



<b>Titel:</b>	<b>Influenza – forebyggelse, diagnostik og behandling</b>
<b>Forfattergruppe:</b>	Ulla Hartling, Birgitte Smith, Katja Harder, Mette Holm, Josefine Gradman, Marie-Louise von Linstow
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Infektionsmedicinsk udvalg, Pulmonologiudvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Marie-Louise.von.Linstow.01@regionh.dk

## Influenza – forebyggelse, diagnostik og behandling

### Indholdsfortegnelse

Resumé	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Forebyggelse med vaccination - risikogrupper	2
Risikogrupper	3
Forebyggelse med vaccination - øvrige børn	4
Diagnostik	4
Behandling	5
Monitorering	6
Referencer	6
Interessekonflikter	7

### Resumé

Influenza er oftest en mildt forløbende sygdom, der går over af sig selv. Børn under 2(-5) år, ældre over 65 år og mennesker med visse kroniske sygdomme er særligt udsat for alvorligt forløbende influenzasygdom.

Influenza kan behandles med en neuraminidasehæmmer, Oseltamivir (Tamiflu). Behandlingen reducerer tid til symptomlindring og nogle undersøgelser tyder på, at behandling reducerer komplikationer til influenza. Evidensgrundlaget er dog ikke stærkt.

Influenza kan forebygges med vaccination. Børn over 6 mdr i risikogrupper bør vaccineres årligt. I influenzasæsonen 2021/22 tilbydes alle børn i alderen 2-6 år vaccination med en intranasal vaccine.

### Baggrund

Danmark rammes hvert år af almindelig sæsoninfluenza. Typisk bliver 5 -10 % af befolkningen syge. Hvert 2. til 3. år opstår egentlige epidemier hvor op mod 20% af befolkningen smittes. Langt sjældnere opstår verdensomspændende epidemier; pandemier. Pandemier opstår som følge af såkaldte “genetic shifts”, hvor proteinstrukturer i influenzavirus’ kappe, hæmagglutinin (H) og neuraminidase (N) ændres fundamentalt. Mindre genetiske ændringer betegnes “genetic drift” og er baggrunden for den manglende immunitet og dermed den årlige sæsoninfluenza.

Influenza er meget smitsom. Sygdommen smitter ved dråbekontakt. Inkubationstiden er 1 – 4 dage, og den syge smitter fra 1 dag inden symptomstart til 7 dage efter, men børn kan muligvis smitte i længere tid. Symptomerne opstår ofte pludseligt.

Influenzaepidemier begynder blandt børn, og under større epidemier kan 30-50 % af førskolebørn blive smittet. Børn under fem år har indlæggelsesrater sammenlignelige med voksne over 65 år, og

børn under 2 år har samme risiko for indlæggelse som voksne i høj-risiko for alvorlig influenzasygdom. For at forebygge alvorlig influenzasygdom anbefales vaccination af børn i risikogruppe fra 6 måneders alderen. Som noget nyt tilbydes fra 1. oktober 2021 nasal influenzavaccine til alle børn i 2-6 års alderen.

På sygehuse anbefales isolation af patienter med konstateret influenza og i højsæsonen også af patienter mistænkt for influenza (før mikrobiologisk bekræftelse). Særlige forhold gør sig mange steder gældende for børn, hvor influenza kan mistænkes hos en meget stor del af de indlagte børn. Det anbefales at man kontakter den lokale mikrobiologiske afdeling / hygiejneafdeling og orienterer sig om gældende regler lokalt.

Under en pandemi henvises til information om beredskab ved pandemier på *SST.dk*

## Symptomer og objektive fund

Feber, kulderystelser, muskelsmerter, hovedpine, ondt i halsen, hoste, katarrhalia, evt. opkastning og diarré. Symptomerne varer typisk 2-7 dage, eventuelt med rekonvalescensperiode. Sygdommen er langt oftest mild og selvlimiterende, men børn < 2 år og ældre har øget risiko for alvorlig sygdom, behov for intensiv behandling og død.

Herudover skal man være opmærksom på risikoen for nedre luftvejsinfektioner, herunder pneumoni, der kan give meget alvorlig sygdom. Der er en velbeskrevet sammenhæng mellem influenza og efterfølgende *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pneumoniae* pneumoni.

Neurologiske komplikationer ses langt hyppigst i form af feberkramper, der har en god prognose, men også encephalitis og encephalopati ses, med mulighed for fatal udgang eller sequelae. Mindre hyppigt ses myositis og myocarditis.

## Differentialdiagnoser

Øvrige vira og bakterier, der forårsager øvre og nedre luftvejsinfektioner  
Sepsis

## Forebyggelse med vaccination - risikogrupper

Alle personer i risikogrupper tilbydes en 4-valent (indeholdende 2 influenza A-typer og 2 influenza B-typer) influenzavaccine.

### Alle børn ned til 6 mdr. i risikogruppe bør influenza vaccineres.

Husstandskontakter og andre personer med tæt kontakt til børn/unge i risikogrupper bør vaccineres, for at beskytte barnet/den unge bedst muligt. Dette gælder især husstandskontakter til spædbørn/præmature i risikogrupper, der er under seks måneder, og derfor ikke kan vaccineres endnu. Gravide tilbydes vaccination i 2. eller 3. trimester for at beskytte nyfødte mod influenza.

Sundheds- og plejepersonale med kontakt til patienter i risikogrupperne tilbydes årlig vaccination mod influenza.

Vaccinen er vederlagsfri for patienter i risikogrupper samt for husstandskontakter til børn og unge i øget risiko i perioden d. 1. oktober til d. 15. januar. For personer med immundefekt og deres husstandsmedlemmer kan vaccinationer foretages indtil 1. marts.

## Vaccinationsdosering og -interval

- Børn i alderen 6 måneder til og med 8 år, som ikke tidligere er influenzavaccineret bør have to vaccinationer med mindst 4 ugers interval.

- Efter første fulde (2 doser) sæsoninflenzavaccination, skal børn under 9 år fremover kun vaccineres med én årlig influenzavaccination.
- Der benyttes fuld dosis i alle aldre (fra 6 måneder).

## Risikogrupper

**Risikogrupper er børn med:**

### 1) *Kroniske Lungesygdomme*

- a) der er tilknyttet en hospitalsafdeling (Cystisk Fibrose, Primær ciliedyskinesi, svær Bronkopulmonal dysplasi, lungemalformationer, diffus interstitiel lungelidelse, kronisk lungesygdom med FEV1 < 60%, børn i profylaktisk antibiotika)
- b) svær eller ikke-kontrolleret astma, herunder indlæggelses-krævende astma inden for de sidste 3 mdr

### 2) *Hæmodynamisk betydende hjertesygdom*

- a) Børn med Single Ventrikler
- b) Hjertetransplanterede de første 6 mdr. efter transplantation
- c) Børn med svært hjertesvigt
- d) Cyanotiske patienter
- e) Børn med Pulmonal hypertension

### 3) *Medfødte eller erhvervede immundefekter*

### 4) *Onkologisk og hæmatologisk sygdom inkl. svær anæmi og hæmoglobinopati*

### 5) *Medicininduceret immunsuppression*

- a) Prednisolon aktuelt eller indenfor 3 måneder af et omfang svarende til en af nedenstående:  
≥1mg/kg/døgn dagligt ≥14 dage  
≥25mg dagligt ≥ 14 dage  
Pulsterapi
- b) Anden immunsuppression indenfor 3 måneder (ved malign sygdom dog 6 måneder)
- c) Immunmodulerende ("biologisk") behandling indenfor 3 måneder

### 6) *Kroniske neurologiske sygdomme*, der giver nedsat hostekraft og/eller sekretstagnation (herunder Trisomi 21 eller tilsvarende)

### 7) *Tracheostomi* eller behov for respirationsstøtte i hjemmet

### 8) *Medfødte metaboliske sygdomme*

### 9) *Alvorlig kronisk lever- eller nyresygdom*

### 10) *Reumatologiske sygdomme*

- a) Patienter i biologiske lægemidler
- b) Patienter med komplekse bindevævssygdomme

### 11) *Dårligt reguleret diabetes*

### 12) *Svær overvægt*: alders- og kønsmatched BMI over 99-percentilen (sv.t. 2,3 SD)



## Forebyggelse med vaccination – øvrige børn

I vintersæsonen 2021/2022 anbefaler sundhedstyrelsen at alle børn i alderen 2-6 år influenzavaccineres. Dette skal foregå med en intranasal vaccine – Fluenz Tetra.

Da Fluenz Tetra er en svækket levende vaccine, og den derfor potentielt kan overføres ved kontakt med immunkompromitterede personer, anbefaler vi, at den ikke gives til børn, der er husstandscontakter til svært immunkompromitterede personer (f.eks. knoglemarvstransplanterede patienter og personer i højdosis kemoterapi, der har behov for isolation).

Kontraindikationer for vaccination med Fluenz Tetra er

- Alder yngre end 2 år eller ældre end 18 år
- Tidligere anafylaksi overfor influenzavaccine eller vaccinekomponent incl. gentamycin
- Indlæggelseskrævende systemisk allergisk reaktion over for æg\*
- Immundefekt, som skyldes sygdomme såsom akut eller kronisk leukæmi, lymfom, symptomatisk HIV-infektion, aspleni
- Primær immundefekt
- Erhvervet immundefekt pga. højdosis immunsupprimerende behandling\*\*
- Svær eller ikke-kontrolleret astma, herunder indlæggelses-krævende astma inden for de sidste 3 mdr
- Astmatisk bronkitis de seneste 72 timer
- Salicylatbehandling (pga. forbindelsen mellem Reyes syndrom og salicylater og vildtype-influenzainfektion). Salicylater må ikke anvendes til børn og unge i 4 uger efter vaccinationen
- Børn med ikke-opererede kraniofaciale misdannelser eller med cochlearimplantat (pga. manglende data)

Fluenz Tetra kan gives til personer med asymptomatisk HIV-infektion, til personer, som modtager topikale/inhalerede kortikosteroider eller lavdosis systemisk kortikosteroid, og til personer, som er i substitutionsbehandling med kortikosteroid som f.eks. ved binyrebarkinsufficiens.

Børn, der ikke må få Fluenz Tetra skal i stedet tilbydes vaccination med en inaktiveret injicerbar influenzavaccine.

\*Børn som tidligere har haft anafylaksi overfor æg har i studier ikke reageret med systemiske allergiske reaktioner ved vaccination med Fluenz Tetra. Ud fra et forsigtighedsprincip anbefales dog indtil videre, at disse børn henvises mhp. at modtage Fluenz Tetra (eller evt. anden influenzavaccine) i hospitalsregi eller speciallægepraksisregi under anafylaksi beredskab.

\*\* Højdosis immunsupprimerende behandling: Glucokortikoid som pulsterapi eller >2 mg/kg/d eller 20 mg/d i >2 uger; Biologiske lægemidler (Infliximab, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Eculizumab,...) uanset dosis de sidste 6 mdr. Andre (Methotrexat >15 mg/m<sup>2</sup>/uge; Cyclosporine >2.5 mg/d; Sulphosalazine 40 mg/kg/d ttil 2 g/d; Azathioprine 1-3 mg/kg/d; Cyclophosphamid 0.5-2 mg/kg/d; Leflunomide 0.25-0.5 mg/kg/d; 6-Mercaptopurine >1.5 mg/kg/d)

## Diagnostik

Influenzavirus påvises ved PCR på egnet undersøgelsesmateriale: Svælgpodning, næsepodning (fra bageste del af næsehulen), ekspektorat, trakealsekret, BAL. Mange børneungeafdelinger har adgang til POC test.

Influenzaaktiviteten i Danmark overvåges af Statens

Serum Institut fra uge 40 til uge 20. Overvågningen foregår ved hjælp af en række forskellige systemer: Praktiserende læger, vagtlægeovervågningen, borgeres rapportering af influenzalignende symptomer, laboratoriebekræftet influenza, registrering af indlæggelser på grund af influenza og registrering af behov for intensiv terapi og død (se eventuelt INFLUENZA-NYT.SSI). På den måde fås oplysninger om årets epidemi: hvor mange der rammes, om der er behov for særlige foranstaltninger for at inddæmme smitten, om nogle befolkningsgrupper rammes frem for andre, om der ses resistensudvikling overfor neuraminidasehæmmere og sidst, men ikke mindst, hvilke influenzastammer der er tale om, således at årets vaccinedækning kan vurderes.

## Behandling

I de fleste tilfælde er influenza en selvlimiterende infektion, der ikke kræver specifik behandling.

Behandling er indiceret ved følgende situationer:

- Patienter der tilhører risikogruppe (uanset vaccinationsstatus eller om de er indlæggelseskrævende)
- Patienter med kompliceret influenza – uanset hvorvidt de tilhører risikogruppe eller ej – ifm. indlæggelse.

Hos patienter i høj risiko for komplikationer, svært påvirket almentilstand eller hurtigt fremadskridende sygdom, bør behandling påbegyndes inden podningsvar.

Ved kompliceret influenza forstås:

1. Involvering af nedre luftveje (respirationsinsufficiens, radiologiske lungeforandringer)
2. Cirkulationssvigt, herunder svær dehydrering, septisk shock, myocarditis, hjertesvigt
3. CNS påvirkning (bevidsthedsændring, kramper, neurologiske udfald). Ukomplicerede feberkramper undtages.
4. Nyreinsufficiens
5. Influenzarelateret opblussen i kronisk sygdom
6. Indlæggelseskrævende sygdom (progredierende sygdom med højfebrilia  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  og betydeligt påvirket almentilstand eller klinisk/parakliniske tegn til komplicerende bakteriel infektion, særligt pneumoni)

I Danmark er to præparater godkendt til influenzabehandling:

Oseltamivir (*Tamiflu*), som virker ekstracellulært ved at hæmme den enzymatiske aktivitet af influenzavirusneuraminidase. Oseltamivir kan både benyttes forebyggende og til behandling af kompliceret influenza. Behandling af influenza med oseltamivir reducerer tiden til symptomlindring med 1-1,5 dage hos børn, hvis behandlingen igangsættes indenfor 48 timer efter symptomstart. Der findes ikke sikker evidens for, hvorvidt behandling også reducerer komplikationer til influenza (indlæggelser, antibiotikaforbrug).

Baloxavir (*Xofluza*), der hæmmer virus replikationen ved at hæmme endonukleasen. Kan bruges til børn fra 12 år. Lægemidlet er kommet på markedet i 2021, og dets placering i behandlingen er ikke klarlagt. Effekten synes at være af samme størrelsesorden som neuramidasehæmmerne.

Forebyggende behandling kan benyttes som post-exposure profylakse til børn tilhørende risikogrupper. Nødvendigheden af at opstarte forebyggende behandling afhænger af graden af eksposition og risikoen ved influenza hos den eksponerede.

**For dosering af Oseltamivir og Baloxavir til profylakse og behandling – se [promedicin.dk](http://promedicin.dk)**

Tip: Kapsler kan åbnes og indholdet opslemmes i yoghurt, frugtmos o.l. ”Hjemmelavet” mikstur: 75 mg Tamiflu kapsel + 15 mL vand => 5 mg/mL. Den nøjagtige dosis trækkes op i sprøjte og blandes herefter med noget flydende og velsmagende for at skjule den bitre smag.

Yderligere behandling i form af Zanamivir (til inhalation) og både Oseltamivir og Zanamivir til intravenøs brug kan rekvireres fra apotek/sygehus med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen (ansøgning om human generel udleveringstilladelse)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/02/WC500074124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500074124.pdf)

Zanamivir kan benyttes såfremt der er resistens mod Oseltamivir og intravenøs medicin kan være nødvendigt i tilfælde, hvor det ikke er muligt at behandle enteralt.

#### *Spædbørn:*

Mødre, der er i behandling med Tamiflu må gerne amme. Der er ikke indikation for forebyggende Tamiflu til spædbørn uden andre risikofaktorer for alvorlig influenzasygdom.

Spædbørn skal om muligt adskilles fra personer med symptomer på/bekræftet influenza. Har moderen influenza, anbefales det, at hun bærer ansigtsmaske ved håndtering af barnet og under amning. Endvidere at hun udøver god håndhygiejne før og efter amning og anden håndtering af barnet.

### **Monitorering**

Ikke kompliceret influenza kræver ikke indlæggelse og dermed heller ikke monitorering. Risiko for komplikationer er størst hos indlæggelseskrævende børn og hos børn i risikogrupper.

### **Meldepligt**

Kun fugleinfluenza hos mennesker er anmeldelsespligtig.

### **Referencer**

1. Lafond KE, et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982-2012: A systematic analysis. PLoS Med. 2016 Mar 24;13(3):e1001977
2. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. Nat Rev Microbiol. 2014 Apr;12(4):252-62
3. Grijalva CG, et al. Estimating the undetected burden of influenza hospitalizations in children. Epidemiol Infect 2007 Aug;135(6):951-8.
4. Poehlin KA, et al. The Underrecognized Burden of Influenza in Young Children. N Engl J Med 2006;355:31-40.
5. Izurieta HS, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000 Jan 27;342(4):232-9.
6. Rojo JC, et al. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. Pediatr Infect Dis J 2006;25:596-601.
7. Harder KM, et al. Influenza-Associated Illness is an Important Contributor to Febrile Convulsions in Danish Children. J Infect (2012) 64, page 520-524.
8. Pinto MV, et al. Immunisation of the immunocompromised Child. J Infect 2016; 72: S13-S22
9. Fluenz Tetra produktresumé. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_da.pdf)
10. Public Health England. The National Childhood Flu Immunisation Programme 2018/19. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/728536/Childhood\\_flu\\_programme\\_information\\_for\\_healthcare\\_practitioners\\_2018\\_19.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/728536/Childhood_flu_programme_information_for_healthcare_practitioners_2018_19.pdf)
11. Dreskin S et al. International consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organization Journal 2016;9:32



12. Turner PJ et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):376-381

### **Interessekonflikter**

Ingen