Heldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. J Internal Med 1994; 236:137-142

4. Maggini M et al, Epidemiological use of prescriptions as markers of disease frequency: an Italian experience. J Clin Epidemiol 1991;44:1299-1307.

5. Ponge A, Raimondeau. Evaluation de la sous-declaration de la tuberculose en Loire-Atlantique pour 1988. Sante Publ 1992;3:59-64.

6. Marier R. The reporting of communicable diseases. Am J Epidemiol 1977;105:587-90.

7. Sheldon CD et al, Notification of tuberculosis: how many cases are never reported? Thorax 1992;47: 1015-1018.

8. Bradley BL et al, Notification of tuberculosis: Can the pathologist help? BMJ 1988; 297:595.

9. Roderick PJ, Connelly JB. The problems of monitoring tuberculosis in an inner-city health district: integrated information is required. Public Health 1992;106:193-201.

T-CELLE LYMFOTROPT VIRUS TYPE II (HTLV-II) INFEKSJON BLANT HIV-SMITTEDE INTRAVENØSE STOFFMISBRUKERE

- progresjon til AIDS og død

Anne Eskild og Helvi Holm Samdal

Anne Eskild
Seksjon for epidemiologi
Avdeling for samfunnsmedisin
Statens institutt for folkehelse
Geitmyrsveien 75, 0462 Oslo

Helvi Holm Samdal
Seksjon for HIV, hepatitt og elektronmikroskopi
Avdeling for virologi
Statens institutt for folkehelse

Sammendrag

Lite er kjent om det naturlige forløp av infeksjon med humant T-celle lymfotropt virus type-II (HTLV-II). Det er nylig påvist at dette viruset finnes blant injiserende stoffmisbrukere også i Norge. I denne studien av 124 HIV positive injiserende stoffmisbrukere, inkludert i Oslo HIV kohortstudien, studeres HTLV-II infeksjon som kofaktor for progresjon til AIDS og til død. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 42 måneder. 26 personer var HTLV-II positive. I løpet av oppfølgingstida fikk 19 (15.3%) personer AIDS, 5 (19.2%) av de HTLV-II positive og 14 (14.3%) av de HTLV-II negative. Den ujusterte relative risiko for progresjon til AIDS for HTLV-II positive versus HTLV-II negative var 1.5 (0.5-4.2, 95% KI). Den relative risiko justert for alder, kjønn og CD4+ lymfocytter, ble estimert til 2.3 (0.8-6.9, 95% KI). 30 personer døde i løpet av oppfølgingstida, 9 HTLV-II positive og 21 HTLV-II negative. AIDS var den vanligste dødsårsak blant både HTLV-II positive og HTLV-II negative. Justert relativ risiko for å dø, av enhver årsak, for HTLV-II positive var 2.0 (0.9-4.6, 95% KI) Resultatene av denne studien er forenlig med at HIV positive personer koinfisert med HTLV-II kan ha en raskere svekkelse av immunsystemet, enn HIV positive uten HTLV-II infeksjon.

Eskild A, Holm Samdal H. **T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection among HIV-infected injecting drug users - progression to AIDS and death.** Nor J Epidemiol 1995;5;18-24

English summary

Little is known about the pathogenisity of Human T Cell Lymphotropic Virus - Type II (HTLV-II). Until recently, epidemiological studies have been complicated by the lack of HTLV-II specific tests. In this study of 124 HIV positive injecting drug users, followed for a mean time of 42 months, HTLV-II infection was studied as a cofactor of progression to AIDS and to death of any cause.

26 subjects were HTLV-II positive. During the follow-up 19 (15.3%) subjects developed AIDS, 5 (19.2%) of the HTLV-II positives and 14 (14.3%) of the HTLV-II negatives. The crude relative risk of AIDS progression for the HTLV-II positives versus the HTLV-II negatives (0.5-4.2, 95% KI). The relative risk for HTLV-II positive group when controlling for age, gender and CD4+ lymphocyte count was 2.3 (0.8-6.9, 95% KI). 30 subjects died during the follow-up, 9 HTLV-II positive and 21 HTLV-II negative subjects. AIDS was the single most common cause of death among both HTLV-II positive and HTLV-II negative subjects. The adjusted relative risk of dying from any cause was 2.0 (0.9-4.6, 95% KI) for HTLV-II positive as compared to HTLV-II negative subjects. The results from this study indicate that HTLV-II infection may be play a role in deterioration of the immune system in HIV-infected subjects.

Introduksjon

Humant T-celle leukemivirus type II (HTLV-II) er, som humant immunsvikt-virus (HIV), et retrovirus. HTLV-II har vært påvist blant indianere i Sør- og Nord-Amerika (1) og blant injiserende stoffmisbrukere i Amerika (2) og i Europa (3-4). Også i Norge (5) og i andre skandinaviske land (6) har HTLV-II vært påvist blant injiserende stoffmisbrukere

I 1982 ble HTLV-II for første gang isolert. Det var fra en

pasient med atypisk hårcelle leukemi (7). Senere studier har ikke klart å påvise noen sammenheng mellom HTLV-II virus og denne sykdommen (8). HTLV-II infeksjon har også vært påvist hos pasienter med tropisk spastisk paraparese (9-10). Andre studier har ikke påvist sammenheng med HTLV-II infeksjon og denne sykdommen (11).

Inntil nylig har kommersielle diagnostiske metoder for å påvise HTLV-II infeksjon vært lite følsomme og uspesifikke. Det har derfor vært gjort få studier av utbredelsen og det naturlige forløpet av HTLV-II infeksjon. Hva slags sykdom HTLV-II infeksjon kan gi og hvilken risiko for sykdomsutvikling en HTLV-II smittet person har, er derfor i liten grad kjent. HIV infeksjon forårsaker en gradvis ødeleggelse av immunforsvaret. En nærliggende tanke er derfor at hvis HTLV-II er sykdomsfremkallende, så vil det i hvert fall være påvisbart blant HIV-smittede personer. Laboratorieforskning har vist at HTLV-II øker mottakelighet for og spredning av HIV-infeksjon i cellekultur (12). Man kunne derfor forvente at HTLV-II infeksjon påvirket progresjonen av immunsvikt hos HIV-smittede.

Formålet med denne analysen var å studere om HTLV-II infeksjon er assosiert med progresjon til AIDS blant injiserende stoffmisbrukere i Oslo HIV kohortstudien. I tillegg ønsket vi å studere assosiasjonen mellom HTLV-II status og progresjon til død, samt å presentere dødsårsaker i den HTLV-II positive og i den HTLV-II negative gruppen.

Materiale og metode

Utvalg

Oslo HIV kohortstudien er en oppfølgingsstudie av HIV-smittede i Oslo regionen. Studien er et samarbeid mellom Ullevål sykehus, Rikshospitalet og Olafiaklinikken (tidl. Seksjon for tiltak mot AIDS, Miljøetaten Oslo Kommune) og Statens institutt for folkehelse. Formålet med studien er å studere kofaktorer for progresjon av HIV-infeksjon. Rekruttering til studien har pågått siden november 1988. Per 1. januar 1994 hadde 409 personer blitt inkludert. Av disse var 213 homoseksuelle menn. 50 personer var heteroseksuelt HIV-smittet. 9 personer var HIV-smittet gjennom transfusjon av blod eller blodprodukter. 5 personer hadde ukjent eller ikke oppgitt smittemåte og 132 personer var HIV-smittet gjennom injiserende stoffmisbruk. Tidspunktet for HIV-smitte var for de fleste deltakerne ikke kjent.

Ved inklusjon i studien var 2 (0,9%) homoseksuelle menn, 2 (4%) heteroseksuelle personer og 26 (22%) injiserende stoffmisbrukere HTLV-II positive. I tillegg serokonverterte 2 injiserende stoffmisbrukere i løpet av oppfølgingstida.

For å studere HTLV-II som kofaktor for progresjon til AIDS og død ble injiserende stoffmisbrukere som var uten AIDS ved studiestart og som hadde en eller flere oppfølgingskontroller etter inklusjon, til sammen 124 personer inkludert i analysen. 26 personer var HTLV-II positive og 98 personer var HTLV-II negative. Blant dem som var HTLV-II positive ved inklusjon, ble to ikke inkludert i analysene på grunn av manglende oppfølging. De to som serokonverterte ble inkludert som HTLV-II positive. Blant dem som var HTLV-II negative ved inklusjon, ble 5 personer ekskludert på grunn av AIDS diagnose ved studiestart og 3 personer ble ekskludert på grunn av manglende oppfølging.

Avhengige variable

I den første analysen var den avhengige variabel tid fra innmelding i studien til dato for AIDS-diagnose eller sensurering. Sensureringstidspunktet var oppfølgingstidas slutt, 1.januar 1994 for dem som var uten AIDS og i live, dato for ikke-AIDS-relatert død, eller dato for siste kontroll for dem som var flyttet og ikke lenger var under oppfølging. Oppfølgingstida var i gjennomsnitt 39,6 måneder (SD 17,3) for alle, 36,2 måneder (SD 16,8) for HTLV-II positive og 40,5 måneder (SD 18,9) for HTLV-II negative personer.

I den andre analysen var tid fra innmeldingsdato til dato for død eller sensurering den avhengige

variabel. Sensureringstidspunktet i denne analysen var 1. januar 1994 for dem som var i live og dato for siste kontroll for dem som var flyttet og ikke lenger var under oppfølging. Oppfølgingstida var i gjennomsnitt 41,8 måneder (SD 16,6) for alle, 38,9 måneder (SD 17,8) for HTLV-II positive og 42,5 måneder (SD 16,3) for HTLV-II negative personer.

Oppfølging i Oslo HIV kohortstudien fulgte regulær klinisk oppfølging ved de samarbeidende kliniske institusjonene. AIDS-diagnosen ble gitt etter Centers for Disease Control's reviderte AIDS klassifikasjon fra 1987 (13). For å bekrefte opplysninger om vital status per 1.januar 1994, ble koplinger til det sentrale personregisteret foretatt.

Uavhengige variable

Den viktigste uavhengige variabel var HTLV-II infeksjon. Lagrede serumprøver fra tidspunktet for innmelding i studien, samt fra den siste oppfølgingskontrollen ble analysert for HTLV-II infeksjon. Analysene ble foretatt ved Avdeling for virologi, Statens institutt for folkehelse. Serumprøvene ble først analysert med HTLV I/II ELISA. Serumprøver som var positive med ELISA, ble bekreftelsestestet med HTLV blot 2.3 (Genlab Diagnostic PTE LTD, Genlabs Technologies Inc, USA).

Andre variable

Utenom alder ved HIV-smittetidspunktet og tid siden smitte er ingen kofaktorer for progresjon til AIDS blitt bekreftet å ha betydning i flere epidemiologiske studier. I denne studien er følgende variable inkludert; kjønn, alder (<30 år eller 30 år og eldre) og antall CD4+ lymfocytter x 10^9 /l ved inklusjon i studien (<0,2, 0,2-0,4 og >0,4). CD4+ lymfocytter er den mest brukte prognostiske markøren for sykdomsutvikling hos HIV-positive. Reduksjon i antallet indikerer dårligere prognose. Tid siden smitte er sannsynligvis den faktor som har størst betydning for sykdomsutvikling (14). CD4+ lymfocytter kan derfor oppfattes som indikator for tid siden HIV-smitte og brukes i denne analysen som det. Gjennomsnittlig antall CD4+ lymfocytter ved studiestart var 0,47 x 10^9 /l for alle, 0,55 x 10^9 /l for HTLV-II positive og 0,46 x 10^9 /l for HTLV-II negative personer. Gjennomsnittsalder ved inklusjon var 29,6 år (SD 4.4) for alle, 29,7 (SD 4,5) for HTLV-II positive og 29,6 (SD 4,4) for HTLV-II negative personer. Av de 46 kvinnene som var inkludert, hadde 10 personer (21,7%) HTLV-II infeksjon. Av de 78 mennene hadde 15 (19,2%) HTLV-II infeksjon.

Statistiske analyser

Ujustert og justert relativ risiko for å få AIDS eller å dø i løpet av oppfølgingstida for HTLV-II positive versus HTLV-negative, ble estimert i Cox regresjonsmodeller. Alle statistiske analyser ble utført i SPSS versjon 6.0 for Windows.

Resultater

Progresjon til AIDS

Nitten personer (15,3%) utviklet AIDS i løpet av oppfølgingstida. Det var fem (19,2%) av de HTLV-II positive og 14 (14,3%) av de HTLV-II negative. Den estimerte ujusterte relative risiko for AIDS-progresjon var 1,5 (0,5-4,2, 95% KI) for de HTLV-II positive versus de HTLV-II negative. Når alder ved studiestart, kjønn og antall CD4+ lymfocytter ble kontrollert for, ble relativ risiko estimert til 2,3 (0,8-6,9, 95% KI) (tabell 1).

Progresjon til død

30 personer (24,2%) døde i løpet av oppfølgingstida. Det var ni (34,6%) av de HTLV-II positive og 21 (21,4%) av de HTLV-II negative (tabell 2). Den ujusterte relative risiko for å dø for de HTLV-II positive versus de HTLV-II negative var 1,8 (0, 8-3, 9, 95% KI). Den justerte relative risiko var 2,0 (0.9-4.6, 95% KI). AIDS var den viktigste årsaken til død både blant HTLV-II positive og HTLV-II negative personer (tablell 3).

Diskusjon

I denne oppfølginsstudien av HIV-positive injiserende stoffmisbrukere hadde HTLV-II personer raskere progresjon til AIDS enn HTLV-II negative personer. Den laveste konfidensgrensen for 95% konfidensintervallet omfattet imidlertid 1,0, slik at funnet er usikkert. Bare få studier av sammenhengen mellom progresjon til AIDS og HTLV

Tabell 1: Ujustert og justert relativ risiko med 95% konfidens intervall (KI) for å få AIDS etter HTLV-II infeksjon, kjønn, alder og antall CD4+ lymfocytter ved studiestart for 124 injiserende stoffmisbrukere inkludert i Oslo HIV kohortstudien

	AIDS ja	AIDS nei	total	Ujustert relativ risiko (95% KI)	Justert relativ risiko (95% KI)
HTLV-II infeksjon					
ja	5	21	26	1.5 (0.5-4.2)	2.3 (0.8-6.9)
nei	14	84	98	1.0	1.0
Kjønn					
menn	14	64	78	1.0	1.0
kvinner	5	41	46	1.3 (0.8-2.2)	0.6(0.2-1.8)
Alder ved studiestart					
< 30 år	10	58	68	1.0	1.0
30 år og eldre	9	47	56	1.3 (0.5-3.1)	1.1 (0.4-2.8)
Antall CD4+ lymfocytter x 10^9/1 ved studiestart					
> 0.4	5	61	66	1.0	1.0
0.2-0.4	7	35	42	2.6 (0.8-8.2)	2.5 (0.8-8.1)
<0.2	7	9	16	9.3 (2.8-30.4)	11.1 (3.2-37.9)

Tabell 2: Ujustert og justert relativ risiko med 95% konfidens intervall (KI) for å dø, etter HTLV-II infeksjon, kjønn, alder og antall CD4+ lymfocytter ved studiestart for 124 injiserende stoffmisbrukere inkludert i Oslo HIV kohortstudien

	DØD ja	DØD nei	total	Ujustert relativ risiko (95% KI)	Justert relativ risiko (95% KI)
HTLV-II infeksjon					
ja	9	17	26	1.8 (0.8-3.9)	2. (0.9-4.6)
nei	21	77	98	1.0	1.0
Kjønn					
menn	22	56	78	1.0	1.0
kvinner	8	38	46	0.6 (0.3-1.3)	0.7(0.3-1.6)
Alder ved studiestart					
< 30 år	14	54	68	1.0	1.0
30 år og eldre	16	40	56	1.7 (0.7-3.3)	1.6 (0.8-3.4)
Antall CD4+ lymfocytter x 10^9/1 ved studiestart					
> 0.4	12	54	66	1.0	1.0
0.2-0.4	13	29	42	1.9 (0.9-4.1)	1.8 (0.8-3.9)
<0.2	5	11	16	2.3 (0.8-6.5)	2.4 (0.8-6.8)

Tabell 3: Antall dødsfall blant 124 HIV-positive injiserende stoffmisbrukere i løpet av gjenomsnittlig 42 månders oppfølgingstid, etter dødsårsak og HTLV-II status

	HTLV-II positive (n = 26)	HTLV-II negative (n = 98)	Totalt (n = 124)
AIDS	4	9	13
cancer pancreatis	1	0	1
hjerneblødning	1	0	1
selvmord	2	2	4
leversvikt	0	1	1
ukjent	1	5	6
overdose	0	4	4
totalt	9	21	30

infeksjon har vært utført. De har imidlertid ikke differensiert mellom HTLV-I og HTLV-II infeksjon og har vist varierende resultater (15-16). En studie av HIV-positive injiserende stoffmisbrukere i Italia viste en negativ sammenheng mellom HTLV-II infeksjon og progresjon fra asymptomatisk stadium uten lymfadenopati (CDCII) til lymfadenopati-syndrom (CDC III), men ingen sammenheng med progresjon til AIDS (17). I den studien var 22 personer HTLV-II positive og gjennomsnittlig oppfølgingstid var 39,5 månder. I vår studie er det ingen statistisk signifikant sammenheng mellom HTLV-II infeksjon og progresjon til AIDS, men den estimerte relative risiko på 2,3 (0,8-6,9, 95% KI) understøtter ikke tidligere resultater om ingen eller en negativ sammenheng.

En positiv sammenheng mellom HTLV-II infeksjon og AIDS progresjon kan være sann eller skyldes konfunderende faktorer. HTLV-II infeksjon kan være assosiert med livsstilsfaktorer eller biologiske faktorer som ikke er kjent, men som har betydning for progresjonsraten til AIDS. Tid siden HIV-smitte er en viktig prediktor for AIDS-progresjon. Tilstedeværelse av HTLV-II infeksjon kan være assosiert med tidlig HIV-infeksjon (onset confounding). I så fall er sammenhengen mellom HTLV-II infeksjon og progresjon til AIDS overestimert i denne studien. Vi har imidlertid forsøkt å kontrollere for denne kilden til feil ved å kontrollere for CD4+ lymfocytt-tall i analysen. HTLV-II positive hadde høyere CD4+ lymfocytt-tall enn HTLV-II negative ved inklusjon i studien. Det er derfor liten grunn til å tro at de ble HIV-smittet på et tidligere tidspunkt enn de HTLV-II negative.

Riskoen for å dø i løpet av oppfølgingsperioden var høyere for HTLV-II positive enn for HTLV-II negative. Forskjellen i risiko var imidlertid ikke statistisk signifikant. Ingen av dødsårsakene blant de HTLV-II positive i denne studien kan tilskrives kreftformer eller nevrologiske tilstander som har vært assosiert med HTLV-II infeksjon. Den viktigste enkeltårsak til død både blant HTLV-II positive og HTLV-II negative var AIDS. Det var en større andel av de HTLV-II positive som døde av AIDS (4/26, 15,4%) enn blant de HTLV-II negative (9/98, 9,2%). En eventuell økt risiko for AIDS og AIDS-død blant HIV smittede som er ko-infisert med HTLV-II, kan skyldes en direkte effekt av HTLV-II eller en interaksjon mellom HIV og HTLV-II. Økt risiko for infeksjonsrelatert død har vært sett blant HIV-negative HTLV-II positive injiserende stoffmisbrukere (18). Dårligere immunfunksjon har vært vist hos

personer som er smittet med både HIV og HTLV-II, enn hos personer smittet med bare ett av disse virusene (19).

HTLV-II har vært kjent i mindre enn 15 år og inntil for 2-3 år siden fantes ikke diagnostiske muligheter som uten betydelig kostnader og arbeid, kunne skille HTLV-II og HTLV-I infeksjon. Det finnes derfor svært begrenset kunnskap om risiko for sykdomsutvikling for HTLV-II smittede personer. Slik kunnskap er vesentlig for å forstå virusets patogene evner og for å kunne ta stilling til ulike forebyggende strategier, som for eksempel screening av blodgivere. Vår studie av HIV-positive injiserende stoffmisbrukere indikerer økt risiko for AIDS og AIDS-død blant HTLV-II positive personer. Studien gir imidlertid ingen kunnskap om risiko for sykdomsutvikling for HTLV-II positive generelt, men resultatet kan være hypotesegenererende. Kan det for eksempel tenkes at HTLV-II kan gi svekket immunforsvar hos HIV-negative personer?

Referanser:

1. Maloney EM, Biggar RJ, Neel JV et al. Endemic human T-cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. J Infect Dis 1992;166:100-107.

2. Cantor KP, Weiss SH, Goedert JJ, Battjes RJ. HTLV-I/II seroprevalence and HIV/HTLV co-infection among U.S. intravenous drug users. J Acquir Immune Defic Syndr 1991;4:460-467.

3. Zella D, Mori L, Sala M et al. HTLV-II infection in Italian drug abusers (letter) Lancet 1990;336:575-576.

4. Soriano V, Calderon E, Esparza B, Cilla G, Aguilera A, Gutierrez M, et. al. HTLV-I/II infections in Spain. Int J Epidemiol 1993;22:716-719.

5. Flø RW, Samdal HH, Kalland K-H, The Oslo HIV Study Group, Nilsen A, Haukenes G. Diagnosis of infection with human-T-lymphotropic virus type II (HTLV-II) in Norwegian HIV-infected individuals. Clin Diagn Virol 1993;1:143-152.

6. Blomberg J, Moestrup T, Frimand J, Hansson B-G, Krogsgaard K, Grillner L, Nordenfeldt E. HTLV-I and-II in intravenous drug users from Sweden and Denmark. Scand J Infect Dis 1994;26:23-26.

7. Kalyanaraman VS , Sarngadharan MG, Robert-Guroff M et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science 1982;218:571-573.

8. Lion T, Razvi N, Golomb HM, Brownstein BH. B-lymphocytic hairy cells contain no HTLV-II DNA sequences. Blood 1988;72:1428-1430.

9. Kira J, Koyanagi Y, Hamakado T, Itoyama Y, Yamamoto N, Goto I. HTLV-II in patients with HTLV-I associated myelopathy. Lancet 1991;338:64-65.

10. Jacobson S, Lehky T, Nishmura M, Robinson S, McFarlin DE, Dhib-Jalbut S. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Ann Neurol 1993;33:392-396.

11. Ijichi S, Hall WW, Kubota R, Osame M. Lack of evidence for HTLV-II infection in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in an endemic aera. AIDS Res Hum Retrovir 1993;9:379-380.

12. Montefiori DC, Mitchell AM. Infection of the HTLV-II bearing T-cell line C3 with HTLV-III/LAV is highly permissive and lytic. Virology 1986;155:726-731.

13. Centers for Disease Control: Revision of the CDC surveillance case definition of the acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987;36 suppl 1:3-15.

14. Coates RA, Farewell VT, Raboud J, Read SE, MacFadden DK, Calzavara LM et al. Cofactors of progression to acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of male sexual contacts of men with

human immunodeficiency virus disease. Am J Epidemiol 1990;132:717-722.

15. Page JB, Lai S, Chitwood DD, Klimas NG, Smith PC, Flether MA. HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug users. Lancet 1990;335:1439-1441.

16. Hall WW, Kaplan MH, Salahuddin SZ et al. Concomitant infections with human T-cell leukemia viruses (HTLVs) and human immunodeficiency virus (HIV): identification of HTLV-II infection in intravenous drug abusers (IVDAs). In:Blattner WA, ed. Human retrovirology/HTLV. New York:Raven Press, 1990: 115-127.

17. Visconti A, Visconti L, Bellocco R, Binkin N, Colucci G, Vernocchi M, Amendola M, Ciaci D. HTLV-II/HIV-1 coinfection and risk for progression to AIDS among intravenous drug users. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:1228-1237.

18. Weiss SH, Klein C, French J, Palumbo P, Blattner W, Altman R. Mortality associated with human T-cell lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) infection in intravenous drug abusers. (abstract TH.C.101). Presented at the Seventh International Conference on AIDS. Florence, June 1991.

19. Klimas NG, Page JB, Patarca R, Chitwood D, Morgan R, Fletcher MA. Effects of retroviral infections on immune function in African-American intravenous drug users. AIDS 1993;7:331-335.

FOREKOMST AV HIV I TANZANIA

Per Bergsjø, Naphtal Ole-King'ori, Ahmada Seda og Knut-Inge Klepp

Per Bergsjø
Senter for Internasjonal Helse
Universitetet i Bergen
Armauer Hansens Hus
Haukeland sykehus
5021 Bergen

Naphtal Ole-King'ori
Department of Internal Medicine
Mount Meru Hospital
Arusha
Tanzania

Ahmada M. Seha
Deparmtent of Internal Medicine
Kilimanjaro Christian Medical Centre
Private Bag
Moshi
Tanzania

Knut-Inge Klepp
Senter for Internasjonal Helse
Universitetet i Bergen

Sammendrag

Den globale aids-statistikk fra Verdens Helseorganisasjon bygger på meldinger om rapporterte tilfeller fra hvert enkelt land. Det som vanligvis presenteres, er kumulative rater, som ikke avspeiler endringer i insidens. Ved utgangen av juni 1994 var de kumulative ratene for U.S.A. og Tanzania omtrent like høye, vel 150 per 100.000 innbyggere (femten ganger høyere enn Norges), men det antas at Tanzania har betydelig svikt i rapporteringen.

Tanzania er tre ganger så stort som Norge og har seks ganger så mange innbyggere (26 millioner). Det tanzaniansk-norske aidsprogrammet MUTAN har siden 1989 drevet forskning, intervensjon og utdanning i regionene Arusha og Kilimanjaro. MUTAN har fulgt utviklingen av HIV-prevalens blant blodgivere i Arusha og Kilimanjaro siden 1989 og registrert en klar økning fra litt under 2% til vel 3% i Arusha, og mer stasjonære tall i Kilimanjaro: 3% til 4%. I Moshi by (Kilimanjaro) var det klar stigning. Prevalensen ligger omkring en prosent høyere i byene enn i landdistriktene. Blant gravide i Arusha by har hyppigheten av HIV-antistoff ligget rundt 10% i tiden 1991 - 1994, mens det i Moshi, Kilimanjaro, var en klar stigning fra 7,6% til over 10% i perioden.

Bergsjø P, Ole-King'ori N, Seha AM, Klepp KI. **Rates of HIV in Tanzania.** Nor J Epidemiol 1995; 5; 25-31.

English summary

Global aids-statistics from the World Health Organization as a rule displays cumulative prevalence rates. At the end of June 1994 those rates for U.S.A. and Tanzania were in the same order of magnitude (and fiteen times higher than the Norwegian rates), but Tanzania presumably has considerable under-reporting. Tanzania is three times as large as Norway and has six times as many people (26 million).

The Tanzanian-Norwegian aids programme MUTAN has conducted research, intervention and education in the regions Arusha and Kilimanjaro since 1989. MUTAN has been responsible for the quality control of blood donor services in its target regions. Since 1989 the prevalence of HIV-positive donors in Arusha has risen from below 2% to above 3%, while in Kilimanjaro the figures were between 3% and 4% during the period. The prevalence in town donors is about one per cent higher than in rural district donors. HIV prevalence among pregnant women in Arusha town has been stable, around 10%, in the period 1991 - 1994, while it rose from 7.6% to well above 10% in Moshi town.

Innledning

Ifølge den løpende overvåkingen i Verdens Helseorganisasjon, var det per 1. juli 1994 rapportert 1 million tilfeller av aids verden over. Det faktiske antall ble anslått til 4 millioner. Samtidig ble HIV-smittede personer beregnet til 16 millioner, 60% av dem i Afrika sør for Sahara. På møter og kongresser er det oftest disse tallene som blir referert og husket. De gir et unyansert bilde, fordi datagrunnlaget sjelden blir gjenstand for kommentar og diskusjon. Bildet som dannes, er av en epidemi av hittil ukjent omfang;

i vårt land er den under rimelig kontroll, mens den antas å spre seg som ild i tørt gress i Afrika, i den senere tid også i Asia.

I Tabell 1 viser vi rapporterte aidstilfeller i noen land, som utgangspunkt for sammenligning. I Europa har Frankrike og Sveits høyest kumulativ prevalens, og i resten av verden utenom det sørlige Afrika er det USA som leder. USA hadde omtrent samme forekomst som Tanzania 151,5 mot 156,1 per 100.000 innbyggere. Da må det føyes til at Det nasjonale AIDS-kontrollprogrammet i Dar es Salaam anslår at bare ett av fire til seks tilfeller i Tanzania blir meldt, mens vi får tro at USA har en rimelig komplett registrering (1).

Noen andre forhold ved denne aids-statistikken må også presiseres:

1. Tallene representerer kumulative rater. Alle kasus som er registrert siden epidemien startet, er altså tatt med i beregningen.
2. Årstall for første registrerte tilfelle i de enkelte land varierer sterkt. Blant landene i Afrika i Tabell 1 ble de første tilfellene i Tanzania oppdaget i 1983, i Malawi, Uganda og Zambia i 1985 og i Kenya ikke før 1986.
3. Systematisk registrering er mangelfull i mange land, slik at rapportene gir minimumstall av ulik grad.
4. Meldingene tar lang tid på å komme fra meldestedet til det nasjonale senter, og landene melder med ujevne mellomrom til WHO. Tallene for de fleste land i Afrika i Tabell 1 er fra siste halvdel av 1993.

Tabell 1. *Kumulativ aids prevalens per 100.000 innbyggere i utvalgte land. Tallene er hentet fra WHO, og dekker rapporter til utgangen av juni 1994 (1).*

Tanzania og dets naboland	
Tanzania	156,1
Kenya	116,3
Uganda	246,5
Rwanda	153,2
Burundi	128,6
Zaïre	62,0
Zambia	381,2
Malawi	372,2
Mozambique	6,4
Skandinavia og noen andre land i Europa	
Danmark	27,5
Finland	3,2
Norge	8,9
Sverige	11,8
Frankrike	53,0
Italia	37,9
Sveits	55,1
Tyskland	14,2
Storbritania	15,8
Noen land i Amerika og resten av verden	
USA	151,5
Mexico	20,9
Australia	28,1
Thailand	10,2

Dette gjør det klart at utviklingen av epidemien ikke lar seg utlede av kumulative prevalenstall fra WHO. Vi ser sjelden årlige insidensrater. For eksempel har Spania i de senere år hatt høyest insidens i Europa. I Tanzania og andre land i Afrika vil årlig insidens likevel bli misvisende, på grunn av underrapportering og forsinkete meldinger.

Vi tror det er mulig å lære litt mer om forholdene generelt ved å trekke paralleller fra situasjonen i et enkelt land som er hardt rammet, med en analyse av forekomst og variasjon regionalt og lokalt. Et tanzaniansk - norsk aidsprosjekt, MUTAN, har gjennom de siste seks år drevet forskning, inter-

vensjon og utdanning i regionene Arusha og Kilimanjaro. Dette har gitt innsikt og et nyansert bilde av situsjonen. Vi har skaffet til veie nye prevalenstall og sett på utviklingen over tid, og ikke uventet hatt metodeproblemer underveis.

Vi vil gi en demografisk og geografisk oversikt og referere noen tall fra de periodiske meldinger det nasjonale aids-kontroll programmet gir ut. Av de mange funn og observasjoner som er gjort av MUTAN-medarbeidere i løpet av prosjektperioden, konsenterer vi oss om den løpende overvåkning av blodgivere og gravide kvinner.

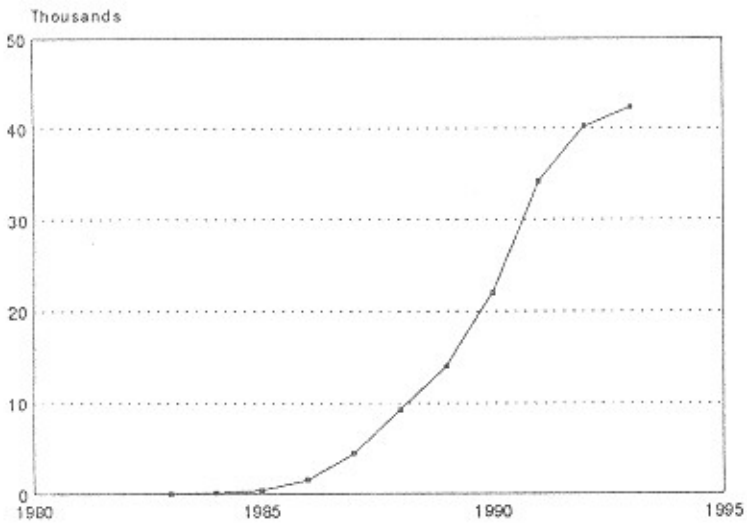


Fig. 1. Rapporterte aidstilfeller i Tanzania 1983 - 1993 (reprodusert fra (4), med tillatelse)

HIV og aids i Tanzania: Nasjonal statistikk

Aids-statistikken

Aids-statistikken i Tanzania bygger på meldeskjema der diagnosen enten må være understøttet av positiv prøve på HIV antistoff eller grunnet i klinisk overveiende sannsynlige tilfeller. Andelen av de rapporterte tilfeller som er bekreftet ved antistoff-prøve, er ikke oppgitt i offisiell statistikk.

Det nasjonale aids-kontroll programmet (NACP) utgir rapporter om overvåkingen. Den siste er datert juni 1994, men informasjonen går bare frem til oktober 1993. Til da var 42.422 tilfeller registrert (2). I desember 1994 var tallet 53.247 (upublisert). Den årlige øking vises i Figur 1. Det synes å være et fall i stigningstakten siden 1991. Forsinkelser i meldesystemet gjør tolkningen usikker. NACP regner med fortsatt eksponensiell stigning frem til og ut over år 2000. Mer om dette under 'Status og prognoser' nedenfor.

Det er stor interregional spredning av ratene. Hovedstaden Dar es Salaam har nær dobbelt så stor hyppighet som nummer to og tre på listen, Mbeya i sørvest og Kagera i nordvest, henholdsvis 657,3, 351,5 og 298,5 per 100.000 innbyggere. Lavest ligger Dodoma, regionen med den påtenkte hovedstaden midt i landet, med 29,9. Kilimanjaro og Arusha, de to regionene i nordøst der det tanzaniansk-norske aidsprogrammet MUTAN har operert, er henholdsvis nr. 5 og 16 på listen.

Alderskurvene (Figur 2) viser topp for kvinner ved 25 år, og for menn 30-35 med noe større spredning mot de eldre enn hos kvinnene. Ratio mellom menn og kvinner, korrigert for kjønnsfordeling i befolkningen, er 1,16. Dette avspeiler smittemåten, som i Afrika i det alt vesentlige er gjennom heteroseksuelt samleie.

Det kan være ulike kilder til feil i AIDS-statistikken:

- *Faktisk underrapportering.* Meldesystemet forutsetter at pasientene er registrert på sykehus. Vi vet ikke hvor mange aids-ofre som ikke har kontakt med helsevesenet, men helsearbeidere i sykehus tror at de fleste vil være innlagt en eller flere ganger. Det er ikke noe sentralt meldesystem for dødsfall, som kan sammenholdes med aids-skjemaene. Svikt i rapporteringen kan også skyldes noe så banalt som mangel på skjemaer eller endring av rutiner. Meldetretthet er ikke noe ukjent fenomen.
- *Diagnosesvikt.* Som nevnt skal meldeskjemaene fylles ut for klinisk suspekte tilfeller, ikke

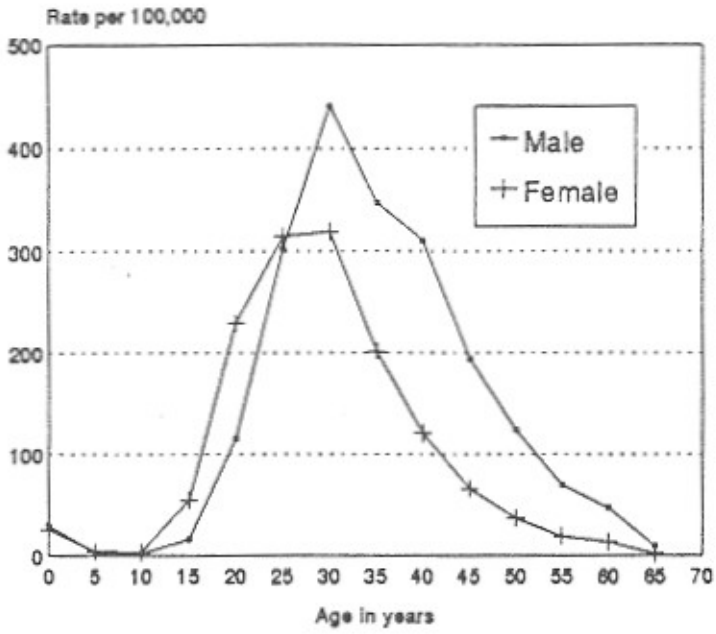


Fig. 2. Aldersspesifikke aids-rater, etter kjønn. Kumulerte tall 1983 - oktober 1993 (reprodusert fra (4), med tillatelse)

nødvendigvis verifisert med antistoffprøve. Det er konstant mangel på HIV-testpakker, dels pga distribusjonssvikt, men mest fordi de koster for mye. Noen, kanskje mange, blir registrert på symptomatisk diagnose, som 'diaré' eller 'avmagring' og ikke meldt som aids. Andre, som dør av tuberkulose, kan bli meldt uten at de er HIV-infiserte, og endelig kan noen bli meldt to ganger hvis de oppsøker mer enn ett sykehus. Det som kan sies noenlunde sikkert, er at underrapportering er vanligere enn feilrapportering og dobbeltrapportering. Oss bekjent er det ingen lokale kontrollundersøkelser som kan gi mer opplysning.

- *Forsinkete meldinger.* Meldinger går fra lokalsykehusene til de regionale aids-koordinatorer, og derfra til det nasjonale aids-kontrollprogram i Dar es Salaam. Forsinkelser er tenkelig og sannsynlig i alle ledd. Også sentralt var det i lengre tid problemer med å bli ajour med overføring av meldingene til elektronisk medium, noe som blant annet førte til at den siste rapporten var tre kvart år forsinket. Den siste rapporten har for øvrig en tabell som antyder at det går to kalenderår før alle meldingene kommer inn (2).

Undersøkelser av HIV-prevalens

HIV-prevalensen beregnes etter serumscreening av grupper som antas å være representative for befolkningen eller bestemte alders- og kjønnskohorter, først og fremst blodgivere og gravide. Mens mange land har systematisk dekning av blodgivere, er det bare noen få land, bl.a. Norge og Sverige, som også følger gravide systematisk.

Også i Tanzania er det disse gruppene som gir grunnlag for statistikken. Blant mannlige blodgivere har det vært jevn årlig stigning, til et maksimum på 5,9 per 100.000 i 1993. Kvinnelige blodgivere har vist noe høyere rater (6,1 i 1993), men da det er svært få kvinnelige blodgivere, er ratene for dem mindre pålitelige. Slektninger og venner utgjorde 97,2% av giverne (2) og antas å gi et godt estimat av seroprevalens i befolkningen.

Ved enkelte helsestasjoner for mor og barn gjøres anonym screening av gravide. For 1992 forelå resultater fra 17 stasjoner i 9 regioner, tilsammen 4638 kvinner (2). Her varierte seroprevalensen mellom regionene fra 6,4% i Kilimanjaro (landsbyen Umbwe) til 27,7% i Kagera (byen Bukoba). Resultatene fra MUTAN var ikke med i denne statistikken; de blir referert nedenfor.

Det foreligger også noen ganske få populasjonsbaserte undersøkelser, også fra MUTAN. Prevalenstallene stemmer bra overens med tallene for blodgivere og gravide (3,4,5,6).

Kartlegging i to regioner: Arusha og Kilimanjaro

MUTAN har som nevnt drevet forskning, intervensjon og utdanning i spørsmål som angår HIV og aids, i regionene Arusha og Kilimanjaro. Noe har dreid seg om forekomst av HIV og

kjønnssykdommer i avgrensede områder og spesielle grupper.

Geografi og folk

Regionene Arusha og Kilimanjaro ligger mot nord-øst i Tanzania og grenser mot Kenya. Det meste er høyslette, med vulkanske fjell og fjellområder: Kilimanjaro-fjellet er Afrikas høyeste, 5895 moh, og Merufjellet det høyeste i Arusha, 4500 moh. Maasaisletten strekker seg gjennom begge regionene. Bortsett fra Dar es Salaam er Kilimanjaro Tanzanias minste region i utsrekning, men med 1,2 millioner innbyggere en av de tettest befolkede, med 90 mennesker pr. km2. Arusha er seks ganger så stor og har 1,6 millioner (befolkningsestimater for 1992), bare 19 pr. km2. Administrative sentre i regionene er byene Arusha med ca. 150.000 innbyggere og Moshi, som er noe mindre. Avstanden mellom dem er 80 km, men avstander mellom ytterpunkter i regionene er over 500 km.

I de fruktbare skråningene av Kilimanjaro-fjellet bor folk av chaggastammen. I Arusha by er det mest folk av stammene arumeru og maasai. De sistnevnte er byfolk og må ikke forveksles med de halvnomadiske kvegdrivende maasaier som bebor savannen, selv om de har samme morsmål. Ellers er det en mengde stammer i regionene. I sydvestlige deler av Arusha bor barabaigene, en gren av datogastammen, med egen kultur og enkel livsform. Fra epidemiologisk synspnkt er det viktig å vite at de nilotiske stammene (maasai, datoga) har lite kulturelt fellesskap med resten av befolkningen, selv om de bebor de samme områdene.

Hovednæringen er jordbruk. Det dyrkes mais, ris, bønner, frukt og grønnsaker. Mange familier har «shambaer» til eget hushold. Det er store plantasjer med kaffe, te, sukker og sisal (til produksjon av tau), og i de senere år har det dukket opp flere store veksthus med blomster som eksporteres til Europa. I Arusha er det gruvedrift (edelstener, grafitt). Industri er lite utviklet, med turistnæringen er synbar, ettersom Ngorongorokrateret og Serengetisletten ligger i regionen. Ellers er det handel og transport som dominerer.

Overvåking av blodgivere

MUTAN har vært ansvarlig for kvalitetskontroll av blodgivertjenesten i de to regionene, og for innsamling og bearbeiding av data fra alle sykehusene (7). Dette har medført kurs for laboratorieteknikere og årlige inspeksjonsturer til alle distriktssykehusene.

Tabell 2 viser årlig hyppighet av HIV positive blodgivere i perioden 1987-1992, for regionene, delt på by og land. Hyppigheten steg jevnt i perioden, og i Arusha er tallene for byen noe høyere enn for blodgivere i landområdene. Landområdene i Arusha har lavere hyppighet enn tilsvarende i Kilimanjaro, mens Arusha by (Mount Meru-sykehuset) viser tall i samme størrelsesorden som i Moshi.

Vi presenterer videre aldersspesifikke hyppighetstall av HIV for mannlige blodgivere, etter bosted (by/land)

Tabell 2. HIV prevalens-estimater (%) blant blodgivere i Arusha og Kilimanjaro 1987-1992, etter sted. Mount Meru i Arusha, Mawenzi og KCMC i Kilimanjaro er by-sykehus, med givere som overvesende kommer fra byene, mens distriktssykehusene har givere som bor på landet

År	Mount Meru Hospital	Arusha Land	Arusha Total	Mawenzi Hospital	KCMC	Kilimanjaro Land	Kilima Total
1987	NA	0.0%(0/230)	0.0%	NA	3.9%(34/859)	NA	3.9%
1988	3.4%(9/264)	0.7%(3/419)	1.8%	4.4%(17/389)	3.6%(70/1960)	0.9%(0/440)	3.3%
1989	2.4%(23/954)	0.9%(16/1777)	1.4%	1.7%(27/1594)	7.0%(110/1573)	2.2%(17/782)	3.9%
1990	2.2%(26/1192)	1.5%(41/2743)	1.7%	1.9%(18/929)	2.8%(46/1629)	2.7%(54/1977)	2.6%
1991	3.9%(39/1003)	2.4%(84/3476)	2.7%	3.4%(34/988)	3.9%(72/1868)	2.6%(62/2376)	3.2%
1992	5.0%(40/808)	1.9%(68/3501)	2.5%	2.2%(15/694)	3.2%(83/2629)	3.1%(78/2493)	3.0%
1993	3.3%(25/760)	3.2%(98/3029)	3.2%	6.7%(48/712)	3.3%(38/1137)	4.1%(95/2341)	4.3%
1994*	5.2%(33/640)	2.8%(70/2505)	3.3%	4.9%(49/991)	4.3%(54/1259)	4.7%(104/2191)	4.7%

* 1994 tall ikke komplette

for Kilimanjaro 1991 og 1993 (tabell 3). Tabellen viser at prevalensen for menn steg i perioden, både for by- og landboere, og at den lå noe lavere i land enn i by. Aldersfordelingen svarer til den som ble vist i figur 2 for hele landet, med maksimum mellom 25 og 34 år, men det er verd å merke seg at 2,3% av de mannlige givere under 20 år var HIV positive i Moshi by i 1993. Mønsteret for Arusha tilsvarer det i Kilimanjaro, med noe lavere hyppighetstall.

Tabell 3. HIV prevalens-estimater (%) blant mannlige blodgivere i Kilimanjaro region, etter alder og antatt bosted (by/land), 1991 og 1993. Givere ved KCMC og Mawenzi-hospitalene antas å bo i by (Moshi), og alle ved distriktssykehusene på landet

Alder	Moshi (by)		Kilimanjaro (land)	
	1991	1993	1991	1993
< 20	1.6 (5/320)	2.3 (3/130)	1.8 (5/277)	1.5 (3/195)
20 - 24	2.8 (27/965)	4.2 (25/602)	2.2 (13/578)	4.4 (22/505)
25 - 29	5.7 (39/683)	5.4 (22/406)	3.0 (16/541)	4.2 (21/504)
30 - 34	4.9 (21/426)	7.9 (27/343)	3.9 (17/439)	5.0 (26/525)
35 - 39	5.3 (13/244)	4.4 (8/180)	3.4 (9/261)	4.8 (13/272)
40 og	0.5 (1/198)	0.6 (1/180)	0.7 (2/271)	2.7 (9/329)
Total	3.7	4.7	2.6	4.0
	2836	1841	2367	2330

Tabell 4. Estimert prevalens av HIV og syfilisantistoff (VDRL) blant gravide kvinner i Arusha og Moshi, undersøkt ved helsestasjoner for mor og barn i sentrale byområder (%). Hver serie er på 600 kvinner

År	Arusha			Kilimanjaro		
	N	HIV	VDRL	N	HIV	VDRL
1991 - 1992	604	10,8	4,0	592	7,6	1,6
1992 - 1993	456	9,6	4,9	599	10,4	1,5
1993 - 1994	601	9,5	1,5	600	15,1	2,8

Screening av gravide kvinner

Det antas at de aller fleste gravide går til kontroll ved helsestasjon en eller flere ganger i hvert svangerskap. Fremmøteprosenten vil være større i byer enn på landet. MUTAN har hatt et løpende program for screening på HIV og syfilis av alle gravide: Vi har hvert år fra 1991 undersøkt fortløpende serier på rundt 600 kvinner ved første fremmøte til kontroll i aktuelle svangerskap. For å få så korrekt estimat som mulig, er HIV-testen gjort totalt anonym; det vil si at den gravide bare vet at blodet undersøkes på hemoglobin og syfilis (som behandles adekvat ved anemi eller positiv syfilisprøve). Prøven til HIV merkes ikke, slik at ikke noe prøvesvar skal kunne tilbakeføres til den enkelte kvinne. Det er frykt for at altfor mange vil betakke seg for å bli HIV-testet hvis de informeres. Videre forlanger helsemyndighetene at alle som skal testes, må få rådgivning på forhånd og når prøvesvaret meddeles, noe som vil sprenge enhver ramme for tid og penger i et screeningprogram.

Tabell 4 gir resultatene for de tre første prøveseriene i hver av de to byene. Mens HIV-prevalensen blant de gravide i Arusha by har vært omtrent stasjonær, ser den ut til å ha steget i Moshi. Hyppigheten av positiv syfilisprøve viser omtrent samme tendens, med litt fluktuerende tall. Kommentarer til tabellen følger under «Diskusjon» nedenfor.

Når dette skrives, løper de fjerde seriene som vil gi et klarere bilde av tendensen. Ved siden av 600 ved hvert av de to bysykehusene, undersøkes nå serier av gravide ved fire distriktssykehus, som vil fortelle om forskjeller på by og land.

Diskusjon

Store forskjeller i prevalenstall for blodgivere mellom de to sykehusene i Moshi for korresponderende år, og fluktuasjoner fra år til år kan til en viss grad skyldes seleksjonen av blodgivere. Tidligere hendte det at man rekrutterte blodgivere fra skoler og fengsler. Etter hvert som frykten for smitte gjennom blodoverføring ble mer bevisstgjort, ble utvalget av blodgivere begrenset til venner og slektninger av de pasienter som trengte blodet, slik at grupper med økt HIV-risiko ikke ble godtatt. På den annen side er det mulig at tallene for blodgivere nå underestimerer den faktiske prevalens i befolkningen, på grunn av kriterier for utvelgelse av givere, og selvseleksjon.

Undersøkelser av gravide kvinner i Arusha i 1986 (8) og Moshi i 1987 (9) viste at henholdsvis 1 av 144 og 2 av 180 var HIV-positiv (0,7% og 1,1%). Sammenholdt med våre

funn fra 1991 til 1993, der hyppigheten tilsynelatende var stasjonær, rundt 10% i Arusha og stigende fra vel 7% i Moshi, har det skjedd en betydelig smittespredning i løpet de mellomliggende fire, fem år.

Vi reagerte på at HIV-tallene steg fra 10,4% til 15,1% mellom de to siste seriene av gravide kvinner i Moshi, og VDRL fra 1,5% til 2,8% (se tabell 4). Det viste seg at den siste serien var undersøkt på et annet sykehuslaboratorium enn de to første, blant annet fordi det nye laboratoriet gjorde arbeidet billigere enn det første. Testutstyret var det samme som før, men det er et element av tolkning ved uklare prøveutfall, og rutinene for dobbeltsjekking av positive og tvilsomt positive prøver sviktet ved de det andre laboratoriet. Dessverre var ingen prøver lagret, så ny kontroll var umulig.

Et annet problem vi støtte på, var at de som tok prøvene i serie nummer to i Arusha (1992-93), hadde endret reglene for inklusjon til bare å omfatte førstegangs gravide og ikke alle som kom til svangerskapskontroll. Dette forklarer det lavere totalantall gravide i forhold til de to andre seriene. Om det har endret hyppighetstallene, er umulig å si, for neste serie et år etter viste uforandret prevalens blant kvinner av alle paritetsgrupper (se Tabell 4).
Det hender av og til i slike undersøkelser at inklusjonsreglene endres underveis, uten at prosjektansvarlige får kjennskap til det. Medarbeidere og hjelpepersonale kan i misforstått iver og godhet, eller av andre grunner, gjøre slike tabber. Dette kjenner vi til fra Norge også. Lærdommen i Tanzania er at man ikke kan være grundig nok med forhåndsinstruksjon, og senere må følge opp virksomheten med nitid grundighet.

En forsiktig tolkning av endringer over tid er at HIV-prevalensen i Arusha og Kilimanjaro var stasjonær eller svakt stigende fra 1990 frem til 1994. Prevalenstallene for blodgivere kan tenkes å ligge i underkant av de faktiske tall. Det samme kan være tilfelle med gravide, som representerer den fertile del av den kvinnelige befolkning. Blant barnløse i samme alder kan det være overvekt av kvinner med gjennomgått kjønnssykdom, der HIV-prevalensen må antas å være høyere.

Med den lange inkubasjonen fra smittetidspunktet til kliniske tegn på sykdom, vil alle tidstrender for HIV-prevalens avspeile seksualmonstrene og smittehyppighet slik de var flere år før undersøkelsene blir gjort. Dette gjør det særlig vanskelig å følge utviklingen, og ikke minst å vurdere effekten av mottiltak. Vi vil til slutt presisere betydningen av å følge epidemien med regelmessige undersøkelser av forskjellige grupper (blodgivere, gravide), for at grunnlaget for tolkning skal bli best mulig.

Litteratur

1. World Health Organization. WHO Surveillance Program, Genève. Tallene velvilligst stilt til veie av Michelle Marble, CW Henderson, Publisher, Birmingham, Alabama, USA, 1994.
2. The United Republic of Tanzania, Ministry of Health. HIV/AIDS/STD Surveillance, Report No. 8. Dar es Salaam: Ministry of Health, National AIDS Control Programme, Epidemiology Unit, 1994.
3. Klepp KI, Mnyika KS, Ole-King'ori N, Bergsjø P. The local HIV/AIDS epidemic in Arusha and Kilimanjaro. In: Klepp KI, Biswalo P, Talle A (red.): Youth at risk. Oslo: Scandinavian University Press, 1995.
4. Ole-King'ori N, Klepp KI, Kissila PE, Biswalo PM, Mnyika KS. Demographic and AIDS-related characteristics of consenters to a population-based HIV-survey: results from a pilot study in Arusha, Tanzania. East African Medical Journal 1994;71:483-9.
5. Klepp KI, Mnyika KS, Ole-King'ori N, Bergsjø P. HIV-epidemien i nordøstlige Tanzania. Tidsskr Nor Lægeforen 1995;115:000-000.
6. Mnyika KS, Klepp KI, Kvåle G, Nilssen S, Kissila PE, Ole-King'ori N. Prevalence of HIV-1 infection in urban, semi-urban and rural areas in Arusha region, Tanzania. AIDS 1994;8:1477-81.
7. Mnyika KS, Klepp KI, Ole-King'ori N, Seha AM. Securing a safe blood supply: screening of blood donors. In: Klepp KI, Biswalo P, Talle A (red.): Youth at risk. Oslo: Scandinavian University Press, 1995.
8. Mhalu F, Bredberg-Rådén U, Mbena E, Pallangyo K, Mbise R et al. Prevalence of HIV infection in healthy subjects and groups of patients in Tanzania. AIDS 1987;1:217-21.
9. Nkya WMMM, Howlett WP, Assenga C, Nyombi B. Seroepidemiology of HIV-1 infection in the Kilimanjaro region. In: Giraldo, Beth-Giraldo, Clumeck, Gharbi, Kywalzi, de Thé (red.) AIDS and associated cancers in Africa. Basel: Karger, 1988:61-5.

TYPING AV STAPHYLOCOCCUS AUREUS FOR EPIDEMIOLOGISKE FORMÅL

Yngvar Tveten og Bjørn-Erik Kristiansen

Yngvar Tveten
Bjørn-Erik Kristiansen
A/S Telelab
Strømdaljordet 4
3700 Skien

Sammendrag
Staphylococcus aureus er fortsatt en viktig årsak til infeksjoner ervervet både i og utenfor sykehus. Det mikrobiologiske laboratorium vil ofte få forespørsel om mulig epidemiologisk sammenheng mellom stafylokokker isolert fra et pågående utbrudd eller som ledd i en kontinuerlig overvåking. Det finnes en rekke metoder for typing av stafylokokker, både fenotypiske og genotypiske. Artikkelen gjennomgår i korte trekk de ulike metoder med eksempler fra egne eller andres arbeider som illustrasjon til de viktigste metodene.

Tveten Y. **Epidemiological typing of *Staphylococus aureus*.** Nor J epidemiol 1995:5;32-38

English summary
Staphylococcus aureus is still a major cause of both nosocomial and community-acquired infections. Consequently, microbiologists are frequently asked to determine relatedness of staphylococcal isolates collected during an outbreak or as part of an ongoing surveillance system. There are many different methods that can be used for typing staphylococci although not all methods divide groups of strains in a similar fashion. This article describes the different methods available and gives examples of theri application by us and others.

Innledning

Staphylococcus aureus (SA) er fortsatt en viktig årsak både til infeksjoner i sykehus og til infeksjoner ervervet utenfor sykehus (1, 2). Rundt 23 % av alle postoperative sårinfeksjoner og rundt 20 % av alle bakteremi tilfeller oppstått i sykehus forårsakes av *S. aureus* (2). Som en konsekvens av dette vil det mikrobiologiske laboratorium ofte få forespørsel om en mulig epidemiologisk sammenheng mellom stafylokokk isolater isolert fra et pågående utbrudd av sykdom eller som ledd i en kontinuerlig overvåkning. Det er derfor nødvendig å ha metoder som i detalj kan kartlegge den enkelte stafylokokk. Det finnes en rekke metoder for typing av stafylokokker, både fenotypiske og genotypiske, men ikke alle metoder inndeler stafylokokkene på samme måte. Typing av methicillinresistente *S. aureus* (MRSA) har vært et spesielt problem fordi få av de tilgjengelige metoder har hatt evnen til å skille ulike MRSA isolater. Denne artikkelen gir en oversikt over tilgjengelige metoder og beskriver nytten av enkelte av de viktigste metodene ved hjelp av eksempler.

Fagtyping

Teknikken ble introdusert i 1945 og har vært referansemetode for epidemiologiske studier av *S. aureus*.

Metoden baserer seg på at man undersøker de ulike stafylokokkisolatene med et batteri av bakteriofager, og bygger på at stafylokokker med samme epidemiologiske opprinnelse lyseres av de samme bakteriofager. Ved fagtyping benyttes i dag rutinemessig 23 ulike bakteriofager etter en international anbefaling.

Fagtypen er en fenotypisk egenskap, men fagtypingen av SA har vist seg å gi reproduserbare resultater. I tillegg kan resultatene sammenlignes mellom ulike laboratorier pga den internasjonale standardisering som har funnet sted. Ulempene med fagtypingsteknikken er at den er komplisert og tidkrevende å utføre, og at 10 - 30 % av isolatene i ulike materialer ikke lar seg type.

I Danmark har Statens Seruminstitutt hatt en sentral overvåkingsfunksjon ved fagtyping av stafylokokkisolater. Arbeidet har pågått i 35 år og en analyse av 591.292 isolater er publisert (2). Materialet har påvist endringer i fagtypemønsteret i Danmark i løpet av disse årene. I fig 1 sees noen av de dominerende mønstre siden 1960. 80-komplekset er en del av gruppe I og 83A-komplekset er en del av gruppe III. Gruppe II og de resterende typer innen gruppe I og II forekom med konstant hyppighet frem til 1977. Deretter har det vært mere variasjon i fagtypemønsteret med tilkomst av nye fagtyper som 94,96-komplekset og type 95. Gruppe II har økt samtidig som gruppene I og III har avtatt. Endringer i antibiotikamønsteret har hatt klar sammenheng med endringer i fagtypemøster. I 50-årene og i begynnelsen av 60-årene dominerte gruppe I som hyppig var penicillin- og streptomycinresistente. Deretter fulgte 83A-komplekset (gruppe III) som ofte var multiresistente inkludert resistens mot methicillin. På midten av 70-tallet dukket 94,96-komplekset og type 95 opp. Disse var begge vanligvis bare penicillinresistente. Endringen i fagtypemønster de siste 15 år har ikke på samme måte som i de første 15 år vært assosiert med endringer i antibiotikamønster. Forekomsten av penicillin-resistens er økt fra 79 % til 88 % fra 1977 til 1992. I samme tidsrom er forekomsten av methicillin-resistens sunket fra 1,3 % til 0,3 %. I de land som i dag har problemer med MRSA finnes disse først og fremst i gruppe III. I tillegg har denne studien vist at den tidligere forskjell i fagtypemønster mellom bakteremi isolater av SA ervervet i og utenfor sykehus er borte (fig II). På 70-tallet var gruppe I stammene typiske sykehusstafylokokker, mens gruppe II stammene var typiske "hjemmestammer". Det samme mønsteret finner man også om man ser på antibiotikaresistens. Selv om det ikke finnes tilsvarende opplysninger om forholdene i Norge, må en regne med at vi nok i liten grad skiller oss fra forholdene i Danmark. I land utenfor Skandinavia er imidlertid denne forskjellen både i fagtypemønster og antibiotikaresistens fortsatt tilstede i rikt monn.

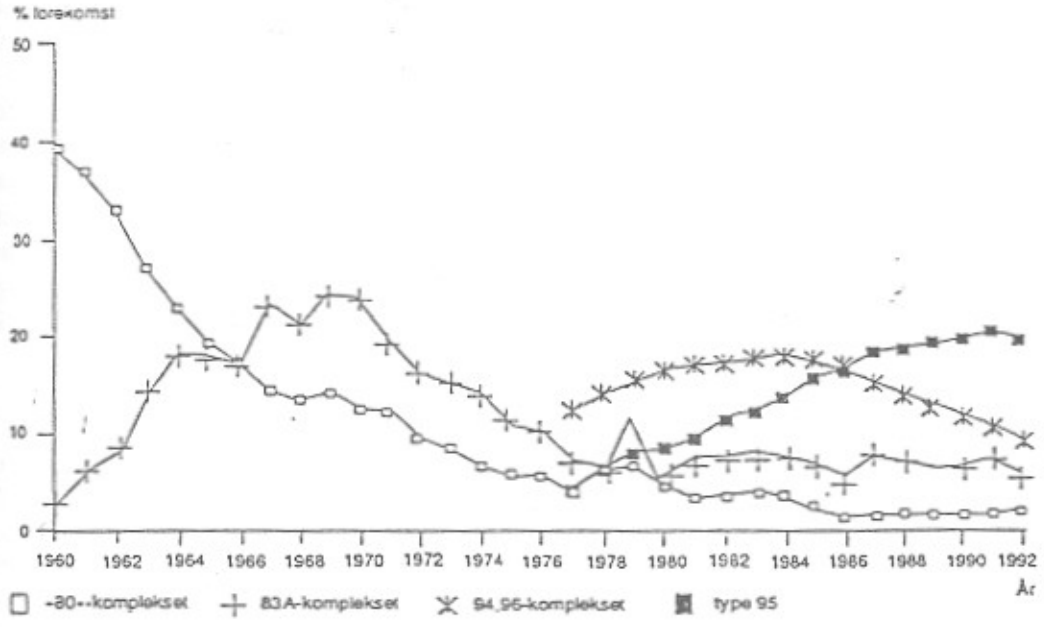


Fig I. Variasjon i den prosentvise forekomst av S.aureus stammer i Danmark i perioden 1960 - 1992.

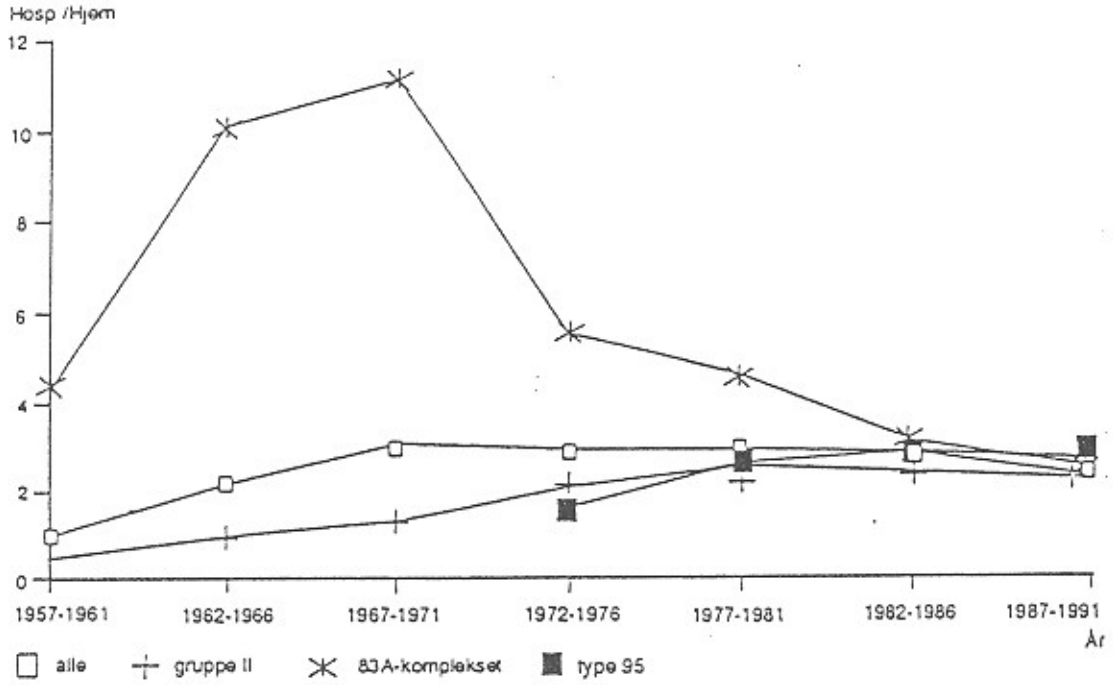


Fig II. Forholdet mellom sykehus-ervervede (Hosp) og hjemme-ervervede (Hjem) bakteremier i femårsperioder fra 1957 til 1991 for de viktigste fagtyper.

Antibiogram

Resistensmønster har ofte blitt benyttet til typing av bakterier fordi metoden er lett tilgjengelig og rimelig. Svakheten med metoden er imidlertid at bakteriers resistensmønster er påvirkelige av ytre faktorer eller plasmider (3). Videre er resultatene ikke alltid reproduserbare og metodens diskriminerende evne er liten. Enkelte har prøvd å øke betydningen av denne metoden ved å benytte sone-diameter rundt tablettene i resistensoppsettet i stedet for bare resistensgrupperinger. Dette kalles da kvantitativ antibiogram typing, og metoden er da angitt å ha tilsvarende diskriminerende evne som en genotypisk metode kalt ribotyping. Den blir da betydelig mere tidkrevende så lenge sonegrenser ikke kan leses av automatisk (3).

Biotyping

Biotyping utføres ved å samle resultater fra en rekke fenotypiske egenskaper. Vanligvis utføres dette med kommersielle strips med tørkede biokjemiske medier. Resultatene avleses kolorometrisk og tallkoder etter resultatene i de biokjemiske testene sammenlignes.

De fleste forfattere anbefaler ikke biotyping. Årsaken til dette er varierende, men det angis at man finner for mange ulike biotyper i analyser av et ubrudd med SA infeksjoner og at resultatene ikke korrelerer med andre epidemiologiske data eller resultater fra andre typemetoder (1). Andre studier på selekterte stammer har angitt at identifikasjonsnivået på kommersielle tester ligger for lavt (4).

Serotyping

Serotyping av SA utføres mot kapsulært polysakkarid (polysakkarid i bakteriens kapsel). Det er vist at 75 - 80 % av kliniske isolater med SA tilhører enten serotype 5 eller 8 (5). Metoden har derfor alfor liten diskriminerende evne til bruk i epidemiologiske undersøkelser. Methicillin resistente SA som er vanskelig å identifisere med kommersielle agglutinasjonstester er nesten alltid serotype 5 (5).

Plasmidanalyse

Plasmider er små sirkulære DNA biter lokalisert utenfor bakteriens eget kromosom. Plasmider koder ofte for antibiotikaresistens. Eksempelvis har > 90% av SA isolatene et plasmid som koder for et gen som gjør at stafylokokkene produserererer penicillinase; et

enzym som nedbryter penicillin. Plasmider kan isoleres fra bakteriens eget DNA med relativt enkle metoder. I epidemiologiske undersøkelser er det i tillegg vanlig å kutte plasmidene i biter med restriksjonsenzymer før bitene separeres på gel etter størrelse. Et eksempel på en slik plasmidanalyse av SA er vist i fig III.

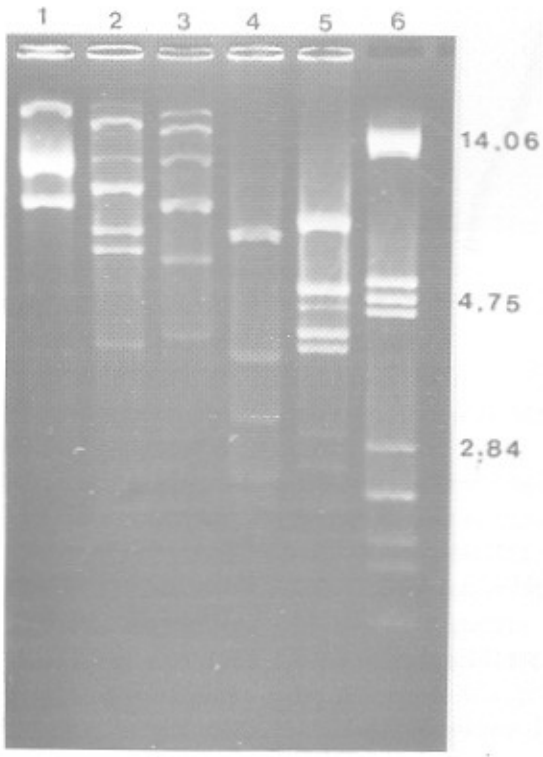


Fig III. 5 ulike plasmid profiler fra S.aureus oppnådd etter kutting med HindIII. Spor 6 inneholder en standard (lambda fag kuttet med PstI). Båndstørrelse er angitt til høyre til høyre i kilobaser.

Plasmidanalyse er en egnet undersøkelse i mindre utbrudd f eks i sykehus hvor det i tillegg foreligger resistensproblemer. Ulempene med plasmidanalyse er at plasmider er ustabile og enkelte stammer kan miste eller oppta nye plasmider. Noen stammer mangler plasmider og stammer som ikke er relatert til utbruddet kan ha identiske plasmider med den epidemiske stammen (6).

DNA «fingerprinting»

Analyse av bakterienes DNA kan foregå på flere måter. Ved DNA «fingerprinting» ekstraheres DNA fra bakterien, kløyves med resistriksjonsenzym og kjøres ut på gel hvor den endelige analyse foretas. Et eksempel på DNA «fingerprinting» av SA er vist i fig IV.

Fordelen med metoden er først og fremst at alle isolater er typbare. Videre har mange undersøkelser vist at DNA fingerprinting gir en meget god epidemiologisk kartlegging (7,8,9). DNA «fingerprinting» gir en bedre diskrimenerende evne enn fagtyping fordi DNA fingerprinting kan inndele de ulike fagtyper i flere subgrupper. Følsomheten kan også økes ved å benytte flere restriksjonsenzymer. Man må velge restriksjonsenzymer som gir et passe antall bånd på gelen slik at analysen av båndmønstrene blir mulig. Det finnes nå også tilgjengelig PC-baserte programmer som kan gjøre gelanalysen automatisk (f eks GelCompar, Applied Math, Kortrijk, Belgia).

Vi har benyttet DNA «fingerprinting» på isolater fra nyfødte og deres kontakter for å vurdere hvor de nyfødte barna infiseres fra (7). Blant totalt 242 undersøkte isolater, kunne det påvises i alt 28 ulike bakteriestammer eller klasser. Vi kunne vise at det var mange forskjellige isolater som infiserte barna. Også blant de ansatte, hos mødrene og hos de friske barna var det mange ulike varianter av bakterien. Vi kunne derfor utelukke en spesielt «sint» sykehusstamme som årsak til infeksjoner hos de nyfødte barna. I denne studien viste DNA «fingerprinting» seg overlegen fagtyping og plasmidanalyse som epidemiologisk markør. Nærmere 28 % av stammene lot seg ikke type med fagtypemetoden.

Ribotyping

Ribotyping er en variant av DNA «fingerprinting». Bakter-

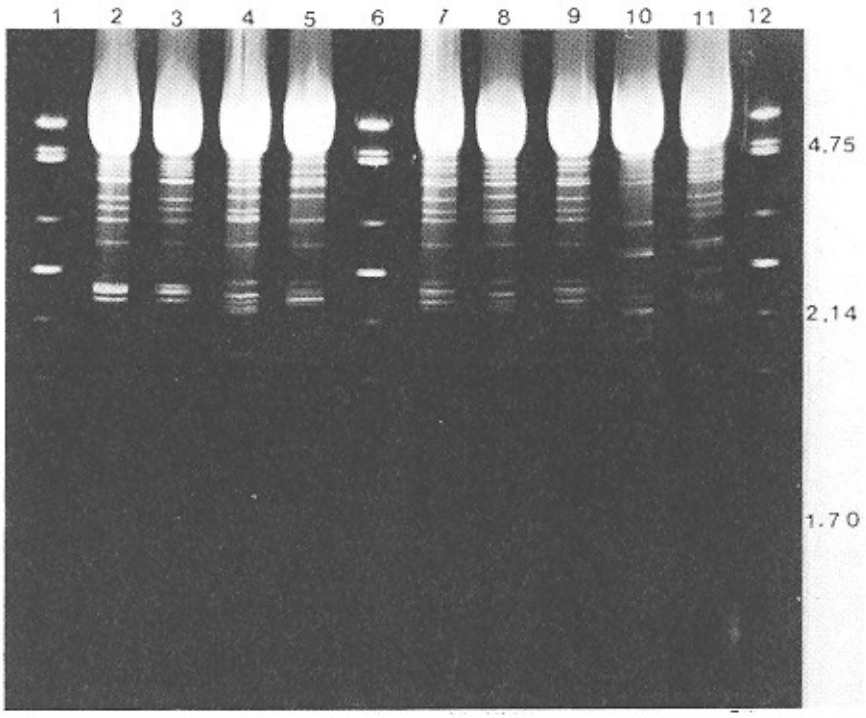


Fig IV. DNA fingerprint mønster av 9 ulike isolater av S.aureus oppnådd etter kutting med BamHI. Spor 1, 6 og 12 inneholder en standard (lamda fag kuttet med PstI). Båndmønster 2 og 3, 4 og 8, og 7 og 9 er identiske par. Båndenes størrelse er angitt til høyre i kilobaser.

iens DNA behandles på samme måte og kjøres ut i gel. Deretter overføres DNA bitene i gelen til et filter og man hybridiserer vanligvis med en generell probe, dvs at man henter fram og synliggjør noen få bånd. Selve prosedyren blir mere tidkrevende, men fordelen er at antall bånd til avlesning blir midre og dermed kan databehandlingen forenkles. Ribotyping kan også benyttes til identifikasjon av ulike subtyper av bakterier; eksempelvis legionella. For stafylokokkene er det vist at ribotyping er en anvendelig metode og at den diskriminerer bedre enn fagtyping (10), men både DNA «fingerprinting» og pulse-field gel elektroforese kan identifisere subtyper innen samme ribotype (9, 11).

Pulse-field gel elektoforese (PFGE)

PFGE innebærer at hele bakteriens genom blir gjenstand for analyse. Bakteriens lyseres i agaroseblokker, kuttes med restriksjonsenzymer med få kutt punkter slik at det blir store DNA biter som kjøres ut på gelen til analyse. Elektroforesen kjøres med vekslende retning på strømmen slik at de store DNA fragmentene som foreligger vil få en fin vandring i gelen. Metoden gir en meget god diskriminering (minst like god som DNA «fingerprinting») med enkel avlesning pga lite kompliserte båndmønstre, og regnes i dag som den beste metode som kan benyttes i epidemiologiske studier av SA (11, 12, 13, 14, 15). Ulempen med metoden er at den er både komplisert og tidkrevende (3 - 4 dager).

Centers for Disease Control and Prevention (13) har gått over fra å benytte fagtyping til PGFE for å type isolater av SA. Det viktigste argument for denne overgang er at fagtyping desverre svikter i 10 - 30 % av tilfellene. I denne studien som det her er referert til ble 300 isolater undersøkt. PGFE kunne identifisere undergrupper innen alle fagtyper, og ikke minst viktig; isolater fra ulike utbrudd kunne klart skilles fra hverandre.

Restriksjonsanalyse av PCR produkter

Det siste tilskudd på stammen av DNA baserte teknikker er restriksjonsanalyse av PCR produkter. Ved hjelp av PCR (polymerase kjede reaksjon) kan bestemte sekvenser i DNA oppformeres. Sluttproduktet kuttes deretter med et eller flere restriksjonsenzymer, og DNA fragmentene visualiseres på gel. Man er her avhengig av å finne en egnet DNA sekvens med både konserverte regioner for å sikre at alle stammer lar seg amplifisere, og variable regioner for at metoden skal kunne diskriminere mellom ulike stammer. Det er hittil få publiserte studier på denne metoden, men en slik analyse på koagulase genet hos SA har vist lovende resultater (16). Vi har god erfaring med metoden på sulfaresistens-genet hos meningokokker (17) og ønsker å benytte metoden også på SA. I forhold til PFGE er metoden betydelig raskere og enklere å utføre, og antall bånd til avlesning ligger på samme antall. Metoden egner seg således godt for automatisk avlesning.

Methicillin resistente S. aureus (MRSA)

MRSA representerer et særskilt problem fordi det her er spesielt viktig både med overvåking og ved oppsporing av smittekilde(r) i forbindelse med et utbrudd. Ingen fenotypiske metoder har vist seg anvendelige. I en studie fra USA var 93% av MRSA isolatene i faggruppe III (18), mens fra Danmark er det rapportert MRSA stammer spesielt innen fagtype 83A (2). PCR analyse av *mec*A genet som koder for methicillin resistens har ikke vært anvendelig til differensiering mellom ulike stammer fordi genet er meget godt konservert. I resistensammenheng er imidlertid påvisning av *mec*A meget nyttig fordi konvensjonelle metoder har for dårlig både sensitivitet og spesifisitet for påvisning av methicillin-resistens. Enkelte studier antyder at PGFE også kan være nyttig i epidemiologiske undersøkelser av MRSA (11, 15) og synes i alle fall å være mere egnet enn fagtyping, antibiogram og plasmid analyse.

Konklusjon

Det finnes en rekke metoder tilgjengelig til bruk i epidemiologsike studier der *Staphylococcus aureus* er det etiologiske agens. Fagtyping har i enkelte land lang tradisjon og blir således viktig fordi det finnes sammenlignbare data fra en årrekke som også kan relateres til resistensutvikling. Nyere genotypiske metoder som DNA «fingerprinting» og pulse-field gel elektroforese (PGFE) har bedre diskriminerende evne enn fagtyping. PGFE er imidlertid både komplisert og tidkrevende. I framtiden kan restriksjonsanalyse av PCR produkter vise seg å bli en relativt enkel, rask og god metode for studier av *S. aureus* for epidemiologiske formål.

Referanser

1. Tenover FC et al. Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. J of Clin Microbiol 1994;32:407-415.

2. Rosdahl VT, Schønheyder H, Westh H. *Staphylococcus aureus* - 33 års epidemiologi i Danmark. Ugeskr Læger 1994;156:2057-65.

3. Blanc DS, Lugeon C, Wenger A, Siegrist HH, Francioli P. Quantitative antibiogram typing using inhibition zone diameters compared with ribotyping for epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1994;32:2505-9.

4. Chesneau O, Aubert S, Morvan A, Guesdon JL, El Sohl N. Usefulness of the ID32 Staph system and a method based on rRNA gene restriction site polymorphism analysis for species and subspecies identification of staphylococcal clinical isolates. J Clin Microbiol 1992;30:2346-52.

5. Hochkeppel HK, Braun DG, Vischer W, Imm A, Sutter S, Staeybli U, Guggenheim R, Kaplan EL, Boutonnier A, Fournier JM. Serotyping and electron microscopy studies of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with monoclonal antibodies to capsular polysaccharide types 5 and 8. J Clin Microbiol 1987;19:191-3.

6. Fournier JM, Bouvet A,

Boutonnier A, Audurier A, Goldstein F, Pierre J, Bure A, Lebrun L, Hochkeppel HK. Predominance of capsular polysaccharide type 5 among oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1987;10:1932-33.

7. Tveten Y, Kristiansen BE, Ask E, Jenkins A, Hofstad T. DNA fingerprinting if isolates of *Staphylococcus aureus* from newborns and their contacts. J Clin Microbiol 1991;29:1100-5.

8. Struelens MJ, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E. Epidemiological typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol 1992;30:2599-2605.

9. Wilton J, Jung K, Vedin I, Aronsson B, Flock JI. Comparative evaluation of a new molecular method for typing *Staphylococcus epidermidis*. Eur J Clin Micrbiol Infect Dis 1992;11:515-21.

10. Blumberg HM, Rimland D, Kiehlbauch JA, Terry PM, Wachsmuth IK. Epidemiological typing of *Staphylococcus aureus* by DNA restriction fragment length polymorphism of rRNA genes: Elucidation of the clonal nature of a group of bacteriophage-nontypable, ciprofloxacinresistant, methicillin-susceptible *S.auerus* isolates. J Clin Microbiol 1992;30:362-9.

11. Prevost G, Jaulhac B, Piemont Y. DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis is more effective than ribotyping in distinguishing among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. J Clin Microbiol. 1992;30:967-73.

12. Goering RV, Duensing TD. Rapid field inversion gel electrophoresis in combination with an rRNA gene probe in the epidemiological evaluation of staphylococci. J Clin Microbiol 1990;28:426-9.

13. Bannermann TL, Hancock GA, Tenover FC, Miller JM. Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1995;33:551-5.

14. Schlichting C, Branger C, Fournier JM, Witte W, Boutonnier A, Wolz C, Gouløct P, Döring G. Typing of *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing, phage typing; Resolution of clonal relationship. J Clin Microbiol 1993;31:227-32.

15. Ichiyama S, Ohta M, Shimokata K, Kato N, Takeuchi J. Genomic DNA fingerprinting by pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiological marker for study of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1991;29:2690-5.

16. Goh S-H, Byrne SK, Zhang JL, Chow W. Molecular typing of *Staphylococcus aureus* on the basis of coagulase gene polymorphism. J Clin Microbiol 1992;30:1642-5.

17. Kristiansen BE, Fermér C, Jenkins A, Ask E, Swedberg G, Sköld O. PCR amplicon restriction andonuclease analysis of the chromosomal dhps gene of *Neisseria meningitidis*: a method for studying spread of the disease-causing strain on contacts og patients with meningococcal disease. J Clin Microbiol 1995;33;1174-9.

18. Zierdt CH, Hosein IK, Shively R, MacLowry JD. Phage pattern-specific oxacillin-resistant and borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals: Epidemiological significance. J Clin Microbiol 1992;30:252-4.

Takk til Vibeke Thamdrup Rosdahl for tillatelse til å benytte illustrasjonene om fagtyping, tidligere publisert i Ugeskrift for læger (ref. 2).

A NEW ANONYMOUS CASE REPORTING SYSTEM FOR SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES IN NORWAY

Preben Aavitsland and Øivind Nilsen

Preben Aavitsland
Øivind Nilsen
Department of Infectious Disease Control,
National Institute of Public Health, 0462 Oslo, Norway

Summary
A new surveillance system for some sexually transmitted diseases was piloted in Norway in 1993. The system combines laboratory and clinician reporting. In this evaluation we emphasise coverage, quality and usefulness of the gonorrhoea surveillance. The system has a close to 80% coverage. The reporting forms give high quality data with few missing items. The system is useful, as demonstrated by its ability to give reliable data on the impact on the Norwegian epidemic of import from Russia. Furthermore, the system database was used for developing a clinically useful model for predicting penicillin resistance in individual gonorrhoea cases. The surveillance system was made permanent from 1994 with only minor modifications.

Introduction
The development and evaluation of strategies for sexually transmitted diseases (STDs) control depend on reliable surveillance. In the period 1975 - 92 a surveillance system based on weekly summary reports from Norwegian general practitioners (GPs) and STD-clinics to the National Institute of Public Health (NIPH) (1) showed a declining incidence of gonorrhoea and syphilis (figure 1).

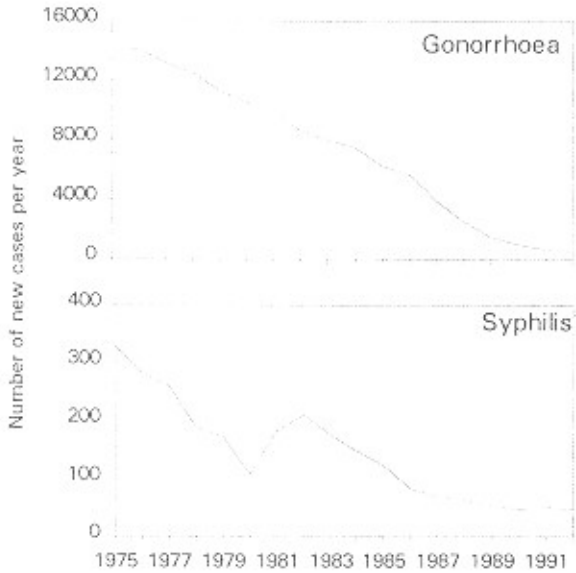


Figure 1. Incidence of gonorrehoea and syphilis in Norway 1975-92

In this situation there were several reasons for improving the surveillance of STDs in Norway: Inaccuracies would have a relatively stronger impact as the incidence fell, the decision to reduce preventive efforts would depend on a sensitive warning system, antibiotic resistance was only partly monitored (2), and there were fears of import of STDs across the recently opened Russian border.

For confidentiality reasons reporting of patient identification was not considered feasible. Thus, an anonymous case reporting system was piloted in 1993. Using gonorrhoea as an example, we will describe the system, evaluate its pilot year and assess its usefulness (3).

Methods

Reporting system

The system includes all medical microbiological laboratories and doctors in the country. Norway has only three STD-clinics. Most STDs are therefore treated by GPs. Laboratory support is widely available and publicly funded.

The laboratories have been supplied with a number of two-part reporting forms, each part bearing the same identification number. When diagnosing any of the reportable conditions (gonorrhoea, syphilis, chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis) in a clinical specimen, the laboratories send the main part of the form to the clinician in charge of the patient. The clinician fills in the anonymous form (table 1) and sends it to the NIPH. The laboratories send the smaller part directly to the NIPH, stating the name and address of the clinician. This is used for sending reminders to clinicians who do not submit the reports within one month.

Table 1. Completeness of reporting forms for gonorrhoea

Item	Reports	With item filled in	
	n	n	(%)
Sex	346	346	(100)
Month of birth	346	346	(100)
Year of birth	346	346	(100)
Community of residence	346	345	(100)
Country of birth	346	322	(93)
For persons born abroad			
Reason for stay in Norway	95	82	(86)
Length of stay in Norway	95	37	(39)
Diagnostic method	346	346	(100)
Isolation site	346	344	(99)
Penicillin-resistance	346	335	(97)
Indication for testing	346	341	(99)
Date of diagnosis	346	346	(100)
For patients with symptoms			
Date of first symptom	273	241	(88)
(Presicion < one week)	273	205	(75)
Date of acquisition	346	213	(62)
(Precision < one week)	346	144	(42)
Country of acquisition	346	316	(91)
For cases acquired abroad			
Country of acquistion	69	68	(99)
Reason for stay abroad	69	68	(99)
For cases acquired in Norway			
Community of acquistion	247	139	(56)
Source partner Norwegian?	247	242	(98)
Sex of source partner	346	330	(95)
Relationship to source partner	346	321	(93)

Survey of general practitioners

The system would not work if doctors diagnosed STDs without involving the laboratories. In a postal survey of every tenth (n=291) GP on the alphabetical membership list of the Norwegian Medical Association we asked if they in 1992 had diagnosed and treated a case of gonorrhoea without submitting a culture for confirmation of the diagnosis. The questionnaires were returned from 270 GPs (93%), of which 262 (97%) had answered the question.

Survey of medical microbiological laboratories

The laboratories report the annual number of specimens they receive for gonorrhoea culturing and the number of isolates to the NIPH. For 1993 we compared this number to the number of case reports from the same laboratories.

Quality and use of database

The evaluation study covers all cases that were diagnosed in 1993. We reviewed the system database for quality of the submitted reports of gonorrhoea cases, expressed as percentage of the reporting-form items that were filled in by the clinician.

We assessed the usefulness of the system by attempting to use the database to answer the following two questions: 1. Does import from Russia represent a large contribution to the Norwegian gonorrhoea epidemic? 2. Is it possible to predict, on the basis of the patient history, which cases that are caused by a betalactamase-producing gonococcal strain

(PPNG, penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*), necessitating non-standard treatment? This could guide clinicians who have to treat patients while awaiting resistance testing in the laboratory, and who, for ecological reasons, are reluctant to use non-standard treatment except when indicated. To answer this question, we used a randomly chosen half of the reports from 1993 (derivation set) to develop a logistic regression model with PPNG as the dependent variable. We searched the database for factors that showed a bivariate association with PPNG ($p<0.30$). For several variables we tried different dichotomisations to enhance the bivariate association. For instance, the strongest association between county of residence and PPNG emerged when we compared five counties near Oslo to the rest of the country. The variables were entered in a full model, and then removed in a stepwise mode to obtain a simple, clinically useful model (4). We tested for interactions between variables in this model. The resulting model was validated using the second half of reports from 1993 (validation set).

Results

Coverage

Only eight GPs (3%) had treated a presumptive gonorrhoea case in 1992 without attempting to get culture confirmation. The laboratories isolated 370 gonococcal strains from clinical isolates in 1993. This compares to reports of 346 cases (94%) in the reporting system. Approximately 85% of the reports were submitted from the clinician within two months, 10% after one reminder and 5% after two or more reminders.

Quality of database

Forty-two percent of the received reports had no missing information, 29% had one missing item, 15% two missing and 15% three or more missing items (table 1). Key information such as sex and age of patient was never missing.

Usefulness

Eight cases had been acquired in Russia. Except for one Russian migrating prostitute, diagnosed in the Northern part of Norway close to Russia, all the patients were men who had acquired their infection from a casual partner while in Russia. There was no information on secondary spread in Norway from persons who had acquired their infection in Russia. Furthermore, the system did not reveal an increasing incidence in Finnmark, the only Norwegian county sharing a border with Russia.

Thirty-three of the 169 cases in the derivation set were caused by PPNG. Six variables from the database showed a bivariate association with PPNG (table 2). Sex, age and STD-clinic attendance could be removed from the model, leaving only three factors: Resident of Oslo area (including Østfold, Akershus, Oslo, Buskerud and Vestfold counties); born in Africa or Asia; and acquisition of infection in Africa, Asia or unstated country. There were no interactions among these three factors. As these predictors all had coefficients close to 2 (1.94, 2.01 and 2.00, respectively), the final model

Table 2. *Association between patient characteristics and penicillin-resistance in gonorrhoea. Results from logistic regression analysis*

Candidate predictive factors	With factor n	With PPNG n	(%)	Bivariate OR	(95% CI)	First model OR	(95% CI)	Final model OR	(95% CI)
STD-clinic	48	12	(25)	1.6	(0.7, 3.6)	1.5	(0.6, 4.3)		
Male	110	26	(24)	2.3	(0.9, 5.7)	1.5	(0.5, 4.5)		
Age > 29	60	16	(27)	2.0	(0.9, 4.3)	1.5	(0.6, 4.0)		
Resident of Oslo area	88	26	(30)	4.4	(1.8, 10.9)	5.7	(1.8, 18.4)	7.0	(2.2, 22)
Born in Africa or Asia	26	15	(58)	9.5	(3.8, 23.8)	7.4	(2.6, 20.7)	7.5	(2.7, 21)
Acquired in Africa, Asia or unstated	23	11	(48)	5.2	(2.0, 13.1)	8.3	(2.3, 30.0)	7.4	(2.2, 25)
All patients	169	33	(20)						

was very simple: Probability of PPNG, $p = 1/(1+e^{-z})$ where $z = -3.5 + (2 \times \text{number of factors present})$ (4).

The calculated probabilities showed a rather poor fit with the distribution in the validation set of 166 patients (table 3). Using presence of at least one of the factors as a test for PPNG would have identified 94% of PPNG-cases (table 4), but 63% of patients would have been treated with non-standard treatment. In the validation-set population absence of all the factors predicted non-PPNG with 97% certainty. Presence of all three factors identified only 16% of PPNG cases, but was highly specific for PPNG.

Discussion

Coverage

A laboratory-based system depends on clinicians sending samples for confirmation of the diagnosis. Laboratory services are widely available in Norway. For gonorrhoea this service is extensively used, resulting in 196,000 (4.5 per 1,000 inhabitants) genital specimens being analyzed for presence of gonococci in 1993. Clinicians in hospitals and STD-clinics always send samples when treating gonorrhoea presumptively. A small percentage of GPs does not. Thus, the reporting system may have failed to detect some 80 cases in 1993. However, with the present very low incidence of gonorrhoea in Norway, it is very likely that some of the presumptively treated cases were nongonococcal urethritis. A further 24 cases were missed because the laboratories failed to report. At the most, the system may have missed some hundred cases, yielding a coverage close to 80%.

Quality

The quality of the information from the system is very good. For cases acquired in Norway, we receive too little information about the source partner. It seems that most source partners have themselves acquired the infection abroad. This kind of secondary spread will probably be more important in the future. The revised reporting form, therefore, requests more information on the source partner.

We did not attempt to check whether the information given on the reporting forms was correct. Some items, such as sex of and relationship to source partner (wife or cohabiting partner, other steady partner, casual partner or prostitute) are highly sensitive, even in a close doctor-patient relationship. The possibility of false statements from the patient to the reporting doctor, at least on some items, should be borne in mind when using data from the system.

Usefulness

The system showed that so far

Table 3. *Predicted probability of penicillin-resistance in gonorrhoea, and observed distribution in validation set (n=166)*

Predictive factors*	Predicted (%)	Observed (%)	Observed n	With factor n
0 of 3	2.9	3.2	2	62
1 of 3	18	28	19	67
2 of 3	62	20	6	30
3 of 3	92	71	5	7

** Resident of Oslo area; born in Africa or Asia; or acquired infection in Africa, Asia or unstated country*

Table 4. *Diagnostic characteristics of models to predict penicillin-resistance in gonorrhoea*

Predictive factors*	With factors n	With factors (%)	With PPNG (n)	Sens. (%)	Spec. (%)	PPV** (%)	NPV** (%)
1 or more	104	(63)	30	94	45	29	97
2 or more	37	(22)	11	34	81	30	84
3	7	(4.2)	5	16	99	71	83

** Resident of Oslo area; born in Africa or Asia; or acquired infection in Africa, Asia or unstated country*
*** Values for the validation set population (prevalence: 19.3%)*

the open border between Norway and Russia has not had a great impact on the Norwegian gonorrhoea incidence. The system also demonstrated that PPNG-cases are not easily separated from non-PPNG cases on the basis of patient history alone. This information proved to be useful in the decision by the NIPH to recommend fluoroquinolones as first-line therapy for all cases of gonorrhoea.

Conclusion

The reporting system is useful and has a high coverage. Patient anonymity is preserved. This success depends on the combined use of automated warning systems in the laboratories and clinical information from the doctors. The system will have the highest coverage in settings where most STD-diagnoses are laboratory-confirmed. A similar system has been adopted in Denmark (5). In Norway, the system was made permanent in 1994 with only minor modifications of the reporting form.

References

1. Gedde-Dahl TW, Hansen R, Kleivan D, Klingberg MA, Lystad A. A new notification system for infectious diseases in Norway. Some aspects of development and design of the MSIS. NIPH Ann 1978;1: 43-50.

2. Aavitsland P, Lassen J, Lystad A. The epidemiology of PPNG gonorrhea in Norway 1986 - 1991. In: Conde-Glez CJ, Morse S, Rice P, Sparling F, Calderón E, eds. Pathobiology and immuno-biology of Neisseriaceae. Guernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 1994:153-8.

3. Guidelines for evaluating surveillance systems. Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37(Suppl 5): 1-18.

4. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons, 1989.

5. Smith E, Rønne T. Nyt meldesystem. Epi-nyt (Statens Seruminstitut) 1994;(1/2):1.

RISIKOFAKTORER FOR *CAMPYLOBACTER*-INFEKSJON I NORGE

Georg Kapperud

Georg Kapperud
Statens institutt for folkehelse
Avdeling for bakteriologi
0462 Oslo

Norges veterinærhøgskole
Seksjon for næringsmiddelhygiene
0033 Oslo

Sammendrag

Campylobacter-infeksjoner er en av de viktigste årsakene til bakterielt betinget diaré i Norge. Selv om bakteriologiske undersøkelser har identifisert en rekke mulige smittekilder, er det likevel stor usikkerhet når det gjelder den relative betydning av disse kildene. Det er utført en case-kontroll-undersøkelse i Oslo-regionen, for å identifisere hvilke faktorer som har størst betydning når det gjelder forebygging av sykdommen. I alt 52 pasienter og 103 kontrollpersoner, matchet med hensyn på alder, kjønn og geografisk område, ble intervjuet. Samtidig ble det utført en prospektiv undersøkelse for å bestemme hvilke faktorer som bestemmer forekomsten av *Campylobacter* i kyllingbesetninger. I alt 176 kyllingprodusenter deltok i undersøkelsen. Forekomst av *Campylobacter* ble undersøkt ved slakting, og røkterne ble intervjuet angående hygiene og driftsforhold. Undersøkelsene identifiserte en rekke risikofaktorer. Resultatene understreker særlig betydningen av drikkevannet som smittekilde for såvel mennesker som husdyr i vårt land.

Kapperud G. **Risk factors for *Campylobacter* infections in Norway.** Nor J Epidemiol 1995;5: 44-49

English summary

Campylobacter infections are among the most important causes of acute diarrhoeal illness in Norway. Although bacteriological surveys have identified a number of possible sources of infection, the relative importance of these sources remains unknown. A case-control study was conducted in the Oslo region to determine the most important risk factors in terms of prevention. In all, 52 culture-confirmed patients and 103 control persons, matched to the cases by age, sex and geographical area, were enrolled in the study. Consecutively, a prospective epidemiological investigation was performed to identify factors which determine the presence of *Campylobacter* in broiler chicken flocks. A total of 176 broiler farms, each represented by one flock, was investigated. The presence of *Campylobacter* was examined at slaughter, and the flock manager was subsequently interviewed about hygiene and husbandry practices. The investigations identified a number of risk factors. The results emphasizes the importance of drinking water as a prominent vehicle of transmission for humans as well for poultry in Norway.

Smittsomme sykdommer som spres gjennom mat og vann er blant de aller viktigste årsakene til sykdom og død i verden. I løpet av de siste 20 årene har forekomsten av denne typen sykdommer økt kraftig i praktisk talt alle industrialiserte land (1-3). Situasjonen er blitt karakterisert som et alvorlig problem med store helsemessige, økonomiske, handelsmessige og politiske konsekvenser. Kostnadene som påføres samfunnet ved næringsmiddelbårne sykdommer, er svært store og er ofte undervurdert (1-3). For å møte denne utfordringen er det viktig å kartlegge og overvåke omfanget av problemet, identifisere smittekilder og smittemåter, redusere eller eliminere smittekilder og bryte smitteveier. I denne forbindelse har Statens instituttt for folkehelse lansert et forskningsprogram med tittelen: Epidemiologiske undersøkelser over næringsmiddelbårne infeksjoner med sikte på forebygging. Hensikten med programmet er å identifisere hvilke risikofaktorer som vil ha størst betydning når det gjelder å forebygge denne gruppen sykdommer.

Formålet med denne artikkelen er å presentere to undersøkelsene av *Campylobacter*-

infeksjon, en av de vanligste årsakene til bakterielt betinget diaré i vårt land.

Case-kontroll-undersøkelse av campylobacteriose

Innledning

Bakteriene *Campylobacter jejuni* og *Campylobacter coli* er en av de betydeligste årsakene til akutt gastroenteritt både i utviklingsland og i den industrialiserte del av verden (4, 5). Bakteriologiske undersøkelser har identifisert flere mulige smittekilder for disse bakteriene. En rekke pattedyr og fugler, både viltlevende og domestiserte arter, er friske bærere av *Campylobacter* (6, 7). Fjærfe og fjærfeprodukter regnes for å være den viktigste smittekilden på verdensbasis, men bakteriene er også vanlige i viltlevende fugler, hos hund og katt, hos kjøttproduserende husdyr som gris, storfe og sau, og i overflatevannkilder. Det er likevel stor usikkerhet når det gjelder den relative betydningen av disse smittekildene.

I Norge ble det i 1994 registrert 1046 sykdomstilfeller forårsaket av *Campylobacter*, men dette representerer bare en brøkdel av alle som får sykdommen (V. Hasseltvedt, personlig meddelelse). Det virkelige antallet er trolig 10 til 100 ganger større. Om lag halvparten av de registrerte pasientene har ervervet sykdommen under reise i utlandet (6). For å danne grunnlag for en spesifikk kontrollstrategi ble det utført en case-kontroll-undersøkelse i Oslo-regionen i årene 1989 og 1990 (8). Hensikten var å identifisere hvilke risikofaktorer som har størst betydning når det gjelder forebygging av sykdommen. Undersøkelsen ble begrenset til pasienter som var smittet i Norge.

Materiale og metoder

Vi definerte et kasus som en person: (a) med en bakteriologisk verifisert, klinisk infeksjon med *C. jejuni* eller *C. coli*, (b) diagnostisert ved ett av de medisinsk mikrobiologiske laboratoriene i Oslo, Akershus eller Buskerud ved rutineundersøkelse av avføringsprøver fra pasienter med akutt diaré, og (c) som ikke hadde reist utenlands i de siste to ukene før sykdommen startet (8). Hver pasient ble matchet med hensyn på alder, kjønn og geografisk område med 2-3 kontrollpersoner valgt fra Folkeregisteret. Aldersforskjellen mellom pasientene og deres kontroller var sjelden mer enn to uker. Eksklusjonskriterier for kontrollpersonene var: (a) tidligere kjent infeksjon med *Campylobacter*, (b) magesmerter med feber eller diaré i løpet av siste måned, og (c) utenlandsreise i løpet av siste to uker. Både pasienter og kontroller ble intervjuet i hjemmet med et strukturert spørreskjema som omfattet demografisk opplysninger, klinisk informasjon og spesifikke eksponeringer inkludert konsum av en rekke næringsmidler, kontakt med dyr, kjøkkenhygiene og drikkevannskvalitet. Pasientene ble intervjuet angående eksponeringer i de to ukene før sykdommen startet. Siden kontrollpersonene ofte har større problemer med å huske hva de spiste enn pasientene, ble kontrollene spurt om de siste to ukene forut for intervjuet. Selv om denne fremgangsmåten kunne føre til undervurdering av risikofaktorer, ble den likevel valgt for å unngå den motsatte ytterlighet.

Univariat analyse ble utført med dataprogrammet EPI INFO. Multivariat analyse ble utført med betinget logistisk regresjon ved hjelp av programmet EGRET (8).

Resultater

I alt 52 pasienter og 103 kontrollpersoner ble inkludert i undersøkelsen. Logistisk regresjonsanalyse viste at følgende uavhengige faktorer var forbundet med en økt risiko for campylobacteriose (Tabell 1): (a) daglig kontakt med hund (odds ratio (OR) = 5,19, p = 0,029), (b) delta i et utendørs grillmåltid (OR = 4,37, p = 0,002), (c) drikke ubehandlet drikkevann (OR = 3,69, p = 0,016), (d) spise fjærfekjøtt som var kjøpt rått (kjølt eller frosset) (OR = 3,48, p = 0,024), og (e) daglig kontakt med katt (OR = 4,86, p = 0,052). Det var ingen signifikante interaksjoner mellom variablene (8).

Univariatanalysen viste at konsum av fjærfekjøtt kjøpt i Danmark eller Sverige var forbundet med en kraftig økt

Tabell 1. Case-kontroll-undersøkelse av risikofaktorer for campylobacteriose i Oslo-regionen, 1989-1990. Logistisk regresjonsmodell [1]

Uavhengige risikofaktorer	Antall / i alt [2]		Odds ratio [3]	95 % Konfidens-intervall	p
	Pasienter	Kontroller			
Daglig kontakt med hund	34/50	11/101	5,19	1,2 - 22,9	0,029
Delta på grillmåltid utendørs	20/51	13/101	4,37	1,8 - 10,9	0,002
Bruk av ikke-desinfisert drikkevann	26/51	38/101	3,69	1,3 - 10,7	0,016
Konsum av fjørfekjøtt kjøpt rått	22/51	22/101	3,48	1,2 - 10,3	0,024
Daglig kontakt med katt	10/49	8/96	4,86	1,0 - 23,9	0,052

[1] Fra Kapperud (6).

[2] Antall personer eksponert / antall som svarte på spørsmålet.

[3] Matchet odds ratio.

risiko (OR = 13,66, p= 0,014), mens ingen tydelig risiko kunne påvises for produkter produsert i Norge (OR = 1,33, p = 0,41).

Diskusjon

Undersøkelsen viste at risikoen knyttet til konsum av fjærfekjøtt vesentlig var forbundet med produkter kjøpt i utlandet, særlig i Danmark. Resultatene antyder at smittepresset fra norske produkter er lavere enn fra utenlandske. Forskjellen kan ikke forklares ved bakterievekst under transport fordi *Campylobacter*, i motsetning til *Salmonella*, ikke er i stand til å formere seg i matvarer men tvert i mot har en tendens til å dø ut. Siden *Campylobacter* likevel finnes i norske fjærfebesetninger, om enn i lavere frekvens enn i utlandet, er det klart at dette representerer en smittefare. Denne risikoen kunne imidlertid ikke påvises i vår begrensede undersøkelse. Muligheten for "diagnostic suspicion bias" anses for relativt liten, siden det her dreier seg om fjærfe som pasienten selv eller andre i samme husholdning hadde kjøpt på handletur i utlandet, noe som vanligvis er lett å huske. Intervjuobjektene var neppe klar over at fjærfeprodukter kan være en smittekilde for *Campylobacter*, siden verken denne hypotesen eller bakterien som sådan var alment kjent da undersøkelsen ble utført. Denne konklusjonen styrkes ved at konsum av en rekke andre typer produkter kjøpt i utlandet, som for eksempel svinekjøtt, ikke var relatert til sykdommen.

Selv om vi ikke fant noen forskjell mellom pasienter og kontroller når det gjaldt kjøkkenhygiene, er det likevel sannsynlig at risikoen knyttet til konsum av fjærfekjøtt og til grillmåltider skyldes hygienesvikt under tilberedning og servering. Mangelfull hygiene kan ha ført rekontaminasjon av ferdige matvarer eller kryss-kontaminasjon av andre produkter, for eksempel salater.

Betydningen av hunder og katter som mulige smittekilder for *Campylobacter*, understøttes av en undersøkelse i Oslo-området som viste at kjæledyr ofte er bærere av disse bakteriene (6, 9).

Konsum av ubehandlet drikkevann har forårsaket omfattende utbrudd med campylobacteriose i en rekke land, inkludert Norge (6, 7). Vår undersøkelse antyder at drikkevann er en viktig smittekilde også når det gjelder sporadiske tilfeller av denne sykdommen i vårt land. Resultatet støttes av en nylig utført case-kontroll-undersøkelse i Trøndelag hvor dårlig drikkevann ble identifisert som

den viktigste risikofaktoren (OR > 10) (Kapperud et al., upublisert). Resultatet er også i overensstemmelse med en bakteriologisk undersøkelse som viste at *Campylobacter* forekom vanlig i en rekke overflatevannkilder i Oslo-regionen (10).

Risikofaktorer for forekomst av Campylobacter i kyllingbesetninger

Innledning

Campylobacter er vanlig i tarminnholdet hos alle arter fjærfe uten å forårsake sykdom (7). Bakteriene påvises ofte på overflaten av fjærfeprodukter som utbys til salg, og epidemiologiske undersøkelser tyder på at konsum og håndtering av slike produkter er en av de viktigste risikofaktorene for campylobacteriose på verdensbasis. Reduksjon av forekomsten av *Campylobacter* i fjærfebesetningene vil derfor ha stor helsemessig og økonomisk betydning. Tidligere undersøkelser har påpekt at det kan være mulig å produsere *Campylobacter*-frie slaktekyllinger ved strenge hygienetiltak i besetningene (7). Vi har utført en epidemiologisk undersøkelse for å identifisere hvilke faktorer som bestemmer forekomsten av *Campylobacter* i besetningene (11).

Materiale og metoder

Alle 176 slaktekyllingprodusenter i et område i sørøst-Norge deltok i undersøkelsen (11). Hver gård var representert med én besetning som ble valgt tilfeldig blant alle besetninger slaktet i løpet av perioden april 1990 til mars 1991. Hver besetning ble undersøkt ved slakting for forekomst av *Campylobacter*. Gårdbrukeren eller røkteren ble deretter intervjuet personlig med et strukturert spørreskjema som omhandlet: (a) hygiene og driftsforhold på gården, (b) forekomst av andre husdyr, og (c) generelle opplysninger om besetningen, hus, utstyr og drikkevannsforsyning. Univariat analyse ble utført med dataprogrammet EPI INFO. Multivariat analyse ble utført med logistisk regresjon ved hjelp av programmet EGRET.

Resultater

Campylobacter ble påvist i 32 (18%) av de 176 undersøkte besetningene (11). Forekomsten varierte geografisk og sesongmessig med en topp om høsten. Logistisk regresjonsanalyse viste at følgende uavhengige faktorer var forbundet med en økt risiko for forekomst av *Campylobacter* i besetningene (Tabell 2): (a) gi

Tabell 2. *Multivariat analyse av risikofaktorer for forekomst av Campylobacter i broilerkyllingbesetninger. Logistisk regresjonsmodell* [1]

Uavhengige risikofaktorer	Antall / i alt [2]		Odds ratio	95 % Konfidens-intervall	p
	Positiv [3]	Negativ [3]			
Gi kyllingene ubehandlet drikkevann	27/32	90/144	3,42	1,0 - 11,4	0,045
Stelle andre fjærfe før kyllingene	6/32	11/144	6,43	1,7 - 24,7	0,007
Stelle gris før kyllingene	5/32	6/144	4,86	1,1 - 21,4	0,037
Geografisk område (Hedmark mot Østfold)	19/32	53/144	2,91	1,2 - 7,3	0,023
Årstid (høst mot andre årstider)	20/32	52/144	3,43	1,4 - 8,6	0,008
Rotter på gården	4/31	4/144	3,96	0,8 - 18,8	0,083

[1] Fra Kapperud et al. (11).

[2] Antall besetninger eksponert / antall som svarte på spørsmålet.

[3] Positiv = besetninger med *Campylobacter*. Negativ = besetninger uten *Campylobacter*.

kyllingene ubehandlet drikkevann (OR = 3,42, p = 0,045), (b) stelle andre fjærfe før kyllingene (OR = 6,43, p = 0,007), (c) stelle gris før kyllingene (OR = 4,86, p = 0,037), (d) geografisk område (Hedmark mot Østfold) (OR = 2,91, p = 0,023), (d) årstid (høst mot andre årstider) (OR = 3,43, p = 0,008). Forekomst av rotter på gården var forbundet med en økt risiko, men denne faktoren oppnådde ikke statistisk signifikans (OR = 3,96, p = 0,083). Den populasjons-attributte fraksjonen for bruk av ubehandlet drikkevann var 0,53 (11). Det var ingen interaksjoner mellom variablene.

Diskusjon

Det er tidligere vist at *Campylobacter* forekommer vanlig i overflatevann i det samme område hvor undersøkelsen ble utført (10). Det er derfor ikke unaturlig at ubehandlet drikkevann ble avslørt som en viktig risikofaktor. Resultatene viser at desinfeksjon av drikkevannet er det tiltak som vil ha størst effekt for å forebygge forekomst av *Campylobacter* i besetningene. Om lag 50% av tilfellene kunne potensielt vært unngått dersom drikkevannet til kyllingene hadde vært tilfredsstillende behandlet (11). Resultatene støttes av bakteriologiske undersøkelser og av laboratorieeksperimenter utført i utlandet som fremhever drikkevannet som en betydelig smittekilde.

Det er heller ikke uventet at kontakt med andre fjørfe eller gris øker sjansen for at kyllingene blir kolonisert med *Campylobacter*, siden både fjærfe og gris kan være friske bærere av disse bakteriene (6, 7). Dette understreker behovet for strenge hygienerutiner, særlig bytte av fottøy og arbeidsklær, når røkteren går inn til besetningene.

Konklusjoner

Resultatene understreker betydningen av drikkevannet som smittekilde for *Campylobacter* og fremhever på nytt behovet for å sikre befolkningen såvel som husdyr en drikkevannsforsyning av tilfredsstillende hygienisk kvalitet. På bakgrunn av resultatene fra undersøkelsene bør tiltak med sikte på å forebygge campylobacteriose i befolkningen omfatte:

- Sikre befolkningen hygienisk tilfredsstillende drikkevann.
- Gi publikum informasjon om betydningen av god håndhygiene etter kontakt med hund og katt eller deres ekskrementer.
- Gi publikum informasjon om betydningen av god kjøkkenhygiene og fullstendig varmebehandling av fjærfeprodukter.
- Hindre import av infiserte fjærfeprodukter.
- Iverksette tiltak som reduserer forekomsten av *Campylobacter* i fjærfebesetningene, særlig desinfeksjon av drikkevannet.

Vår undersøkelse var begrenset til personer smittet i Norge. Siden en høy andel av *Campylobacter*-infeksjonene er ervervet utenlands (6), er det også når det gjelder denne infeksjonen viktig å gi publikum generell informasjon om hvordan man kan unngå å få gastroenteritt under utenlandsopphold.

Referanser

1. Baird-Parker AC. Foods and microbiological risks. Microbiol 1994;140:687-695.

2. Waites WM, Arbuthnott JP. Foodborne illness: an overview. I: Waites WM, Arbuthnott JP, red. Foodborne illness. A Lancet review. London: Edward Arnold, 1991: 1- 8.

3. Verdens Helseorganisasjon. Health for all targets. The health policy for Europe. Target 22 - Food quality and safety. European Health for All Series, nr. 4. København: WHO Regional Office for Europe, 1994: 102-104.

4. Taylor DN, Blaser MJ. *Campylobacter* infections. I: Evans AS, Brachman PS, red. Bacterial infections of humans. Epidemiology and control, 2. utg. New York: Plenum Medical Book Company, 1991: 151-172.

5. Skirrow MB, Blaser MJ. (1992). Clincal and epidemiological considerations. I: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, red. *Campylobacter jejuni*. Current status and future trends. Washington DC: American Society for Microbiology, 1992: 3-8.

6. Kapperud G. Campylobacterinfeksjon. Epidemiologi, risikofaktorer og forebyggende tiltak. Tidsskr Nor Lægeforen 1994;114:795-799.

7. Stern NJ. Reservoirs for *Campylobacter jejuni* and approaches for intervention in poultry. I: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, red. *Campylobacter jejuni*. Current status and future trends. Washington DC: American Society for Microbiology, 1992: 49-60.

8. Kapperud G, Skjerve E, Bean NH, Ostroff SM, Lassen J. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in south-eastern Norway. J Clin Microbiol 1992;30:3117-3121.

9. Gondrosen B, Knævelsrud T, Dommarsnes K. Isolation of thermophilic campylobacters from Norwegian dogs and cats. Acta Vet Scand 1985;26:81-90.

10. Brennhovd O, Kapperud G, Langeland G. Survey of thermotolerant *Campylobacter* spp. and *Yersinia* spp. in three surface water sources in Norway. Int J Food Microbiol 1992;15:327-338.

11. Kapperud G, Skjerve S, Vik L, Hauge K, Aalmen I, Lysaker A, Ostroff SM, Potter M. Epidemiological investigation of risk factors for *Campylobacter* colonization in Norwegian broiler flocks. Epidemiol Infect 1993; 111: 245-255.

PASSIV RØYKING OG NEDRE LUFTVEISINFEKSJONER BLANT SMÅ BARN.

Er det en sammenheng også i Norge?

Per Nafstad, Johny Kongerud, Jørgen A Hagen, Grete Botten.

Per Nafstad
Jørgen A Hagen
Grete Botten
Seksjon for epidemiologi,
Statens Institutt for
Folkehelse,
0462 Oslo.

Johny Kongerud
Lungeavdelingen,
Rikshospitalet,
0027 Oslo

Sammendrag

Målsetning: Er det en sammenheng mellom forekomsten av nedre luftveisinfeksjoner (NLI) hos små barn og foreldrenes røykevaner?

Metode: Spørreskjemaopplysninger om forekomst av legediagnostiserte NLI første leveår har blitt samlet inn blant 3238 barn. Korresponderende opplysninger om foreldrenes røykevaner og andre forhold av antatt betydning for forekomst av NLI ble også registrert.

Resultat: 18% av barna hadde hatt en eller flere NLI første leveår. Odds ratio (logistisk regresjon) for NLI første leveår hvis mor røkte 1-14 sigaretter per dag var 1.3 (95%CI:0.94-1.74) og hvis mor røkte >14 sigaretter per dag :1.7 (95%CI: 1.10-2.52). Korresponderende tall for sykehusinnleggelser på grunn av NLI var 2.3 (95%CI: 1.33-4.09) og 1.6 (95%CI:0.73-3.65).

Konklusjon: Også i Norge synes det som om passiv røyking øker risikoen for at barn får nedre luftveissykdommer.

Nafstad P, Kongerud J, Hagen JA, Botten G. **Does exposure to environmental tobacco smoke increase the risk of lower respiratory tract infections among small children?** Nor J Epidemiol 1995;5;50-54

English summary

In order to examine the association between parental smoking and lower respiratory tract infections (NLI) first year of life questionnaire information of doctor's diagnosed NLI was collected from 3238 children. Corresponding information of parental smoking habits and several possible determinants for NLI were also collected (birth weight, sex, siblings, sharing bedroom with siblings, daycare outside home, maternal education, single parenthood, family income and distance from the child's home to a road with traffic). One or more NLI had been experienced by 18% of the children. Odds ratio (logistic regression) for NLI first year of life if the mother smoked 1-14 cigarettes per day was 1.3 (95%CI:0.94-1.74) and if she smoked > 14 cigarettes per day: 1.7 (95%CI:1.10-2.52) Corresponding risk estimates for being hospitalized for NLI were 2.3 (95%CI: 1.33-4.09) and 1.6 (95%C:0.73-3.65)

Conclusion: Environmental tobacco smoke exposure seems to increase the risk for NLI among small children in Norway.

Introduksjon

Nedre luftveissykdommer er en vesentlig årsak til morbiditet og mortalitet blant små barn (1-4). Det er mulig at slike sykdommer tidlig i livet kan disponere for kroniske luftveissymptomer i voksen alder (5-6). Flere studier har påvist at foreldrenes røykevaner er assosiert til forekomsten av nedre luftveissykdommer hos barn (7-9). Spesielt synes mors røykevaner å ha betydning (8-9). Assosiasjonen mellom barns faktiske eksponering for tobakksrøyk og foreldrenes røykevaner vil være avhengig av forhold som levesett, boligventilasjon og tiltak fra røykere og andre for å redusere barns eksponering. Sammenhengen mellom foreldres røykevaner og barns sykelighet bør derfor undersøkes under forskjellige forhold. I en kohort av barn født i Oslo 1992-93 har informasjon om forekomst av nedre luftveisinfeksjoner i barnets første leveår blitt samlet inn for 3238 barn. Korresponderende opplysninger om røykevaner i familien og andre forhold av

antatt betydning for NLI hos barn ble også registrert. Målsetningen med denne artikkelen er å rapportere sammenhengen mellom forekomsten av nedre luftveisinfeksjoner første leveår og barns eksponering for tobaksrøyk målt ved foreldrenes røykevaner.

Material og metode

Utgangspunkt for denne studien er en kohort av barn født ved Aker og Ullevål sykehus 1992-93 (10-11). Kohorten ble opprettet for å studere risikofaktorer for obstruktive luftveissymtomer hos barn. De viktigste inklusjonskriteriene var at familiene skulle ha permanent boadresse i Oslo og ikke ha planer om å flytte ut av byen etter at barnet ble født. Minst en i familien skulle beherske norsk og barnets fødselsvekt skulle være 2000g eller mer. Opplysninger om fødselsvekt ble hentet fra sykehusets fødejournal. Informasjon om barnas helse og eksponeringforhold i hjemmet ble samlet inn ved hjelp av selvadministrerte spørreskjemaer som barnas foreldre fylte ut ved fødsel og da barna var seks og 12 måneder gamle. Informasjon om nedre luftveisinfeksjoner hele første leveår finnes for 3238 barn (86% av kohorten).

Nedre luftveisinfeksjoner (NLI):

Foreldre ble bedt om å rapportere legediagnoser for alle kontakter de hadde hatt med lege på grunn av luftveissymptomer hos barnet. Rapportering av legediagnostisert bronkitt, bronkiolitt (inkludert RS-virus infeksjoner) eller lungebetennelse ble registrert som NLI. Barn som hadde hatt en av disse diagnosene i løpet av sitt første halve leveår, ble registrert som å ha hatt NLI denne perioden (tilsvarende for andre halve leveår). Hvis foreldrene rapporterte at barnet hadde vært innlagt i sykehus for NLI, ble barnet kategorisert som sykehusinnlagt for nedre luftveisinfeksjon (SNLI) på tilsvarende måte.

Mulige determinanter for forekomsten av NLI blant barn:

Fra sykehusjournal: Fødselsvekt: <2500g, 2500 - 3499g, >3499g

Fra spørreskjema ved fødsel: Barnets kjønn. Avstand fra barnets hjem til vei med gjennomgangstrafikk: < 10 meter, 10 - 50 meter, >50 meter. Mors alder: < 25 år, 25-29 år >29 år. Mors utdanning: <12 års utdanning, 12 - 15 års utdanning, >15 års utdanning. Familiens inntekt: < 200 000 kr per år , 200 000 - 500 000 kr per år >500 000 kr per år.

Fra seks måneders spørreskjema: Ammet (med eller uten melketilskudd) eller ikke ammet ved seks måneders alder. Søsken. Felles soverom med søsken. Barnehageopphold (>10 timer per uke). Om barnet bodde sammen med en eller begge foreldrene.

Passive røyking:

Både ved fødsel og da barnet ble seks og 12 måneder gammelt ble mor bedt om å oppgi sine røykevaner. Mors røykevaner ble registrert som ikke røyker, av og til røyker og daglig røyker. Daglige røykere oppga gjennomsnittlige antall sigaretter de røkte per dag, og hvor mange av disse de røkte i hjemmet. Lignende opplysninger ble samlet inn for fars røykevaner og røykevanene til andre personer som bodde i barnets hjem. Antall sigaretter røkt i hjemmet i gjennomsnitt per dag ble beregnet ved å legge sammen gjennomsnittlig antall sigaretter røkt per dag i hjemmet av mor, far og andre.

Statistikk:

Kummulativ insidens og odds ratio (bivariat analyse og logistisk regresjon) ble brukt for å presentere forekomst og risiko for å ha NLI (SNLI) første leveår. Med unntak av foreldres røykevaner ble uavhengige variabler uten assosiasjon til nedre luftveis infeksjoner ($p > 0.25$) ikke inkludert i den endelige regresjonsmodellen. Parallelle analyser ble utført for barn med NLI og barn som ble innlagt i sykehus for nedre luftveisinfeksjoner (SNLI). Analysene ble utført i SPSS Windows 6.0 (12).

Resultater

Av de 568 (18%) barna som hadde hatt NLI, hadde 24% hatt flere enn en episode i løpet av første leveår. Gutter var hyppigere registrert med NLI enn jenter og sykdom var vanligst i annet halve leveår (Tabell 1). Av barna hadde 13% fødselsvekt under 2500g, og 22% bodde mindre enn ti meter fra

Tabell 1. Andel barn (født i Oslo 1992/93) som har hatt minst en legediagnostisert nedre luftveisinfeksjon (NLI) første eller andre halve leveår eller vært innlagt på sykehus for nedre luftveisinfeksjon (SNLI).

		NLI			SNLI		
	n	0-6 mnd	7-12 mnd	0-12 mnd	0-6 mnd	7-12 mnd	0-12 mnd
Gutter	1685	120 (7%)	272 (16%)	344 (20%)	30 (2%)	46 (3%)	71 (4%)
Jenter	1553	72 (5%)	171 (11%)	225 (15%)	29 (2%)	13 (1%)	41 (3%)
Totalt	3238	192 (6%)	443 (14%)	569 (18%)	59 (2%)	59 (2%)	112 (4%)

vei med gjennomgangstrafikk. Ved barnets fødsel var 11% av mødrene under 25 år og 53% var 30 år eller eldre. Av mødrene hadde 6% mindre enn 12 års utdanning. Brutto familieinntekt var mindre enn 200 000 kr per år for 15% av familiene, mens 19% tjente mer enn 500 000 kr per år. Ved seks måneders alder ble 75% av barna ammet med eller uten melketilskudd. Av barna bodde 52% sammen med søsken, 6% delte soverom med søsken, 1% gikk i barnehage (>10 timer per uke) og 5% bodde sammen med bare en av foreldrene.

Foreldrenes røykevaner da barnet var seks måneder gammelt er presentert i tabell 2. I 24% av hjemmene ble det røkt en eller flere sigaretter per dag

Tabell 2. Odds ratio (ujustert) for å ha hatt en eller flere nedre luftveisinfeksjoner (NLI) første leveår etter foreldrenes røykevaner registrert da barnet var seks måneder gammelt. Oslobarn født 1992/93.

	n	NLI	cOR	95%CI	missing**
Mors røykevaner					20
ikke røyker	2370	396 (17%)	ref*		
av og til røyker	264	42 (16%)	0.9	0.66-1.35	
1-14 sigaretter per dag	418	81 (19%)	1.2	0.91-1.58	
>14 sigaretter per dag	166	44 (27%)	1.8	1.23-2.62	
Fars røykevaner					126
ikke røyker	2007	350 (17%)	ref*		
av og til røyker	281	41 (15%)	0.8	0.56-1.16	
1-14 sigaretter per dag	423	83 (20%)	1.2	0.88-1.52	
>14 sigaretter per dag	401	74 (19%)	1.1	0.80-1.43	

* referansekategori

** Blant foreldre med ufullstendig opplysninger om røyking var 9 av mødrene og 37 av fedrene daglig røykere, men antall sigaretter røkt per dag var ikke oppgitt

i gjennomsnitt. Bare mors røykevaner viste en statistisk signifikant assosiasjon til forekomsten av NLI (og SNLI). Antall sigaretter røkt i hjemmet per dag viste ingen sammenheng med NLI eller SNLI (tall ikke vist). Assosiasjonen mellom mors røykevaner og NLI og SNLI holdt seg statistisk signifikant også etter kontroll for andre forhold som en antok kunne være assosiert til barns nedre luftveisinfeksjoner og som i bivariate analyser hadde p>0.25 (kjønn, søsken, barnehagedeltagelse, deling av soverom, familiens inntekt, amming og fars røykevaner) (tabell 3)

Diskusjon

I følge foreldrene hadde omtrent hvert femte barn hatt en eller flere legediagnostiserte NLI i løpet av første leveår. Gutter var hyppigere syke en jenter. Det var en statistisk signifikant sammenheng mellom mors røykevaner og forekomsten av NLI blant barn. Lignende forekomst av NLI har vært funnet av andre(1). Å sammenligne forekomst av NLI blant barn rapportert i forskjellige studier er vanskelig. Deltagerne vil være forskjellige og NLI-diagnostikk baseres oftest på en skjønnsmessig vurdering. Denne vurderingen vil sannsyneligvis variere fra lege til lege og fra land til land.

Assosiasjonen mellom foreldres (spesielt mors) røykevaner og nedre luftveissykdommer hos små barn har blitt vist av flere (7-9), men ikke så vidt vi kjenner til i undersøkelser fra Norge. Feilklassifisering av både nedre luftveissykdommer og eksponering for tobakksrøykprodukter vil kunne påvirke assosiasjonen mellom NLI og barns eksponering for tobakksrøykprodukter målt ved foreldrenes røykevaner. NLI er her presisert å skulle være diagnostisert av lege, hvilket skulle redusere feilklassifiseringen. Det er lite trolig at røykende foreldre overrapporterer sykelighet, eller at foreldre til syke barn overrapporterer personlige røykevaner. Slik feilklassifisering vil tendere til å svekke assosiasjonen mellom barns NLI og foreldres røykevaner. Å bruke antall sigaretter røkt av foreldre som mål for barns tobakksrøykeksponering vil måtte være et grovt mål for barnets eksponering. Den økte oppmerksomheten om passiv røykings skadelige helseeffekter øker sannsynligheten for at røykere (og andre) forsøker å redusere tobakksrøykeksponeringen ikke røykere utsettes for. Mange foreldrene i denne studien ga uttrykk for de tok slike hensyn. Dette kan resultere i økt feilklassifisering av tobakksrøykeksponering målt ved røykevaner blant personer en oppholder seg sammen med, og dermed svekkes assosiasjonen mellom exponering og

Tabell 3. *Odds ratio (justert) for at barn får nedre luftveisinfeksjon (NLI) eller blir lagt inn på sykehus for nedre luftveisinfeksjon (SNLI) første leveår etter mors røykevaner da barnet var seks måneder gammelt (logistisk regresjon). Oslobarn født 1992/93.*

	NLI			SNLI		
	Cul	aOR	95%CI	Cul	aOR	95%CI
Mors røykevaner						
ikke røyker	17 %	ref*		3 %	ref	
av og til røyker	16 %	0.9	0.62-1.34	4 %	1.5	0.75-3.18
1-14 sigaretter per dag	19 %	1.3	0.94-1.74	6 %	2.3	1.33-4.09
>14 sigaretter per dag	27 %	1.7	1.10-2.53	6 %	1.6	0.73-3.65

*referansekategori

Kontrollert for kjønn, søsken, barnehagedeltagelse, deling av soverom, familieinntekt, amming og fars røykevaner

helseeffekt. Bedre mål for en passiv røykers tobakksrøykeksponering vil øke muligheten for å måle sammenhengen mellom NLI (SNLI) og passiv røyking. At det er mors røyking som viser en signifikant sammenheng med barns sykelighet første leveår skyldes mest sannsynlig at mor oppholder seg mer sammen med barnet enn far.

I denne studien er det kontrollert for antatte forhold av betydning for økt risiko for å få og for å rapportere NLI og SNLI. Assosiasjonen mellom mors røykevaner og barns NLI forble statistisk signifikant. Det er derfor grunn til å tro at også i Norge har foreldres røykevaner betydning for barnas risiko for nedre luftveisinfeksjoner.

Referanser:

1. Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. Journal of Pediatrics 1986; 108:635-45.

2. Wright AL, Taussig LM, Ray G, Harrison HR, Holberg CJ and G.H.M.A.Pediatrician. The Tucson children's respiratory study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. Am J Epidemiol 1989; 129:1232-46.

3. Fauveau V. Stewart MK, Chakraborty J, Kahn SA. Impact on mortality of a community programme to control acute lower respiratory tract infections. WHO Bulletin OMS 1992;70:10916.

4. Acute respiratory infections in under-fours: 15 million death a year. Lancet 1985; 699-701.

5. Samet JM, Tager I, Speizer F. The relation between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 508-23.

6. Burrows B, Knutson RJ, Lebowitz MD. The relation of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 751-59.

7. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. United States Environmental Protection Agency. EPA/600\6-90\006F. Washington DC 1992.

8. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased Incidences of Asthma in Children of Smoking Mothers. Pediatrics 1992; 89: 21-6.

9. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT, Taylor B. Parental smoking and lower respiratory illness in the first three years of life. J Epid Comm Health 1981; 35:180-4.

10. Nafstad P. Miljø og Barneastma. Norsk Epidemiologi 1992; 2: 15-6.

11. Nafstad P, Oie L, Kongerud J, Botten G. Exposure assessments in the Oslo Environment and Childhood Asthma Study. Proceedings of Indoor Air'93; I: 809-14.

12. SPSS for Windows. Release 6.0. SPSS Inc. Chicago, USA.

ENDRING I MØNSTERET AV NÆRINGSMIDDELBÅRNE SJUKDOMMER

Eystein Skjerve

Eystein Skjerve
Norges veterinærhøgskole,
Seksjon for næringsmiddelhygiene
0033 Oslo

Næringsmiddelbårne sjukdommer er et stadig større problem i de industrialiserte land. Økningen i forekomst av infeksjoner forårsaket av enteropatogener er koblet til en økt forekomst i det animale reservoar. Den høye forekomsten av *Salmonella* (kjøtt og egg) og *Campylobacter* (kjøtt) ser ut til å være en konsekvens av det moderne, industrielle husdyrholdet. En økt internasjonal handel på fôrvarer til dyr, levende dyr og dyreprodukter bidrar til spredningen av patogener omkring i verden. Norge har hittil vært skjerma fra denne utviklingen, men internasjonaliseringsprosessen kan føre til at situasjonen endrer seg raskt.

Infeksjonene kommer tilbake

Det er nå svært populært å snakke om de såkalte "emerging infections". Ledende medisinske miljø spår at infeksjonene er i ferd med å komme i fokus igjen, etter mange tiår med fokus på kroniske, ikke-infeksiøse lidelser. Forståelsen av betydningen av de økologiske nisjer som mennesket har laget for mikrobene har økt, kanskje ikke minst på grunn av AIDS-epidemien [1]. Samtidig hevder mange at perioden med antibiotika nærmer seg slutten, på grunn av for stor og feil bruk av antimikrobielle medisiner [2].

Næringsmiddelbårne infeksjoner er ifølge WHO de nest hyppigste helseproblemer i den vestlige verden, bare overgått av luftveisinfeksjoner. Kostnadene forbundet med disse sjukdommene er enorme, og er i et land som USA estimert til ca 8 milliarder $ årlig [3].

I de fleste fattige land er drikkevann hovedårsaken til de fleste diarèsjukdommer. Særlig er småbarn utsatt for vannbåren smitte. I de rike, industrialiserte land er stort sett vannforsyningen sikker og drikkevann betyr mindre. De fleste næringsmiddelbårne infeksjoner i disse landa er koblet til konsum av kjøtt og egg. I Norge har vi i stor grad basert vannforsyningen på overflatekilder, som er utsatt for forurensing fra mennesker og dyr. En stor del av drikkevannet blir sendt ut til konsumentene uten desinfeksjon. I perioder av året vil mange nordmenn derfor bli utsatt for smitte fra drikkevannet.

Det siste tiåret har en spesiell fagtype av *Salmonella enteritidis* bredt seg i fjørfepopulasjonen i mange land. Denne fagtypen overføres transovarialt fra høna til egget. Slik sikres smitte videre til kyllinger, og mennesker utsettes også lett for smitte. Bakterien tåler mye varme inne i eggeplommen, og egget må kokes skikkelig hardt for å drepe bakteriene. Infeksjonen ble opprinnelig spredt via eksport av kyllinger fra store kyllingfabrikker [4].

Andre *Salmonella*-typer er vanlige, særlig i fjørfekjøtt og svinekjøtt. En europeisk forbrukerundersøkelse referert i Forbrukerrapporten (nr. 10/94) fra 1994 viste høy forekomst av *Salmonella* i kylling i alle de undersøkte land, med unntak av Norge og Sverige. I tillegg er svært ofte kylling kontaminert med *Campylobacter jejuni*.

På 80-tallet har matbåren *Listeria-infeksjon* kommet i fokus som årsak til aborter og infeksjoner hos mennesker med immunsvikt.

På 80-tallet blusset også forekomsten av alvorlige infeksjoner forårsaket av *E. coli* O157: H7 opp i USA, Canada og

England. Storfe er reservoar for denne bakterien, som kan gi hemorragisk colitt hos mennesker. En del av pasientene utvikler et hemorragisk, uremisk syndrom (HUS) med høy dødelighet.

Det sør-amerikanske kolerautbruddet har alarmert mange, og varselklokkene i Norge gikk våren 1994 da *Shigella* ble spredt til konsumentene via infisert spansk issalat.

Et fellestrekk for de infeksjonene som er nevnt, er at de har sammenheng med industriell storproduksjon av kjøtt/egg og/eller internasjonal handel med levende dyr, egg, kjøtt eller andre næringsmidler.

Kan vi sammenligne oss med andre land ?

I Norge registreres årlig (MSIS) litt over 1000 salmonelloser, et noe mindre antall campylobacterioser og omtrent 300 yersinioser. Det reelle tallet er langt høyere, men det er vanskelig å angi hvor stor del som blir registrert. Det er i praksis umulig å sammenligne direkte de tall som oppgis fra forskjellige land, da rapporteringssystemet er svært varierende.

Salmonella-problemet er i all hovedsak et importproblem (80-90 % er vist smitta i utlandet), i motsetning til nesten alle andre vestlige land. Nyere epidemiologiske undersøkelser viser at svært få mennesker blir smitta av norsk kjøtt eller egg, mens importkjøtt og til en viss grad drikkevann er vist å kunne gi sjukdom [5].

Halvparten av *Campylobacter*-infeksjonene er erverva i Norge. Epidemiologiske studier har vist at kjæledyr, forurensa drikkevann og importert fjørfekjøtt er de viktigste smittekildene. Norsk fjørfekjøtt ble ikke påvist som risikofaktor i denne studien. Derimot ble importert dansk kylling kobla til sjukdommen, til tross for at også ca 20% av norsk broiler er smitta, og at forurensa drikkevann er hovedkilden for smitte til norsk fjørfe [6, 7]. .

Yersinia enterocolitica finnes vanlig hos gris, og dette er den eneste bakterielle tarminfeksjon som er av større betydning når det gjelder smitte fra norsk kjøtt. Nesten alle pasienter er smitta i Norge fra grisekjøtt [8].

Av andre kjøttbårne infeksjoner, er verdt å nevne *Toxoplasma gondii*, som også utgjør et visst problem i Norge, som årsak til aborter og fosterskader hos mennesker. Nesten 20% av slaktelam og 2.5% av slaktesvin har cyster fra denne parasitten (Eystein Skjerve, upublisert).

Det er vanskelig å sammenligne tall fra rutinedatabaser som MSIS med andre land. Vi har imidlertid en rekke indisier på at vi har svært lite matbårne infeksjoner i Norge. Som nevnt er en svært stor del av de kjøttrelaterte infeksjonene importert. Vi har ikke hatt problemer med *Salmonella* i egg, og det er svært sjelden *Salmonella* påvises i norske næringsmidler. På kontinentet er slike patogener vanlige og en må regne med at kjøtt en kjøper i butikken er infisert og at en må ta hensyn til dette ved tilberedning av mat. På den annen side, er det mye som tyder på at vi har mange vannbårne infeksjoner i Norge. Både *Campylobacter* og *Salmonella* kan smitte via vann, men små runde virus som f.eks. Norwalkvirus er sannsynligvis av større betydning. Flere store utbrudd de siste årene er relatert til slike vannbårne epidemier. På mange måter kan Norge sies å ha en U-landsprofil, med mange vannbårne og få kjøttbårne infeksjoner.

Hva er årsakene ?

Det er brukt mange forklaringsmodeller for å beskrive utviklingen av matbårne infeksjoner i de vestlige land. Jeg skal her omtale de enkelte summarisk :

- *Internasjonal handel* øker sterkt. En stadig økende flyt av biologisk materiale i form av dyrefôr, levende dyr, egg, kjøtt og andre dyreprodukter har spredt stadig nye varianter av patogener omkring på kloden. Samtidig får patogenene anledning til å utveksle genmateriale som koder for patogenitet og antibiotikaresistens. I det siste er det også utviklet et slags internasjonalt marked for husdyrgjødsel. Overskudd av husdyrgjødsel i land som Nederland er planlagt eksportert til India.

- *Et industrialisert husdyrbruk* har ført til tette populasjoner av produksjonsdyr innenfor små arealer. De aktuelle agens gir i regelen ikke sjukdom hos dyret, og er kun av helsemessig betydning når de overføres til mennesker. De produksjonssystemene som er etablert innen fjørfe- og griseproduksjonen betinger også rutinemessig bruk av antibiotika i fôret for å forebygge sjukdom. De antibiotika som er i bruk dreier tarmfloraen slik at det blir relativt flere gram-negative bakterier i tarmen på bekostning av de gram-positive syredannerne. Slik skjer en seleksjon for den flora som utgjør problemet når det gjelder matbårne infeksjoner. Utvikling av resistente varianter som så spres til mennesker skjer i stort omfang. Det er mulig å holde husdyr fri for slik smitte, noe som er vist både i Norge og Sverige. Dette koster imidlertid, og det er lite trolig at det kan kombineres med et intensivt, handelsretta jordbruk.

- *Endring i næringsmiddelteknologien* har gått i retning av å tilby konsumenten «ferske» kjølevarer. For å kunne transportere og oppbevare ferskvarer over lengst mulig tid uten at noen sensorisk kvalitetsforringelse skjer, er det utviklet en rekke forskjellige pakkemetoder. Ferske varer kan pakkes i vakuum eller modifisert atmosfære med bruk av CO2, N2 og andre gasser. Slike metoder undertrykker bedervelsesfloraen i matvarene, men har vist seg å kunne gi nisjer for psykrotrofe patogener som trives godt under slike forhold. Vakuumpakking av fisk og kjøttpålegg er vist å kunne gi oppformering av *Listeria monocytogenes*, og *Yersinia enterocolitica* er et problem ved kjølelagring av svinekjøtt. Denne kombinasjonen av ønsket om ferske varer med storindustriell produksjon av varer er klart ugunstig hvis premissene for dette er en stadig utvidelse av holdbarhetsgrensene. En logisk konsekvens ville være å øke bruken av konserveringsmidler eller dekontaminering av varene (organiske syrer, stråling). Dette skjer ikke, på grunn av frykten for reaksjoner fra forbrukerne.

- *Mindre kunnskaper om hygiene.* Det er mye som tyder på at kunnskapene om hygiene ved tilberedning av mat er dårligere enn tidligere. Skolen tar i mindre grad denne oppgaven seriøst. Kvinner har i mindre utstrekning utdannelse som husmødre, samtidig som mange menn har entret kjøkkenet. Vi har i Norge kanskje vært i et slag *fool's paradise*, der vi i all hovedsak har kunnet spise kjøtt uten frykt for sjukdom.

Paradokser

Vi har i dag god oversikt over smitteveier for de matbårne infeksjonene i Norge. Med internasjonalisering av matmarkedet og åpning av grensene mot andre land vil smittemønsteret sannsynligvis endre seg. Paradoksalt nok er kanskje forbrukerens opptatthet av sunn mat og ferske næringsmidler et hovedproblem. Det kan være svært vanskelig å tilfredsstille dette kravet i en situasjon med storindustriell produksjon og transport av næringsmidler.

En økende samhandel med våre naboland vil nødvendigvis føre til at vi øker forekomsten av smittestoff som *Salmonella* og *Campylobacter* i animalske produkter på det norske markedet. Stikkprøvekontroller vil bare kunne begrense problemet. Et økt smittepress i vårt økologiske system kan være konsekvensen av en slik irreversibel spredning av patogener/ genetisk materiale via handel. Vi kan risikere å måtte slite i lang tid med skadevirkningene av en kortsiktig politikk der frihandelens evangelium skal råde grunnen.

Litteratur

1. Lederberg J, Shope RJ, Oaks SJ, ed. Emerging infections. 1992, National Academy Press: Washington DC.

2. Threlfall EJ. Antibiotics and the selection of food-borne pathogens. J Appl Bacteriol 1992; 73: 96S-102S.

3. Anonymous. WHO surveillance programme for control of foodborne infections and intoxications in Europe. 1992, Robert van Ostertag Institut:

4. Rodrigue DC, Tauxe RV, Rowe B. International increase in *Salmonella enteritidis*: a new pandemic ? Epidemiol. Infect 1990; 105: 21-27.

5. Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Hasseltvedt V. Global spredning av *Salmonella* - økt smittepress i Norge. Tidssskr Nor Lægefor 1994; 114: 2125-29.

6. Kapperud G. Campylobacterinfeksjon. Epidemiologi, risikofaktorer og forebyggende tiltak. Tidssskr Nor Lægefor 1994; 114: 795-799.

7. Kapperud G, Skjerve E, Bean NH, Ostroff SM, Lassen J. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in southeastern Norway. J Clin Microbiol 1992; 30: 3117-21.

8. Kapperud G. *Yersinia enterocolitica* infeksjon. Epidemiologi, risikofaktorer og forebyggende tiltak. Tidssskr Nor Lægefor 1994; 114: 1606-08.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES IN CERVICAL CANCER IN NORWAY

Andrew Jenkins, Bjørn-Erik Kristiansen and Gunnar Kristensen

Andrew Jenkins
Bjørn-Erik Kristiansen
A/S Telelab
Postboks 1868
3705 Skien

Gunnar Kristensen
Gynekologisk Onkologi
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Abstract
We have found human papillomavirus DNA in 98 (73.7%) of 133 cervical cancer biopsies from Norwegian women. Predominant types were HPV type 16 (n=68, 51.1%), HPV type 18 (n=16, 12%) and double infections including HPV type 16 (n = 5, 3.8%).

Introduction
The human papillomaviruses (HPV) have attracted intense research attention in recent years due to the discovery that these viruses are associated with cervical cancer and with cervical dysplasia, and are able to transform human keratinocytes. More than 80 different HPV types are known (1). 49 of these are known to infect genital tissue. 13 types (HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 68 and IS39) have been encountered in cervical carcinomas, although HPV types 6 and 11 are most often associated with benign lesions and are not regarded as oncogenic types.

The frequency of HPV types in cervical cancer is subject to geographical variation. This presumably reflects local variation in incidence of the various HPV types, and possibly their oncogenic potential in combination with locally important cocarcinogens. We here describe the results of testing 133 cervical cancers for genital HPV types and compare our results with those of two other major Norwegian HPV surveys.

Materials and Methods
We used the PCR reaction to detect DNA of HPV types 6, 11, 16, 18 and 33 in 133 fresh-frozen biopsies of histologically confirmed cervical cancer collected from patients treated at the Norwegian Radium Hospital in 1988 and 1989. The sample collection was as near as possible complete for the study period. The samples included 105 squamous cell carcinomas, 10 adenosquamous carcinomas, one verrucous carcinoma and one malignant mixed mesodermal tumour.

PCR methodology using L1 consensus primers has been described before (2). The results here are based on rescreening of samples based on a modification of this methodology (Kristensen et al., manuscript in prep.); for this reason data given here differ slightly from those previously reported (2).

For purposes of data presentation and statistical analysis, double-positive samples (HPV 16+18, HPV16+33) have been treated as a separate type class and are not included with singly-positive samples.

Results
HPV DNA was detected in a total of 98 (73.7%) of the tumours. The HPV type distribution is shown in table 1, where the results from two other Norwegian studies are also shown. The dominant HPV types were HPV16 (n=68, 51.1%) and HPV18 (n=16, 12.0%) (samples with multiple HPV types not included). Other types (HPV33, n=3, 2.3%; HPV11, n=1, 0.8%) appear to be of minor significance. In 5 (3.8%) of the samples the HPV types could not be determined,

Table 1. Human papillomavirus types found in cervical cancers from Norway

HPV Type	Number of positive samples (%)		
	This study (N = 133)	Sebbelov et al. (N = 74)[1]	Karlsen et al. (N = 146)
HPV6	0 (0%)		
HPV11	1 (0.8%)		4%
HPV16	68 (51.1%)	39 (52.7%)	65%
HPV18	16 (12.0%)	7 (8.1%)	13%
HPV33	3 (2.3%)		6%
HPV16 + HPV18	4 (3.0%)	1 (1.35%)	
HPV16 + HPV33	1 (0.8%)		
HPVX	5 (3.8%)		8%[2]
Negative	35 (26.3%)	29 (37.8%)	4%

[1] Adapted from ref. 6.

[2] Including HPV type 31.

and in 5 samples (3.8%) two HPV types were detected. HPV6 was not detected. 35 (26.3%) of the samples contained no detectable HPV.

We examined the distribution of HPV types relative to the histological tumour type (Table 2). HPV16 was the predominant HPV type in all tumour types except in a single verrucous carcinoma, which was HPV-negative. HPV18 was relatively more abundant in adenocarcinomas (4/14 = 29%) than in other tumour types (12/119 = 10.1%), but this result is not statistically significant (χ^2= 2.64 (Yates correction), p > 0.1). Significant correlation between HPV18 and adenocarcinoma has been found in other studies (3, 4, 5).

Comparison of HPV18 single infections with all other HPV types showed that HPV18 was significantly associated with poorly differentiated tumours (χ^2= 4.78, p = 0.03).

As regards distribution of tumour type relative til HPV type, squamous cell carcinoma was the most common tumour type in all HPV type classes, with the exception of the combination HPV16 + HPV18. Squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma were equally common among tumours doubly positive for HPV16 and HPV18 but the small number of HPV16 + HPV18 positive tumours (four) precludes meaningful statistical analysis.

Discussion

We have found that human papillomavirus DNA is present in over 70% of cervical cancers from Norway. HPV16 is the commonest HPV type in all tumour types, with an overall frequency of 51.1%. HPV18 is the next most common type (12%) and is significantly more abundant in tumours with a low degree of histological differentiation. None of the other HPV types that we detected had an abundance over 5%. These results are similar to findings from other European countries (3, 4). The low frequency of

Table 2. Distribution of HPV types in Squamous cell carcinomas (SCC), Adenosquamous carcinomas (ASQ), Adenocarcinomas (AC), and other tumor types (Small cell carcinoma, Verrucous carcinoma, and Mixed mesoderal tumor)

HPV Type	SCC	ASQ	AC	Other	Total
HPV11	1	0	0	0	1
HPV16	55	4	6	3	68
HPV18	11	1	4	0	16
HPV33	3	0	0	0	3
HPV16 + HPV18	2	2	0	0	4
HPV16 + HPV33	1	0	0	0	1
HPVX	5	0	0	0	5
Negative	27	3	4	1	35
Total	105	10	14	4	133

HPV types 6 and 11 in cervical cancers reflect the fact that these are HPV types of low oncogenic potential, more commonly associated with condylomata acuminata (1).

Two other major studies of human papillomaviruses in cervical cancers from Norway have been made. Results are compared in Table 1. Sebbelov et al (6) tested 74 samples for HPV types 16, 18 and 11 using Southern blot methodology, and found results very similar to our own. Their lower overall frequency of HPV positivity (62.2%) may be due to the smaller range of HPV types detected. Karlsen et al (7) found an overall HPV frequency of 96% in 146 samples, using multiple PCR primers. The use of multiple primer allows reliable HPV detection even where part of the viral genome is deleted, and also increases the range of types detected. This probably accounts for their higher rate of detection of HPV16 (65%, as against 51% in this study), HPV33 (6%, as against 3% in this study) and 'HPVX' (8%, as against 3.8% in this study). We are currently completing reanalysis of the samples described here using the methods of Karlsen et al, and find a frequency of HPV-positivity close to that described by those authors (Kristensen et al, unpublished).

Papillomavirus testing has been proposed as an adjunct to cervical cytological screening. It has been suggested that this would improve the objectivity of cytological screening and reduce the frequency of false negative results. HPV testing might also allow identification of lesions containing oncogenic HPV types that have a high risk of progression to cervical cancer. On the other hand it has also been argued that HPV testing would identify large numbers of harmless but untreatable viral infections, bringing anxiety to the patient, expense to the health system, and marginal benefit to the control of cervical cancer.

If an element of HPV testing is to be incorporated into cervical screening, it is necessary to know which of the 49 known genital HPV types are found in cervical cancers in Norway so that testing can be focussed on the relevant types.

Table 3. Human papillomavirus type and tumour differentiation in cervical cancers

HPV Type	Well and moderately differentiated tumours	Poorly differentiated tumours	Sum
HPV18	7	9	16
HPV16	52	15	67
Other HPV types[1] and negative	29	18	47
Sum	88	42	130[2]

[1]. Including HPV16 + 18 and HPV16 + 33.

[2]. 3 samples - 2 small cell carcinomas and one mixed mesodermal tumour - are not included in this analysis.

The results presented in Table 3 indicate that if HPV testing is to make a valid contribution to cervical cancer screening in Norway HPV types 16 and 18 should certainly be included, while types 6 and 11 are of little relevance. However, before the feasability and utility of such a test can be assessed, it will be necessary to determine the identity, frequency and variety of the minor HPV types ('HPVX') and the true incidence of HPV-negative cervical cancers. We are currently cooperating in studies to answer these questions.

References

1. Myers G, Bernard HU, Delius H, Favre M, Icenogel J, Van Ranst M (Eds). Human Papillomaviruses 1994. Los Alamos Laboratory, Los Alamos, USA 1994.

2. Kristiansen E, Jenkins A, Kristensen G, Ask E, Kærn J, Abeler V, Lindqvist BH, Tropé C & Kristiansen BE. Human papillomavirus infection in Norwegian women with cervical cancer. APMIS 102: 122-128 (1994).

3. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Dousal V & Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. Lancet 335: 1171-1174 (1990).

4. Higgins GD, Davy M, Roder D, Uzelin DM, Phillips GE & Burrell CJ. Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA. Lancer 338: 910-913 (1991).

5. Gissmann L. Human papillomavirus and genital cancer. Seminars in Cancer Biology 3: 253-261 (1992).

6. Sebbelov AM, Kjørstad KE, Abeler VM & Norrild B. The prevalence of human papillomavirus type 16 and 18 DNA in cervical cancer in different age groups; a study on the incidental cases of cervical cancer in Norway, 1983. Gynecol Oncol 41: 141-148 (1991).

7. Karlsen F. High incidence of HPV in 146 cervical carcinomas. A study using three different pairs of consensus primers, also detecting viral genomes with putative deletions. Eur J Cancer, In Press.

MULIG ASSOSIASJON MELLOM INFEKSJONER I BARNEÅRENE OG UTVIKLING AV MULTIPPEL SKLEROSE

Marit Grønning

Dr. Marit Grønning,
Nevrol.avd.,
Haukeland sykehus,
N-5021 Bergen

Sammendrag.
Prevalens-, insidens-, tvilling- og migrasjonsstudier indikerer at en eller flere miljøfaktorer er av betydning for utvikling av MS. Tiden fra eksponering til sykdomsdebut er beregnet til 18-20 år og den mest kritiske alder mht eksponering er 10-18 år. Den aldersjusterte insidenskurven er symmetrisk rundt 30 år og kan passe med at MS kan være sekvele etter en vanlig infeksjon i barne-og ungdomsår. Resultater fra kasus-kontroll studier tyder på at høy alder ved meslinger og mononukleose, hyppige luftveisinfeksjoner i tidlig ungdom og tonsillektomi i tidlig barndom, kan være assosiert med økt risiko for MS. Høye titre av flere virusantistoff er funnet i både serum og spinalvæske til MS pasienter, men en har ikke kunnet assosiere MS til et bestemt virus.

Grønning M. **Association between infection in childhood and development of multiple sclerosis.** Nor J Epidemiol 1995;5;63-65

English summary.
Prevalence-, incidence-,twin- and migrationstudies indicates that one or more environmental factors are of importance for the development of MS. The time period from exposure to onset is estimated to 18-20 years and the most critical age with regard to exposure is 10-18 years. The age-adjusted incidence curve is symmetrical around 30 years, which is also compatible with MS being a sequela of a common virus infection in childhood or adolescence. Case-control studies indicates that high age at measles infection and infectious mononucleosis, high frequency of respiratory tract infections during adolescence and tonsillectomies during early childhood, may be associated with increased risk of MS. High titres of several virus antibodies have been found in sera and CSF of MS patients, but MS have not been consistently associated with a particular virus.

Multippel sklerose (MS) er en demyeliniserende sykdom som hos de fleste pasienter debuterer i alderen 20-40 år. Diagnosen bygger på symptomer og kliniske funn, samt resultat fra supplerende prøver som magnettomografisk undersøkelse av hjerne og ryggmarg, spinalvæskeundersøkelser og nevrofysiologiske undersøkelser som visuelt fremkalt respons (VER) og auditivt fremkalt respons (AER).

Prevalensen av MS viser betydelig geografisk variasjon; den er høyest i de tempererte deler av Europa og Nord-Amerika, og lavest i sentrale deler av Afrika og Sør-Amerika. Det er også variasjoner innen enkelte land. I Norge ser det ut til at forekomsten er høyest på Østlandet og deler av Vestlandet (1-3), og lavest i Troms og Finmark (4). De høyeste insidenser av MS har vært registrert i de land som grenser til Nordsjøen. På Orkenøyene, Shetland (5), Færøyene (6) og i Hordaland fylke (2) er det vist klare variasjoner i insidens over tid, mens insidensen har vært relativt stabil i feks Troms og Finmark (4). Tvillingstudier viser dessuten at konkordansraten for MS bare er 30 % hos eneggede tvillinger (7). Disse studiene gir gode holdepunkter for at miljøfaktorer er av betydning for utvikling av MS.

Migrantstudier fokuserer på prevalens av MS i populasjoner som flytter fra et område med høy risiko for MS til ett med lav risiko og vice versa. Slike studier viser at alderen ved flytting påvirker den senere risko for MS. Personer som flytter før fylte 15 år utvikler MS-risiko som er lik den risiko som er i området de flytter til, mens de som flytter senere beholder den risiko som var på deres opprinnelige bosted (8). Dette kan tyde på at syk-

dommen initieres før 15 års alder.

Andre studier av latenstiden til klinisk utvikling av MS viser at den vulnerable alder for senere utvikling av MS kan være fra 10-20 år. Som del av en kasuskontroll studie i Hordaland ble det gjort en "cluster"-analyse som viste at pasienter innen samme fødselskohorte hadde levd nærmere hverandre enn forventet i alderen 13-20 år, med "peak clustering" ved 18 år (9). Schapira et al (10) fant at den gjennomsnittlige alder for eksponering for miljøfaktor(er) som ledet til senere utvikling av MS skjer rundt 14-årsalder med en latenstid på gjennomsnittlig 20.9 år. Wolfson et al (12) fant at den sannsynlig vulnerable periode var fra 10-15 år og den gjennomsnittlige latenstid 18.1 år. Resultatene fra disse studiene er relativt konsistent og tyder på at tiden rundt puberteten er viktig for senere utvikling av MS. Den aldersjusterte insidenskurven er symmertisk rundt 30 år og varierer lite mellom forskjellige deler av verden. Kurven støtter hypotesen om at MS kan være et sekvele etter en viral sykdom i barne-og ungdomsalder.

Epidemiologiske studier viser at populasjoner med en høy prevalens av MS har høyeste gjennomsnittsalder ved meslingeinfeksjon (12). Det ble også funnet at en høyere andel barn hadde et høyt antistofftiter mot barnesyksommer tidlig i livet i områder hvor MS var sjelden sammenlignet med områder hvor MS var vanlig.

En undersøkelse i Hordaland (13) viste at andelen som rapporterte virale barnesykdommer i alder 0-17 år, var lik blant MS pasienter og kontroller. Gjennomsnittlig alder ved meslinger var i denne gruppen 6.7 år, sammenlignet med 5.7 år hos kontrollene (p=0.056). Dersom de som hadde meslinger etter 17-års alder ble inkludert, så ble de tilsvarende tall henholdsvis 7.2 hos pasientene og 6.0 hos kontrollene (p=0.037). Gjennomgått meslingeinfeksjon tidlig i barndom var assosiert med lavere risiko for MS, mens meslingeinfeksjon i ungdomsår var assosiert med øket risiko (test for lineær trend med alder p=0.06). Lignende trender ble ikke observert for røde hunder, vannkopper eller kusma. Våre resultater indikerer at MS pasienter har meslinger senere enn andre hvilket er konsistent med resultat fra flere kasus kontroll studier (14). Imidlertid kan ikke alle studier bekrefte dette (15). Det er også funnet overhyppighet av og høyere alder ved mononukleose (Epstein-Barr virus infeksjon, EBV) hos MS pasienter (15).

I en studie fra almenlegepraksis i England (16) ble det funnet at MS pasienter hadde overhyppighet av sinusitter. En fransk gruppe fant at MS pasienter som hadde hyppig øvre luftveisinfeksjoner før debut av sykdommen, hadde et alvorligere sykdomsforløp enn de som ikke hadde det (17). I vår studie rapporterte pasientene en høyere total frekvens av infeksjoner før fylte 20 år. Det ble observert en økning i hyppighet av bronkitt og/eller pneumoni i aldersgruppen 11-15 år som var på grensen av signifikans (OR=3.2, 95% konfidensintervall 0.96-10.63). Om luftveisinfeksjoner kan ha betydning er fortsatt usikkert bla fordi det også er studier som ikke kan finne slik assosiasjon (15).

Studien fra Hordaland viste også at MS pasienter hadde overhyppighet av tonsillektomier (13). Tonsillectomi i alderen 0-17 år var assosiert med øket risiko for MS, spesielt i alderen 0-6 år (OR=3.44, 95% konfidensintrvall 1.63-7.27). Poscanzer (17) fant at tonsillektomier var oftere rapportert blant MS pasienter i en studie han gjorde i USA, men ikke i tilsvarende studie han gjorde på Orkenøyene og Shetland (14). Currier et al (19) fant også at gjennomsnittsalderen ved tonsillektomi var høyere blant MS pasienter enn kontroller. Vår studie kan ikke si noe om det er årsaken til eller effekten av tonsillektomi som kan bety noe. Det ble ikke funnet holdepunkt for at tonsillectomi var relatert til en bestemt infeksjon.

Antistoffanalyser har vist høye titre av meslingeantistoff i serum og spinalvæske til MS pasienter, og antistoffnivået av EBV, herpes simplex virus, vannkopper og røde hunder er i noen studier også øket (20). Det er også påvist lokal antistoffsyntese i CNS (20), men

denne utgjør bare en liten del av det lokalt syntetiserte IgG. Mønstret i antistoffsvaret kan imidlertid forandres under forløpet av sykdommen, og endringen kan kvantitativt være forskjellig for de forskjellige virus. Resultatene støtter antagelsen om at virusinfeksjoner kan ha betydning for sykdomsprosessen ved MS, men gir alene ikke grunnlag for konklusjoner mht virusinfeksjon som risikofaktor for MS.

Funnene fra de ulike epidemiologiske undersøkelser er konsistente og indikerer at påvirkning av en eller flere miljøfaktorer i barne- og ungdomsår er viktig for senere utvikling av MS. Høyere alder ved meslinge-og EBV-infeksjon ser ut til å gi øket risiko for MS. Dette kan bety at øket aktivering av immunsystemet hos personer i alderen 10-18 år kan ha uheldig effekt. Den observerte assosiasjon med tonsillectomi i tidlig barnealder kan muligens bety at personer med et hyperreaktivt immunsystem har særlig risiko for MS.

Referanser

1. Westlund K. Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseses in Norway. Acta Neurol Scand 1970;46:455-483.

2. Grønning M, Riise T, Kvåle G, et al. Incidence of multiple sclerosis in Hordaland, Western Norway: A fluctuating pattern Neuroepidemiology 1991;10: 53-61.

3. Midgard R, Riise T, Nyland H. Epidemiologic trends in multiple sclerosis in Møre og Romsdal, Norway: A prevalence/incidence study in a stable population. Neurology 1991;41:887-892.

4. Grønning M, Mellgren SI. Multiple sclerosis in the two northernmost counties of Norway. Acta Neurol Scand 1985;72:321-327.

5. Poskanzer DC, Prenny LB, Sheridan JL, et al. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. I: Epidemiology, clinical factors and methodology. J Epidemiol Comm Health 1980;34:229-239.

6. Kurtzke JF, Hyllested K, Heltberg A, Olsen Å. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 5. Acta Neurol Scand 1993;88:161-173.

7. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. Ann Neurol 1993;33: 281-285.

8. Delasnerie-Laupretre N, Alperovitch A. Migration and age at onset of multiple sclerosis: some pitfalls of migrant studies. Acta Neurol Scand 1992;85:408-411.

9. Riise T, Grønning M, Klauber MR, et al. Clustering of residence of multiple sclerosis patients at age 13 to 20 years in Hordaland, Norway. Am J Epidemiol 1991; 133:932-939.

10. Schapira K, Poskanzer DC, Miller H. Familial and conjugal multiple sclerosis. Brain 1963;86: 315-332.

11. Wolfson C, Wolfson DB, Zielinski JM. On the estimation of the distribution of the latent period of multiple sclerosis. Neuroepidemiology 1989;8: 239-248.

12. Alter M, Zhen-xin Z, Davanipour Z et al. Multiple sclerosis and childhood infections. Neurology 1986;36: 1286-1289.

13. Grønning M, Riise T, Kvåle G et al. Infections in childhood and adolescence in multiple sclerosis. A case-control study. Neuroepidemiology 1993;12: 61-69.

14. Poskanzer DC, Sheridan JL, Prenny LB, et al. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. II. The search for an exogenous aetiology. J Epidemiol Community Health 1984;34: 240-252.

15. Operalski EA, Vissher BR, Malmgren RM, Detels R. A case-control study of multiple sclerosis. Neurology 1989;39: 825-829.

16. Gay D, Dick G, Upton G. Multiple sclerosis associated with sinusitis: Case-controlled study in general practice. Lancet 1986;i: 815-819.

17. Lamoureux G, Lapierre Y, Ducharme G. Past infectious events and disease evolution in multiple sclerosis. J Neurol 1983;230:81-90.

18. Poskanzer DC. Tonsillectomy and multiple sclerosis. Lancet 1965;i:1264-1266.

19. Currier RD, Martin EA, Woosley PC. Prior events in multiple sclerosis. Neurology 1974;24:748-754.

20. Norrby E, Link H, Olsson JE, et al. Comparison of antibodies against different viruses in cerebrospinal fluid and serum samples from patients with multiple sclerosis. Infect Immun 1974;10:688-694.

MATEMATISK MODELLERING AV SEKSUELT OVERFØRBARE SYKDOMMER

Hein Stigum

Hein Stigum
Seksjon for epidemiologi
Statens Institutt for Folkehelse
Geitmyrsvn. 75
0462 Oslo

Sammendrag
Enkle matematiske modeller kan brukes for å forstå spredningsmønstere til seksuelt overførbare sykdommer. Basert på en infeksjons smittsomhet og varighet kan vi beregne den laveste partnerfrekvensen som må til for at infeksjonen skal kunne spre seg. Seksualvane data viser at kun små grupper i befolkningen har høye nok partnerfrekvenser til å opprettholde infeksjoner. Slike kjernegrupper spiller en avgjørende rolle for å opprettholde seksuelt overførbare sykdommer i industrialiserte land, og interaksjonen mellom kjernegruppa og resten av befolkningen bestemmer spredningsmønsteret. Modellene kan også brukes til å finne begrensende faktorer for spredningen som lar seg påvirke gjennom tiltak.

Stigum H. **Mathematical modeling of sexually transmitted diseases.** Nor J Epidemiol 1995;5; 66 - 69

English summary
Simple mathematical models may be used to understand the pattern of spread for sexually transmitted diseases. The smallest partner frequency necessary to sustain an infection can be calculated based on the transmission rate and the duration of infectiousness. Comparison with population data on sexual behaviour shows that only small groups have the necessary partner frequencies. Such core groups play a significant role to maintain sexually transmitted diseases in industrial countries, and the interaction between the core and the rest of the population determines the pattern of spread for the disease. Models may also be used to locate limiting factors that can be altered through actions.

Innledning

Matematiske modeller for seksuelt overførbare sykdommer kan brukes til å lage prediksjoner, og til å forstå spredningsmønstre. Korttids prediksjoner (4-5 år) kan lages ved å framskrive kurver. Langtids prediksjoner krever at de underliggende mekanismene (samleie frekvenser, partner bytte frekvenser, smittsomhet, mm) beskrives i modellen. Dette gir komplekse modeller, hvor mange parametre må være kjent. Lang tids prediksjoner for seksuelt overførbare sykdommer er derfor sjelden mulig.

Et viktig felt er derfor å forstå dynamikk og finne viktige sprednings faktorer. Hvorfor vokser noen epidemier fort, hvilke faktorer begrenser spredningen, hvilke bør vi måle, hvilke bør et tiltak endre. Til å studere dette kan vi bruke forholdsvis enkle modeller, hvor vi studerer kun et fenomen av gangen.

Den basale reproduksjonsraten

For å opprettholde en epidemi må hver smittet person i gjennomsnitt klare å erstatte seg selv, dvs smitte en ny person før de blir friske eller dør. Det antall sekundærtilfelle som blir produsert av en gjennomsnittlig smittet person i løpet av hans/hennes smittsomme periode i en helt mottakelig populasjon, kalles den basale reproduksjonsraten, R_0 (1). Den første setningen i dette avsnittet uttrykker at $R_0 \geq 1$ for å opprettholde en epidemi. Dersom en infeksjon med smittsomhet pr partner β_p og smittsom periode D brer seg i en populasjon hvor alle individene har ω nye partnere pr år, vil $R_0 = \omega \beta_p D$ (2). Denne formelen forteller oss at seksuelt overførbare sykdommer kan overleve enten ved å ha høy smittsomhet eller ved å ha en lang smittsom periode. Vi kan også finne ut hvor stor partnerfrekvensen må være for at en infeksjon skal kunne spre seg. For at R_0 skal være større

en 1 så må $\omega = R_0/\beta_p D > 1/\beta_p D$. Tabell 1 viser nødvendig partnerfrekvens beregnet fra antatt varighet og smittsomhet for noen infeksjoner (3).

Seksualvane data

I 1987 gjorde Folkehelsa en spørreskjemaundersøkelse av 10000 nordmenns seksualvaner (4,5,6). Fem år senere ble studien gjentatt på et tilsvarende utvalg (7). Tabell 2 viser fordelingen av antall nye partnere pr år for personer mellom 18 og 52 år uten homoseksuell erfaring fra dette materialet. Svarprosenten i denne aldersgruppa var 64.6% i 1987 og 50.2% i 1992.

Personer som har ingen eller en stabil parter, får en partnerfrekvens=0. Når vi sammenlikner nødvendig partner frekvens fra tabell 1 med befolkningsfordelingen i tabell 2, ser vi at det kun er små grupper som har høy nok seksualaktivitet til å opprettholde en epidemi. Slike grupper kalles:

Kjernegrupper

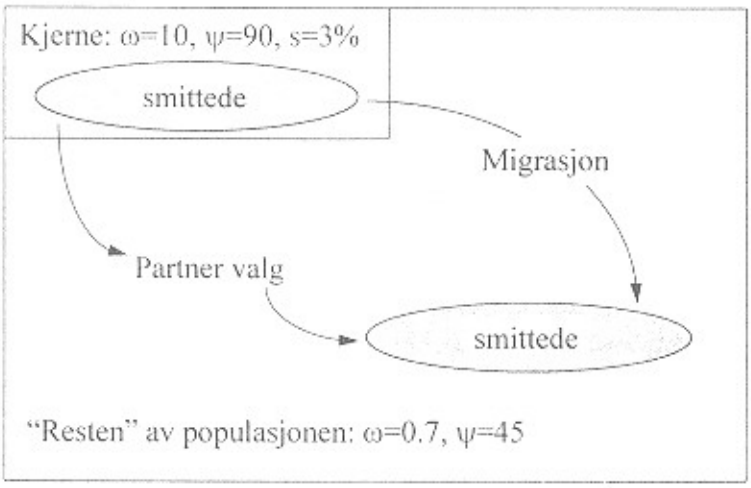
En kjernegruppe til en infeksjon er definert ved at gruppa har en basal reproduksjonsrate større enn 1. Slike grupper er reservoarer for spredning av infeksjoner. Vi har modellert interaksjonen mellom kjernen og resten av befolkningen for å se effekten på spredningen av gonore, chlamydia og HIV (8). Modellen er illustrert i figur 1. Den store firkanten viser hele den heteroseksuelle populasjonen som er delt i en kjernegruppe og "resten". Personene

Tabell 1. *Partnerfrekvens (antall nye partnere pr. år) som gir $R_0=1$ ved angitt smittsomhet pr. partner og smittsom periode*

Agens/sykdom	Varighet D	Smittsomhet β	Nødvendig partner frekvens
Gonoré	0.3 år	0.5	7/år
Chlamydia	1.3 år	0.2	4/år
HIV	8.0 år	0.01	13/år
Syfilis	0.5 år	0.3	7/år
Sjanker	0.8 år	0.8	2/år

Tabell 2. *Fordeling av nye partnere pr. år.*

Partner frekvens	Alle	Menn	Kvinner
0	71.9%	66.8%	76.3%
0.33	10.4%	10.7%	10.2%
0.67	5.8%	6.8%	5.0%
1	3.2%	4.0%	2.6%
1.33	2.1%	2.7%	1.7%
1.67	1.5%	1.9%	1.1%
2	0.9%	1.2%	0.6%
2.33	0.8%	1.2%	0.5%
2.67	0.3%	0.4%	0.3%
3	0.9%	1.5%	0.4%
3.33	0.3%	0.4%	0.1%
3.67	0.2%	0.1%	0.2%
4	0.1%	0.0%	0.1%
4.33	0.1%	0.1%	0.1%
4.67	0.4%	0.7%	0.2%
5+	0.9%	1.4%	0.3%



Figur 1. *Kjerne gruppe modell*

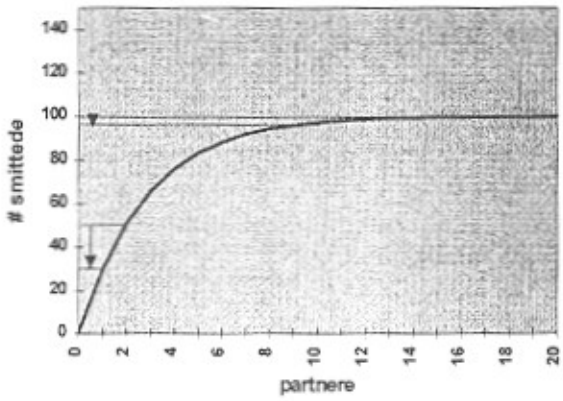
i kjernen har 10 nye partnere og 90 samleier i året, personene i resten av populasjonen har 0.7 nye partnere og 45 samleier i året. Disse parametrene er estimert fra 1987 undersøkelsen. Personer med fast partner uten sidesprang er ikke med i modellen, kjernegruppa utgjør da 3% av populasjonen.

Modellen beskriver samleie og partner fordelinger i og mellom gruppene, og beregner antall smittede. Når det ikke er noen interaksjon mellom gruppene vil kjernen og resten av populasjonen være adskilte systemer med hver sin reproduksjonsrate. Disse ratene er vist i tabell 3.

Vi ser av tabellen at alle tre infeksjonene kan spre seg i kjernegruppa siden $R_0>1$, mens resten av populasjonen ikke kan opprettholde en epidemi uten kontakt med kjernen siden $R_0<1$ (men legg merke til at reproduksjonsraten for chlamydia er nesten 1). Når det er interaksjon ved at partnere velges over gruppegrensene, vil det totale antall smittede kunne øke eller avta avhengig av graden av interaksjon og type infeksjon. For gonore får vi en svak økning av antall smittede ved middels grad av interaksjon, men en nedgang ved sterk interaksjon. For chlamydia får vi en sterk økning med økende interaksjon, mens HIV er lite påvirket av interaksjonen. (En presis beskrivelse av effektene er gitt i Stigum et al. (8).) Dette stemmer med det typiske utbredelsesmønsteret av heteroseksuelt overførte sykdommer i I-land: gonore og HIV finnes i små, ofte lavstatus grupper, mens chlamydia har stor utbredelse i alle samfunnslag.

Tabell 3. Basale reproduksjonsrater estimert fra modellen

Agens	Kjernen	Resten av populasjonen
Gonoré	2.9	0.2
Chlamydia	7.7	0.9
HIV	1.4	0.3



Figur 2. Hypotetisk eksempel på sammenhengen mellom partnerfrekvens og antall smittede

Tiltak mot spredning

For å sette inn et effektivt tiltak mot spredning må vi vite hvilke faktorer som er begrensende for spredningen. Hvis vi baserer oss på en modell må vi være klar over at det svaret vi får vil gjelde for en gitt infeksjon i en gitt populasjon. Figur 2 viser et hypotetisk eksempel på sammenhengen mellom partnerfrekvens og antall smittede. Dersom vi tenker oss en populasjon der alle individene har 2 nye partnere pr år og så halverer partnerfrekvensen, så vil antall smittede gå ned fra ca 50 til 30. Om vi med samme infeksjon tenker oss en annen populasjon der alle individene har 20 nye partnere i året, så vil en halvering av antall partnere bare gi en svak reduksjon i antall smittede. Partnerfrekvens er altså en begrensende faktor i den første populasjonen, men ikke i den andre. (I matematisk forstand er modellanalyser av begrensende faktorer lokale i motsetning til globale.)

Tabell 4 viser begrensende faktorer fra kjernegruppe modellen. For alle tre infeksjonene er varighet av den smittsomme perioden den viktigste faktoren. Den "effektive" varigheten kan

Tabell 4. Begrensende faktorer fra modellen

Faktor	Gonoré	Chlamydia	HIV
Varighet	X	X	X
Partnerfrekvens i kjernegruppa	X	-	-
Partnerfrekvens i "resten"	-	X	-
Samleiefrekvens i kjernegruppa	-	-	X
Samleiefrekvens i "resten"	-	-	(X)

for gonore og chlamydia forkortes ved å oppspore og behandle smittede, for HIV ved konsistent kondombruk blant smittede. Videre var partnerfrekvens i kjernegruppa en begrensende faktor for gonore, partnerfrekvens i resten av populasjonen en begrensende faktor for chlamydia, og samleiefrekvens i kjernegruppa en begrensende faktor for HIV. En forandring av disse parametrene krever en adferdsendring enten i spesielle grupper eller i den generelle populasjonen, noe som det har vist seg vanskelig å få til.

Konklusjon

Matematiske modeller er ikke i stand til å gi gode langtids prediksjoner for spredning av seksuelt overførbare sykdommer, men de kan gi innsikt i dynamikk og hjelpe oss til å finne begrensende faktorer som vi kan rette tiltak mot. Forskjellige faktorer virker begrensende avhengig av infeksjonen, og konklusjoner lar seg ikke uten videre generalisere til andre befolkninger med annen seksualadferd.

Referanser

1. Diekmann O, Dietz K, Heesterbeek JA. The basic reproduction ratio for sexually transmitted diseases: I. Theoretical considerations. Math Biosci 1991;107(2):325-39.

2. Anderson RM, May RM. Epidemiological parameters of HIV transmission. Nature 1988; 333:514-9.

3. Brunham RC, Plummer FA. A general model of sexually transmitted disease epidemiology and its implications for control. Med Clin North Am 1990;74(6):1339-52.

4. Sundet JM, Kvalem IL, Magnus P, et al.The Global Impact of AIDS. New York: Alan R Liss Inc; 1988; Prevalence of risk-prone sexual behavior in the general population of Norway. p. 53-63.

5. Sundet JM, Magnus P, Kvalem IL, et al.Sexual behavior and risks of HIV infection. Bruxelles: Publications des Facultés Universitaires Saint Louis; 1990;Self-administered anonymous questionnaires in sexual behavior research: the Norwegian experience. p. 79-96.

6. Stigum H, Grønnesby JK, Magnus P, Sundet JM, Bakketeig LS. The potential for spread of HIV in the heterosexual population in Norway: a model study. Stat Med 1991; 10(7):1003-23.

7. Stigum H, Magnus P, Veierød M, Bakketeig L. Impact on STD spread of increased condom use by young females, 1987-1992. Int J Epidemiol 1995; in press

8. Stigum H, Falck W, Magnus P. The core group revisited: the effect of partner mixing and migration on the spread of gonorrhea, chlamydia, and HIV. Math Biosci 1994;120(1): 1-23.

HVORDAN STUDERE EFFEKT AV VAKSINERING?

Eksempler fra utprøving av en norsk meningokokkvaksine

Gunnar Bjune og Preben Aavitsland

Gunnar Bjune
Senter for internasjonal helse
Universitetet i Bergen
5021 Bergen

Preben Aavitsland
Seksjon for forebyggende infeksjonsmedisin
Statens Institutt for Folkehelse
0462 Oslo

Sammendrag
I denne artikkelen følger vi utviklingen av en vaksine fra laboratoriebenken til allmenn bruk. Vi peker på de viktige avgjørelser som må gjøres underveis, og hvordan infeksjonsepidemiologer og -immunologer må samarbeide for å treffe de rette valgene. Vi illustrerer problemstillingene med virkelige eksempler fra vår deltaking i utvikling og utprøving av en norsk vaksine mot meningokokk B-sykdom. Vi legger særlig vekt på detaljer i designet av beskyttelsesforsøk med nye vaksiner, og på problemene knyttet til opptreden av alvorlige, mulige bivirkninger etter vaksinering.

Bjune G, Aavitsland P. **Studying the effect of vaccination.** Nor J Epidemiol 1995;5:70-78

English summary
We describe the life-cycle of a new vaccine, from the laboratory to the field. We point out the important decisions that have to be made, and argue for a close collaboration between infectious disease epidemiologists and immunologists in this work. We illustrate the cooperation with real-life examples from our participation in the development and testing of a Norwegian outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease. We stress some details in the design of phase III efficacy studies of new vaccines, and discuss the problems that may arise when serious adverse events following immunisation are reported.

Valg av metode for måling av vaksineeffekt avhenger av formålet med studien. Effekt er nemlig ikke bare beskyttelse mot spredning av og sykdom eller død forårsaket av et smittestoff, men også sikkerhet, bivirkninger, kostnader og innsparinger for samfunnet og økologiske og psykologiske effekter. En vaksine har et livsløp fra laboratoriebenken via kontrollmyndighetene til helsestasjonen og til sist inn i historien. I det følgende beskriver vi livsløpet til en vaksine og peker underveis på aktuelle forskningsspørsmål og etiske spørsmål. Vi vil illustrere en del prinsipper med eksempler fra utprøvingen av den norske vaksinen mot sykdom forårsaket av serogruppe B meningokokker (MenB) (1,2).

Valg blant kandidatvaksiner

Som regel vil man i laboratoriet ha utviklet flere varianter av en vaksine. Disse kan ha noe ulik sammensetning og styrke. Valget av vaksine for klinisk utprøving er et kompromiss mellom den vaksinen som helsevesenet ønsker, og den vaksinen som kan gi et beskyttelsesforsøk tilstrekkelig statistisk styrke.

En av våre kandidatvaksiner kunne forventes å beskytte mot både MenB og gruppe C-meningokokker. Dette er den vaksinen som trengs i Norge. Imidlertid var insidensen av gruppe C-sykdom for lav til å gi et beskyttelsesforsøk nok statistisk styrke. En annen kandidatvaksine mot bare MenB ble derfor valgt (3).

MenB deles i en rekke serotyper og subtyper. Mange av disse har gitt sykdom i Norge de siste årene. Imidlertid var en spesiell serotype/subtype-kombinasjon så prevalent at en vaksine som beskyttet spesifikt mot bare denne MenB-typen/subtypen, kunne prøves ut i et forsøk med stor nok statistisk styrke. Vårt dristige valg var derfor å bruke kun denne ene MenB-typen/subtypen i vaksinen. Vi ville da få svar på om en framtidig vaksine burde inneholde flere

typer/subtyper eller om vaksine basert på bare en stamme ga kryssbeskyttelse, dvs. beskyttet mot sykdom forårsaket av andre stammer.

Vi valgte altså å prøve ut en vaksine som ikke nødvendigvis var den som senere skulle registreres og benyttes allmennt. Vi prioriterte behovet for et konklusivt svar på beskyttelsesforsøket slik at justeringer av sammensetningen kunne gjøres uten et nytt beskyttelsesforsøk.

Fase I-forsøk

Formålet med fase I-forsøk er kun å undersøke vaksinens sikkerhet. Forsøket kan aldri gi en sikker konklusjon. Sikkerhet defineres nemlig som fravær av både akutt toksisitet og alvorlige bivirkninger. Det er bare det første aspektet som kan komme klart til syne i fase I (3).

Uansett hvor mange dyreforsøk som er gjort med et nytt produkt, vil den humane toksisiteten være ukjent. Fase I-forsøk må derfor være åpne, og man må gi forskjellige forsøkspersoner trinnvis høyere doser til den dose man antar skal brukes i framtidig klinisk utprøving. Effekten måles som endringer i kliniske, hematologiske og biokjemiske parametre. Slutninger om patogenetisk sammenheng mellom vaksinen og disse endringene bygger på funn av et dose-respons forhold, på tidssammenhengen og på biologisk plausibilitet.

Den teoretiske risikoen for alvorlige bivirkninger og komplikasjoner etter vaksinering (*adverse events following immunisation*, AEFI) synker raskt med økende antall personer som har blitt vaksinert og ikke fått slike reaksjoner (3). Gruppestørrelse, observasjonsintervaller mellom injeksjon av ei ny gruppe vaksinander og graden av overvåking må hele tida ta utgangspunkt i denne risikokurven. Alvorlige bivirkninger vil nesten aldri opptre i fase I-forsøket. Dersom det skjer, vil det i praksis stoppe videre utprøving av preparatet.

Fra første dose vaksine gis til et menneske, må det være etablert et overvåkingssystem for rask rapportering og uavhengig vurdering av AEFI slik at videre testing eventuelt kan avbrytes øyeblikkelig. En uavhengig instans må ha adgang til å bryte koden for enkeltpersoner med alvorlige AEFI. Disse kan ikke lett forutses og den patogenetiske sammenhengen kan være ukjent. Derfor må overvåkingssystemet fange opp alle alvorlige hendelser som opptrer i den nærmeste tida etter vaksinasjon.

Fase II-forsøk

I denne fasen undersøker en vaksinens immunogenitet og reaktogenitet. Valg av laboratorietester og metoder for måling av bivirkninger må være slik at de egner seg for senere epidemiologisk oppfølging. Særlig for vurderingen av reaktogenitet er det viktig med tilstrekkelig store forsøksgrupper, effektiv blinding og et gjennomtenkt valg av placebopreparat. Fase II-forsøk bør være utført og publisert på en slik måte at de ikke trenger å gjentas når vaksinen skal registreres i andre land. Flere forhold kan imidlertid gjøre det nødvendig å utføre nye fase II-forsøk: Den nye målgruppa for vaksinasjon kan ha annen ernæringstilstand, sykdomspanorama, alder eller naturlig immunitet. Videre kan andre bakteriestammer være vanligere i denne populasjonen. Kulturelle forskjeller kan gi ulike noceboreaksjoner og dermed endre akseptabiliteten.

Reaktogenitet

Vaksiner er nesten uten bivirkninger sammenliknet med de fleste andre legemidler. Siden vaksiner gis til friske personer, kan likevel ganske svake, subjektive, bivirkninger avgjøre om en vaksine blir akseptert. Det ser ut til at de systemiske bivirkningene, og ikke de lokale, er mest avgjørende for akseptabiliteten.

Vaksiner skiller seg også fra andre legemidler ved at vaksinene har få placeboreaksjoner, men mange noceboreaksjoner.

Forsøksopplegget bidrar til å etablere noceboeffekten ved at helsepersonell, forsøksdeltakerne og publikum instrueres om å se etter feber, uvelfølelse, hodepine og andre plager. Når vaksinen senere tas i allmenn bruk, må disse symptomene avlæres, noe som kan være en møysommelig oppgave.

I MenB-vaksineutprøvingen brukte vi vaksinens adjuvans og løsningsmiddel som placebopreparat (2,3). Dette ga en viss ømhet på injeksjonsstedet for mer enn halvparten av deltakerne, og sikret dermed blindingen. Vi fant ingen signifikant forskjell mellom vaksinerte og placeboinjiserte i andel med systemiske bivirkninger (4). Dermed kunne vi slutte at de systemiske bivirkningene i hovedsak var noceboindusert.

Immunogenitet
Immunresponsen kan måles på mange måter. Man bør ikke velge de mest avanserte metodene. Dette kan gjøre senere seroepidemiologisk oppfølging av vaksinebruk vanskelig for andre enn forskningslaboratorier. Videre kan valget diskreditere de enklere metodene.

Fase III-forsøk
Ettersom en vaksine er et legemiddel som gis til friske mennesker, må vi kreve de best mulig bevis for effekt. For en ny vaksine kan slike bevis bare komme fra et dobbeltblindt, randomisert, kontrollert beskyttelsesforsøk (5). Flere forhold ved forsøkets design har særlig betydning for forsøkets validitet og statistiske styrke. Vi vil nedenfor diskutere seks slike forhold:

1. Intervensjon i begge gruppene
Dersom det allerede fins en vaksine mot samme sykdom, må den av etiske grunner gis til kontrollgruppa. Videre må andre virksomme forebyggende tiltak implementeres i begge gruppene. For eksempel er det ved utprøving av vaksiner mot HIV-infeksjon et krav at forsøkspopulasjonen får informasjon om sikker seksualatferd og tilgang på kondomer.

I utprøvingen av MenB-vaksinen fantes det ingen etablert vaksine, og heller ikke noe sikkert forebyggende tiltak. Imidlertid var mange overbevist om at helseopplysning om tidlige symptomer på meningokokksykdom og rask start av intravenøs penicillinbehandling ved klinisk mistanke, ville gi rask helbredelse av mange syke og senke letaliteten. Penicillinbehandling før prøvetaking kunne gjøre det vanskelig å isolere mikroben senere. Dermed risikerte vi at implementering av de forebyggende tiltakene ville redusere forsøkets styrke.

2. Kasusdefinisjon
Kasusdefinisjonen er helt avhenging av de diagnostiske mulighetene og deres kvalitet. Dersom infeksjonen kan gi et spektrum av kliniske bilder, fra subklinisk til fulminant, må man bestemme en grenseverdi som lett kan defineres ut fra kliniske funn eller laboratoriefunn.

Meningokokksykdom gir et ganske entydig klinisk bilde. Imidlertid lykkes man i bare omlag 60% av tilfellene å isolere bakterien fra blod eller spinalvæske. En viktig årsak til svikt er at pasienten har fått penicillin før prøvetaking. I forsøket måtte vi kjenne bakteriens serogruppe (MenB versus andre meningokokker); dermed var ikke det kliniske bilde nok. I samarbeid med alle landets medisinsk mikrobiologiske laboratorier klarte vi å standardisere prøvetaking og laboratoriemetoder (6). I tillegg ble utstyr for blodkulturtaking innført som standardutrustning for legevaktsleger slik at de kunne ta prøve før de ga penicillin. Foruten bakterieisolatene samla vi under forsøket også inn serumpar og spinalvæsker fra pasientene. Egenutviklede serologiske og genteknologiske metoder ga oss i noen tilfeller nøye identifikasjon av bakterien selv om den ikke lot seg dyrke. For å unngå diagnostisk skjevhet, vurderte ei uavhengig ekspertgruppe før kodebrudd alle kliniske opplysninger og laboratoriefunn og ga en endelig diagnose (7).

3. Flokkbeskyttelse
Dersom en vaksine beskytter mot smitte og asymptomatisk bæring av en mikrobe, ikke bare mot den sykdommen mikroben forårsaker, kan flokkbeskyttelse oppstå (8). Det blir færre smittebærere, og dermed er smittepresset mot alle, også de uvaksinerte, lavere. De uvaksinerte er beskyttet av flokkens høye andel immune.

Omlag hver fjerde tenåring bærer meningokokker i halsen (9). Vi visste ikke om MenB-vaksinen ville påvirke slik bæring. For å sikre oss mot at flokkbeskyttelsen skulle viske

ut forskjeller mellom placebo- og vaksinegruppe, randomiserte vi skoler og ikke individer (2,10). Dette innebærer at vaksinens beskyttende effekt ville bli estimert for høyt dersom flokkbeskyttelse var tilstede. I tillegg gjorde vi parallelle studier av vaksinens effekt på bæring og skaffet oss indirekte data for sykdomsrisiko på «vaksineskoler» og «placeboskoler».

4. Registerkvalitet

Registerkvaliteten avhenger både av kvaliteten på, oppbyggingen av og driften av det sentrale forsøksregisteret, og enda mer på kvaliteten av de registreringene som blir gjort i felten.

Vi antok at MenB-vaksinen ga 75% beskyttelse og at 60% av elevene ville delta. For å oppnå en sannsynlighet på 90% for å påvise beskyttelse med 5% signifikansnivå, måtte forsøket fortsette til vi hadde inkludert 21 tilfeller av MenB-sykdom. En feilregistreringsandel på bare 2% ville imidlertid redusere styrken med 5%. Dette var den andre viktige grunnen for å velge skolerandomisering. Mulighetene for injisering av feil preparat ble mindre og kontrollmulighetene flere.

5. Utbrudd av sykdom

Noen sykdommer er sjeldne, men kan opptre i klynge (*cluster*). Ei slik klynge kan få uforholdsmessig stor betydning i et beskyttelsesforsøk. Problemet forsterkes dersom forsøket skal avsluttes og analyseres når et bestemt, lite antall tilfeller er nådd.

Meningokokksykdom opptrer nesten alltid som enkeltstående tilfeller (11). Likevel kunne vi risikere et utbrudd av sykdom i et mindre miljø. På grunn av skolerandomiseringen ville da sannsynligvis alle de syke tilhøre samme gruppe. Vi valgte derfor å bruke skoleutbrudd, ikke enkelttilfeller, som resultatmål. Flere sykdomstilfeller på samme skole innenfor en rimelig periode ble betraktet som ett utbrudd (2).

6. Kontroll med hele basispopulasjonen

Sykdomsovervåking i hele forsøkets basispopulasjon, ikke bare blant deltakerne, vekker skepsis hos kontrollmyndighetene, men er helt nødvendig for å kunne bedømme hva vaksinen kan yte i et framtidig program. Som regel er sykdomsrisiko lavere i placebogruppa enn blant ikke-deltakere. Dersom den aktuelle sykdommen allerede meldes med navn til et sentralt register, og et sentralt personregister er tilgjengelig, er det både teknisk og etisk ukomplisert å la forsøket omfatte hele basispopulasjonen.

I MenB-vaksineforsøket ga slik overvåking to betydelige gevinster: 1) Vi fant at ikke-deltakere og placebodeltakere hadde samme insidens av MenB-sykdom (2,12). Dermed kunne disse gruppene slås sammen i den åpne oppfølgingen av forsøket etter avslutningen av det blindede forsøket. 2) Vi fant at ikke-deltakere på «vaksineskoler» hadde dobbelt så høy insidens av MenB-sykdom som ikke-deltakere på «placeboskoler» (2,12). Ikke-deltakerne på «vaksineskolene» så altså ikke ut til å være beskyttet av å omgås vaksinerte personer. Dermed kunne vi utelukke at flokkbeskyttelse hadde bidratt til den observerte beskyttelsen (10, 13). Senere studier bekrefter at vaksinen bare i liten grad påvirker bæring av meningokokker (14).

Resultater av beskyttelsesforsøket

Det var 11 utbrudd (hvorav ett med to tilfeller) av MenB-sykdom på 690 «vaksineskoler» og 24 utbrudd (alle med bare ett tilfelle) på 645 «placeboskoler» (2,12). Relativ risiko for vaksineskoler var dermed 0,43. Vaksineeffekt var 1 - RR, altså 0,57 eller 57%. Forsøket ga imidlertid ikke svar på to viktige problemstillinger: beskyttelsens varighet og årsakssammenheng for observerte AEFI.

Beskyttelsens varighet

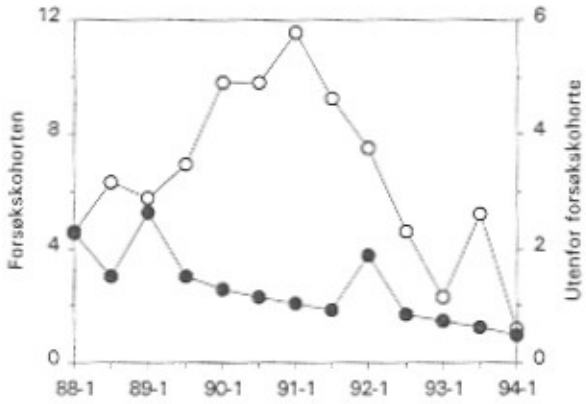
Kontrollgruppa har rett til den beste tilgjengelige behandlingen. I praksis må derfor forsøket avbrytes når antall tilfeller er stort nok for påvisning av eventuell beskyttelse. Dersom forsøket har vist at vaksinen beskytter mot sykdom, følger det logisk at placebogruppa må tilbys vaksine. Dataene fra forsøket kan indikere varigheten av beskyttelsen. For mange vak-

siner er slike gjetninger de eneste data for varigheten.

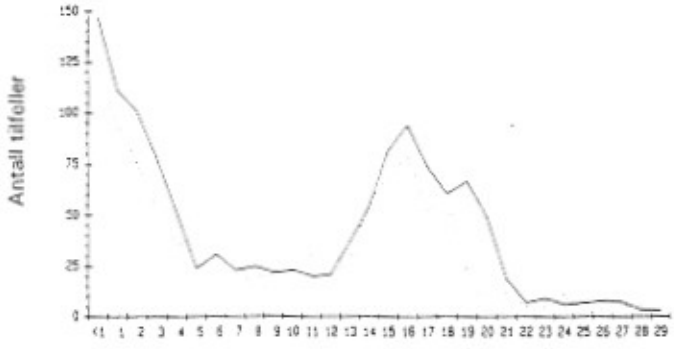
Placebodeltakerne i det norske vaksineforsøket ble tilbudt vaksine og omtrent 60% av dem tok imot tilbudet. Vi vil nå forsøke å beregne varigheten av beskyttelsen gjennom en åpen fortsettelse av forsøket fra sommeren 1991 til sommeren 1993. Vi har da inkludert ikke-deltakerne i kontrollgruppa. Videre betrakter vi forsøket nå som individrandomisert. Kasusdefinisjon, rapporteringssystem og blinding av diagnosegruppa opprettholdes.

Flere forhold gjør analysen av dette åpne forsøket komplisert. For det første kan ikke lenger medlemmene av vaksine- og kontrollgruppa regnes å ha samme gjennomsnittlige observasjonstid. Dermed må insidenser nå beregnes som insidensrater (antall tilfeller per personår under risiko), ikke som kumulative insidenser. Ettersom mange personer bidrar med persontid til begge grupper, forutsetter insidensberegningene at persontid under risiko som henholdsvis vaksinert og uvaksinert regnes ut for hver person. Addering av disse tidene for hver gruppe gir nevnerne for insidensratene.

For det andre kan sammenhengen mellom vaksinering og sykdom konfunderes av kalendertidspunkt og alder ved vaksinasjon. Dette skyldes store endringer i tidstrenden av MenB-sykdom og sterk aldersavhengig risiko (15). Totalinsidensen for MenB-sykdom falt til en tredel i forhold til starttidspunktet (figur 1). Samtidig gjennomlevde deltakerne en alderstopp i insidens av meningokokksykdom (figur 2). Vi planlegger å analysere forsøket både med forløpsanalytiske teknikker (som kohortstudie) og som en case-control studie. Dette siste designet velges fordi det er lite arbeidskrevende ved at alle data fins i Folkeregisteret, registeret over MenB-syke og vaksinasjonsregisteret. Videre kan de viktigste, mulige konfunderne (alder og kalendertidspunkt ved vaksinasjon) kontrolleres enkelt. Vi vil velge matching som



Figur 1. Halvårlig insidens (per 100.000 personår) av MenB-sykdom blant personer i forsøkskohorten (åpne sirkler) og blant personer utenfor forsøkskohorten. Forsøkskohorten består av alle født i 1972-77.



Figur 2. Antall tilfeller av meningokokksykdom etter alder (år) blant menn (hel strek) og kvinner i Norge 1980-89 (15).

metoder for kontroll av mulig konfundere. Dette gjør vi fordi vi forventer et lavt antall tilfeller slik at multivariate analyser vil ha liten statistisk styrke, og fordi det egentlig er bare vaksineeffekten vi ønsker å måle. Vi matcher et antall kontroller fra Folkeregisteret til MenB-sykdomstilfellene for følgende faktorer: Alder og kjønn: Samme fødselsdato for å kontrollere alders- og kjønnsavhengig risiko (figur 2). Bosted: Samme fylke. Kalendertid: For tilfellene ender observasjonstida ved sykdomsdebut, og deres matchede kontroller får samme sluttid.Personer som er vaksinert etter dette tidspunktet regnes altså ikke som eksponerte. Dermed vil både tilfeller og kontroller ha vært under risiko i den samme kalenderperioden og dermed ha opplevd den samme underliggende trend i risiko for MenB-sykdom (figur 1). Vaksineforsøkets database gir opplysninger om eksposisjon (altså vaksinering) for tilfeller og kontroller.

Foreløpige resultater tyder på at beskyttelsen var meget høy de første månedene etter vaksinasjon og fortsatt tilstede fire år senere. Dette stemmer dårlig med kunnskapene om antistoffers kinetikk. En mulig forklaring er at MenB-bæring, som ofte debuterer i ungdomsalderen (9), fungerer som en ekstra dose vaksine og øker antistoffnivået hos dem som er vaksinert fra før. Hos immunologisk naive personer, altså uvaksinerte, makter ikke MenB-bæring å stimulere til antistoffproduksjon.

Årsakssammenheng mellom AEFI og vaksinen

Levende, svekkede vaksiner, kan gi sykdommen det vaksineres mot dersom mikroben reverserer til virulens. For andre, nye vaksiner er det umulig å forutsi alvorlige reaksjoner. Overvåking av AEFI må derfor være sensitiv, men uspesifikk. Særlig må man sikre melding av tilstander som fører til sykehusinnleggelser. Meldingene må - før kodebrudd - renses for sykdomstilfeller som åpenbart har andre årsaker. Ofte vil man fange opp tilfeller av sykdom med ukjent etiologi, f.eks. psykoser, bindevevssykdommer og visse nevrologiske lidelser. De fleste av disse har så lav insidens at det er utenkelig at en skulle finne statistisk signifikant forskjell mellom vaksinegruppe og kontrollgruppe.

Ei klynge av AEFI defineres løselig som flere tilfeller av like eller beslektede tilstander innen en viss tidsperiode etter injeksjon. Opptreden av ei klynge blant vaksinerte krever følgende oppfølging: 1) Undersøkelse av mulige mekanismer for årsakssammenheng, f.eks. reversjon til virulens, hypersensitivitet mot toksiske komponenter, autoimmunitet på grunn av kryssreagerende antigener. 2) Sammenlikning med bakgrunnsinsidens av slike tilstander i de aktuelle aldersgruppene. 3) Spesifikk overvåking av disse tilstandene under videre bruk av vaksinen. Dårlig oppfølging av slike klynger kan føre til at mistanken om årsakssammenheng forblir uavklart, og blir en del av «vaksinefolkloren», slik vi kjenner det fra kikhostevaksinen og hjerneskader (16).

I MenB-vaksineforsøket ble elleve meldte AEFI vurdert som alvorlige (17). Det viste seg etter forsøksavslutningen at sju av pasientene hadde fått vaksine, og fire hadde fått placebo. Fire av tilfellene fra vaksinegruppa var beslektede nevrologiske sykdommer uten kjent etiologi. Dermed hadde vi ei klynge, og vi gjorde følgende: For det første skaffet vi fullstendig oversikt over den medisinske utredningen av pasientene, blant annet for å finne mulige konkurrerende årsaker til sykdommen. To av de fire hadde hatt andre infeksjoner i tida mellom vaksinering og debut av den nevrologiske sykdommen (18). Sera fra pasientene ble også samlet inn. For det andre vurderte vi litteratur og søkte råd hos eksperter for å lage hypoteser for biologiske mekanismer for sammenhengen med vaksinen (19). For det tredje innførte vi et særlig overvåkingssystem for disse sykdommene når de tidligere placebodeltakerne skulle vaksineres (20). For det fjerde, og viktigst, utførte vi en landsomfattende retrospektiv kohortstudie i basispopulasjonen for forsøket for å sammenlikne insidensen i perioden kort tid etter vaksinering med insidensen utenom denne perioden

og hos uvaksinerte.

Kohortstudier av slike klynger byr på et viktig metodologisk problem. Hypotesen som testes, nemlig sammenheng mellom vaksinen og de aktuelle lidelsene, er formet post hoc, altså etter observasjon av dataene. Vi kan tenke oss at det foreligger et univers av mulige sammenhenger mellom vaksine og ulike sykdommer, og at noen av disse sammenhengene rent tilfeldig er statistisk signifikante. Vi risikerer derfor å konkludere om en årsaks-sammenheng som ikke er reell. Ideelt sett bør derfor assosiasjonen prøves ut i en annen populasjon med en klart definert a priori hypotese.

Kohortstudien av nevrologiske sykdommer etter MenB-vaksinering har liten statistisk styrke og viser ingen sammenheng, selv når klynga er inkludert (Aavitsland P, Bjune G, Fuglesang J. Manuskript). Bare langvarig overvåking av disse tilstandene under videre bruk av vaksinen på et stort antall personer, vil kunne avklare om vaksinen er årsak til nevrologisk sykdom.

Fase IV-forsøk

Dette er forsøk for å måle effekt av vaksinen etter at den er registrert og tatt i bruk *(post-marketing studies)*. Slike studier gjøres ikke ofte nok (5). Det er synd, for bare disse studiene kan si noe om beskyttelsesgrad i allmenn bruk, altså utenom de gode oppfølgingsrutinene i et fase III-forsøk. Effekten *(effectiveness)* blir da kombinasjonen av vaksinens reelle beskyttelse *(efficacy)* og forhold ved vaksinasjonsprogrammet (for eksempel flokkbeskyttelse og oppbevaring og administrasjon av vaksinen). Samtidig kan fase IV-studier gi opplysninger om beskyttelsens varighet og mulig sammenheng med AEFI.

Ettersom vaksinen allerede er registrert, er en dobbeltblind, placebokontrollert studie umulig. Kohortstudier er som regel for ressurskrevende. Case-control-studien egner seg imidlertid meget bra. Siden den i 1982 først ble forslått brukt for dette formålet (21), har metoden nå blitt standarden for fase IV-evaluering av vaksinebeskyttelse (22). Flere infeksjonsepidemiologer har bidratt til raffinering av metoden (se (23) for en oppdatert oversikt). Det viktigste problemet er at man ofte ikke har mulighet til å kontrollere såkalt «confounding by indication», nemlig at de personene som har vaksinert seg, allerede i utgangspunktet hadde lavere sykdomsrisiko enn de ikke-vaksinerte.

Overvåking av vaksineeffekt i rutineprogrammer

For de fleste sykdommer vi vaksinerer mot, kan effekten følges dersom man kjenner vaksinasjonsdekningen i populasjonen og vaksinasjonshistorien til de syke. Dette krever altså et system for navngitte meldinger om sykdom, og et system for registrering av gitte vaksiner. Estimering av vaksineeffekten kan skje ved case-control-metoden (23) eller ved screening-metoden (24-26).

For svært sjeldne sykdommer, som poliomyelitt og difteri i Norge, er ikke disse metodene mulige. Vaksinasjonseffekten må da måles ved å sammenholde vaksinasjonsdekning og immunstatusundersøkelser. Man bruker da et laboratoriesurrogat for beskyttelse. For eksempel viser tilstedeværelse av nøytraliserende antistoffer mot meslingvirus at personen er beskyttet mot meslinger.

Løpende overvåking av effekten av MenB-vaksinen kan skje ved case-control metoden dersom det føres et sentralt register over alle vaksinerte. Alle sykdomstilfeller meldes allerede med navn til MSIS (27), og kontroller kan identifiseres i Folkeregisteret. Et ekstra tiltak er nødvendig: Vaksinesvikt kan skyldes introduksjon av nye bakteriestammer som ikke drepes av de antistoffene som vaksinen har indusert *(parasite escape)*. Derfor bør alle bakteriestammer som har gitt sykdom, samles og testes for følsomhet mot sera fra vaksinerte personer. Dersom en stamme som ikke drepes av vaksinandsera, forårsaker en økende andel av sykdomstilfellene, bør det vurderes å endre vaksinen. Man kan da velge å lage vaksinen av denne nye stammen eller inkludere komponenter av denne stammen. Slik løpende endring av vaksinen i forhold til prevalente mikrober kjenner

vi fra influensavaksinen.

Sammenliknende vaksinestudier

To vaksiner som antas å gi samme beskyttelse mot en sjelden sykdom, kan i praksis ikke sammenliknes i et beskyttelsesforsøk. Det ville kreve en altfor stor studie. Sammenlikninger må derfor basere seg på surrogatmål for beskyttelse. Dette er immunologiske parametre som tidligere har vist seg å korrelere med beskyttelse.

Verdens helseorganisasjon gjennomførte i 1992 på Island en sammenliknende fase II-studie av kubansk og norsk MenB-vaksine. Man antok at mengden baktericide antistoffer mot den meningokokkstammen vaksinen var laget av, var et godt surrogatmål for beskyttelse. Det viste seg imidlertid at bare 15% av elevene som fikk den kubanske vaksinen, hadde tydelig økt mengde av baktericide antistoffer, selv om tidligere fase III-forsøk hadde vist 84% beskyttelse (28). Tilsvarende andeler for den norske vaksinen var 69% og 57%. Enten var punktestimatene fra beskyttelsesforsøkene et dårlig uttrykk for den virkelige beskyttelsen, eller så er baktericiditesten alene et dårlig surrogatmål for beskyttelse.

Metaanalyser

Av praktiske og etiske grunner har som regel punktestimatene fra de enkelte beskyttelsesforsøk og fase IV-studier ganske vide konfidensintervaller. Særlig ved vurdering av BCG-vaksinen mot tuberkulose har forskere brukt metaanalyser for å sammenholde flere studier og slik øke presisjonen i estimatet. To svakheter er åpenbare: 1) Forskjellene mellom resultatene fra enkeltforsøkene kan reflektere reelle biologiske forskjeller og bør derfor ikke presses sammen til et estimat. Det er fullt mulig at en vaksine beskytter en populasjon 90% og en annen, like stor populasjon bare 30%. En metaanalyse vil da feilaktig finne at vaksinen beskytter 60% mot sykdom. 2) Studiene kan ha brukt forskjellige endepunkt eller kasusdefinisjoner. Oversikter inkluderte studier som viste fra -56 til 80% beskyttelse mot «tuberkulose» (29). Alle studiene som hadde primær tuberkulose (sykdom som debuterer kort tid etter smitte), som endepunkt viste imidlertid beskyttelse mellom 50 og 80% (30).

Referanser

1. The Meningococcal Serogroup B Vaccine Protection Trial in Norway 1988-91. Proceedings of the report meeting. Oslo, September 12-13, 1991. NIPH Ann 1991;14:46-251.

2. Bjune G, Høiby EA, Grønnesby JK, Arnesen Ø, Fredriksen JH, Halstensen A et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991;338: 1093-6.

3. Bjune G, Closs O, Frøholm LO, Grønnesby JK, Høiby EA, Nøkleby H. Design of clinical trials with an outer membrane vesicle vaccine against systemic serogroup B meningococcal disease in Norway. NIPH Ann 1991;14: 81-91.

4. Nøkleby H, Feiring B. The Norwegian meningococcal group B outer membrane vesicle vaccine: side effects in phase II trials. NIPH Ann 1991;14:95-101.

5. Broome CV. Vaccine efficacy determination. NIPH Ann 1991;14:219-21.

6. Høiby EA, Bjune G, Frøholm LO, Eng J, Halstensen A, Rosenqvist E et al. The Norwegian meningococcal serogroup B outer membrane vesicle vaccine protection trials: case tracing, meningococcal antigen detection and serological diagnosis. NIPH Ann 1991;14:107-21.

7. Holten E, Bruun JN, Hellum KB, Mæland JA. Diagnostic work with suspected cases of systemic meningococcal disease in the Norwegian serogroup B vaccine protection trials. NIPH Ann 1991;14: 103-6.

8. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev 1993;15:265-302.

9. Caugant DA, Høiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G et al. Asymptomatic carriage of Neisseria meningitidis in a randomly sampled population. J Clin Microbiol 1994;32:323-30.

10. Bjune G. «Herd immunity» and the meningococcal vaccine trial in Norway. Lancet 1992;340: 315.

11. Høiby EA, Moe PJ, Lystad A, Frøholm LO, Bøvre K. Phenoxymethyl-penicillin treatment of household contacts of

meningococcal disease patients. Antonie Van Leeuwenhoek 1986; 52:255-7.

12. Bjune G, Grønnesby JK, Høiby EA, Closs O, Nøkleby H. Results of an efficacy trial with an outer membrane vesicle vaccine against systemic serogroup B meningococcal disease in Norway. NIPH Ann 1991;14:125-30.

13. Fine PE. Meningococcal vaccine trial in Norway. Lancet 1991;338:1456-7.

14. Rosenqvist E, Bjune G, Feiring B, Eng J, Frøholm LO, Høiby EA, et al. Changes in carrier status of Neisseria meningitidis in teenagers during a group B outer membrane vaccination trial in Norway. I: Conde-Glez CJ, Morse S, Rice P, Sparling F, Calderón E, red. Pathobiology and immunobiology of Neisseriaceae. Guernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 1994:895-901.

15. Lystad A, Aasen S. The epidemiology of meningococcal disease in Norway 1975-91. NIPH Ann 1991;14: 57-65.

16. Howson CP, Howe CJ og Fineberg HV, red. Adverse effects of pertussis and rubella vaccines. Washington, D.C. National Academy Press, 1991.

17. Aavitsland P, Bjune G, Aasen S, Halvorsen S. Adverse events following vaccine or placebo injection in an efficacy trial of an outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norwegian secondary schools 1988-1991. NIPH Ann 1991; 14:133-7.

18. Aavitsland P og Bjune G. Adverse events in phase III trials of a Norwegian outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease. I: Conde-Glez CJ, Morse S, Rice P, Sparling F, Calderón E, red. Pathobiology and immunobiology of Neisseriaceae. Guernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 1994:793-9.

19. Aavitsland P, red. Hypoteser for mulig biologisk sammenheng mellom den norske MenB-vaksinen og alvorlige nevrologiske tilstander. Oslo: Statens Institutt for Folkehelse, 1994.

20. Aavitsland P og Bjune G. Surveillance of adverse events in phase IIIc of the Norwegian serogroup B meningococcal vaccine trial. I: Einhorn J, Nord CE, Norrby SR, red. Recent advances in chemotherapy. Washington, D.C. American Society for Microbiology, 1994:749-50.

21. Smith PG. Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. Tubercle 1982;63:23-35.

22. Clarkson JA, Fine PE. An assessment of methods for routine local monitoring of vaccine efficacy, with particular reference to measles and pertussis. Epidemiol Infect 1987;99:485-99.

23. Comstock GW. Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case-control studies. Epidemiol Rev 1994;16:77-89.

24. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. Epidemiol Rev 1988;10:212-41.

25. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ et al. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull World Health Organ 1985;63:1055-68.

26. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. Int J Epidemiol 1993;22:742-6.

27. Aavitsland P. Description and use of the Norwegian notification system for infectious diseases Nor J Epidemiol 1995;5:7-14.

28. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF et al. Vaccine against group B Neisseria meningitidis: protection trial and mass vaccination results in Cuba. NIPH Ann 1991;14:195-207.

29. Eskild A. Massevaksinasjon mot tuberkulose - trenger vi det i Norge? Tidsskr Nor Laegeforen 1994;114:1840-4.

30. Fine PE. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. Rev Infect Dis 1989;11(suppl2): S353-9.

SMITTEOPPSPORING OG SMITTESANERING VED TILFELLER AV MENINGOKOKKSYKDOM

(Meningokokkprosjekt Telemark)

Bjørn-Erik Kristiansen og Yngvar Tveten

Bjørn-Erik Kristiansen[1,2]
Yngvar Tveten[1]
[1]A/S Telelab
Postboks 1868
3705 Skien

[2]Medisinsk mikrobiologisk avdeling
Universitet i Tromsø
MH-bygget, Breivika
9037 Tromsø

Sammendrag

Meningokokksykdom er en livstruende sykdom som forårsakes av bakterien *Neisseria meningitidis*. I Norge har det vært en høy forekomst av meningokokksykdom helt siden begynnelsen på 1970-tallet. Det finnes ingen effektiv vaksine mot serogruppe B meningokokken som er den dominerende i Norge. Andre metoder for å hindre smittespredning må derfor benyttes. De eksisterende retningslinjer fra sentrale helsemyndigheter for forebyggelse av alvorlig meningokokkinfeksjon inneholder ikke råd om smittesanering og smitteoppsporing. Fylkeslegen i Telemark utarbeidet i 1987 et opplegg for smitteoppsporing og sanering av virulente meningokokker i nærmiljøet til pasienter med meningokokksykdom for å hindre opptreden av sekundærtilfeller. Opplegget inneholdt også retningslinjer for informasjon til nærkontakter, lokalmiljø og massemedia. Meningokokkprosjekt Telemark er et supplement til Statens helsetilsyns retningslinjer for forebyggelse av alvorlig meningokokksykdom. I denne artiklen presenteres Meningokokkprosjekt Telemark og de erfaringene vi nå har etter mer enn 7 års gjennomføring. Vi har hatt 41 tilfeller av meningokokksykdom, men ingen sekundærtilfeller. I en 4-års periode før opplegget ble startet opp, var det i Telemark 39 tilfeller av meningokokksykdom hvorav 7 tilfeller ga opphav til 12 sikre og 4 sannsynlige sekundærtilfeller av meningokokksykdom. Vi tror opplegget kan være nyttig til å forebygge sekundærtilfeller av meningokokksykdom, og at aktiv intervensjon med smitteoppsporing, smittesanering og rask informasjon kan forebygge unødig angst i de miljøer som rammes av meningokoksykdom.

Kristiansen BE, Tveten Y. Tracing the disease-causing strain of *Neisseria meningitidis* in close contact of patients. Nor J Epidemiol 1995;5:79-83

English summary

Serogroup B meningococci cause 70-80% of all cases of meningococcal disease in Norway. Since there exists no protective vaccine against these serogroup B meningococci, the prevention of meningococcal disease must rely upon other measures. According to recommendations from the state health authorities, householdmembers below 15 years of age shall be treated with penicillin for one week to protect them from contracting disease during this period. In the County of Telemark we have included additional measures such as identification and eradication of the disease-causing strain of *Neisseria meningitidis* in healthy contacts and rapid information about meningococcal disease. This project has been going on since November 1987. In the present paper we present some of our results and on the basis of these results we suggest that the present state recommendations for preventing meningococcal disease should be reconsidered.

Svært få sykdomstilstander fortoner seg mer dramatisk for enn meningokokksykdom, på folkemunne kalt "smittsom hjernehinnebetennelse". Meningokokksykdom, som har forekommet nærmest epidemisk i Norge siden 1974 (1), arter seg som meningitt, sepsis eller som et blandingsbilde av sepsis og meningitt. Av dem som får den septiske formen der kardinalsymptomene er feber, petecchiale blødninger og sjokk, er letalikken 30% (2). Død kan inntreffe bare timer etter at de pasienten ble syk med feber og forkjølelses-

symptomer. Det første tilfellet av meningokokksykdom i ett miljø (primærtilfellet) kan bli etterfulgt av ett eller flere sekundærtilfeller. Hvor vanlig det er med sekundærtilfeller er diskutert. I Norge har vi ved flere utbrudd, som på Senja i 1983 (3), Notodden i 1986 (4), i Luster i Sogn i 1988 (5) og blant russen i 1991 (6) sett opptil 12 nye tilfeller av meningokokksykdom i samme miljø etter et primærtilfelle. I Telemark var det i perioden fra 1984 til 1987 totalt 39 sikre tilfeller av meningokokksykdom; og fem av disse var primærtilfellet for tilsammen 11 sikre og 4 sannsynlige sekundærtilfeller (4). Andre har anslått at 97% av alle tilfellene av meningokokksykdom er enkelttilfeller (7).

Den mest effektive strategien for å hindre at meningokokksykdom oppstår er å vaksinere de utsatte befolkningsgruppene. En slik vaksine vil forebygge både primære og sekundære tilfeller av sykdommen. Men det finnes i dag ingen effektiv vaksine mot serogruppe B meningokokkbakterien som forårsaker 70-80% av sykdomstilfellene i Norge. Det er derfor ikke mulig å forhindre at det oppstår et primærtilfelle i et miljø. Strategien må derfor være å hindre smitten i å spre seg. Kommunehelsetjenesten har ansvaret for at nødvendige tiltak mot smittespredning settes i verk etter et tilfelle av meningokokksykdom. Til sin hjelp har den Statens helsetilsyns retningslinjer for forebyggelse av alvorlig meningokokksykdom fra 1977 (Rundskriv I-2046 av 14 november 1977). Retningslinjene har ikke som mål å drive smitteoppsporing eller smittesanering, men å beskytte husstandsmedlemmer under 15 år mot sykdom gjennom penicillinbehandling i en uke. Under behandling skal disse ansees som meningokokksyke, og de skal holdes hjemme fra skole og barnehage.

Meningokokkprosjekt Telemark.

I Telemark hadde vi en høy forekomst av både primær og sekundær meningokokksykdom i perioden 1984 til 1987. Fylkeslegen i Telemark, i samarbeid med sykehusleger, kommuneleger og det mikrobiologiske laboratoriet utarbeidet derfor et opplegg om tiltak etter et tilfelle av meningokokksykdom som et tillegg til Statens helsetilsyns retningslinjer. Opplegget ble kalt "Meningokokkpriosjekt Telemark" (4) og inneholdt råd om diagnostikk, smitteoppsoring, smittesanering og informasjonsvirksomhet. Målgrupper var både innleggende lege, sykehusleger, laboratorium og kommuneleger. Grunnlaget for Meningokokkprosjekt Telemark var kunnskap om at:

* smitteoppsporing er et nødvendig tiltak i bekjempelsen av smittsomme sykdommer (8). Statens helsetilsyns retningslinjer inneholder ikke anbefalinger om smitteoppsporing. Ved hjelp av egenutviklet DNA teknologi, var vi i stand til å identifisere den sykdomsfremkallende bakteriestammen i halsprøver fra nærkontakter.

* smittesanering er nødvendig for å hindre smittespredning (8). Statens helsetilsyns retningslinjer om penicillinbehandling av husstandsmedlemmer under 15 år sanerer ikke den sykdomsfremkallende meningokokkbakterien i pasientens nærmiljø. For det første har penicillin har liten evne til å drepe meningokokker på halsslimhinnen, og det er rapportert tilfeller av meningokokksykdom hos barn som har fått penicillinbehandling etter Statens helsetilsyns retningslinjer (9). For det andre er det voksne nærkontakter og ikke husstandsmedlemmer under 15 år, som oftest er bærere av den sykdomsfremkallende bakteriestammen i halsen ved et tilfelle av meningokokksykdom, og som kan være smittekilden (4,10). Nesten alle andre land anbefaler å sanere smittestoffet fra nærkontakter ved kjemoprofylakse, f.eks. med rifampicin, sulfa, eller et quinolon som effektivt dreper meningokokker på halsslimhinnen.

Vi mente også at rask og god informasjon om sykdommen til familie, nærmiljø og lokalbefolkning kunne forebygge unødig angst og uro med påfølgende merarbeid for kommunehelsetjenesten i en ellers meget stresset situasjon. Vi utarbeidet forslag til pressemelding, men anbefalte ikke at radio og presse ble kontaktet.

Organisering

Fylkeslegen utarbeidet en egen plan for prosjektet. Primærlege/kommunelege ble gitt retningslinjer for prøvetaking og behandling av pasienten. De fikk praktiske råd om informasjon til nærmiljøet med forslag til tekst til publikumsbrosjyre og til pressemelding. Sykehuslegene fikk retningslinjer for prøvetaking og epidemiologisk oppfølging og prøvetaking av familie som fulgte pasienten ved innleggelse. Laboratoriet fikk retningslinjer om prøvetakingsanalyse, melding om positivt funn til kommunelege og om opplegg for smitteoppsporing i pasientens nærmiljø.

Praktisk gjennomføring

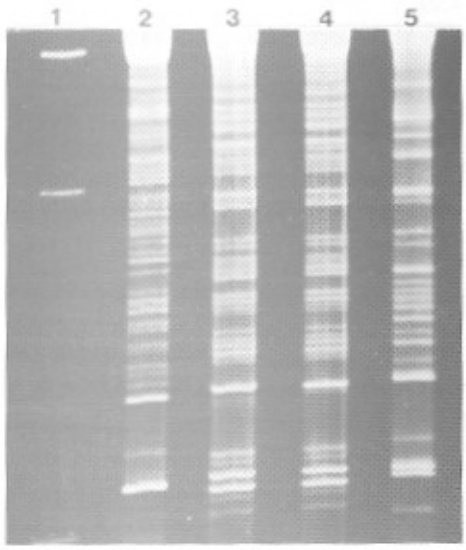
Ved innleggelse av pasient i sykehus med mistanke om meningokokkinfeksjon ble spinalvæske- og halsprøve og blodkultur sendt til laboratoriet som øyeblikkelig hjelp. Ved oppvekst av meningokokker fra blod eller spinalvæske (eller fra hals om klinikken ellers taler sterkt for meningokokkinfeksjon) varslet laboratoriet fra om funnet til kommunelegen på pasientens hjemsted. Sammen bestemte kommunelege og laboratoriet hvem som var nærkontakter som det skulle tas halsprøve fra.

Laboratoriet rykket ut og bisto med å ta halsprøver og deltok på informasjonsmøter om sykdommen. På laboratoriet ble halsprøvene undersøkt på tilstedeværelse av meningokokker. Ved hjelp av DNA fingerprinting (4) ble den sykdomsfremkallende stammen påvist i halsprøvene. Dette foregikk ved at DNA båndmønstrene fra halsisolatene ble sammenlignet med DNA båndmønstret fra pasientisolatet (4, 11). Kommunelegen hadde ansvaret for å sanere smittestoffet ved å gi rifampicin 600 mg daglig i 2 dager til dem over 11 år og rifampicin 20 mg/kg daglig i 2 dager til dem under 11 år som hadde den sykdomsfremkallende bakterien i halsen. Halsprøve til bakteriekontroll ble tatt 7-10 dager etter seponering.

Resultater

Resultatene etter fem års erfaring med opplegget er tidligere presentert i Tidsskrift for Den norske Lægeforening (4). I denne 5 års perioden undersøkte vi miljøet omkring 32 tilfeller av meningokokkysykdom. Vi fant at pasientenes alder varierte mellom fire måneder til 77 år, gjennomsnittsalder var 17 år. 17 (53%) av pasientene var i alderen 0 til fire år, ni (28%) var mellom 11 og 20 år og seks (19%) var voksne over 20 år.

Det ble tatt prøver av tilsammen 1086 nærkontakter; fra 6 til 98 per pasient. Den sykdomsfremkallende stammen ble påvist i nærmiljøet hos 17 (53%) av de 32 pasientene. Av de 1086 kontaktene hadde 191 (17.6%) meningokokker i halsen. Vi fant ved hjelp av DNA fingerprinting at ialt 30 (2.8%) av nærkontaktene var bærere av den sykdomsfremkallende bakteriestammen.



Figur 1. *DNA båndmønster 3 representerer et meningokokkisolat fra pasient med meningokokksykdom. Båndmønster 4 er et isolat fra en frisk nærkontakt; dette isolatet tilhører samme bakteriestamme som pasientisolatet. De andre to nærkintaktene er bærere av meningokokker som tilhører en anne stamme enn pasientstammen (båndmønster 2 og 5). Båndmønster 1 er en størrelsesmarkør.*

Hvem var smittet med den sykdomsfremkallende bakteriestammen?

Av de 30 nærkontaktene som hadde den sykdomsfremkallende bakteriestammen i halsen, var 16 voksne kontakter på 20 år eller eldre, 5 var fra 15 til 19 år, og 9 var barn under 15 år . Vi fant den sykdomsfremkallende bakteriestammen i nærmiljøet til 11 pasienter som var 15 år eller yngre. Hos 8 av disse ble den sykdomsfremkallende stammen funnet hos voksent husstandsmedlem (mor, far eller mormor) og for en pasient hos en voksen barnevakt. Hos 2 av pasientene under 16 år ble den sykdomsfremkallende stammen funnet utelukkende hos ikkevoksne nærkontakter (< 20 år).

Av de 30 nærkontaktene som hadde den sykdomsfremkallende bakterien i halsen, var det bare 2 som var husstandsmedlemmer under 15 år og som etter Helsedirektoratets råd fikk penicillinbehandling, 28 av dem som var bærere av den sykdomsfremkallende bakteriestammen skulle ikke ha behandling.

Forebyggelse av sekundærtilfeller.

For å evaluere effekten av Meningokokkprosjekt Telemark i forebyggelse av sekundære meningokokktilfeller registrerte vi antall sekundærtilfeller i prosjektperioden (1987-92) og i perioden 1984 - 87. Et sekundærtilfelle ble definert som et tilfelle som oppsto i nærmiljøet til et primærtilfelle i løpet av 12 uker etter primærtilfellet og der konvensjonell mikrobiologisk (serogrupping) ikke kunne påvise forskjell i meningokokkisolatene, eller et tilfelle som oppsto i primærpasientens miljø etter 12 uker der DNA fingerprinting analyse viste at isolatene var identiske. Det var ingen sekundærtilfeller av meningokokksykdom i undersøkelsesperioden 1987-92. For perioden 1984-87 innhentet vi journalopplysninger fra alle sykehusene i Telemark, laboratorieregistreringer og tall for antall meldte tilfeller av meningokokksykdom i Telemark. Vi fant at det i perioden 1984-1987 var innlagt 39 pasienter med bakteriologisk verifisert meningokokksykdom. Syv av disse pasientene var indekstilfeller for 12 bakteriologisk verifiserte og fire klinisk sannsynlige sekundær til feller av meningokokksykdom.

For å se om identifisering av smittekontakter og utslettelse av smittestoffet i meningokokkpasientens miljø kunne virke inn på totalforekomsten av meningokokksykdom i Telemark, sammenlignet vi insidensraten (antall tilfeller/ 100.000 innbyggere/år) av meningokokksykdom i hele Norge med tilsvarende rate i Telemark fylke i perioden fra 1984 til 1992 Nedgangen i insidens av meningokokksykdom i Telemark syntes ikke å være større enn for Norge som helhet.

Virkningen av rask informasjon og aktiv smitteoppsoring og smittesanering på befolkningen er ikke evaluert. Men vi har fått tilbakemelding fra kommunehelsetjensesten om at antall telefonkonsultasjoner og henvendelser til legekontoret etter et tilfelle av meningokokksykdom har gått vesentlig ned etter at prosjektet ble startet opp. Spesielt er det vårt inntrykk at informasjonsmøter der familie, naboer, arbeidskolleger, barnehageforeldre, skoleelever og andre affiserte er tilstede, og der kommunelege og mikrobiolog har redgjort for sykdommen og for vår strategi, har vært meget nyttige.

I Telemark benyttes fremdeles Meningokokkprosjekt Telemark ved et tilfelle av meningokokksykdom. Siden oppstart 1.1.87 har det inntil mars 1995 vært 41 pasienter med primær meningokokkinfeksjon i Telemark. Det har til nå ikke oppstått noe kjent tilfelle av sekundær meningokokkinfeksjon.

Kommentarer

Det vil ta lang tid før en effektiv vaksine mot gruppe B meningokokksykdom er tilgjengelig. Det er derfor viktig å finne frem til andre tiltak for å hindre smittespredning når et tilfelle av meningokokksykdom oppstår. En kombinasjon av informasjon til nærmiljøet om hvordan sykdommen gir seg til kjenne og sprer seg og aktiv smitteoppsoring og smittesanering kan være viktige tiltak for å forebygge sekundærtilfeller. Et slikt opplegg som

er beskrevet her vil også bidra til at den lokale helsetjenesten får en bedre støttte og oppfølgning i en vanskelig situasjon, og at kontakten mellom sykehus, laboratorium og kommunehelsetjenesten vil bli tettere.

Meningokokkprosjekt Telemark har også initiert forskning for å utvikle til raskere, enklere og sikre metoder for påvisning av meningokokker og skille mellom ulike stammer av meningokokker. I dette arbeidet har vi søkt samarbeid med forskningsmiljøer som driver basalforskning innen genteknologi. Ved Telelab klonet vi genet for sulfonamidresistens hos meningokokkbakterien. Genet ble deretter sekvensert og karakterisert ved Universitetet i Uppsala (12,13). Kunnskap om dette genet har gjort det mulig for oss å utvikle en ny metode for diagnostikk av meningokokkmeningitt (14), og for påvisning av den sykdomsfremkallende meningokokken hos nærkontakter (15). Vi arbeider også med å finne en ny måte å klassifisere meningokokkbakterien på ved hjelp av genteknologiske metoder. Med dette har vi vist at det nødvendigvis ikke er lang avstand melom den kliniske hverdag og tunge basalforskningslaboratorier. Basalforskning er ofte nødvendig for fremskritt i medisinsk behandling og diagnostikk.

Vi mener at våre resultater bør stimulere til en bredere debatt om endringer i de sentrale helsemyndigheters forskrifter om forebyggelse av meningokokksykdom. Etter vår mening bør målet være å sanere smittestoffet fra miljøet. hvordan dette praktisk skal gjøres bør diskuteres nærmere.

Litteratur.

1. Bøvre K, Gedde-Dahl TW. Epidemiological patterns of meningococcal disease in Norway 1975-1979. NIPH Annals 1980;3:9-22.

2. Halstensen A, Pedersen SHJ, Haneberg B, Bjorvatn B, Solberg CO. Case fatality of meningococcal disease in western Norway. Scand J Infect Dis 1987;19:35-42.

3. Kristiansen BE, Sørensen B, Bjorvatn B, Falk ES, Fosse E, Bryn K, Frøholm LO, Gaustad P, Bøvre K. An outbreak of group B meningococcal disease: tracing the causative strain of *Neisseria meningitidis* by DNA fingerprinting. J Clin Microbiol 1986:764-7.

4. Kristiansen BE, Tveten Y, Ask E, Knapskog AB, Reiten T, Steen-Johnsen J, Hopen G.Meningokokkprosjekt Telemark. Tidsskrift Nor Lægeforen, 1993;113: 2933-37.

5.Meningokokksykdom, gruppe C utbrudd i Luster kommune, Sogn og Fjordane. MSIS-rapport, Folkehelsa, Oslo, uke 17 1988.

6.Meningokokksykdom statusrapport. MSIS-rapport, Folkehelsa, Oslo, uke 22 1991.

7. Iversen BG, Høiby EA, Lystad A. Tiltak etter et tilfelle av meningokokksykdom.MSIS-rapport, Folkehelsa, Oslo, uke 6 1995.

8.Lystad A. Infeksjonssykdommenes epidemiologi. I: H. Natvig. Lærebok i hygiene. Fabritius Forlag, Oslo 1975, s. 209-34.

9. Høiby EA et al. Phenoxymethylpenicillin treatment of household contacts of meningococcal disease patients. Antonie Van Leeuwenhoek 1986;52: 255-57.

10. Olcen P, Kjellander J, Danielsson D, Lindqvist BL. Epidemiology of Neisseria meningitidis: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. Scand J Infect Dis 1981; 13: 105-09.

11. Tveten Y, Kristiansen BE. Typing av *Staphylococcus aureus for epidemiologiske formål*. Nor J Epidemiol 1995;5;32-38.

12. Kristiansen, BE, Rådstrøm P, Jenkins A, Ask E, Facinelli B, and Sköld O. Cloning and characterization of a DNA fragment that confers sulfonamide resistance in a serogroup B, serotype 15 strain of *Neisseria meningitidis*. Antimicrobial Agents Chemother 1990;34:2277-2279.

13. Rådstrøm P, Fermér C,. Kristiansen BE, Jenkins A, Sköld O, and Swedberg G. Transformational exchanges in the dihydropteroate synthase gene of *Neisseria meningitidis*: a novel mechanism for aquisition of sulfonamide resistance. J. Bacteriol. 1992:174:6386-6393.

14. Kristiansen, BE, Ask E, Jenkins A, Fermer C, Rådstrøm P and Sköld O. Rapid diagnosis of meningococcal meningitis by polymerase chain reaction. Lancet; 1991;29:1568-1569.

15. Kristiansen BE, Fermer C, Jenkins A, Ask E, Swedberg G, Skold O. PCR amplicon restriction endonuclease analysis of the chromosomal *dhps* gene of *Neisseria meningitidis*: a method for studying the spread of the disease-causing strain in contacts of patients with meningococcal disease. Akseptert for publikasjon i J Clin Microbiol, mai 1995.

EGENRAPPORTERING AV HJERNESLAG. VALIDITET OG KONSEKVENSER FOR PREVALENSESTIMATER

Torgeir Bruun Wyller

Torgeir Bruun Wyller
Geriatrisk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Sammendrag

Et spørsmål om gjennomgått hjerneslag, formulert på samme måte som i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, ble besvart av 168 tilfeldig uttrukne eldre. Svaret ble validert mot en global vurdering basert på alle tilgjengelige data. Blant 30 personer som anga å ha hatt slag, og som lot seg evaluere, var det 6 falskt positive svar. Blant respondentene som svarte nei på spørsmålet om gjennomgått slag, ble 64 tilfeldig trukket ut, hvorav 59 lot seg evaluere, og blant disse var det to falskt negative svar. For materialet samlet ble sensitiviteten av egenrapportert slag estimert til 0,86, og spesifisiteten til 0,95. På dette grunnlaget ble prediktiv verdi av positivt, respektive negativt svar estimert for hver aldersgruppe i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. Råprevalensen av hjerneslag i Nord - Trøndelag på 18,5 pr 1 000, må korrigeres til 11,1 pr 1 000 hvis resultatene fra valideringsundersøkelsen er representative.

English summary

Wyller TB. **Self-reported cerebral stroke. Validity and consequences for prevalence estimates.** Nor J Epidemiol 1995;5;84-87

One-hundred-and-sixty-eight subjects 75 years and above were asked if they had suffered a cerebral stroke. A global assessment using all available data served as validation criterion. Among 30 persons stating to have suffered a stroke, there were six false positives. Among the respondents answering 'no' to the question about previous stroke, a group of 64 persons was drawn by random, of whom 59 were assessable. Two of these were false negative. For the entire material, the sensitivity of self-reported stroke was estimated to 0.86, and the specificity to 0.95. On the basis of these data, the predictive values of a positive and a negative answer were estimated for each age group in the North Trøndelag Health Survey. The crude prevalence of stroke in North Trøndelag of 18.5 per 1,000, should be adjusted to 11.1 per 1,000 based on these results.

Innledning

Hjerneslag er en av de viktigste årsakene til funksjonssvikt hos eldre. Nyere undersøkelser indikerer en prevalens på rundt 18,5 per 1 000 personer (1), og en insidens på 6-8 førstegangs slag per 1 000 personer per år (2). Epidemiologiske studier av hjerneslag er ofte helt eller delvis basert på respondentenes egne opplysninger om gjennomgått slag (1,3). Det er imidlertid usikkerhet knyttet til validiteten av slike data (4,5). Vi gjorde derfor en valideringsstudie blant eldre (6), som er den aldersgruppen der hjerneslag hovedsakelig forekommer. Hensikten var å bedømme om personer over 75 år gir valide svar når de blir spurt om de har hatt hjerneslag som ledd i en spørreskjemabasert undersøkelse.

Materiale og metode

Alle hjemmeboende personer i Kristiansund og Frei kommuner som var 75 år eller mer, ble invitert til en helseundersøkelse. 879 personer (67%) sa seg interessert i å delta. Blant disse ble 200 personer tilfeldig trukket ut. 32 av disse var i mellomtiden døde eller flyttet på sykehjem, og de resterende 168 ble intervjuet. Intervjuet ble foretatt i forlengelsen av den generelle medisinske undersøkelsen som respondentene primært var invitert til. Etter denne, ble de fremmøtte spurt om de samtykket i å delta i en tilleggsundersøkelse om hjerneslag. Ingen avslo, og alle fikk presentert følgende spørsmål skriftlig: "Har du, eller har du hatt hjerneslag eller hjerneblødning?" Respondentene måtte krysse av for "ja" eller "nei" uten hjelp fra intervjueren, og svaret ble samlet inn.

Deretter ble respondentene stilt mer detaljerte anamnestiske spørsmål om symptomer på gjennomgått hjerneslag, og en strukturert nevrologisk undersøkelse med vekt på funn forenlige med gjennomgått slag ble gjennomført.

Alle respondentene som svarte "ja" på spørsmålet om hjerneslag (n=32), og et tilfeldig utvalg av dem som svarte "nei" (n=64) inngikk i studien. Deres journaler fra sykehus og allmennpraktikere ble gjennomgått. Vi klassifiserte respondentene i én av fire grupper: Slag; transitorisk iskemisk anfall (TIA); verken slag eller TIA; og uklassifiserbare. Klassifiseringen ble foretatt av to klinikere som ikke var kjent med respondentenes svar på spørsmålet om hjerneslag. For øvrig var klassifiseringen basert på en samlet vurdering av all tilgjengelig informasjon, nemlig (a) anamnestiske opplysninger om symptomer forenlige med hjerneslag, (b) resultater av strukturert nevrologisk undersøkelse, (c) opplysninger i sykehusjournal, og (d) opplysninger i primærlegejournal. Legen som administrerte det skriftlige spørsmålet om gjennomgått hjerneslag, og som foretok det supplerende anamneseopptaket og den strukturerte nevrologiske undersøkelsen, deltok for øvrig ikke i klassifiseringsprosessen. Sju respondenter (to ja-svarere og fem nei-svarere) hadde verken sykehus- eller allmennpraktikerjournal. Disse ble ekskludert fra undersøkelsen før dataene ble analysert. Analysen omfatter dermed 89 personer (30 ja-svarere og 59 nei-svarere) (6).

Resultater

Blant 30 ja-svarere konkluderte vi med at 24 hadde hatt slag, tre hadde hatt TIA og tre hadde ikke hatt cerbrovaskulær sykdom. Av 59 nei-svarere hadde to hatt slag, tre hadde hatt TIA og 54 hadde ikke hatt cerebrovaskulær sykdom (6). Gruppen med TIA ble slått sammen med gruppen uten cerebrovaskulær sykdom i henhold til gjeldende definisjon (7). Resultatene blir dermed som vist i tabell 1a, og kappa (8) kan beregnes til 0,79. Dette indikerer god til meget god overensstemmelse (9). Vi påviste ikke sysematisk feilrapportering (bias) som nådde statistisk signifikans (McNemars symmetritest, p=0,16) (9).

Ved utregning av sensitivitet og spesifisitet må det tas hensyn til at ikke alle nei-svarerne ble undersøkt. Av 64 nei-svarere ble 57 (89,1%) vurdert til ikke å ha hatt slag, to (3,1%) hadde hatt slag, og fem (7,8%) ble ekskludert. Hvis vi antar samme fordeling blant de 72 nei-svarerne som ikke ble nærmere undersøkt, får vi at 64 av dem ikke har hatt slag og to har hatt slag, mens seks ville måtte ekskluderes. Sammenlagt får vi da resultatene i tabell 1b, og kan beregne sensitiviteten av egenrapportert slag til 24/28=0,86, og spesifisiteten til 121/127=0,95.

Tabell 1. *Sammenhengen mellom respondentenes svar på spørsmål om gjennomgått hjerneslag, og medisinsk diagnose basert på en global klinisk vurdering (referansemetode). Gruppen "TIA" er slått sammen med gruppen "Ikke slag", og uklassifiserbare er ekskludert. a: Rådata. b: Resultatene for ikke-inkluderte nei-svarere estimert og lagt til de øvrige data*

Egen angivelse	Global vurdering	
	Slag	Ikke slag
a:		
Slag	24	6
Ikke slag	2	57
b:		
Slag	24	6
ikke slag	4	121

Diskusjon

Vår valideringsundersøkelse var liten, med derav følgende upresise estimater, men indikerer likevel en høyere validitet av egenrapportert hjerneslag enn hva andre (4,5) har funnet. Spesielt fant vi en lavere andel falskt negative svar. Pasienter med gjennomgått TIA syntes derimot å fordele seg nærmest slumpmessig mellom de to svaralternativene.

Studien ble foretatt under noe andre rammebetingelser enn en rent spørreskjemabasert undersøkelse, og dette kunne tenkes å påvirke respondentenes svar. Det ble lagt stor vekt på å ikke påvirke respondentenes valg av svaralternativ, og det virker usannsynlig at våre respondenter skulle ha svart annerledes på vårt skriftlige spørsmål enn de ville ha gjort ved utfylling av et større spørreskjema. Derimot hefter det seg noe usikkerhet ved vårt valg av referansemetode. Det finnes ingen etablert gullstandard for diagnostikk av hjerneslag (10), og det kan ikke utelukkes at vi har feilklassifisert noen pasienter. Vi har valgt å basere valideringen på en samlet vurdering av fire ulike informasjonskilder, og mener at dette reduserer sannsynligheten for slik feilklassifisering. I de sju tilfellene der verken sykehus- eller allmennpraktikerjournal var tilgjengelig, manglet følgelig to av de fire elementene i referansemetoden. Grunnlaget for en validitetsvurdering ble i dissse tilfellene vurdert til å være for usikkert til at respondentene kunne inkluderes i analysen.

Den prediktive verdien av et positivt og et negativt svar vil avhenge av den sanne prevalensen av sykdommen i den aktuelle populasjonen (11). Denne er ukjent, men som et regneeksempel kan vi benytte aldersspesifikke data for prevalens av gjennomgått hjerneslag fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (1). Respondentene i denne undersøkelsen besvarte et spørsmål om gjennomgått hjerneslag som var formulert på samme måte som det spørsmålet vi stilte. Spørsmålet ble besvart av 76 718 personer. Tabell 2 viser, for hver aldersgruppe, prediktiv verdi av positivt og negativt svar beregnet ved hjelp av Baye's formel (11), prevalensen av egenrapportert hjerneslag i Nord-Trøndelag (1), og estimert antall falskt positive og falskt negative svar. Mens 1 417 (18,5 per 1 000) personer anga å ha hatt hjerneslag ved helseundersøkelsen, estimeres ved denne beregningsmåten det reelle antallet til 853 (11,1 per 1 000).

Valideringsundersøkelsen ble utført i en annen aldersgruppe og et annet geografisk område enn Nord-Trøndelagsundersøkelsen, og det knytter seg derfor betydelige forbehold til anvendelsen av resultatene fra denne undersøkelsen som grunnlag for korreksjon av prevalensdataene fra Nord-Trøndelag. Det vil spesielt være usikkert hvorvidt sensitiviteten og spesifisiteten er den samme blant yngre som blant dem vi undersøkte.

Likevel illustrerer regneeksemplet viktige metodiske poenger. Selv ved såvidt god validitet bedømt ved sensitivitet, spesifisitet og kappa-verdi, blir den prediktive verdien av

Tabell 2. Prevalens av egenrapportert hjerneslag i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, korrigert ved hjelp av estimert prediktiv verdi av positivt respektive negativt svar. N=76 718

Aldersgruppe	Prediktiv verdi av positivt svar	Prediktiv verdi av negativt svar	Antall svart ja i helseundersøkelsen	Av disse sant positive	Antall svart nei i helseundersøkelsen	Av disse sant negative	Antall sant positive + falskt negative
20-29	0,0317	0,9997	22	1	11 782	11 779	1 + 3
30-39	0,0252	0,9998	25	1	16 161	16 158	1 + 3
40-49	0,0381	0,9997	29	1	12 338	12 334	1 + 4
50-59	0,1493	0,9985	113	17	11 133	11 116	17 + 17
60-69	0,3147	0,9961	327	103	12 236	12 188	103 + 48
70-79	0,5093	0,9912	507	258	8 399	8 325	258 + 74
80+	0,6758	0,9825	394	266	3 252	3 195	266 + 57
Totalt			1 417				853

et positivt svar lav, særlig i de yngre aldersklassene. Blant yngre respondenter fører dette likevel til små feil bedømt ved absolutte tall, fordi prevalensen ja-svarere er lav. Blant eldre blir feilklassifiseringen bedømt ved absolutte tall større, til tross for en vesentlig høyere prediktiv verdi av positivt svar.

Den prediktive verdien av et negativt svar estimeres til nær 1,0 i alle aldersklasser. Likevel kan det foreligge et ikke ubetydelig antall falskt negative, fordi antall nei-svarere i utgangspunktet er så høyt.

Referanser

1. Wyller TB, Bautz-Holter E, Holmen J. Prevalence of stroke and stroke-related disability in North Trøndelag County, Norway. Cerebrovasc Dis 1994; 4: 421-7.

2. Ellekjær H, Holmen J. Hva vet vi om hyppigheten av hjerneslag? En oversikt over insidensundersøkelser. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 1739-43.

3. Aho K, Reunanen A, Aromaa A, Knekt P, Maatela J. Prevalence of stroke in Finland. Stroke 1986; 17: 681-6.

4. Tretli S, Lund-Larsen PG, Foss OP. Reliability of questionnaire information on cardiovascular disease and diabetes: Cardiovascular disease study in Finnmark county. J Epidemiol Community Health 1982; 36: 269-73.

5. Sørensen PS, Boysen G, Jensen G, Schnohr P. Prevalence of stroke in a district of Copenhagen. The Copenhagen City Heart Study. Acta Neurol Scand 1982; 66: 66-81.

6. Wyller TB, Ranhoff AH, Bautz-holter E. Validity of questionnaire information from old people on previous cerebral stroke. Cerebrovasc Dis 1994; 4: 57-8.

7. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1976; 54: 541-53.

8. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas 1960; 20: 37-46.

9. Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. BMJ 1992; 304: 1491-4.

10. Norris JW, Hachinski VC. Misdiagnosis of stroke. Lancet 1982, 1: 382-31.

11. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: Saunders, 1985.

Vil du bli medlem i Norsk forening for epidemiologi?

- slik går du frem:

Kr. 200,- betales til postgirokonto 0824 0554985

Adresse: Norsk forening for epidemiologi
SMIS
Armauer Hansens hus,
Haukeland sykehus
5021 Bergen

Husk å skrive tydelig navn og adresse på postgirotalongen, da den er vår basis for medlemsregisteret.

Frist for bidrag til neste utgivelse

15. SEPTEMBER

Tema: Røyking og alkohol

Du oppfordres til å publisere i NORSK EPIDEMIOLOGI

"Norsk Epidemiologi" er registrert som periodika (tidsskrift) med eget ISSN. Tidsskriftets leserkrets er stadig økende da foreningens styre og redaksjonens aktive arbeid mot biblioteker og enkeltpersoner har gitt positive utslag. Alle innsendte artikler vil bli referee vurdert. Vi ønsker å sikre en god faglig kvalitet, samtidig som tidsskriftets relativt uformelle stil vil kunne beholdes ved at vi tar imot leserinnlegg, prosjektbeskrivelser og kurs- konferanserapporter som tidligere.

For å få en mer enhetlig form på innsendte bidrag, bør du studere denne veiledning

Veiledning for forfattere av fagartikler

Manuskripter sendes til redaktøren. Manuskriptet skal være på norsk eller engelsk og bør videre være så kortfattet som mulig. Det skal være skrevet med dobbel linjeavstand og med bred marg, og sendes inn med én kopi. Send også med manuset på en diskett. Manuskripter som har vært holdt som foredrag/forelesning må være omarbeidet slik at den muntlige form unngås. Faglige artikler bør ha følgende oppsetting:

Tittelsiden skal ha tidsskriftets navn skrevet i høyre hjørne. Den skal også inneholde forfatterens fulle navn og artikkelens tittel. Navn og adresse på den forfatter som skal ha korrektur og annen korrespondanse, føres opp etter referanser på siste side. Eventuell tilknytning til vitenskapelig el. annen institusjon bør også fremgå.

Sammendrag av artikkelen bør ikke overstige 150 ord.

Overskriften skal være kort og klar og dekke artikkelens problemstilling.

Hovedavsnittene i artikkelen bør deles opp med overskrifter, ev undertitler, helst ikke i mer enn tre forskjellige grader. Forkortelser skal ikke ha punktum, eksempelvis etc, stk, ev, osv.

English summary, med overskrift, kreves til alle artikler. Det bør ikke overskride én side.

Referanser i teksten skal nummereres fortløpende. Tallene angis i parantes. Referanselisten skal arrangeres i nummerrekkefølge, og listen må bare inneholde publiserte arbeider. Upubliserte henvisninger angis i parentes i teksten. Forfatterens etternavn uten punktum mellom initialene. Komma settes mellom forfatterens navn. Deretter angis artikkelens tittel. Tidsskriftets navn angis og forkortes i henhold til index Medicus. Så følger år, volum, første og siste side.

Eksempler:

Bjertness E. Publiser dine artikler i Norsk Epidemiologi. Nor J Epidemiol 1993; 2:97-101.

Rødseth T. Kvinnene i arbeidsmarkedet. En oversikt over noen økonomiske problemstillinger. I: Rødseth T, Titlestad KD, red. Kvinner i arbeid. Oslo: Universitetsforlaget, 1984.

Referanselisten bør ikke inneholde mer enn 15 nummer.

Illustrasjoner benevnes Fig og omfatter tegninger, diagrammer og fotografier. De nummereres fortløpende med arabiske tall i det nedre venstre hjørnet. På baksiden angis forfatternavn og figurens orientering. Hver illustrasjon skal ha figurtekst som skrives på eget ark og nummereres fortløpende. Alle illustrasjoner må planlegges slik at de kan tilpasses tidskriftets spaltebredde eller sidebredde. Fotografier i sort/hvitt eller farge kan benyttes.

Tabeller skal nummereres med arabiske tall, og hver tabell skal ha egne overskrifter som gir mening uten å lese teksten. Tabellen må ha en utforming som tilsvarer tidskriftets format. Dobbeltdokumentasjon tillates ikke.

Forkortelse utføres i henhold til International List of Periodical Tide World Abbreviation, 1970 og Système International d'Unités (SI).

Korrektur vil bli sendt forfatterne. Den returneres til redaksjonen snarest mulig.

Særtrykk bestilles etter avtale.