

Bakgrundsdokumentation publicerad 2002

Observera att vissa delar kan vara inaktuella, det gäller speciellt det som rör behandling.

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

Samhällets beredskap för influensa

Anders Lindberg

Influensa hos barn

Margareta Eriksson

Behandling och profylax mot influensa med amantadin, rimantadin och zanamivir

Karlis Pauksens

Oseltamivir fosfat (Tamiflu®) – terapi, profylax, och resistensutveckling

Ingrid Uhnoo

Är specifik diagnostik av värde vid influensa?

Annika Linde och Benita Wirgart

Behandlingsrekommendationen

Samhällets beredskap för influensa

Anders Lindberg

Bakgrund

Influensa är en luftvägsinfektion, orsakad av ett RNA-virus med tre serotyper; A, B och C. Det är influensa A och B som ger de välkända årliga vinterepidemierna. Nya varianter av influensa A har dessutom potentialen att åstadkomma stora världsomfattande utbrott, s.k. pandemier. Influenzavirus sprids mellan människor främst genom aerosolbildning från luftvägarna hos infekterade individer.

Sjukdomens utbredning följer i stort två olika epidemiologiska mönster. Vanligast är en säsongvis uppträdande infektion beroende på spridning av virus med gradvist förändrade egenskaper (antigen drift), vilket innebär att många saknar immunologisk erfarenhet av den nya virusvarianten. Det ger förutsättningar för den anhopning av kliniska influensafall som på norra halvklotet ses under vinterhalvåret. Sådana epidemier börjar ganska plötsligt, ökar under två till tre veckor och ebbar ut efter fem till åtta veckor. Det är oklart varför nyinsjuknande därefter upphör, trots att det alltså finns mottagliga individer kvar i populationen. Andelen sjuka i befolkningen varierar de flesta vintersäsonger mellan två och 15%.

Det andra epidemiologiska mönstret, som ses vid influensa A, är den globala spridning som kan följa efter uppkomsten av helt nya genetiska varianter av influensavirus (antigen skifte). Sådana pandemier uppstår med många års oregelbundna intervall och medför hög sjuklighet (>20%) och ett ökat antal dödsfall. Under det senaste decenniet är det största utbrottet "Spanska sjukan" under åren 1918-1919, men också "Asiaten" 1957 och "Hong-Kong" 1968 illustrerar det hot en influensapandemi utgör.

Barn och ungdomar, som saknar immunologisk erfarenhet av influensa, har som regel den högsta sjukdomsincidensen och spelar därigenom en viktig roll för smittspridningen. Det är däremot de äldre som oftare drabbas av komplikationer och allvarligt förlopp.

Dödligheten i influensa tenderar att underskattas. Visserligen är andelen dödsfall bland de infekterade liten, men genom det stora antalet insjuknade bidrar influensa vissa år märkbart till den totala dödligheten. Omkring 2000-4000 fler dödsfall inträffar i Sverige under vintrar med hög influensaaktivitet jämfört med de år influensafallen är få. Influensa har således en låg letalitet, men vissa år en betydande mortalitet. Över en längre tidsperiod kan således ett större antal influensarelaterade dödsfall tillskrivas de vanliga "interpandemiska" utbrotten än de svårare, men betydligt sällsyntare, pandemierna.

I samband med stora pandemier kan enligt WHO 25-30% av befolkningen under några veckor sjukna i influensa. Sex procent av de sjuka anges utveckla pneumoni, 1% kräver sjukhusvård och 0,6% dör (1). Översatt till svenska förhållanden skulle det betyda över 2 miljoner sjukdomsfall, drygt 130 000 fall av pneumoni, minst 20 000 patienter i behov av sjukhusvård och en ökad dödlighet med cirka 13 000 personer. Siffrorna påverkas dock mycket av erfarenheterna vid den "Spanska sjukan", senare pandemier har haft mindre dramatiska effekter (2).

Svårt att hindra influensa

Den korta inkubationstid (1-3 dagar) och stora smittsamhet som kännetecknar influensa innebär stora svårigheter att med traditionella smittskyddsmetoder förhindra sjukdomens utbredning. De strategier som i dag helt dominerar diskussionen är vaccination respektive bruk av antivirala medel. Under "Spanska sjukan", i en tid med nyvunnen kunskap om bakterier men ännu utan kunskap om virus, anbefalldes ofta allmänna hygienåtgärder, isolering, bruk av munskydd, inställda offentliga arrangemang, undvikande av folksamlingar etc. (3).

Även om någon strikt vetenskaplig utvärdering av sådana åtgärder är svåra att genomföra, är det anmärkningsvärt att ämnet helt förbigås i moderna influensaplaner (4). I den senast utkomna internationella läroboken om influensa ägnas mindre än tjugo rader (av bokens mer än 560 sidor) åt annan prevention än den som kan åstadkommas med hjälp av vaccination eller antivirala medel (5).

I ett särskilt kapitel om pandemiplanering heter det: "It is unlikely that the spread of influenza can be greatly influenced. Spread can possibly be slowed by reducing inessential, especially international travel. Specific advice will be required about travel, curfews (for example, closing cinemas, theatres, clubs or sporting venues), and whether to close schools." I en färsk översiktsartikel om influensaprevention framkommer en likartad syn: "Although the prevention of the spread of virus by ill persons and the removal of virus in transit in the environment could theoretically contribute to the control of influenza, effective control requires the optimal use of vaccines and antiviral drugs" (6).

Samhällseffekter

En utbredd influensaepidemi får självklart stora sociala effekter. Belastningen ökar inom alla vårdformer. Antalet vårdsökande blir fler, såväl i öppen- som slutenvård. Förutom den akuta influensasjukdomen ses främst sekundära pneumonier, men också försämring av ett flertal kroniska sjukdomar som hjärtsvikt, respiratorisk insufficiens och diabetes. Det akuta behovet av slutenvårdsplatser överstiger ofta tillgången redan under en ganska normal influensavinter, vilket gör det helt orealistiskt att vid en större epidemi räkna med tillräcklig kapacitet i form av infektionsklinikernas fåtaliga platser. Under massinsjuknande i influensa måste sjukvården således kunna ställa om för patientomhändertagande inom slutenvårdens alla discipliner.

Personalbrist genom sjukfrånvaro drabbar alla samhällets sektorer i samband med influensa. Inte minst personal inom vården kan komma att drabbas, vilket medför ökade vakanser och sänkt kapacitet inom alla vårdformer. Utöver andra samhällsviktiga funktioner inom transport, handel, information och säkerhet, har i en del epidemiplaner specifika nyckelfunktioner nämnts som direkt påverkas av influensans effekter, exempelvis begravningsentreprenörer.

Övervakning och tidig upptäckt

En viktig del av samhällets beredskap är att tidigt upptäcka och karaktärisera ett aktuellt influensahot. Genom ett internationellt nätverk av viruslaboratorier pågår en ständig jakt på nya virusvarianter. Fynd av nya virulenta stammar med spridningsförmåga kan på detta sätt ligga till grund för framställning av ett anpassat vaccin. Influensa är i Sverige inte en anmälningspliktig sjukdom, men de senaste åren har det skett en uppbyggnad av s.k. sentinelrapportörer, utvalda allmänläkare som under vintersäsongen rapporterar andelen fall med "influensaliknande sjukdom" av veckans alla patienter. Systemet kan i bästa fall ge en bild av en influensaepidemi geografiska utbredning och intensitet.

Vaccination

Årlig vaccination mot influensa rekommenderas i de flesta utvecklade länder till sådana individer som löper en ökad medicinsk risk för allvarligt sjukdomsförlopp, främst i form av pneumoni, behov av sjukhusvård eller fatal utgång. I Sverige gav Socialstyrelsen 1997 ut allmänna råd, där sådana s.k. riskgrupper definieras (7). Det gäller främst personer med hjärt- och/eller lungsjukdom, samt personer som fyllt 65 år (8). Tillsammans utgör dessa grupper långt mer än 1,5 miljoner människor. Från en låg nivå har de senaste åren myndighetens råd fått en allt bättre följsamhet, inte minst genom smittskyddsläkarnas samordnade kampanjer inom varje landsting. Tillsammans med centraliserad upphandling av vaccin har möjligheten för vissa kategorier av sjuksköterskor, främst distriktssköterskor, att självständigt vaccinera haft stor betydelse för en fungerande logistik.

Ur beredskapssynpunkt kan den årliga vaccinationsaktiviteten visa sig vara en god övning för massvaccination av än större befolkningsgrupper. Inför en hotande pandemi kan nämligen indikationen komma att utvidgas. Vid en helt ny influensavariant är det fullt rimligt att förutsätta att även yngre och tidigare friska personer kan drabbas av allvarligt sjukdomsförlopp. De tidigare nämnda traditionella riskgrupperna torde även vid en pandemi löpa ökad risk för komplikationer och död, men det är inte säkert att risken väsentligt skiljer sig från den som övriga kategorier löper. Särskilt under influensan 1918-1919 sågs ett hastigt dödligt förlopp hos många unga friska individer. I en situation med god tillgång till ett relevant vaccin kan det således bli aktuellt att vaccinera hela, eller stora delar av landets befolkning.

Under en ny influensapandemi kommer – åtminstone i ett tidigt skede – tillgången på vaccin att vara begränsad. Eftersom det då dessutom rör sig om en ny subtyp av virus behövs troligen två doser för att uppnå gott skydd. Industrins förmåga att på kort tid producera stora mängder nytt influensavaccin ska inte överskattas, problem föreligger ofta redan vid den väl planerade årliga "normala" produktionen, låt vara att man vid ett pandemihot endast behöver ta med en ingående virustyp, inte som nu i regel tre. Vid en vaccinbristsituation kommer inte bara medicinska riskgrupper att ställas mot varandra, utan också mot kravet att säkra vitala samhällsfunktioner. Under ansträngda förhållanden ökar kravet på fungerande säkerhet, skydd, livsmedelsförsörjning, transporter och sjukvård. Till sådana prioriterade områden i samhället hör rimligen också den politiska ledningen. Det är uppenbart svåra avvägningar som måste göras och de bör göras i ett lugnt planerat skede, inte under en dramatisk pandemi. Även ekonomiska konsekvenser av olika strategier kan behöva beräknas (9).

Små länder utan egen produktion av influensavaccin måste genom samarbete och avtal skapa förutsättningar för säkra leveranser vid en hotande pandemi. Avtal med industrin bör också omfatta i vilken grad man kan snabbbehandla ansökan om godkännande, vilka krav på säkerhet som gäller, liksom regler för biverkningsregistrering och eventuella skadeståndsanspråk. Vid en vaccinbristsituation kan det dessutom behövas någon form av marknadsreglering, så att prioriterade grupper förses med vaccin. Vid en allvarlig pandemi finns risken att det uppstår en oreglerad eller illegal marknad för vaccin, där kvalitets- och säkerhetskrav sätts i bakgrunden för kommersiella intressen. Även dessa frågor bör belysas och förberedas av respektive myndigheter i ett lugnt skede.

Läkemedel

Vissa medel med antiviral effekt har dokumenterad effekt mot influensa, såväl vid behandling av redan sjuka, som vid bruk i förebyggande syfte. Inköp och beredskapslagring av sådana medel är en del av beredskapsplaneringen mot influensa. Detsamma gäller vikten av att säkra tillgången på antibiotika, huvudsakligen preparat som är ägnade att behandla bakteriella luftvägskomplikationer. Antivirala läkemedel behandlas närmare i annat avsnitt.

Slutsats

Under de senaste åren har samhällets beredskap för att hantera influensa förändrats. I Sverige nås de medicinska riskgrupperna i allt större utsträckning av årlig vaccination. Samtidigt har sjukvårdens utveckling lett till att man fått allt svårare att akut omhänderta en snabbt ökande mängd patienter. En influensaepidemi ställer därför stora

samordningskrav mellan skilda huvudmän för vård och omsorg, detta i synnerhet med hänsyn till det ökande antalet äldre och de med kroniska sjukdomar. Även om logistiken kring massvaccinationer fungerar väl är försörjningen av vaccin inte säkerställd. Ett allvarligt hot är vissheten att vi förr eller senare åter kommer att drabbas av en världsomfattande influensavåg – en pandemi. En mängd medicinska, organisatoriska, juridiska och ekonomiska problem återstår att lösa innan man kan påstå att vår beredskap är god.

Referenser

1. McConell J. Ready for the next influenza pandemic? *Lancet* 2002;359:1133.
2. Mamelund SE, Iversen BG. Sykelighet och dødelighet ved pandemisk influenza i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:360-3.
3. Kolata G. FLU. The story of the great influenza pandemic of 1918 and the search for the virus that caused it. Macmillan, London 2000.
4. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. *MMWR* 2002;51:(RR-3):1-32.
5. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of Influenza*. Blackwell Science, Oxford 1998.
6. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. Review article. *N Eng J Med* 2000;343:1778-87.
7. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot influensa. *SOSFS* 1997:21 (M).
8. Linde A, Lindberg A. Varför bör vi vaccinera alla över 65 år mot influensa? *Läkartidningen* 1998;95(43):4744-88.
9. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5:659-71.

Influensa hos barn

Margareta Eriksson

Influensa hos barn har ägnats stort intresse i USA under lång tid och mycket av den information vi i dag har kommer ifrån studier utförda där. Från vårt eget land finns mycket lite publicerad erfarenhet. Det är dock viktigt att inse att all information från USA inte utan vidare kan appliceras på svenska förhållanden.

Tidigt utfördes i USA såväl familje- som kohortstudier där man följde en grupp barn under lång tid. I en studie från Houston, Texas, följde man 209 spädbarn (0-1 år) under åren 1976-1984 och identifierade 69 fall av influensa (1). Detta utgjorde således en tredjedel av barnen. Hos 70% verifierades diagnosen genom virusisolering, och hos 30% genom antikroppsstegring. Kliniska symtom förelåg hos hälften av barnen d.v.s 18% av hela barngruppen. Andningsbesvär rapporterades hos 5%. Under studieperioden förekom ett dödsfall i bronkiolit. Behovet av sjukhusvård angavs ej i övrigt. Riskfaktorer i denna studie var flera syskon, kronisk sjukdom samt lägre socioekonomisk status. I en kohortstudie från Tennessee studerade man 1665 barn yngre än fem år under 25 år, 1974-1999, varav 95 insjuknade i verifierad influensa (2). Sju av dessa barn behövde sjukhusvård, samtliga var yngre än två år. Baserat på dessa siffror har man beräknat behovet av sjukhusinläggning vid influensa till två till tre per 1000 barn.

Under senare år har man i stället utfört registerstudier där man identifierat vissa diagnoser som föranlett sjukhusinläggning under influensaperiod respektive övriga delar av året. I en retrospektiv studie avseende medicaid-patienter åren 1973-1993 fann man en översjuklighet hos friska barn under två år med huvuddiagnos akut lung- eller hjärtsjukdom, både jämfört med sjukhusinläggningar under sommarperioden men också under övriga delar av året då RSV dominerade (3). Man fann även en ökning av antalet öppenvårdsbesök samt antalet antibiotikaförskrivningar under denna period. I en annan studie avseende sjukvårdskooperativet Kaiser Permanente under en femårsperiod 1992-1997 fann man också en översjuklighet som dock var signifikant enbart hos barn under två år (4). Dessutom observerade man, vilket överensstämmer med vår erfarenhet, att perioder då RSV dominerade förekom fler sjukhusinläggningar än under perioder med influensa, dock i båda fallen mer frekvent än under sommarmånaderna. Båda registerstudierna har senare kompletteras med undersökning av

samma populationer med specifik inriktning på barn med vissa underliggande kroniska sjukdomar (5). En översjuklighet konstaterades i denna grupp som var ännu högre än den hos för övrigt friska barn. Det är viktigt att påpeka att man i dessa båda senare studier ej undersökt indikationen för sjukhusvård, om det var influensa, försämringen av grundsjukdomen eller det faktum att hela samhället inklusive föräldrarna var drabbade av influensa. Det framgår också klart att huvudsyftet med studierna var att utvärdera nyttan av vaccinationer.

Vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus har vi kontinuerligt följt barn som sjukhusvårdats med influensa under de senaste tio åren (cirka 300 barn). De senaste fem åren har vi ansvarat för norra Stockholm med en födelsekohort på 10 000 barn. Sammanlagt vårdades 84 barn yngre än två år, vilket motsvarar en frekvens på 0,8/1000. Barn med komplikationer efter genomgången influensa där virus ej påvisats har ej inkluderats. Cirka hälften av barnen hade riskfaktorer där de vanligaste var neuromuskulär sjukdom med andningsbesvär samt kronisk lungsjukdom utan annat handikapp. Liksom i studien från Kaiser Permanente var dock behovet av sjukhusinläggning för de yngsta barnen betydligt högre under RSV-säsonger då cirka 5/1000 barn yngre än två år sjukhusvårdades.

När det gäller arten av kliniska symtom är detta beroende av barnets ålder, men också i viss utsträckning av typ av virus (6). Ju yngre ett barn är ju mer ensartad är sjukdomsbilden oberoende av utlösande orsak. Många gånger kan en infektion som influensa A vara det som får en underliggande sjukdom, t ex hjärtfel eller ämnesomsättningssjukdom, att manifesteras sig. Den åldersspecifika symtomfloran gör att många olika diagnoser ofta måste misstänkas samtidigt, vilket leder till behov av utredning och observation på sjukhus.

Matningsproblem med svårigheter att tillföra vätska är ofta ett stort problem hos små barn, där dehydrering snabbt kan uppträda. Dehydrering utgör den vanligaste orsaken till sjukhusinläggning förutom som ovan nämnts behov av utredning och observation. I åldersgruppen 0-3 månader dominerar slöhet, matningssvårigheter, apnéattacker samtidigt som feber kan förekomma. Hos det lite äldre spädbarnet är kräkningar, hosta, andningsbesvär och diarréer mera framträdande. Hos förskole- och det yngre skolbarnet ses ofta varierande kombinationer av symtom med feber (feberkramper), hosta, snuva, kräkningar och diarréer. I allmänhet uppvisar barnet en lindrigare allmänpåverkan än den vuxne individen i familjen som nästan alltid är sjuk samtidigt. Hos äldre skolbarn och ungdomar förekommer mera klassiska influensasymtom med feber, sjukdomskänsla, muskelsmärter samt varierande grad av luftvägsbesvär

I tabell I visas den preliminära inläggningsdiagnosen hos barn som sjukhusvårdats under de senaste tre åren (cirka 100).

Tabell I. Preliminär inläggningsdiagnos hos 100 barn som sjukhusvårdats för verifierad influensainfektion 1999-2002.

Diagnos	%
Neonatal sepsis Viros – sepsis Feverkramper (13)	50
Pseudokrupp Obstruktiv bronkit Pneumoni RSV (12)	30
Gastroenterit	10
Encefalit	3
Myosit	1

Feverkramper förelåg ofta hos de lite äldre barnen och hade också en lite längre duration än vad man normalt brukar bedöma som okomplicerad feverkramper. Kruppsymtomen var ofta svårare och krävde längre vårdtid än de

som normalt brukar förekomma vid infektioner med parainfluensa. Gastroenteritliknande symtom med feber var under denna period svåra att avgränsa från rotavirusutlöst sjukdom.

Hos 15% av barnen noterades bakteriella komplikationer i form av otit, etmoidit och pneumoni under tiden då influensavirus fortfarande kunde detekteras. Hos några barn förekom samtidigt fynd av pneumokocker i blododling. Som tidigare nämnts inkluderades ej barn där ett samband mellan bakteriell komplikation och genomgången influensa sannolikt förelåg, men där virus inte längre var påvisbart.

När det gäller antiviral behandling av influensa hos barn finns i dag, en publicerad studie vardera på de registrerade preparaten zanamivir och oseltamivir (7,8). Båda studierna var placebokontrollerade och utfördes på friska barn i öppenvård. I studien av zanamivir inkluderades 224 barn i åldrarna, 5-12 år och i oseltamivirstudien deltog 217 barn i åldrarna 1-12 år. Influensa kunde verifieras hos 73 respektive 65% av barnen. I grupperna som fick oseltamivir eller zanamivir förkortades sjukdomsdurationen med 1,5 dygn i jämförelse med placebo. Antibiotikaförskrivningen för misstänkt bakteriell komplikation sjönk från 23 till 15% i zanamivirstudien respektive från 41 till 31% i oseltamivirstudien. Om dessa fynd överensstämmer med svensk erfarenhet är en öppen fråga. Får i Sverige i dag verkligen upp till en tredjedel av friska barn med verifierad influensa och tillgång till kontinuitet i sjukvårdskontakter antibiotikabehandling?

Astrid Lindgrens Barnsjukhus deltog i en av behandlingsstudierna, men preparaten har inte använts i klinisk praxis för behandling av influensa hos barn. Ett problem är att de svårast sjuka grupperna där indikationen för behandling sannolikt är större ännu ej inkluderats i studier. Det finns inte heller någon dokumentation på att behandling förebygger allvarliga komplikationer. Internationellt saknas ännu rekommendationer för antiviral behandling av influensa hos barn.

När det gäller profylaktisk behandling av influensa med oseltamivir eller zanamivir finns det data från två familjestudier (9,10). I den ena studien inkluderades utöver de vuxna i hushållet barn över tolv år, och i den andra studien barn över fem år. En reducering av risken att insjukna i klinisk influensa på 89 respektive 72% i familjer med verifierad influensa hos indexfallet kunde visas.

I en översikt i *Pediatric Infect. Disease Journal* (december 2001) framhålls att vaccination är det bästa och billigaste sättet att förebygga svår influensa och att förhindra spridning (11). Hos tidigare exponerade individer räknar man med att skyddseffekt uppnås två veckor efter vaccinationstillfället.

Tänkbara användningsområden för antiviral profylax innefattar patienter med överkänslighet mot vaccin liksom vid brist på vaccin eller under säsong med dålig överensstämmelse mellan epidemityp och vaccinstammar. Annan tänkbar profylaxindikation är patient eller vårdare med tät patientkontakt under tvåveckorsperioden efter vaccination då skyddseffekt ej ännu uppnåtts. Exempel på högriskpatienter kan vara de med grav immunsuppression eller patienter under vänteperioden inför t ex hjärtoperation.

Referenser

1. W P Glezen, L H Taber, A L Frank, W C Gruber, P A Piedra. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:1065-8.
2. K M Neuzil, Y Zhu, M R Griffin et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: A 25 year prospective study. *J Infect Dis*, 2002;185:147-52.
3. K Maletic Neuzil, B G Mellen, P F Wright, E F Mitchel, M R Griffin. The effect of influenza on hospitalisations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
4. Izurieta Hector S, Thompson William W, Kramarz Piotr et al. Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children. *N Eng J Med*, 2000;342:232-39.
5. K Maletic Neuzil, P F Wright, E F Mitchel, M R Griffin. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *Pediatr*, 2000;137:856-64.
6. W Paul Glezen. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis*, 1980;2:408-20.
7. R J Whitley, F G Hayden, K S Reisinger et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.

8. J A Hedrick, A Barzilai, U Behre et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomised controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:410-7.
9. F G Hayden, L V Gubareva, A S Monto et al. Inhaled Zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med*, 2000;343:1282-9.
10. R Welliver, A S Monto, O Carewicz. Effectiveness of Oseltamivir in preventing influenza in household contacts. *JAMA*, 2001;285:748-54.
11. H Cody Meissner. Antiviral drugs for prophylaxis and treatment of influenza. *Pediatr Infect Dis*

2001;1165-67.

Är specifik diagnostik av värde vid influensa?

Annika Linde och Benita Wirgart

Bakgrund

Influensa diagnostiseras nästan alltid kliniskt. Plötsligt insättande, hög feber, torrhosta, muskelvärk och påtaglig sjukdomskänsla är kardinalsymtom.

Om influensa laborieverifierats i samhället kan den erfarna/e klinikern ställa diagnosen med 80% säkerhet (1), men ofta är specificiteten av den kliniska diagnosen lägre (2). Att följa bestämda kliniska kriterier vid diagnosställande har heller inte visats vara överlägset den läkarens bedömning (3). Sjukdomsintensiteten vid influensa kan också variera hos olika personer. Inga eller mycket milda symtom kan ses hos cirka 50% av infekterade personer, om inte en helt ny subtyp av influensavirus dykt upp.

Även lindrig snuva kan alltså orsakas av influensa. Att ha kunskap om detta är av stor vikt för den äldre populationen, som drabbas svårast av sjukdomen. Dels måste man i influensatider tänka på att även en person med lindrig snuva kan vara smittspridare. Dels kan en äldre person med lindrigt insjuknade inte begränsa influensainfektionen. En åldring kan efter några dagar med snuva bli lika svårt sjuk som den som insjuknat med typisk influensa och lunginflammation, medan en ung människa som insjuknar med snuva oftast inte får ytterligare symtom.

Laboriediagnostik

Eftersom influensainfektion kan ge så varierande sjukdomsbild är sensitiviteten av den kliniska diagnosen sämre än specificiteten. Klinikern misstänker inte influensa om insjuknandet inte är typiskt. Bristande specificitet är dock det som vi hittills mest fruktat. Om en annan, allvarlig, behandlingsbar sjukdom bedöms vara influensa kan det få livshotande konsekvenser. Enkla laborieparametrar som CRP (<100 vid influensa) och leucocyttal (<8000 vid influensa) kan ge vägledning. Snabb och specifik verifikation av infektiöst agens ger emellertid det bästa underlaget för adekvat behandling av patienten. Sedan länge finns bra diagnosmetoder vid de virologiska och mikrobiologiska laboratorerna (Tabell I).

Tabell I. Influenstester som utförs vid de mikrobiologiska laboratorerna i Sverige.

Analysmetod	Material	Tidsåtgång vid lab	Relativ sensitivitet*
Virusisolering	Sekret från övre	2 - 10 dygn	100%

	luftvägarna**		
Nukleinsyradetektion med amplifikation	Sekret från övre luftvägarna**	1 - 2 dygn	100 - 150%
Antigendetektion in situ	Nasofarynxaspirat Nasofarynxutstryk***	1 - 2 timmar	60 - 90%
Serologi	Serum	1 dygn	70 - 90%

*isolering anses som referensmetod i denna tabell

**nasofarynxaspirat innehåller oftast mest virus, och ger därför bäst resultat, men även näs- och svalgprov kan användas.

***ger något lägre känslighet; hur mycket är ej systematiskt utrett.

Antigendetektion in situ med immunofluorescens är den mest använda metoden i Sverige. Svar kan ofta lämnas samma dag som provet kommer in. De stora virologiska laboratorerna kompletterar i många fall antigendetektionen med virusisolering. Influensa kan i de flesta fall påvisas med virusisolering efter tre dagar, men det kan ta längre tid. Ett negativt resultat brukar inte skickas ut förrän efter tio dagar. För den epidemiologiska uppföljningen av influensastammar, antiviral känslighet och vaccinval är det viktigt att virusisolering utförs, så att de aktuella epidemistammarna kan karakteriseras. Isolering är också känsligare än antigendetektion, framför allt för influensa B. Nukleinsyra-amplifikation med exempelvis PCR-teknik är den känsligaste metoden för att upptäcka influensa. Med nuvarande amplifieringsmetoder tar det ofta ett dygn innan undersökningen blir klar, men teknikerna blir allt snabbare och bättre. Om även priset går ned kommer de att vara de förhärskande inom några år.

Patientnära snabbtester

Laboratoriediagnostik av influensa är ovärderlig för epidemiologisk övervakning och för handläggning av patienter på sjukhus, men den är ofta för tidsödande och kostsam som behandlingsvägledning i öppenvård. Diagnostiska snabbtester finns nu för många agens, och rätt använda anses de kunna bli av värde vid handhavandet även av influensapatienter (6). Ett snabbt, positivt influensasvar kan numera leda till korrekt insatt specifik behandling. Vikten av snabb diagnostik av influensa som ett medel att minska antibiotikaförbrukning hos barn har belysts i två nyliga studier (4,5).

Sammanlagt fem snabbtester avsedda för patientnära diagnostik har etablerats i USA och Europa, och genomgått relativt omfattande prövningar (Tabell II; 7,8,9,10,11).

Tabell II. Patientnära influensatester.

Namn och tillverkare	Ursprungsland	Typ av test	Tidsåtgång	Tillgänglig i Sverige
Directigen Flu A Directigen A/B Becton and Dickenson	USA	Membranadsorption EIA	15 min	ja
FLU OIA Biostar/Biota	Australien	Optisk immunoassay	15 min	ja
Z Stat Zyme Tx Inc	USA	Membranadsorption Enzymreaktion	30 min	nej
Dipstick Roche	Switzerland	Membran, kapillärflöde EIA	10 min	Endast för epid studier
QuickVue Qidel/Metra	USA	Membran, kapillärflöde EIA	10 min	ja

Denka A/B Denka-Seiken	Japan	Membranadsorption, EIA	15 min	nej
---------------------------	-------	---------------------------	--------	-----

Dessutom finns ett test som endast utvärderats i Japan. Ett av testerna (Roche) bör enligt producenten bara användas för epidemiologisk övervakning, och tillhandahålls inte för diagnostik. Directigen finns både för påvisande av bara influensa A och för påvisande med separation av influensa A och B. De övriga skiljer inte på influensa A och B.

Testerna bygger i allmänhet på immunologiska principer. På en fast fas, till exempel en sticka med ett absorberande membran, appliceras en antikropp mot influensa. Provmaterialet, som utgörs av någon form av sekret från luftvägarna, får reagera med antikropparna. Om influensa-antigen finns närvarande fastnar det. Därefter appliceras en enzymmärkt antikropp mot influensa samt ett substrat. Antikroppen binder till influensa-antigenet, och enzymet ger ett färgomslag av substratet. På stickorna blir det ofta ett färgat band. I andra testsystem blir det en ring eller ett plustecken. I ett av testerna sker en optisk förändring av en blank yta. Ett annat test bygger på att influensavirus bär ett enzym, neuraminidas. Testet innehåller ett substrat som enzymet får påverka, varvid ett färgomslag uppkommer vid positivt utfall.

En sammanfattning av publicerade utvärderingar i såväl vetenskapliga tidskrifter som produktinformation av testerna ges i Tabell III.

Tabell III. Patientnära influensatester tillgängliga för kliniskt bruk; prestanda enligt produktinformation och studier.

Namn	Antal undersökta prover*	Sensitivitet, %, (range)	Specificitet, %, (range)
Directigen Flu A	1400	64-97	90-100
Directigen A/B	1500	A: 77-96, B: 71-100	95**
FLU OIA	1100	36-90	61-92
Z Stat	1200	48-96	63-99
QuickVue	600	67-88	93-99

*Ungefärligt antal prover som undersökts i de publicerade studier och produktinformationer som de angivna sensitivitetens och specificitetstalen baseras på.

**Data endast från produktinformation

Det framgår av denna att resultaten för samma KIT varierar mycket. Detta beror på många olika faktorer, bl.a är sensitiviteten ofta lägre för influensa B. Om utvärderingarna utförts på laboratorier med stor erfarenhet av mikrobiologisk diagnostik blir resultaten bättre än om de gjorts patientnära av mindre erfaren personal. Olika provmaterial ger också olika utfall. Få länder förutom Sverige utsätter patienterna för nasofarynxaspiration. Istället används vanligen nassekret eller svalgprov vilka dock innehåller mindre virus än nasofarynxaspirat. Bäst utfall får man om man undersöker båda. Tidigt i sjukdomsförloppet utsöndras mest virus. Ju mer virus som finns i provet, desto större är chansen till ett positivt testresultat. Hur lång tid efter insjuknandet som förflutit innan patienten provtogs påverkar således också testresultatet. Slutligen är sensitiviteten och specificiteten beroende av vilken metod man använder som jämförelse. Fram till för några år sedan var det standard att jämföra andra metoder med virusisolering. DNA-amplifikation med exempelvis PCR-teknik är känsligare, och därmed blir det prövade testets känslighet lägre.

Vid Karolinska sjukhuset har under senare år flera snabbtester jämförts med virusodling och antigen-detektion med IF, men ingen har hittills visat sig vara överlägsen IF. Tester som utvärderats är Flu OIA, Quick Vue och Directigen Flu A+B. Directigen Flu A+B utvärderades under säsongen 2001-2002 och fördelen är att den diskriminerar mellan influensa A och B. För inläggande patienter är detta väsentligt, eftersom endast patienter med samma typ av influensa kan samvårdas. Vid KS fann man att denna test är jämförbar med IF både vad

beträffar sensitivitet och specificitet och är därför ett alternativ till IF. Testtiden är 15 min med många moment vilket innebär att testen måste utföras i laboratorium (Tabell IV).

Tabell IV. Jämförelse mellan snabbtester för influensavirus och virusodling vid Karolinska sjukhuset.

Namn	Analyserade Nph-aspirat	Sensitivitet Specificitet	Kommentar
Antigendetektion IF	Ca 800 per år	80 - 90% 90 - 95%	Rutinmetod Diskriminerar mellan A och B
FLU OIA Biostar/Biota	105	46% 91%	Svåravläst Låg sensitivitet
QuickVue Quidel/Metra	28	67% 90%	Snabb, enkel att utföra Låg sensitivitet

Specificiteten för snabbtester är mycket viktig varför studier även bör utföras under perioder med låg prevalens av influensavirus i samhället.

Eftersom en falskt positiv diagnos är det viktigaste att undvika bör man i första hand använda tester med hög specificitet. Även om alla snabbtester i någon studie når 90% är det endast Directigen och QuickVue som når över 90% i alla prövningar. Sensitiviteten är ett större problem, men varken Directigen eller QuickVue ligger i någon studie under 60%. Om man ska använda patientnära tester utgör dessa två sannolikt de bästa valen. Användarvänligheten ger QuickVue några extra pluspoäng, medan Directigen har fördelen att den skiljer mellan influensa A och B.

I en ännu opublicerad engelsk studie har alla tester i Tabell II jämförts beträffande användarvänlighet. Även medföljandeinstruktioner utvärderades. QuickVue ansågs bäst, tätt följd av Dipstick. På tredje plats kom Directigen för influensa A. Testet för influensa A och B undersöktes inte (Maria Zambon, personlig information). Man kan räkna med att kostnaderna för att köpa ett KIT för en undersökning ligger mellan 50 och 100 kr.

När ska patientnära tester användas?

Med tanke på de patientnära testernas kostnad är det tveksamt om storskaligt bruk är lönsamt, åtminstone inte för den erfarna doktorn om det konstaterats att influensa cirkulerar i samhället. Klinikerns diagnostiska pricksäkerhet är då lika stor som eller större än testernas. Innan influensa konstaterats bör diagnosen laboratorieverifieras, och om det är långt till laboratoriet kan snabbtesterna vara värdefulla. För mindre erfarna doktorer kan testerna också öka den diagnostiska säkerheten och ha ett utbildningsvärde. De skulle säkert också vara bra vid vårdinstitutioner för att snabbt identifiera äldre, behandlingskrävande personer med atypisk influensasjukdom.

De patientnära testerna används relativt frekvent som stöd vid epidemiologisk övervakning. Det blir sannolikt billigare att screeningundersöka många patienter med dessa tester än att skicka alla prover till laboratoriet. Tillgången till patientnära diagnostik kan inspirera öppenvårdsläkare att undersöka flera fall, och därmed kan influensans närvaro i samhället upptäckas tidigare. Provtagningsmaterial som ger säsongens första positiva resultat bör naturligtvis skickas vidare till viruslaboratorium för verifikation och karakterisering, liksom selekterade prover under säsongens lopp. Under influensasäsongen kan andra infektioner som respiratory syncytial virus (RSV) dyka upp. En kontinuerlig screening skulle visa när de flesta av de misstänkta influensafallen börja bli negativa, och vara ett incitament för kompletterande undersökningar.

Referenser

1. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T et al: Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40:42-8.

2. Zambon M, Hays J, Webster A et al: Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med 2001;161:2116-22.
3. van Elden LJ, van Essen GA, Boucher CA et al: Clinical diagnosis of influenza virus infection: evaluation of diagnostic tools in general practice. Brit J Gen Pract 2001;51:630-4.
4. Noyola DE, Demmler GJ: Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. Pediatr Infect Dis 2000;19:303-7.
5. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD: Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:41-3.
6. Borriello SP: Science, medicine, and the future. Near patient microbiological tests. Brit Med J 1999;319:298-301.
7. Covalciuc KA, Webb, KH, Carlson CA: Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. J Clin Microbiol 1999;37:3971-4.
8. Herrmann B, Larsson C, Wirgart Zwegyberg B: Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR: comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA). J Clin Microbiol 2001;39:134-8.
9. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG: Performance of virus isolation and DirectigenR flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. J Clin Virol 1999;14:191-7.
10. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT et al: Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, and culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens. J Clin Microbiol 2000;38:1161-5.
11. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM: Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. Pediatr Infect Dis J 2002;21:193-6.

Behandlingsrekommendation

Deltagarförteckning

Utbildningsmaterial - kommer att bli tillgängligt inom kort

Senast uppdaterat av Jan Albert

Copyright ©