

Anders Lindberg, sakkunnig läkare anders.lindberg@sos.se

Anders Tegnell, medicinalråd; båda vid Smittskyddsenheten, Socialstyrelsen, Stockholm

Influensa, fåglar och pandemihot

Hela samhället bör planera för en extrem situation, inklusive hög sjukfrånvaro

II Det råder för närvarande viss förvirring kring begreppet influensa. Bäst känner vi sjukdomen som en återkommande vinterinfektion med växlande utbredning. Sedan årtionden tillbaka lever vi dessutom med hotet om nästa världsomspännande influensa, en pandemi. Det mest omtalade exemplet på en svår pandemi är spanska sjukan, för mer än 85 år sedan. Två senare influensapandemier (1957 och 1968) har haft mindre dramatiska konsekvenser.

Störst uppmärksamhet riktas för närvarande mot en högpatogen aviär influensa (A/H5N1) med ursprung i Sydostasien. De senaste månadernas rapporter om spridning av »den dödliga fågelinfluensan« kan inte ha undgått någon. Vi vill här kort redovisa några drag i Socialstyrelsens strategi mot influensa hos människor – med fokus på de motåtgärder som kan vidtas med hjälp av vaccin och antivirala läkemedel.

Möjligheten att hindra spridning och insjuknande i influensa är starkt begränsad. Den korta inkubationstiden (1–3 dagar), den dropp- och luftburna överföringen, tillsammans med en smittsamhet redan före de första sjukdomssymtomen, gör influensa till en typiskt epidemisk sjukdom.

Vaccination mot influensa minskar risken för sjukdom, men skyddet varierar beroende på hur väl stammarna i vaccinet överensstämmer med den virustyp som utgör det aktuella hotet. Även den vaccinerades immunstatus påverkar skyddseffekten. Äldre människor och personer med nedsatt infektionsförsvar svarar sämre men rekommenderas ändå vaccination för att de löper ökad risk att drabbas av ett allvarligt sjukdomsförlopp. Vaccination anses alltså vara den viktigaste strategin för att minska sjuklighet och dödlighet i influensa [1].

Läkemedel med effekt på influensavirus har funnits i flera decennier, men det är först med de moderna neuraminidashämmarna som antiviral behandling och profylax givit en viss möjlighet att påverka sjukdomsförloppet och begränsa smittan.

Årlig influensa – men utan strikt tidtabell

Influensa är en tydligt årstidsbunden infektion, och i Sverige drabbas vi praktiskt taget varje vinter. Sjukdomen har ingen strikt tidtabell, någon gång börjar influensasäsongen så tidigt som i november, oftare ses de första fallen i december eller januari, ibland först i februari. Också utbredningen varierar; vissa vintrar sjuknar bara någon procent av befolkningen, andra år drabbas långt över en miljon svenskar av influensa.

Att förutsäga start och intensitet av en influensaperiod är alltså svårt, men med ganska god träffsäkerhet kan man däremot förutspå vilka virusstammar som blir aktuella under säsongen. Det är på sådana prognoser WHO grundar sina rekommendationer till världens vaccinproducenter, så att vi till

Sammanfattat

Influensa är en högaktuell sjukdom, där det är viktigt att skilja mellan vanlig vinterinfluensa, hotet om en pandemi och fågelinfluensa.

Årlig vaccination av personer i riskgrupperna är den viktigaste åtgärden mot den återkommande vinterinfluensas.

En världsomfattande influensaspridning i form av en pandemi är förväntad, men tidtabellen och svårighetsgraden är okända.

Fågelinfluensan (HPAI A/H5N1) med ursprung i Sydostasien är huvudsakligen ett hot mot fåglar och de näringar som rör fjäderfä.

Socialstyrelsen har under året presenterat en pandemiberedningsplan.

En pandemi är inte enbart ett medicinskt problem – hela samhället måste förbereda sig för en ökad belastning.

Se även artikeln på sidan 3802 i detta nummer.

hösten har ett anpassat vaccin. Personer som löper stor risk för allvarligt sjukdomsförlopp rekommenderas att varje år vaccinera sig mot vinterns influensa. Uppmaningen gäller främst äldre personer och de med hjärt- eller lungsjukdom (SOSFS 1997:21).

Hösten 2004 blev drygt hälften av landets ålderspensionärer vaccinerade. Variationen mellan de olika landstingen var stor (www.slf.se/smittskydd). Det är okänt i vilken utsträckning hjärt- eller lungsjuka personer under 65 års ålder blir vaccinerade i Sverige.

Prognosen för pandemier än mer osäker

Om det finns osäkerhet i prognoserna för vinterepidemierna gäller det i än högre grad de glest och oregelbundet återkommande pandemierna. Det är okontroversiellt att påstå att vi kommer allt närmare nästa pandemi, eftersom inga data talar

för att globala influensautbrott skulle ha upphört som en risk. Det betyder emellertid inte att en pandemi med nödvändighet är nära förestående. Även om hotet således ständigt är aktuellt har det senaste årets utbredning av en högpato-gen aviär influensa ökat oron för en pandemi bland människor.

I februari 2005 presenterade Socialstyrelsen en beredningsplan för en influensapandemi. Planen är tänkt som ett levande dokument och har reviderats senast i september 2005 (<http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2005/8875/2005-130-4.htm>)

Allvarlig för fåglar

Fåglar är en reservoar för alla influensavirus, men som regel ger infektionen inte upphov till sjukdom hos fåglar. När en högpato-gen aviär influensa (HPAI) däremot uppträder kan dödligheten hos vissa arter vara nästan hundra procentig. Den form av fågelinfluensa som sedan 1997 förekommit i Sydostasien har betecknats som HPAI A/H5N1.

Infektionen är ytterst allvarlig för fåglar men har hittills visat obetydlig förmåga att ge upphov till sjukdom hos människor. Under de gångna åtta åren har färre än 150 humanfall kunnat konstateras, varav många varit extremt exponerade för infekterade fåglar (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/index.html). Även vid andra utbrott av högpato-gen fågelinfluensa har humanfall förekommit, som vid utbrottet i Nederländerna 2003. Då var i nästan alla fall sjukdomen en mycket lindrig ögoninfektion [2].

Bättre rustade – men är sårbara

Inför hotet av influensa står det moderna samhället både bättre och sämre rustat än tidigare. Vid tiden för spanska sjukan fanns inget vaccin, inga antivirala läkemedel, inga antibiotika mot bakteriella komplikationer och ingen intensivvård. I den svenska befolkningen var fattigdom och undernäring utbredd.

Vårt försvar är i alla dessa aspekter bättre idag. Det moderna samhällets tätbefolkade miljöer med masskommunikationer, global rörlighet och sårbara infrastrukturer leder å andra sidan till en risk för snabbare spridning och svåra sociala konsekvenser av influensa.

Vaccination

Argumenten för årlig vaccination av personer i de s k riskgrupperna är oförändrade. En ökad vaccinationstäckning är motiverad i första hand av medicinska skäl men kan som sideffekt öka efterfrågan och därmed öka den samlade kapaciteten för produktion av vaccin. Ett vaccin mot en kommande pandemi kan inte framställas innan pandemiviruset är känt.

För att underlätta introduktionen vid behov har godkän-

nande myndigheter förberett snabbast möjliga behandling av ansökningar («fast-track approval»). Flera producenter har dessutom utvecklat modellvacciner («mock-up vaccines») för att vid behov snabbt kunna tillsätta rätt virusantigen så snart det är känt. Det pågår också för närvarande ett teknologiskt skifte inom influensavaccinproduktionen, där nya alternativa teknologier till den produktion på ägg som används idag är under utveckling.

Svensk pandemiplanering för vaccin

Socialstyrelsen påpekade i den nationella pandemiplanen att vaccination är den viktigaste kontrollåtgärden mot influensa. Detta gäller även vid en pandemi, men efterfrågan kommer att vara överstiga tillgången.

I det första skedet av pandemin kommer troligen inget vaccin alls att vara tillgängligt. Eftersom målet under en pandemi är att alla ska kunna vaccineras måste tillgången till vaccin i landet förbättras. Socialstyrelsen har nyligen redovisat en utredning för regeringen hur detta kan ske, och en kort sammanfattning av slutsatserna redovisas här.

Dagens globala kapacitet för produktion av vaccin är otillräcklig i en pandemisituation. Situationen förbättras av att vaccinet kan göras monovalent, i stället för dagens trivalenta vaccin, men försämras av att man sannolikt måste ge två doser för att få en skyddande effekt.

Den del av vaccinproduktionen som Sverige utnyttjar idag skulle förse endast ca 20 procent av befolkningen med ett pandemivaccin. Att öka den globala produktionskapaciteten är alltså angeläget. Vissa länder har valt att skriva avtal med någon nuvarande vaccinproducent för att, mot en årlig avgift, garanteras leverans vid en pandemi. Möjligheten för företagen att uppfylla sådana avtal har ifrågasatts, och kontrakten ökar inte världens kapacitet att producera. I utredningen poängteras att avtalen bör ses endast som en tidsbegränsad åtgärd tills en ökad produktionskapacitet har utvecklats. Sådan expansion kan ske genom att man etablerar ny tillverkning i Sverige eller gemensamt med övriga länder i ett nordiskt land. Den geografiska närheten bör då förbättra möjligheterna till leverans vid en pandemi.

Vid upphandling av vacciner har små kunder med kortsiktiga avtal svårt att hävda sig på en global marknad. Sveriges kommuner och landsting har därför helt nyligen tagit initiativ till att samordna upphandlingen av influensavaccin, såväl för normalår som inför en pandemi (<http://www.skl.se>).

Antivirala läkemedel

Läkemedel mot influensa har hittills haft mycket begränsad användning i Sverige. I studier under normala influensasäsonger har de också haft begränsad effekt på sjukdomen in-

fluensa, och användbarheten minskar ytterligare av att de måste ges inom 48 timmar för att ha någon effekt. Vilken effekt de skulle ha på en sjukdom som orsakas av ett helt nytt influensavirus hos en person utan någon som helst immunitet är svårt att förutse även om virus in vitro är känsligt för medlen. Det finns heller inget som talar för att de på ett påtagligt sätt påverkar spridningen av influensa, utom vid mycket omfattande användning som postexponeringsprofylax [3] eller i mycket tidigt skede av en ny pandemi [4, 5]. Matematiska modeller illustrerar denna intressanta möjlighet, men erfarenheten visar svårigheten att tidigt definiera en pandemi och genomföra effektiva motåtgärder.

Att använda antivirala medel som profylax kan fungera på individuell nivå, men under en pandemi blir effekten troligen bara att man skjuter upp insjuknandet. Att utveckla immunitet under behandling är inte regel, och risken för att smittas av ett pandemiskt virus kommer troligen att kvarstå under lång tid (mer än ett år).

Svensk pandemiplanering för antivirala medel

I den nationella beredskapsplanen har Socialstyrelsen påpekat att det, med tanke på den normalt sett mycket begränsade användningen, behövs beredskapslager för att täcka behoven vid en pandemi. Medlen kan lagras i fem år, eller möjligen längre efter test av kvarstående effektivitet, men måste sedan ersättas. Man kan givetvis – om man bortser från de ekonomiska konsekvenserna – lägga upp hur stora lager som helst. Begränsningen blir snarare sjukvårdens förmåga att distribuera antivirala läkemedel till dem som ska ha det vid rätt tidpunkt.

Modeller tyder på att under de mest intensiva veckorna kan 5–10 procent av befolkningen insjukna (http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/Publications-PolicyAndGuidance/PublicationsPolicyAndGuidanceArticle/fs/en?CONTENT_ID=4119491&chk=T/laww), och alltså vara aktuella för behandling inom 48 timmar, vilket skulle ge en enorm belastning på vården och förmodligen äventyra annan livräddande verksamhet. Effekten kan dessutom vara mycket begränsad på tidigare friska personer. I planen föreslås i stället en prioritering av behandling eller postexponeringsprofylax av personer med risk för allvarlig sjukdom, där studier tyder på en signifikant effekt på förloppet. Dessa förutses i amerikanska modeller [6] vara ca 20 procent av dem som insjuknar. Vilka grupper det rör sig om blir uppenbart först när man har epidemiologiska data för den aktuella pandemin. För en sådan strategi har Socialstyrelsen upphandlat läkemedel som nu finns levererade till nationella lager.

Brist på arbetskraft – den mest påtagliga effekten

Sjukligheten och dödligheten i nästa pandemi är således svår att förutse, men om man antar att mönstret liknar det vid en vanlig influensa, med siffror som kanske tiodubblas, kommer en av de mest påtagliga effekterna att bli en omfattande brist på arbetskraft. Det kan leda till problem med att upprätthålla verksamhet som behövs för att samhället ska fortsätta att fungera. Sådana sektorer av samhällslivet måste alltså planera för hur man ska upprätthålla sin verksamhet under perioder med många sjukskrivna. Personer med sådan viktig verksamhet kan behöva skyddas med läkemedel. Det är inte realistiskt att samma individer fortsätter med profylax under hela pandemin, utan när annan personal blivit immun efter sjukdom eller möjligen efter vaccination avbryts den profylaktiska behandlingen.

Vi saknar idag bra kunskap om hur stora dessa grupper är och även om exakt vilka de är, men krisberedskapsmyndigheten bedriver flera utredningar som ska göra det möjligt att

II Fakta 1

Socialstyrelsens roll

Före pandemin ska Socialstyrelsen

- samordna den nationella influensapandemiplaneringen med berörda myndigheter och organisationer
- följa tillgången på vaccin och antivirala läkemedel samt initiera och utvärdera strategier för att ge Sverige tillgång till dessa under en epidem
- bedöma behovet och användningen av
 - vaccin
 - antivirala medel
 - antibiotika
 - sjukvårdsresurser
- utarbeta
 - prioriteringsplaner för vaccination med riktlinjer för fördelning av vaccin i landet
 - program för information och faktablad till allmänheten och massmedierna, i samarbete med övriga berörda myndigheter
 - föreskrifter och rekommendationer till landsting och kommuner för att minska smittspridningen.

Under pandemin ska Socialstyrelsen

- samordna arbetet och uppföljningen av åtgärderna mot pandemin i landstingen och kommunerna
- följa pandemins utveckling globalt och deklarerar när en ny pandemifas inträder
- följa det europeiska och internationella arbetet för att bekämpa pandemin och genomföra europeiskt och internationellt överenskomna åtgärder i Sverige
- hålla regeringen informerad om händelseutvecklingen, tillståndet och den förväntade utvecklingen av pandemin samt om viktiga och planerade åtgärder.

ta fram bättre beräkningar. Idag finns lager för att ge profylax till ca 5 procent av de anställda under sex veckor. Såväl oseltamivir som amantadin finns i lager. Av oseltamivir erbjuds både kapslar och medlet i bulk för pandemilagring. Processen att omforma bulken till ett användbart preparat är logistiskt komplicerad och dyrbar, varför vi främst lagrar kapslar. Diskussioner pågår med Apoteket AB om hur medlen ska distribueras från centrala lager till sjukhusapotek och med Läke-medelsverket om hur man kan förenkla förskrivningen, främst för profylax. I ett regeringsuppdrag gör Socialstyrelsen för närvarande en översyn av lagen.

Höjd hygienivå

Många åtgärder av icke-farmakologisk natur har diskuterats för att hejda utbredningen av en influensapandemi. Gemensamt för dem är att de sällan systematiskt har prövats eller utvärderats (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/pharmaintervention2005_11_3/en/index.html). Ytterligare en osäkerhet är att man inte i förväg kan känna till särdragen hos en enskild pandemi. Historiskt sett har t ex spridningsmönster och särskilt sårbara grupper växlat. Det är ändå rimligt att under influensatider rekommendera en höjning av den allmänna hygienivån, främst genom god handhygien.

En bättre host- och nysdisciplin kan också förespråkas. Åtgärder som ofta aktualiseras i epidemitider är de som tekniskt kan beskrivas som »ökad social distans«, exempelvis genom att stänga skolor eller förbjuda större sammankomster. Systematisk utvärdering av sådana åtgärder saknas som regel,

och de vidare konsekvenserna måste beaktas. Barn som inte går i skolan finns t ex i stället i andra miljöer och kräver då någon form av tillsyn. Under perioder med allvarliga epidemier kan man också förvänta sig en ökad frivillig »isolering«.

Svensk pandemiplanering enligt Smittskyddslagen

I planeringen påpekas att man idag inte kan förutse vilka av ovanstående åtgärder som kan visa sig effektiva under en pandemi. Då man kan förutsätta att en ny pandemi tar sin början i länder utanför Sverige, mest sannolikt i Asien, ingår det i vår strategi att snabbt ta del av epidemiologiska data och tillsammans med andra länder värdera vilka motåtgärder som har effekt. I planen har därför framför allt förutsättningarna för att genomföra åtgärderna granskats, och aktörer som kan genomföra dem har identifierats. Den nya Smittskyddslagen med tillägget från 1 januari 2005 gör det möjligt att genomföra de karantänsåtgärder som möjligen kan behövas genom att infektion med den nya influensastammen med kort varsel kan tas in som »sambällsfarlig sjukdom« i lagen.

Tydligt ansvar för olika myndigheter

En viktig del av planeringen är att så tydligt som möjligt beskriva de olika myndigheternas roll och deras ansvarsområde (Fakta 1). Landstinget som sjukvårdshuvudman har ett stort ansvar för att planera vården under en ökad belastning. Det innebär inte bara att säkerställa vårdplatser utan också andra aspekter av sjukvårdens organisation och omställning av arbetssätt, t ex genom ett ökat antal hembesök. Smittskyddsläkarna planerar, organiserar och leder epidemibekämpningen, men måste samordna verksamheten med länsstyrelser och kommuner, bl a genom krisledningsnämnder. För beskrivning av alla dessa delar hänvisas till den del av Pandemiplanen som kallas »Underlag för regional planering«.

Inte bara ett medicinskt problem

En pandemi är en genomgripande händelse. Det är viktigt att inse att en världsomfattande influensaspridning inte bara är ett stort medicinskt problem. En pandemi skapar en situation med effekter inom praktiskt taget alla fält i hela samhället. Vi har därför ett gemensamt ansvar för beredskapen. Alla verksamheter bör ha planer för en extrem situation, inklusive ökad sjukfrånvaro.

Referenser

1. Stohr K. The global agenda on influenza surveillance and control. *Vaccine*. 2003; 21(16):1744-8.
2. Koopmans M, Wilbrink B, Conyon M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet*. 2004;363:587-93.
3. Longini IM Jr, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):623-33.
4. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005;309:1083-7.
5. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, Meeyai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*. 2005;437:209-14.
6. 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.