

# Heilahimnubólga hjá börnum á Íslandi af völdum pneumókokka

• Sjúkratilfelli og yfirlit •

Jens Stensrud<sup>1</sup> sérnámslæknir

Óskar Örn Óskarsson<sup>1</sup> barnalæknir

Helga Erlendsdóttir<sup>2</sup> lífeindafræðingur og klínískur prófessor

Valtýr Stefánsson Thors<sup>1,3</sup> barnasmitsjúkdómalæknir

<sup>1</sup>Barnaspítala Hringins, Landspítala, <sup>2</sup>sýkla- og veirufræðideild Landspítala, <sup>3</sup>læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Jens Stensrud, [jensg@landspitali.is](mailto:jensg@landspitali.is)

Greinin barst til blaðsins 26. maí 2023, samþykkt til birtingar 13. október 2023.

## Inngangur

Pneumókokkar (*Streptococcus pneumoniae*) eru ein algengasta orsök heilahimnubólgu af völdum baktería.<sup>1</sup> Einkennin geta þróast mjög hratt og valdið lífshættulegu ástandi á skömmum tíma og er því mjög mikilvægt að greina sjúkdóminn hratt og hefja meðferð.

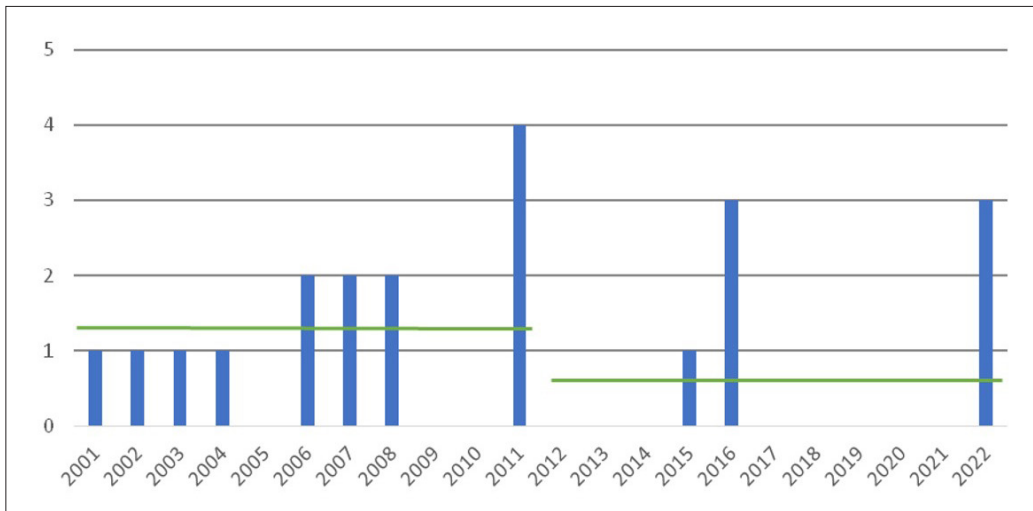
Árið 2011 hófst bólusetning með próteintengdu bóluefni gegn tíu helstu meinvaldandi hjúpperðum pneumókokka (Synflorix®, GSK) á Íslandi og ífarandi sýkingum fór fækkandi í kjölfarið.<sup>2</sup> Á árunum 2017–2021 greindust engin börn á Íslandi með heilahimnubólgu af völdum baktería, en frá mars til desember 2022 greinast sex börn, þar af þrjú með pneumókokka (upplýsingar: sýkla- og veirufræðideild Landspítala). Þau voru öll með pneumókokka-hjúpperðir sem ekki eru í PHiD-VC (*pneumococcal polysaccharide protein D-conjugated vaccine*) 10 bóluefninu. Nýgengi heilahimnubólgu af völdum hjúpperða sem ekki voru í bóluefninu hefur einnig aukist í öðrum löndum Evrópu, sem og í Bandaríkjunum.<sup>3–5</sup> Við lýsum hér tilfelli heilahimnubólgu af völdum pneumókokka hjá tæplega árs-gömlu barni.

## ÁGRIP

Ellefu mánaða gömul stúlka var send á bráðamóttöku Barnaspítala Hringins vegna hita og slappleika. Stúlkan var bráðveik við skoðun með sveiflukennda meðvitund. Henni versnaði mjög hratt stuttu eftir komu og reyndist hún vera með heilahimnubólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae*. Frá mars 2022 hafa greinst nokkur tilfelli af heilahimnubólgu af völdum baktería hjá börnum og *S. pneumoniae* verið algengasti meinvaldur. Sjúkdómsvaldandi hjúpperðir hafa verið hjúpperðir sem eru ekki í almennu bóluefni sem hefur verið notað á Íslandi og því tóku heilbrigðisyfirvöld þá ákvörðun vorið 2023 að breyta bólusetningum barna gegn pneumókokkum.

## Tilfelli

Ellefu mánaða gamalli, almennt hraustri stúlku, var vísað á bráðamóttöku Barnaspítala Hringins frá heilsugæslu vegna slappleika og hita í tvo daga. Stúlkan hafði verið bólusett samkvæmt íslensku bólusetningarskema. Við skoðun var barnið mjög slappt og lá hún á skoðunarbekk með lokuð augu. Húðin var fól en þurr og heit með eðlilega hárfyllingu. Hún var með hraðan hjartslátt, 170/mín, og hita 39,3°C, en með eðlilega öndunartíðni og súrefnismettun. Stúlkan brást lítið við skoðun og umönnun en var þó öðru hvoru meira vakandi og fylgdist með umhverfi. Vegna gruns um sýklasótt var uppvinnsla hafin. Við blóðprufutöku vakti athygli að hún brást ekkert við stungum. Hún varð mjög slöpp, meðvitund var skert og hún féll í súrefnismettun þegar hún var lögð niður en vaknaði þegar henni var haldið uppréttri. Hún fékk vökvabólus og 100 mg/kg af ceftriaxone í æð. Ákveðið var að framkvæma mænuvökvaástungu en féll hún þá aftur í súrefnismettun sem náðist ekki upp þrátt fyrir súrefni og örvun. Meðvitund var sveiflukennd og stúlkan tók öndunarhlé. Hún þurfti öndunaraðstoð



Mynd 1. Tilfelli heilahimnubólgu af völdum pneumókokka hjá börnum árin 2001-2022, alls 21. Fyrir bólusetningu 14, eftir bólusetningu 7.

með belg og gjörgæslan var kölluð til. Hún fékk aciclovir 180 mg í æð til að meðhöndla mögulega *Herpes simplex*-veirusýkingu.

Það vaknaði grunur um krampa þegar hún var með innsnúna ökkla og úlnliði og augu leituðu upp. Hún var því svæfð og barkaprædd á staðnum. Blóðprufur sýndu hvít blóðkorn  $19 \times 10^9/L$  og voru kleyfkirningar  $15 \times 10^9/L$ , CRP mældist 104 mg/L. Tölvusneiðmynd af höfði sýndi ekki bráðar breytingar. Á gjörgæsludeild var gerð mænuvökvaástunga og þrýstingur mældist mjög hár, um 40 cmH<sub>2</sub>O. Mænuvökvinn var skýjaður með hækkun á hvítum blóðkornum  $347 \times 10^6/L$ , þar af voru 80% kleyfkirningar. Einnig var hækkun á próteinum 1045 mg/L (viðmiðunargildi 200-500 mg/L). Blóðsykur mældist 7,8 mmól/L, glúkósagildi í mænuvökva var 3,5 mmól/L, hlutfall 0,44 (eðlilegt hlutfall 0,5-0,8).<sup>6</sup> Hrað-PCR (FilmArray) úr mænuvökva var jákvætt fyrir *Streptococcus pneumoniae* sem seinna ræktaðist úr bæði blóði og mænuvökva. Einnig var hún með rhinoviru í nefkoksstroki. Meðferð var haldið áfram með ceftriaxone 100 mg/kg einu sinni á sólarhring ásamt dexamethasone. Á gjörgæsludeild var stúlkan svæfð í tvo sólarhringa. Segulómun af heila sýndi ekki sjúklegar breytingar. Tveimur dögum eftir innlögn var ástand stúlkunnar batnandi. Hún var tekin af öndunarvél og færð yfir á Barnaspítala Hringins. Í ljós kom að meinvaldurinn var fjólónæmur (ónæmi fyrir þremur sýklalyfjaflokkum) *Streptococcus pneumoniae*, hjúperð 6C.

Stúlkan útskrifaðist frá Barnaspítalanum sex dögum eftir komu og lauk ceftriaxone-meðferð á sjúkrahúsi í hennar heimabæ, samtals tveggja vikna meðferð. Tæplega mánuði eftir útskrift af Barnaspítala Hringins var hún byrjuð aftur í dagæslu og albata án fylgikvilla sýkingarinnar.

## Umræður

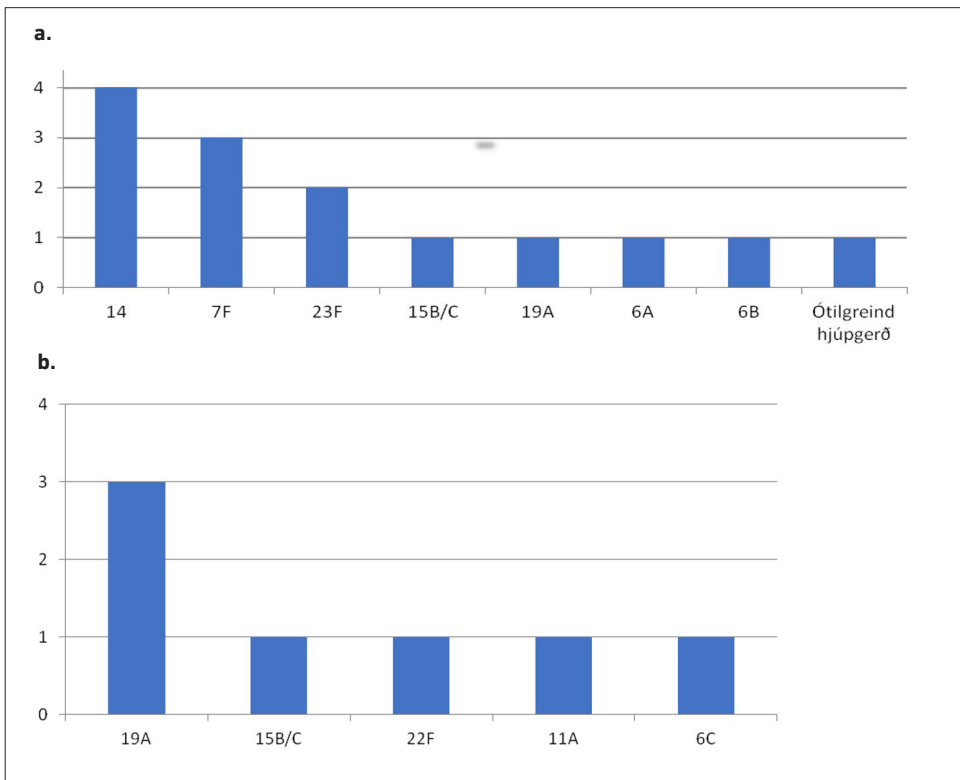
Á árunum 1975 til 2011 greindust 47 börn eldri en eins mánaðar á Íslandi með heilahimnubólgu af völdum *S. pneumoniae* samkvæmt gagnagrunni sýkla- og veirufræðideildar Landspítala, eða 1,6/100.000 börn á ári á meðaltali. Faraldsfræði fyrir árin 1975-2000 var lýst í grein í *Læknablaðinu* árið 2002.<sup>7</sup> Við höfum því borið saman nýgengi heilahimnubólgu hjá börnum

eins mánaða til átján ára árin 2001-2011 og 2012-2022, sem eru 11 ár fyrir og eftir að bólusetning gegn pneumókokkum varð hluti af barnabólusetningum á Íslandi. Frá 2001-2011 greindust 14 börn, eða 1,6/100.000 börn á meðaltali árlega. Eftir 2011 hafði fjöldi ífarandi sýkinga af völdum pneumókokka farið lækkandi og hafa 7 börn, eða 0,78/100.000 börn, að meðaltali greinst með heilahimnubólgu af völdum pneumókokka á ári frá 2011 til 2022 (mynd 1). Frá 2017 til mars 2022 voru hins vegar engin tilfelli heilahimnubólgu af völdum bakteria hjá börnum á Íslandi.

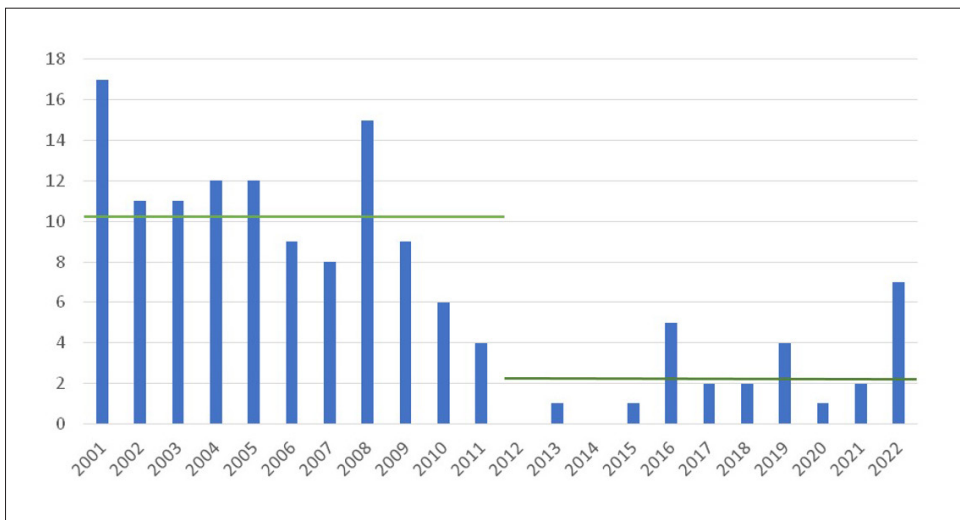
Þetta er athyglisverður árangur, ekki síst þar sem eingöngu börn fædd 2011 og síðar eru bóluset. Einnig þarf að hafa í huga að nýgengi smitsjúkdóma lækkaði almennt í SARS-CoV-2 faraldrinum<sup>8</sup> og mögulegt að þetta hafi einnig haft áhrif á nýgengi heilahimnubólgu.<sup>9,10</sup> Frá mars 2022 hafa hins vegar sex börn greinst með heilahimnubólga af völdum bakteria, þar af þrjú með pneumókokka, allt hjúperðir sem ekki eru í bóluefninu. Samtals sjö tilfelli af pneumókokka-heilahimnubólgu hafa greinst síðan 2011 og öll af völdum hjúperða sem voru ekki í bóluefninu. Þessar breytingar á Íslandi samræmast þróun sem lýst hefur verið bæði í Evrópulöndum og Bandaríkjunum þar sem bóluefnishjúperðum hefur verið nánast útrýmt en aðrar hjúperðir hafa komið í staðinn.<sup>3-5</sup> Tíu árum áður en bólusetning hófst voru hjúperðir 14, 7F og 23F algengustu meinvaldar og orsökðu um 64% af öllum tilfellum heilahimnubólgu hjá börnum (sýkla- og veirufræðideild Landspítala). PHiD-CV10 bóluefnið sem notað var á Íslandi innihélt allar þessar þrjár hjúperðir og síðan 2011 hefur engum tilfellum af heilahimnubólgu sem orsakast af þessum hjúperðum verið lýst á Íslandi. Í staðinn er hjúperð 19A, sem ekki er í PHiD-CV10 bóluefninu, orðin algengust með þrjú tilfelli af sjö síðustu tíu árin (mynd 2)

Af hjúperðum á mynd 2a eru 14, 7, 23F og 6B í PHiD-CV 10. Af hjúperðum á mynd 2b er 19A í 13 gilda bóluefninu (PCV-13) og 19A og 22F í 15 gilda bóluefninu (PCV-15) sem síðan 2023 er í notkun hér á landi. Aðrar hjúperðir eru í hvorugu bóluefninu.

Ef blóðsýkingum er bætt við hafa bólusetningarhjúperðir orsakað samtals 8% af ífarandi sýkingum hjá börnum síðan 2011 á móti 81% fyrir árið 2011. Af þessum er hjúperðin 19A meinvaldur í 36% tilfella.



**Mynd 2. a:** Hjúpperðir meinvaldandi pneumókokkar sem orsök heilahimnubólgu hjá börnum árin 2001-2011. Fjöldi tilfella 14.  
**b:** Hjúpperðir meinvaldandi pneumókokkar sem orsök heilahimnubólgu hjá börnum árin 2012- 2022. Fjöldi tilfella 7.



**Mynd 3.** Ífarandi pneumókokkasýkingar hjá börnum árin 2001-2022, alls 139. Fyrir bólusetningu 114, eftir bólusetningu 25.

Orsakavaldar heilahimnubólgu undanfarið hafa, fyrir utan 19A, verið einstök tilfelli af fjórum mismunandi hjúpperðum, meðal annars eitt tilfelli af 6C. Tíu gilda PHiD-CV (PCV 10) bóluefnið hefur verið notað í almennum barnabólusetningum á Íslandi frá árinu 2011. Bóluset er við þriggja, fimm og 12 mánaða aldur. Einnig er mælt með að fullbólusett barn sem er með aukna áhættu á alvarlegum pneumókokkasýkingum fái pneumókokka-fjölsykrubóluefni (Pneumo23/pneumovax) eftir tveggja ára aldur. PCV-15 inniheldur allar 10 hjúpperðinar sem eru í PCV-10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) auk hjúpperða 3, 6A, 19A, 22F og 33F. Rannsóknir hafa einnig sýnt fram á krossvirki á milli hjúpperða 6A, sem er í PCV-13/PCV-15, og 6C.<sup>11</sup> Hjúpperð 6C er algengasta hjúpperð sem fannst í nefkoks-

sýnum hjá leikskólabörnum á Íslandi árið 2020.<sup>12</sup> Stór hluti stofnanna, 76%, voru með minnkað pensillínnæmi og að auki ónæmir fyrir þremur sýklalyfjaklokkum: erythromycin, clindamycin og tetracycline og flokkast þá sem fjölónæmir.

Ljóst er að próteintengd bóluefni með fleiri hjúpperðum, eins og PVC15, gefa breiðari vörn en PVC10 og vernda gegn helstu meinvaldandi hjúpperðum sem hafa valdið ífarandi sýkingum hjá börnum undanfarin ár, þá helst hjúpperð 19A en mögulega einnig 6C. Þessi bóluefni eru talsvert dýrari en hægt er að færa rök fyrir því að það verði kostnaðarábatasamt.<sup>13,14</sup>

Stofninn sem sjúklingurinn reyndist vera með, 6C, var með minnkað pensillínnæmi og að auki var hann fjölónæmur. Fyrir ífarandi sýkingar er lágmarks heftistyrkur (*Minimum Inhibitory*

Concentration, MIC), sem er lægsti styrkur lyfs sem talið er koma í veg fyrir vöxt baktería, settur hærri en í minna alvarlegum sýkingum. Af 25 ífarandi sýkingum á árunum 2012-2022 voru sjö stofnanna með minnkað pensillínnæmi (28%). Árin 2001-2011 voru 13 stofnar af 139 með minnkað pensillínnæmi, eða 9,4%. Þriðjungur ífarandi pneumókokkastofna frá börnum síðastliðinn áratug myndu flokkast sem pensillín-ónæmir ef um væri að ræða heilahimnubólgu. Allir voru þeir hins vegar næmir fyrir ceftriaxone (sýkla- og veirufraeðideild Landspítala) sem er ráðlögð reynslumeðferð (*empiric therapy*) við alvarlegum sýkingum hjá börnum.

Hefðum samkvæmt er oft talað um hita, hnakkastífleika og meðvitundarskerðingu sem dæmigerða birtingarmynd heilahimnubólgu. Einnig er einkennum eins og ljósfælni, höfuðverk, uppköstum, syfju, pirringi og ruglástandi lýst sem algengri birtingarmynd. Sjúklingurinn sem sagt er frá í þessari umfjöllun kastaði upp daginn áður en hún kom á bráðamóttöku en ekkert samdægurs. Hún sýndi engin merki um ljós-

fælni og var ekki metin hnakkastíf. Til að byrja með var erfitt að vekja hana og hún brást lítið við skoðun en gat svo setið í fangi og var að fylgjast með og þannig með nokkuð flöktandi meðvitundarástand. Hún virtist ekki hafa verki né var hún pirruð, heldur mjög róleg. Henni versnaði mjög hratt, og innan nokkurra mínútna fór hún frá því að sitja róleg og vakandi í fangi móður sinnar yfir í meðvitundarskerðingu og fékk flog stuttu seinna. Líklegt er að seinkun á greiningu og meðferð hefði haft í för með sér verri útkomu en raunin varð.

Undanfarin ár hefur verið langt á milli tilfella heilahimnubólgu hjá börnum á Íslandi, sem veldur því að reynsla heilbrigðisstarfsmanna til að greina og sinna þessum sjúkdómi verður minni. Við viljum ítreka að þrátt fyrir árangursríka bólusetningu er sjúkdómurinn ekki horfinn og nýgengi heilahimnubólgu hefur óumdeilanlega aukist frá byrjun 2022. Því er mikilvægt þegar barn er með hita og breytingu á meðvitund, að hafa heilahimnubólgu með á listanum yfir mismunagreiningar sem þarf að útiloka

## Heimildir

1. Snaebjarnardóttir K, Erlendsdóttir H, Reynisson IK, et al Bacterial meningitis in children in Iceland, 1975-2010: a nationwide epidemiological study. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 819-24.
2. Eypósson E, Ásgeirsdóttir TL, Erlendsdóttir H, et al. The impact and cost effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the paediatric immunisation program in Iceland – A population-based time series analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0249497.
3. Koelman DLH, Brouwer MC, Van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 133-266.
4. Mukerji R, Briles DE. New strategy is needed to prevent pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 298-304.
5. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, et al. Serotype replacement after introduction of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 Countries, Europe. *Center for Disease Control and Prevention. Emerg Infect Dis* 2022; 28: 127-38.
6. Leen WG, Willemsen MA, Wevers RA, et al. Cerebrospinal fluid glucose and lactate: age-specific reference values and implication for clinical practice. *PLoS One* 2012; 7: e42745.
7. Jóhannsdóttir IM, Guðnason, Lúðvígsson P, et al. Heilahimnubólga af völdum baktería hjá eins mánaðar til 16 ára gömlum börnum á þremur barnadeildum á Íslandi. *Læknaþlaði* 2002; 88: 391-7.
8. Halldórsdóttir AM, Hall HA, Eiríksdóttir VH. Fækkun smitsjúkdóma og minni sýklalyfjakun árið 2020. Áhrif COVID-19 faraldurs? *Talnbrunnur, Embætti landlæknis* 2021; 15: 1.
9. Brueggemann AB, Janssen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Dig Health* 2021: e360-e370.
10. Völk S, Pfirrmann M, Koedel U, et al. Decline in the number of patients with meningitis in German hospitals during the COVID-19 pandemics. *J Neurol* 2022; 259: 3389-99.
11. Cooper D, Yu X, Sidhu M, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine* 2011; 29: 7207-11.
12. Sigurðarson E, Erlendsdóttir H, Kristinnson KG, et al. Pneumókokkar í nefkoki leikskólabarna 2016-2020. Sýklalyfjanæmi og hjúppgerðir. BS-ritgerð við læknadeild HÍ. skemman.is/handle/1946/35748 – október 2023.
13. Klok RG, Lindkvist RM, Ekelund M, et al. Cost-effectiveness of a 10-versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Therapeut* 2013; A1-A6: 101-98.
14. Pugh S, Wassermann M, Moffat tM, et al. Estimating the Impact of Switching from a Lower to Higher Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Colombia, Finland, and The Netherlands: A Cost-Effectiveness Analysis. *Infect Dis Ther* 2020; 9: 305-24.

## ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2023.11.767

### Pneumococcal meningitis in children in Iceland – case report and summary

Jens Stensrud<sup>1</sup>

Óskar Örn Óskarsson<sup>1</sup>

Helga Erlendsdóttir<sup>2</sup>

Valtýr Stefánsson Thors<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Children's Hospital, Landspítali, Reykjavík <sup>2</sup>Department of Clinical Microbiology, Landspítali, Reykjavík.

<sup>3</sup>University of Iceland, Medical Division.

Correspondence: Jens Stensrud, [jensg@landspitali.is](mailto:jensg@landspitali.is)

Key words: Meningitis, *Pneumococcus*, PCV-15.

An eleven month old girl was referred to the pediatric emergency department at Landspítali Hospital due to fever and lethargy. On examination she was acutely ill with fluctuating level of consciousness. She deteriorated quickly after arrival at the emergency department and was diagnosed with pneumococcal meningitis. In the past year several cases of bacterial meningitis have been diagnosed with *Streptococcus pneumoniae* as the most common pathogen. The disease causing serotypes have been serotypes that were not in the vaccine that was used in Iceland and the Icelandic health authorities have decided to change the vaccination programme accordingly.