

BILAG

2006

Beredskab for pandemisk influenza

National strategi og rammer for
planlægning i sundhedsberedskabet

Bilag

Beredskab for pandemisk influenza

National strategi og rammer for
planlægning i sundhedsberedskabet

April 2006

Bilag til beredskab for pandemisk influenza

National strategi og rammer for planlægning i sundhedsberedskabet

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: Influenza; Pandemi; Beredskab

Sprog: Dansk
Version: 1,0
Versionsdato: 27. april 2006

Elektronisk ISBN: 87-7676-300-5
Format: pdf

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, april 2006

Bilagsfortegnelse

Bilag 2a:	Anbefalinger vedrørende pandemigruppe	6
Bilag 3a:	Baggrund: Influenzasygdommen og -virus	8
Bilag 3b:	Baggrund: Epidemier og pandemier	11
Bilag 4a:	Groft skøn over sygelighed og dødelighed under en pandemi til brug for planlægning af dimensionering af personale og sengepladser i primær og sekundær sektor	22
Bilag 5a:	Sygdomsdefinitioner (case definitions)	24
Bilag 5b:	Risikogrupper	26
Bilag 5c:	Anmeldelse af kliniske tilfælde	27
Bilag 5d:	Definition af kontakter	28
Bilag 5e:	Samarbejdsaftale for beredskabet i Københavns Lufthavn ved smitsomt alment farlige sygdomme	29
Bilag 6a:	Baggrund: Laboratorieanalyser	33
Bilag 7a:	Baggrund: Influenzaovervågning	35
Bilag 7b:	Influenzaovervågningsaktiviteter under præpandemisk periode og pandemi	40
Bilag 7c:	Muligheder for intensivering af overvågning under præpandemi og pandemi	43
Bilag 8a:	Baggrund: Antivirale midler	46
Bilag 8b:	Prioriteringer for anvendelse af antivirale midler i Danmark	56
Bilag 8c:	Indkøb af antivirale midler og dækningsgrad	58
Bilag 8d:	Aftale om pandemiberedskab	60
Bilag 8e:	Aktstykke 48 – Finansiering af pandemiberedskab	64
Bilag 9a:	Baggrund: Antibiotika, behov og lagerbeholdning	67
Bilag 9b:	Bekendtgørelse om spredning af lægemiddellagre i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig	76
Bilag 9c:	Bekendtgørelse om udlevering af lægemidler i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig	78
Bilag 10a:	Baggrund: Vacciner	80
Bilag 10b:	Prioritering af pandemisk influenzavaccine	88
Bilag 10c:	Skøn over beskæftigede i nøglefunktioner	91
Bilag 11a:	Influenzasmitte og forebyggelse	94
Bilag 12a:	Begrænsning af social kontakt som hindring for smittespredning	96
Bilag 13a:	Pressebriefinger ved pandemi i Danmark	98

Bilag 2a: Anbefalinger vedrørende pandemigruppe

Det anbefales i Oplæg til dansk beredskabsplan for pandemisk influenza', Sundhedsstyrelsen, 2003, at

- Indenrigs- og Sundhedsministeriet nedsætter en "National rådgivende komité for beredskab mod pandemisk Influenza", herefter benævnt "Pandemigruppen", under Sundhedsstyrelsen og udpeger dens medlemmer;
- Pandemigruppen er et permanent, rådgivende organ for Sundhedsstyrelsen mhp. Sundhedsstyrelsens rådgivning af Indenrigs- og Sundhedsministeriet i forbindelse med forberedelserne før, men også tiltag under og efter udbrud af pandemisk influenza i Danmark;
- Pandemigruppen medvirker til løbende revision af dette oplæg til beredskabsplan. Ved truende pandemi skal Pandemigruppen give opdaterede anbefalinger til Sundhedsstyrelsen. Under en pandemi vil Pandemigruppen mødes, når situationen er ændret i en sådan grad, at det er nødvendigt at give opdaterede anbefalinger. Pandemigruppen skal derimod ikke være en operativ enhed, der sidder fast sammen under en pandemi, idet mange af dens medlemmer vil være beskæftiget med arbejdsopgaver udløst af pandemien. Formålet med Pandemigruppen er endvidere at etablere gode samarbejdsprocedurer mellem aktørerne, som rådgiver Sundhedsstyrelsen under en pandemi. Pandemigruppens medlemmer skal ikke informere offentligheden, herunder medierne, under en pandemi, men skal give faglig rådgivning til myndighederne, som informerer offentligheden og som udtaler sig til medierne, hver på sit område;
- Medicinaldirektøren eller dennes stedfortræder er formand for Pandemigruppen;
- Sekretariatsfunktionen varetages af Sundhedsstyrelsen;
- Sundhedsstyrelsen indkalder til møde;
- Indenrigs- og Sundhedsministeriet er repræsenteret med en observatør under møderne;
- Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut er repræsenteret med hver to medlemmer i Pandemigruppen. Disse medlemmer fungerer som arbejdsudvalg for pandemigruppen. Fast rådgiver for arbejdsudvalget er en repræsentant for WHO National Influenza Centre i Danmark. Arbejdsudvalget kan supplere sig ad hoc med medlemmer af Pandemigruppen;
- Pandemigruppen består af repræsentanter for følgende myndigheder, institutioner og organisationer: Sundhedsstyrelsen, Sundhedsstyrelsens sagkyndige rådgivere, Statens Serum Institut, en repræsentant for WHO National Influenza Centre i Danmark, Beredskabsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen, Rigspolitiet, embedslægerne, Amtsrådsforeningen, Hovedstadens Sygehus-

fællesskab, Kommunernes Landsforening, Falcks Redningskorps og Københavns Brandvæsen samt Den almindelige Danske Lægeforening og Dansk Sygeplejeråd. En person kan repræsentere flere af myndighederne/organisationerne;

- Ved truende pandemi vil Sundhedsstyrelsen kunne holde møder med bl.a. pressen og andre relevante grupper, herunder arbejdstagerorganisationer og faglige organisationer, for dels at sikre entydig og god kommunikation til offentligheden, dels at sikre opretholdelsen af vitale samfundsfunktioner.

Bilag 3a: Baggrund: Influenzasygdommen og -virus

Sygdommen influenza skyldes en virusinfektion i luftvejene. Det er karakteristisk for de influenzavirus, der er i cirkulation blandt mennesker, at de undergår større eller mindre forandringer med tiden. Det betyder, at influenza i modsætning til fx mæslinger ikke efterlader varig immunitet, og at influenzavirus forårsager tilbagevendende epidemier, der kan ramme alle aldersklasser. Er ændringerne af virus af mere gennemgribende natur, kan de være årsag til nogle særligt alvorlige, verdensomspændende epidemier. Disse såkaldte influenzapandemier optræder nogle få gange hvert århundrede. Influenza kan i et vist omfang forebygges eller behandles ved vaccination eller ved brug af antivirale lægemidler.

Influenzasygdommen¹

Influenza smitter ved nær kontakt mellem mennesker gennem overførsel af mikroskopiske dråber af luftvejssekret ved nys, hoste og tale samt ved direkte og indirekte berøring. Voksne patienter kan smitte fra 1 dag før til 5 dage efter symptomdebut ved normal sæsoninfluenza; men smitter formentlig i længere tid ved infektion med influenzavirus mod hvilket de ikke har noget immunforsvar. Børn kan være infektiøse ≥ 10 dage, og små børn kan udskille virus adskillige dage før symptomdebut. Immunkompromitterede personer kan udskille virus i uge eller måneder.

Influenza viser sig efter en inkubationstid på 1–4 døgn (i gennemsnit 2 dage) typisk ved pludseligt indsættende høj feber med tør hoste, kulderystelser, muskelømhed og hovedpine. Der er ofte lette synkesmerter. Blandt børn ses ofte mellemørebetændelse, kvalme og opkastning. Infektionen ledsages af udtalt sygdomsforførmelse og kræver sædvanligvis sengeleje. I ukomplicerede tilfælde varer selve sygdommen 3–7 dage, men følges gerne af 1–2 uger med hoste, træthed og nedsat fysisk formåen, bl.a. en påviselig nedsat lungefunktion.

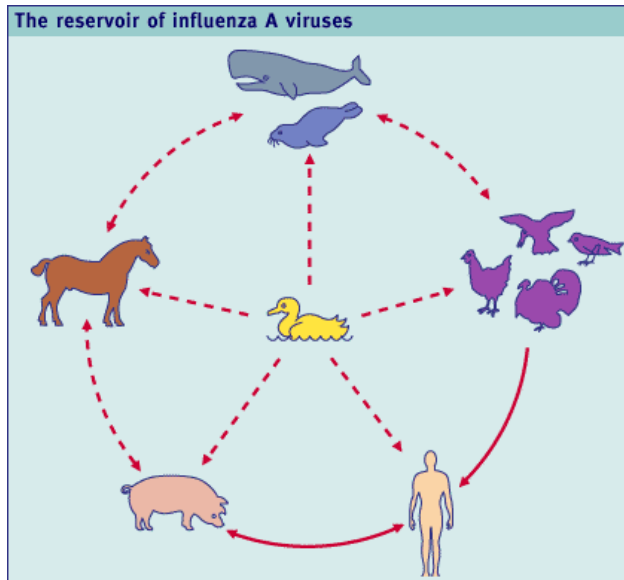
De mere alvorlige og komplicerede forløb af influenza kan skyldes, at influenzavirus direkte angriber lungerne, eller at virusinfektionen baner vej for en lungebetændelse forårsaget af bakterier, ofte pneumokokker, stafylokokker eller *Haemophilus influenzae*. Belastningen af lungefunktionen og derved af især hjertet kan være kritisk for personer, der i forvejen er svagelige. Dette gælder ældre mennesker og specielt patienter med kroniske lungesygdomme, hjerte-karsygdomme og sukkersyge. Hos børn kan de initiale symptomer ligne bakteriel blodforgiftning (sepsis) med høj feber, og de kan få feberkramper i forbindelse med influenza.

Influenzavirus

Influenza A og B virus, der er de to vigtigste influenzavirustyper, har samme opbygning. I det indre af disse virus finder man deres genetiske materiale, der som noget helt usædvanligt for virus er opdelt i otte adskilte stykker. Viruspartiklerne er omsluttet af en ydre kappe, hvori der indgår to vigtige proteinkomponenter, hæmagglutinin og neuraminidase (H og N). Disse strukturer spiller en afgørende rolle i virus' angreb på menneskets celler og for dets spredning i organismen, hvor hæ-

¹ Prevention and control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practises. MMWR, Recommendations and Reports, July 13, 2005, 54.

magglutinin medvirker til binding af virus med værtsceller, og neuraminidase medvirker til frigørelsen af virus fra inficerede celler².



Figur 3.1: Reservoir for influenza-A-virus

Skematisk diagram som viser reservoirs for influenza-A-virus og overførslen mellem arter. Vilde svømme- og vadefugle er det oprindelige reservoir for alle influenza-A-virus, og transmission mellem arter vides at have forekommet fra svin til menneske og omvendt, samt fra fjerkræ til menneske. Yderligere er der megen evidens for transmission mellem andre arter såsom heste og hunde. (Anvendt med tilladelse fra Murphy & Webster, 1996, i Fields Virology, 3. udgave, Lippincott Williams og Wilkins, Philadelphia³).

Influenza hos dyr

Svømmefugle, der trækker ('migratory waterfowl'), især andefugle og gæs, er naturlige værter for influenza A, mens influenza B kun findes hos mennesket¹. Af de 16 Hæmagglutinin-subtyper af influenza A findes alle 16 hos fugle, tre har givet pandemi blandt mennesker (H1, H2 og H3), to blandt svin (H1 og H3) og to hos heste (H3 og H7) (**figur 3.1**).

Influenzasygdom hos fugle (fugleinfluenza, aviær/avian influenza) har været kendt i over 100 år og forekommer overalt i verden. Fugleinfluenza skyldes infektion med influenza A, og dækker over en bred vifte af symptomer fra asymptomatisk over mild til svær sygdom præget af udtalt smitte og næsten 100 % dødelighed. Asymptomatisk og milde former benævnes lavpatogen influenza, men svære former benævnes højpatogen fugleinfluenza ('Highly pathogenic avian influenza', HPAI). Patogeniteten måles i kyllinger, hvor HPAI defineres som et virus, der giver mortalitet blandt 6 eller flere af 8 kyllinger. Alle hidtil kendte udbrud af HPAI skyldes subtyperne H5 og H7. Modtagelighed for sygdom afhænger af fuglearten: De naturlige værter er mest resistente, mens opdrættet fjerkræ ('domestic poultry') inkl. kyllinger og kalkuner er mest modtagelige. Direkte eller indirekte kontakt mellem vilde fugle og opdrættede fjerkræflokke har hyppigt været årsag til

² Textbook of Influenza. Nicholson, KG. Webster, RG. & Hay, AJ. Blackwell Science Ltd. Oxford, 2000.

³ Murphy, B.R. and Webster, R.G. (1996) Orthomyxoviruses. In: Fields Virology (Ed. B. N. Fields, K., D.M., Howley, P.M.) Lippincott-Raven, Philadelphia. 1353-1445.

fugleinfluenzaepidemier. Patogenicitet i kyllinger korrelerer ikke nødvendigvis med patogenicitet i mennesker.

Lavpatogene H5 og H7 fugleinfluenzatyper kan efter en periode mutere til højpatogene typer. Under en epidemi i USA i 1983-84 muterede virus fra en lav- til en højpatogen form i løbet af 6 mdr. og medførte en mortalitet på næsten 90 % blandt høns. 17 millioner fugle blev slået ihjel for kontrol af epidemien.

Standardmidlerne til kontrol af fugleinfluenza er karantæne af inficerede bedrifter og destruktion af inficerede og muligt eksponerede flokke.

Alle andre dyr end svømme- og vadefugle er unaturlige værter for influenzavirus (aberente værter). Hvis sådanne inficeres vil virus, i modsætning til i de naturlige værter, ændres hurtigt ved mutationer.

Mange typer af aberenter værter er beskrevet: hønsefugle, rovfugle, mennesker, svin, heste, katte, hunde.

Fugleinfluenzavirus binder til sialinsyre koblet med en α -2,3 til galactose, mens humane stammer typisk binder til sialinsyre koblet med en α 2,6 binding til galactose. Dette forhold forklarer delvis, hvorfor mennesker generelt ikke smittes af aviære stammer af influenza A.

Svin har begge typer af receptorer i luftvejene, og humane influenzastammer kan smitte svin og vice versa. Man har været bange for at aviære influenzastammer skulle inficere svin og derpå ændre sig i disse dyr til også at kunne benytte de α 2,6 koblede receptorer og derpå kunne smitte mennesker.

Der synes dog at være andre forhold ved virus, som virker som barrierer mod smitte mellem mennesker og svin (Landolt GA, J Clin Micr 2006;44,:297-301.) Heste, som har α 2,3 receptorer, er indtil videre ikke rapporteret at kunne smitte mennesker, men har antagelig kunne smitte hunde. Katte kan smittes med HPAI H5N1; der er heller ikke rapporteret om smitte fra katte til mennesker.

Bilag 3b: Baggrund: Epidemier og pandemier

Influenzavirus forårsager tilbagevendende epidemier og pandemier, hvilket hænger sammen med, at de to overfladekomponenter H og N undergår større eller mindre ændringer med tiden.

Virus' genetiske ændringer

For influenza A virus' vedkommende er der tale om to forskellige former for ændringer. Med intervaller på flere år opstår pludseligt helt nye undertyper af dette virus, hvor H og N strukturerne er fundamentalt forandrede. Fænomenet betegnes ”**shift**” og ligger til grund for pandemiernes opståen. De nyopdagede influenza A undertyper hæmmes ikke af de antistoffer og den influenzaimmunitet, der findes i befolkningen som resultat af tidligere influenzainfektioner. De kan derfor brede sig uhindret. Ved et ”shift” vil også influenzavirus' sygdomsfremkaldende egenskaber kunne ændres. Man regner med, at tilblivelsen af de nye pandemivirus kan være et resultat af, at humane influenza A virus undertiden udveksler stykker af deres genetiske materiale med nogle af de mange forskellige influenza A virus, der findes hos fugle. Dog er der i visse tilfælde tale om en direkte overførsel af intakte animalske virus til mennesket.

Ved siden af disse sjældne ”shifts”, der alene gælder influenza A, optræder der næsten hvert år mere begrænsede ændringer af H og N komponenterne i både influenza A og influenza B virus. Fænomenet benævnes ”**drift**” og skyldes hyppigt opstående punktmutationer i generne. Det er sådanne mere moderate forandringer af virus, der er forklaringen på de almindelige, tilbagevendende influenza A- og influenza B-epidemier.

Epidemier

Hver vinter forekommer influenza i den danske befolkning i perioden december til april. Ved særlig hyppig forekomst tales om en epidemi, som er defineret ud fra statistiske beregninger. Influenzaepidemier har normalt en varighed på 4-6 uger. Epidemierne optræder normalt her i landet i perioden december-marts og forekommer, set over en årrække, i ca. halvdelen af årene, men med uforudsigelige intervaller. Under en almindelig epidemi rammes omkring 20 % af befolkningen af sygdommen. Omfanget af de alvorlige komplikationer til influenza afspejler sig i tydelige stigninger i antallet af hospitalsindlæggelser og af dødsfald under epidemierne. Overdødeligheden afhænger af den influenzavirusstamme, der er årsag til epidemien. Det har tidligere været anslået, at ca. 1.000 personer er døde årligt i Danmark som følge af sædvanlig sæsoninfluenza. Nyere beregninger over personer med influenzalignende sygdom (personer med symptomer på influenza, der registreres i sentinelsystemet, se kapitel 7 og bilag 7a) foretaget af Statens Serum Institut viser, at der under en ”gennemsnitsepide” i Danmark forekommer ca. 2.000 ekstra influenzabetingede dødsfald (Tabel 3.1). Omkring 90 % af disse dødsfald rammer befolkningsgruppen over 65 år.

Pandemier

I den medicinske historie findes beretninger helt tilbage fra 1500-tallet om visse særligt voldsomme epidemier af influenzalignende sygdom ledsaget af betydelig dødelighed. For perioden siden slutningen af 1800-tallet har beretninger af denne art kunnet dokumenteres ved biologiske undersøgelser, og man kan i dette tidsrum udpege fem influenzapandemier – forstået som verdensomspændende epidemier forårsaget af nyttilkomne undertyper af influenzavirus. Den værste af disse pandemier var den såkaldte 'Spanske syge' i 1918-1919, der primært ramte unge og yngre voksne og medførte en dødelighed på mellem 20 og 40 millioner mennesker.

Billede 3.2 viser et nødhospital i en militærlejr i USA. I tabel 3.2 ses en oversigt over de fire seneste influenzapandemier, deres oprindelse og efterfølgende forløb i Danmark.



Billed 3.2: Emergency hospital during 1918 influenza epidemic, Camp Funston, Kansas (National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., Image NCP 1603. www.vaccineinformation.org/photos/flu_afp002a.jpg)

I 1977-78 blev observeret verdensomspændende H1N1-influenza, men det kan diskuteres, hvorvidt denne epidemi falder ind under begrebet pandemi. Det cirkulerende virus lignede til forveksling de virusstammer, der huserede i perioden 1947-57 og var således næppe nogen nyskabelse.

En række forhold vedrørende disse pandemier, der også ramte Danmark, er anført i Tabel 3.1. Det skal bemærkes, at angivelserne af sygelighed og antal influenzabetingede dødsfald i Danmark er baseret på skønsmæssige overslagsberegninger, der bygger på indberetninger til Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut samt på oplysninger fra Danmarks Statistik.

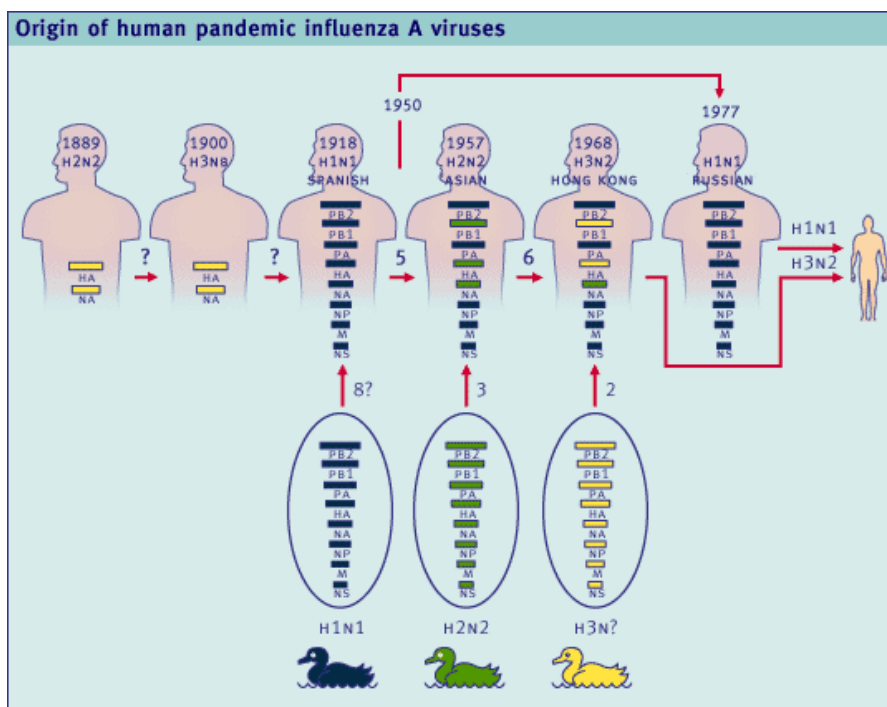
Figur 3.3 viser oprindelsen af pandemiske influenza A-virus. Som det ses af denne figur og af tabel 4.2 er de pandemiske humane influenzavirus af subtyperne H1-H3, mens andre H-typer (H4-H15) ikke har givet anledning til pandemier.

Oprindelse og spredning

Det fremgår, at mange af de nytilkomne influenzavirus har deres oprindelse i Kina, på nær den spanske syge, der måske opstod i USA. I modsætning til de almindelige influenzaepidemier, der alene udbreder sig i vintersæsonen over begrænsede geografiske områder, har pandemierne uanset årstiden spredt sig ud over hele jorden i løbet af ½-1 år (formentligt hurtigere i dag på grund af den større rejseaktivitet).

Flere bølger

Karakteristisk for pandemierne i forhold til de sædvanlige vinterepidemier er, at de kan optræde i to eller tre bølger, hvor bølge nr. to kan være væsentlig værre end første bølge: Den spanske syge optrådte i tre bølger, tidligt forår 1918, efterår 1918 og sen vinter 1919, hvor den anden bølge var langt den mest alvorlige med flest smittede og dødsfald i forhold til syge⁴. Dette kan måske forklares med de mange mennesker, som blev transporteret over store strækninger ved afslutningen af 1. verdenskrig. Tilsvarende var anden bølge af Hong Kong influenzaen i 1969-70 værre end første bølge i 1968-69, mens anden bølge af den asiatiske influenza - i hvert fald i England - var meget lille i forhold til første⁵.



Figur 3.3: Oprindelse af pandemiske influenza A-virus (Reproduceret med tilladelse fra Fields Virology. Third edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia)⁶.

⁴ Gregg M.B. 1980. The epidemiology of influenza in humans, Ann N Y Acad Sci. 1980;353:45-53.

⁵ UK Influenza Contingency Plan, Health Protection Agency, 2005 (den engelske pandemiplan)

⁶ Murphy, B.R. and Webster, R.G. (1996) Orthomyxoviruses. In: Fields Virology (Ed. B. N. Fields, K., D.M., Howley, P.M.) Lippincott-Raven, Philadelphia. 1353-1445.

Sygdomsbyrde

Tabel 3.2 viser omfanget af pandemier i Danmark. Den spanske syge i 1918-19 repræsenterer formentlig noget nær et "worst case" scenario af en influenzapandemi. Man skønner, at den på verdensplan forårsagede mellem 20 og 40 millioner dødsfald, og som noget påfaldende ramte den særlig hårdt blandt yngre voksne, i øvrigt raske mennesker. I Danmark var ca. 80 % af de døde mellem 15 og 45 år (figur 4.3). Til trods for en stor forskningsindsats er det uvist, hvorfor den spanske syge medførte så voldsom dødelighed. Selve virus er genskabt fra blandt andet patologiske prøver fra U.S. Armed Forces of Pathology samt isoleret fra eskimoer i Alaska døde af den spanske syge og begravet i permafrost. Undersøgelser i forsøgsdyr og cellekulturer bekræfter virus høje patogenicitet og evne til at fremkalde et kraftigt immunsvær (proinflammatorisk respons). Undersøgelser af H1N1-virus fra 1918 har vist, at virus er i stand til at binde sig til såvel fugle- som menneskereceptorer. Fylogenetiske analyser har ikke kunnet klarlægge oprindelsen af dette virus, men det er foreslået at det drejer sig om et primært fuglevirus. Pato-anatomiske undersøgelser på forsøgsdyr har godtgjort, at virus kort tid efter inokulation giver anledning til en voldsom primær viruslungebetændelse.

Serologiske undersøgelser tyder på at kun personer født før ca. 1920 fortsat har immunitet mod H1N1-1918 virus.

Selv om det er reglen, at pandemierne i lighed med de almindelige influenzaepidemier i særlig grad går ud over de ældre aldersklasser, er den spanske syge ikke eneste undtagelse. En stor pandemi i 1781-82 ramte ligeledes især unge mennesker. Figur 3.4, der bygger på indberetninger til Sundhedsstyrelsen, viser forskellen på den aldersmæssige fordeling af dødsfald under pandemierne i 1891 og 1918.

Det skal bemærkes, at de efterfølgende pandemier i 1957 og 1968 var af betydelig mere beskedne sværhedsgrad, idet dødeligheden var under 10 % af dødeligheden under den spanske syge. Sammenlignet med tallene for sædvanlig sæsoninfluenza for 1994-2005 (tabel 4.1) synes dødeligheden under disse to sidste pandemier ikke at være markant forskellig fra dødeligheden under sædvanlig sæsoninfluenza.

Fugleinfluenza

Fugleinfluenzavirus inficerer normalt kun fugle og svin, men ikke mennesker.

Imidlertid opstod i 1997, i forbindelse med et stort udbrud af fugleinfluenza ("fowl plague") af typen højpatogent H5N1 blandt fjerkræ, humane tilfælde af H5N1-influenza. Dette virus blev fundet i 18 personer i Hong Kong, hvoraf 6 døde. Det viste sig, at infektion var associeret til tæt kontakt med inficeret fjerkræ, og man viste, at virus var sprunget direkte fra fugle til mennesker. Smitte af sundhedspersonale skete i begrænset omfang, men ingen blev alvorligt syge.

Epidemien blev begrænset effektivt, idet man i løbet af blot 3 dage slagtede og destruerede hele Hong Kongs fjerkræbeholdning (omkring 1,5 millioner stykker fjerkræ). Dette kan have afværget en influenzapandemi.

Grunden til at myndighederne reagerede så markant var, at det var første gang, man havde observeret, at højpatogent fugleinfluenzavirus H5 smittede direkte fra dyr til menneske med høj sygelighed og dødelighed til følge.

Siden 1997 har fugleinfluenzavirus været årsag til flere udbrud blandt mennesker. Udbrud af højpatogent H5N1-fugleinfluenza opstod igen i februar 2003 i Hong Kong med to syge og ét dødsfald. I samme år var en epidemi af højpatogent H7N7-influenza i Holland årsag til, at en dyrlæge døde, og at yderligere 83 personer blev inficeret og fik symptomer i form af konjunktivitis (øjnehindebetændelse). H9N2-fugleinfluenza, som ikke er højpatogent hos fugle, medførte mild sygdom hos mennesker i 1999 (to tilfælde) og 2003 (ét tilfælde).

Imidlertid har udbrud af H5N1-fugleinfluenza cirkuleret i sydøstasiatiske lande i Asien siden december 2003 og spredte sig i 2005 og 2006 til det østlige Europa, Mellemøsten, Afrika og Vesteuropa, hvor det første tilfælde blev konstateret i Danmark d. 15. marts 2005. Der har siden 2003 været diagnosticeret 192 tilfælde blandt mennesker, hvoraf over halvdelen er døde, (pr. 6. april 2006), se tabel 3.3. Der er ikke dokumenteret smitte med fugleinfluenzavirus H5N1 fra person til person om end der er en kasuistisk meddelelse om mulig smitte. Langt de fleste patienter er blevet smittet ved tæt kontakt til sygt eller dødt fjerkræ. Der er ikke konstateret smitte fra vilde fugle til mennesker. Smitte med fugleinfluenza til mennesker er overvejende sket under ulandslignende forhold med dårlig hygiejne, hvor sygt fjerkræ er blevet slået for at blive spist.

Vil H5N1-fugleinfluenza give anledning til en kommende pandemi?

Af de 16 fugleinfluenza-subtyper er H5N1 af særlig bekymring. H5 stammer oprindeligt fra svømme- og vadefugle. Virus vil i disse fugle kun ændres meget lidt. Men i nogle tilfælde inficeres også andre fugle, som ikke er naturlige værter for virus. I sådanne fugle ændres virus ved mutationer og en lavpatogen stamme kan ændres til et højpatogent virus. Fugleværter, hvori virus muterer betydeligt, inkluderer høns, kalkuner, strudse og vagtler. I disse værter har det aktuelle H5N1 vist sig at medføre en høj mortalitet, mens mortaliteten ved infektion af gæs og ænder er variabel, og sommetider er infektionen subklinisk. En subklinisk inficeret gås kan udskille virus i flere uger og nå at transportere virus over lange afstande. Dette er med stor sandsynlighed årsagen til den hurtige spredning af H5N1 til Sibirien, Rusland, Tyrkiet, Rumænien - og senest også til Danmark.

H5N1 muterer i lighed med andre influenzasubtyper nemt og er tilsvarende vist i laboratorieundersøgelser at modtage gensekvenser fra andre subtyper. Virus er vist at kunne medføre svær sygdom. Fugle, der overlever infektion, kan udskille virus i mindst 10 dage, oralt og i afføring, og kan dermed medvirke til spredning på fjerkræmarkeder og gennem trækfugle. Hvis mennesker samtidigt inficeres i større omfang med H5N1 og andre influenzasubtyper frygtes det, at nye 'blandingssubtyper' af virus kan opstå, der nemt transmitteres fra menneske til menneske.

Derudover er det for ganske nyligt vist, at det virus, der gav anledning til den spanske syge, var et fugleinfluenzavirus, om end af type H1N1⁷.

En vigtig årsag til at fugleinfluenza potentielt kunne blive i stand til at inficere mennesker skal søges i den stadigt mere intensive fjerkræavl. Infektion af mange stykker fjerkræ, som ikke er naturlige værter for virus, vil resultere i mange forskellige mutationer og derved en potentiel mulighed for at virus bliver humanpatogent. Hvis sådanne virus udveksles med vildtfuglebestanden kan disse transportere virus til andre områder i verden.

⁷ Taubenberger, JK. Reid, AH. Lourens RM. et al. Characterisation of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature 437:889-893, 2005.

På grund af disse faktorer er der derfor stor bekymring for, om H5N1-virus vil mutere og kunne give anledning til en pandemi med høj dødelighed, såvel blandt forskere som blandt politikere på højt plan (EU, USA FN).

Der er dog flere observationer, der taler imod, at den nuværende fugleinfluenzaepidemi med H5N1-virus vil give anledning til en sådan alvorlig pandemi blandt mennesker: Fugleinfluenzaepidemien omfatter meget store arealer i adskillige lande, og ganske mange mennesker må formodes at have været i kontakt med dette virus siden 2003. På trods af denne eksponering og den store opmærksomhed på problemet, er der kun diagnosticeret få humane tilfælde. Det er ukendt, hvor mange mennesker, der er blevet smittet uden at være blevet syge eller med kun mildt forløbende sygdom. Der savnes undersøgelser, der kan belyse disse forhold (seroprævalensundersøgelser), for bedre at kunne vurdere, hvor alvorligt (patogent) dette virus er.

Generelt gælder, at de virustyper, som forårsager alvorlig influenzasygdom/-pandemi blandt mennesker, har haft oprindelse i en blanding af humane influenza-virus og influenzavirus fra fugle. Ved tidligere pandemier har der været tale om typer af influenzavirus, der har givet mild eller ingen sygdom hos fugle, og hvor fuglene har været bærere af virus. De fugleinfluenza-virus, der har givet høj dødelighed hos fugle, har aldrig, så vidt vi ved, givet anledning til pandemi blandt mennesker. WHO skriver i rapporten ”Avian influenza - assessing the pandemic threat” fra februar 2005: ‘Den høje dødelighed blandt fugle af H5N1 vil formentligt ikke blive bevaret i et H5N1-lignende pandemivirus, idet virus må formodes at miste alvorligheden, når det ændrer sig til at kunne smitte mellem mennesker’.

Sidst har det europæiske center for bekæmpelse af smitsomme sygdomme ECDC i Stockholm vurderet, at H5N1 udgør en meget lille risiko for mennesker, og den risiko der måtte være stort set er begrænset til personer, der bor på gårde med inficeret fjerkræ eller personer involveret i slagtning eller bortfjernelse af inficeret fjerkræ⁸. H5N1-virus beskrives som *‘a not very infectious bird flu virus, poorly adapted to humans, but highly pathogenic in those few humans it infects, and then generally does not transmit on to others’*.

⁸ H5N1 Avian Influenza – ECDC Key Messages. 19. oktober 2005, ECDC. www.ecdc.eu.int.

Kommer en ny influenzapandemi?

Baseret på historiske data, kan influenzaepidemier forventes 3-4 gange pr. århundrede, når nye virussubtyper opstår og nemt transmitteres fra person til person. Men den præcise forekomst af influenzapandemierne er uforudsigelig. Således blev den Spanske Syge i 1918-19 fulgt af pandemier i 1957-58 og 1968-69. Eksperter er enige om, at en pandemi er uundgåelig og formentligt nært forestående. Man har ment, at udryddelsen af Hong Kongs fjerkræbestand udryddede H5N1 og derved formentligt afværgede en pandemi i 1997, men det viste sig, at vilde fugle i stedet blev inficerede. Foruden pandemier, der i lighed med de mange forudgående opstår ad naturlig vej, vil der i årene fremover også være en vis risiko for at se influenzapandemier skabt som led i biologisk terrorisme. Således er det virus, der gav anledning til den spanske syge, netop blevet rekonstrueret⁹, og der er dermed teoretisk mulighed for at kunstige influenzavirus vil kunne anvendes i biologisk terrorsammenhæng.

Selvom nye pandemier således må forudses, er der stor usikkerhed om sværhedsgraden heraf: Hvilken virussubtype vil være årsag, hvad vil være pandemiens debuttidspunkt, omfang, sygelighed og dødelighed? Vil pandemien være alvorlig om under den spanske syge eller forholdsvis mild som under den asiatiske syge og Hong Kong influenzaen? Da data ikke kan forudsige dette, er der stor uenighed blandt forskere, og derfor ses vidt forskellige scenarier for pandemiens omfang og betydning i de enkelte landes beredskabsplaner. Således vurderer ECDC, at det kan vare adskillige år, før en influenzapandemi optræder, og at denne ikke nødvendigvis forårsages af H5N1⁸. Der er adskillige andre viruskandidater, herunder heste- og hundeinfluenzastammer, der for tiden cirkulerer i USA, eller forskellige menneskelige stammer.

Skøn over omfanget af kommende pandemi i Danmark

Der er ikke foretaget egentlige modelberegninger for omfanget af en kommende influenzapandemi i Danmark, bl.a. på grund af de ovennævnte usikkerheder. Imidlertid må det på grund af den ekstensive lufttrafik antages, at en influenzapandemi kan ramme Danmark hurtigt efter dens udbrud: Dette blev senest illustreret af SARS-virus, der blev spredt fra Hong Kong til Toronto, Canada, på under 2½ uge fra det første beskrevne tilfælde i Vietnam. Baseret på tal fra 1968-69-pandemien skønner sundhedsmyndighederne i England, at den gennemsnitlige forsinkelse på introduktion af pandemivirus i Hong Kong og i England vil være 2-4 uger¹⁰. Tilsvarende skønnes det, at det kun vil tage få uger, før virus vil være udbredt i det engelske samfund, og kun 7-9 uger, før der er 'peak'-aktivitet af influenza i alle regioner i England. Der findes ikke tilsvarende beregninger i Danmark, men de engelske tal skønnes at være nogenlunde dækkende for danske forhold.

De amerikanske sundhedsmyndigheder (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta) har opstillet skøn over konsekvenser af en kommende pandemi for USA's befolkning. Overført på den danske befolkning er resultaterne af disse konsekvensberegninger følgende:

⁹ Tumpey, TM, Basler, CF, Aguilar PV, et al. Characterisation of the reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. *Science* 310:77-80, 2005.

¹⁰ Influenza Pandemic Contingency Plan, Health Protection Agency (HPA), UK, februar 2005

*Op mod 4 millioner personer vil blive inficeret med influenzavirus
 mellem 0,8 og 2 millioner personer vil blive syge af influenza
 mellem 350.000 og 900.000 personer vil søge lægehjælp
 mellem 6.000 og 16.000 personer vil skulle indlægges på sygehus
 mellem 1.700 og 6.000 personer vil dø.*

Selvom disse tal er særdeles usikre, skal det bemærkes, at den anslåede dødelighed i antal ikke er markant forskellig fra tallene for almindelig sæsoninfluenza som anført ovenfor.

Sundhedsstyrelsens vurdering

På baggrund af ovenstående vurderer Sundhedsstyrelsen på nuværende tidspunkt – i lighed med Socialstyrelsen i Sverige – at det er mere sandsynligt, at et kommende pandemi-virus vil være at finde blandt influenzavirus, der tidligere har givet sygdom blandt mennesker (H1-H3 og N1-N2), men mulighed for en pandemi forårsaget af H5N1, H7 eller H9 kan ikke afvises. Sundhedsstyrelsen vurderer også, at det mest sandsynlige er, at der kommer en forholdsvis mild pandemi som i 1957 og 1968, men kan naturligvis ikke udelukke, at der kommer en alvorlig pandemi som den spanske syge i 1918. Derfor er nærværende plan udformet, således at der tages højde for alle scenarier.

Tabel 3.1: Estimerede dødsfald som følge af influenzalignende sygdom i Danmark under sædvanlige vinterepidemier¹¹

Sæson	Type	Solgte vacciner	Dødsfald		
			65-75 år	>75 år	Totalt
1994-1995			466	2.057	2.523
1995-1996	AH3N2	278.010	938	3.347	4.285
1996-1997	BB	411.310	459	1.396	1.855
1997-1998	AH3N2	425.126	312	778	1.090
1998-1999	AH3N2	518.325	521	2.539	3.060
1999-2000	AH3N2	464.710	386	1.246	1.632
2000-2001	AH1N1	594.000	190	958	1.148
2001-2002	AH3N2	578.374	273	1.797	2.070
2002-2003	AH3N2	606.427	237	1.635	1.872
2003-2004	AH3N2	709.459	191	1.160	1.351
I gennemsnit			398	1.691	2.089

¹¹ Upublicerede data, Simonsen, J. Krause, TG. & Mølbak, K. Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, 2005.

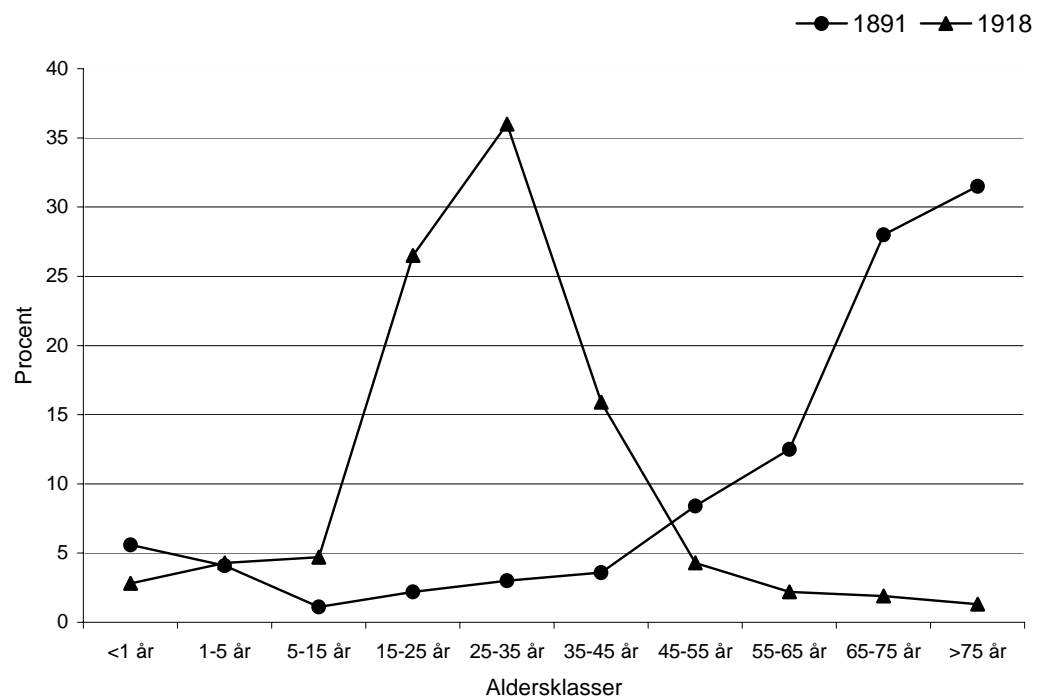
Tabel 3.2: De fire seneste influenzapandemier, deres oprindelse og efterfølgende forløb i Danmark

Benævnelse	Virustype	Oprindelse			Forløb i Danmark			
		Sted	Tid	År	Begyndelses- tidspunkt	Kulminationstidspunkt	Dødsfald (nu- merisk)	Dødsfald 2005 (numerisk) †
Den russiske syge	A(H2N2)	Centrale Rusland	Forår	1889	Dec. 1889	Nov. 1891 – april 1892	5.800	14.500
Den spanske syge	A(H1N1)	USA (Frankrig? Kina?)	Marts	1918	Juli 1918	Okt. 1918 – maj 1919	14.100	26.000
Asiatisk influenza	A(H2N2)	Kina	Feb.	1957	Okt. 1957	Okt. 1957 – jan. 1958	1.700	2.300
Hong Kong influenza	A(H3N2)	Kina	Juli	1968	Dec. 1969	Dec. 1969 – jan. 1970	1.300	1.400

* Kumuleret sygdomsproportion omregnet til procent.

† Den observerede dødelighed af den pågældende influenza er fremskrevet til år 2005. En befolkningsstørrelse på 5,4 millioner er anvendt i fremskrivningen. Fremskrivningen tager dog ikke højde for ændringen i befolkningens alderssammensætning.

Figur 3.4: Den procentvise fordeling af influenzarelaterede dødsfald på aldersklasser i Danmark i 1891 og 1918¹²



¹² Aldersinddeling efter Medicinal Beretning for Kongeriget Danmark. 1917-18. Sundhedsstyrelsens medicinalstatistiske kontor, København, 1919.

Tabel 3.3: Antallet af laboratorieverificerede H5N1-tilfælde indberettet til WHO pr. 6. april 2006
www.who.int

	2003		2004		2005		2006		Totalt	
	Tilfælde	Døde	Tilfælde	Døde	Tilfælde	Døde	Tilfælde	Døde	Døde	Tilfælde
Azerbajjan	0	0	0	0	0	0	7	5	7	5
Cambodia	0	0	0	0	4	4	1	1	5	5
Kina	0	0	0	0	8	5	8	6	16	11
Egypten	0	0	0	0	0	0	4	2	4	2
Indonesien	0	0	0	0	17	11	13	12	30	23
Iraq	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Thailand	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Tyrkiet	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Totalt	3	3	46	32	95	41	48	33	192	109

Bilag 4a: Groft skøn over sygelighed og dødelighed under en pandemi til brug for planlægning af dimensionering af personale og sengepladser i primær og sekundær sektor

Indledning

Ud fra den engelske pandemiplan, oktober 2005¹³, dens forudsætninger for modelberegning af forventeligt forløb og konsekvenser af en influenza pandemi og ud fra simpel forholdstalsberegning er der nedenfor angivet overslag over ”worst case scenario” for en influenzapandemi beregnet pr. 100.000 indbyggere. Det vil give kommuner og regioner mulighed for at skønne over størrelsesordenen af sygelighed og dødelighed forårsaget af en influenza pandemi, behovet for konsultationer hos praktiserende læger, på skadestuer og behovet for sengepladser, som pandemien udvikler sig i den første bølge af en formodet varighed på 6-10 uger. Under den ”Spanske syge/influenzapandemi i 1918-19 blev ca. 25 % af befolkningen klinisk influenza syge. Det er således næppe sandsynligt, at der ved en kommende pandemi vil blive tale om, at der i en enkelt af forventede 2 (-3) bølger af pandemien vil være mere end højst 25 % af befolkningen som klinisk bliver syge. Dødeligheden (case fatality rate) forventes at blive mellem 0.37 % og maksimalt 2.5 %.

Estimeret antal patientkontakter med sundhedsvæsenet pga. influenzapandemi.

De engelske estimater omsat til danske forhold vil indebære, at man ville kunne forvente maksimalt 5.000-10.000 kontakter til sundhedsvæsenet pr. 100.000 indbyggere i de 1-2 uger pandemien har spidsbelastning. I primærsektoren (praktiserende læger) ville man kunne forvente 1.000 kontakter pr. 100.000 indbyggere pr. uge (under spidsbelastning 1-2 uger op til 5.000 kontakter). Det kan forventes at ca. 10 % af de influenzasyge er komplicerede tilfælde og skal ses af den praktiserende læge svarende til 100/100.000 pr. uge og under spidsbelastning 500 pr. uge. For en dansk praktiserende læge (patientunderlag ca. 1.500 personer) svarer dette til maksimalt henholdsvis 75 af alle slags kontakter og 7-8 komplicerede tilfælde pr. læge pr. uge under kulminationen af pandemien. Et tilsvarende antal af komplicerede patienter pr. 100.000 kan forventes i lægevagtskonsultationer og på skadestuer.

Hospitals indlæggelser

Det forventes, antallet af indlæggelser vil være højest fra 5. til 12. uge af pandemien. Fra de engelske forudsætninger kan ekstrapoleres et omtrentligt antal indlæggelser, som i Danmark vil være som angivet i tabellen nedenfor. Det antages at ”case hospitalization” = 0.55 % og ”case fatality rate” = 0.37 %. For sengekapacitetsberegninger er antaget, at de hospitalsindlagte (fortrinsvis patienter med lungebetændelse ligger i gennemsnit 6 dage). Klinisk ”attack rate” (andel som udvikler symptomatisk influenza) er sat til 25 %.

¹³ UK Influenza pandemic contingency plan, October 2005

Uge	Influenza tilfælde pr. 100.000	% af samlede antal influenza syge under pandemien	Hospitalsindlagte pr. 100.000	Behov for hospitals-senge til influenza-patienter pr. 100.000 indbyggere	Influenza dødsfald pr. 100.000
Uge 4	780	3,1	4,3	26	2,8
Uge 5	2.638	10,6	14,5	87	9,8
Uge 6	5.388	21,6	29,6	178	19,9
Uge 7	5.290	21,2	29,0	174	19,6
Uge 8	3.568	14,3	19,6	118	13,2
Uge 9	2.428	9,7	13,4	80	8,9
Uge 10	1.886	7,5	10,3	62	6,9
Uge 11	1.308	5,2	7,2	37	4,8
Uge 12	651	2,6	3,6	22	2,4
Uge 1-15	25.000	100 %	137,5	825	92,5

Øvrige konsekvenser af influenzapandemien ekstrapoleret fra de engelske beregninger:

1. Det formodes at ca. 25 % af arbejdsstyrken vil have 5-8 sygedage pga. pandemien over 3-4 måneder
2. Selv under de værste forudsætninger (50 % attack rate) vil fraværet på arbejdspladserne næppe overstige 10-15 % af arbejdsstyrken
3. Skoler: Under pandemien i 1957 udviklede ca. 50 % af skolebørnene influenza; men selv de værst afficerede skoler var i gang igen efter ca. 4 uger
4. Lukning af skoler og børneinstitutioner vil have betydelig negativ indflydelse på andre sektorer pga. behovet for, at forældre passer deres børn hjemme.

Bilag 5a: Sygdomsdefinitioner (case definitions)

NB. Sygdomsdefinitionerne vil blive revideret i henhold til karakteriska for virus af ny subtype.

Præpandemisk alarmperiode - fase 3

*Humane infektioner med virus af ny subtype, men **ingen påvist smitte fra person til person**, kun fra dyr til mennesker.*

1) Pludseligt opstået sygdom med

- Feber >38° C
- Luftvejssymptomer
- Muskelsmerter

ELLER

- Typiske symptomer foreneligt med nyt virus af pandemisk potentiale (udmeldes af Sundhedsstyrelsen)

OG

2) Inden for 7 dage før symptomdebut opholdt sig i område med virus af ny subtype.

OG

- rørt ved dyr eller fugle, der sandsynligvis er inficeret med virus af ny subtype (fx ved fugleinfluenza berøring af sygt eller dødt fjerkræ, vilde fugle eller svin).

Præpandemisk alarmperiode - fase 3, 4 og 5

*Humane infektioner med virus af ny subtype **med begrænset eller lokaliseret smitte fra person til person**, tydende på at virus ikke er fuldstændigt veltilpasset til mennesker.*

1) Pludseligt opstået sygdom med

- Feber >38°C
- Luftvejssymptomer
- Muskelsmerter

ELLER

- Typiske symptomer foreneligt med nyt virus af pandemisk potentiale (udmeldes af Sundhedsstyrelsen)

OG

2) Inden for 7 dage før symptomdebut opholdt sig i område med virus af ny subtype.

OG

- rørt ved dyr eller fugle, der sandsynligvis er inficeret med virus af ny subtype (fx ved fugleinfluenza berøring af sygt eller dødt fjerkræ, vilde fugle eller svin).

ELLER

- Tæt kontakt til andre humane tilfælde af influenza med ny subtype eller alvorlig luftvejsinfektion/uforklaret død.

Pandemi – fase 6

Forøget og vedvarende smitteoverførsel i den generelle befolkning.

Pludseligt opstået sygdom med

- Feber >38° C
- Luftvejssymptomer
- Muskelsmerter

ELLER

- Typiske symptomer foreneligt med pandemisk virus (udmeldes af Sundhedsstyrelsen)

Bilag 5b: Risikogrupper

Risikogrupper omfatter personer, der er i større risiko for svært forløb af influenza-sygdommen præget af højere grad af komplikationer og dødelighed end personer, der ikke er i risiko. I den normale interpandemiske periode anbefaler Sundhedsstyrelsen vaccination af personer tilhørende nedenstående risikogrupper:

- Personer, der går til behandling eller kontrol for kroniske lungesygdomme, hjerte-karsygdomme eller diabetes mellitus.
- Personer med medfødte eller erhvervede immundefekter eller hiv-smittede personer.
- Personer med andre sygdomme, hvor tilstanden ifølge lægens vurdering medfører, at influenza udgør en alvorlig sundhedsrisiko.
- Personer på 65 år og derover.

Det er dog ikke sikkert, at de samme grupper vil udgøre risikogrupper under en kommende pandemi. Dette var fx tilfældet under den spanske syge, hvor en bemærkelsesværdig høj dødelighed sås blandt unge mellem 15 og 45 år. Indtil videre anses ovenstående grupper som risikogrupper under en kommende pandemi, men dette vil kunne ændre sig, afhængig af hvilke befolkningsgrupper, der bliver hårdest ramt af et ny pandemivirus. Influenzaplanen vil således blive modificeret i henhold hertil og aktuelle risikogrupper blive udmeldt.

Bilag 5c: Anmeldelse af kliniske tilfælde

Præpandemisk alarmperiode

1. Ved mistænkt tilfælde af pandemisk influenza, dvs. ved indlæggelse på Infektionsmedicinsk afdeling (jf. bilag 2a og b) eller ved behandling af praktiserende læge, men før evt. mikrobiologisk bekræftelse af diagnose, indberettes tilfældet til vagthavende embedslæge telefonisk. Dette påhviler den infektionsmedicinske afdeling/behandlende praktiserende læge.
2. Embedslægen kontakter
 - a. Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut
 - b. Center for Forebyggelse, Sundhedsstyrelsen
3. Den infektionsmedicinske afdeling/praktiserende læge skal efterfølgende holde embedslægeinstitutionen orienteret om patientens status. Hvis diagnosen afkræftes skal embedslægen orienteres. Hvis videre undersøgelser bekræfter diagnosen, skal tilfældet klassificeres som influenza af pandemisk type.
4. Embedslægen formidler denne information videre til ovenstående parter.
5. Afhængigt af pandemifase oplyser embedslægen endvidere om antallet af nære kontakter inden for 1 dag før symptomdebut (se nedenfor).

Pandemisk periode

I den pandemiske periode indberettes enkelttilfælde af influenza ikke til embedslæge.

Bilag 5d: Definition af kontakter

Patienten, som nære kontakter relaterer sig til, benævnes indekspatienten¹⁴.

En nær kontakt defineres som en rask person, der inden for 1 døgn før indekspatienten fik sit første sygdomstegn, har haft tæt kontakt med denne.

Tæt kontakt refererer til kontaktformen. Tæt kontakt betyder at have haft husstandslignende kontakt med, have undersøgt, plejet, boet sammen med, haft ansigt-til-ansigt kontakt (<1 m) eller direkte kontakt med sekreter eller ekskreter fra indekspatienten.

I fly blev tæt kontakt under SARS udbruddet defineret som:

1. Medpassagerer, der har siddet på samme række, to rækker foran og to rækker bagved det mistænkte tilfælde.
2. Hele kabinpersonalet.
3. Alle, som har haft tæt kontakt med det mistænkte tilfælde, plejet eller på anden måde haft kontakt med luftvejssekret fra patienten.
4. Samtlige passagerer, hvis det mistænkte tilfælde er kabinpersonale.
5. Medpassagerer, der forud for flyrejsen har boet sammen med det mistænkte tilfælde.

Internationalt

Der er igangsat et arbejde i Sundhedsstyrelsen, der skal munde ud i en national plan for luftfartsberedskabet, og der arbejdes på fælles internationale anbefalinger for luftfartsområdet.

¹⁴ Definitioner fra 'SARS – vejledning til embedslæger', Sundhedsstyrelsen 2003

Bilag 5e: Samarbejdsaftale for beredskabet i Københavns Lufthavn ved smitsomt alment farlige sygdomme

Formål

Samarbejdsaftalen har det overordnede formål, at der hurtigt kan iværksættes det fornødne beredskab, hvis der er mistanke om smitsom alment farlig sygdom hos en person i et fly, der lander i Kastrup Lufthavn. Samarbejdsaftalen skal supplere øvrige beredskabsplaner.

Forudsætninger

Af Lov om foranstaltninger mod smitsomme sygdomme (114 af 21. marts 1979), kapitel 4 fremgår, at Epidemikommissionen kan påbyde at enhver, der ankommer her til landet, skal lade sig undersøge af en læge og om nødvendigt lade sig indlægge til observation på et sygehus. Endvidere fremgår, at Epidemikommissionen skal meddele tilladelse til frit samkvem.

Embedslægeinstitutionen er bemyndiget til på Epidemikommissionens vegne at træffe beslutninger, der alene har sundhedsmæssig karakter. Formanden for Epidemikommissionen er Politidirektøren i København. Kastrup Lufthavn hører politimæssigt til København Politi, selvom Kastrup Lufthavn er beliggende i København Amt. Ved alle sygdomshændelser i Kastrup Lufthavn er det således Akut Medicinsk Koordinationsscenter i Københavns Amt (AMK, Glostrup), der kontaktes.

Kun for SARS foreligger egentlige sygdomsspecifikke retningslinier for håndtering i lufthavnssammenhæng, jf. Sundhedsstyrelsens vejledning af juli 2003.

Aftalens parter (interessenter)

- Københavns Lufthavn
- Københavns Politi
- Københavns Amts Sygehusvæsen (AMK)
- H:S (AMK)
- Falck
- Københavns Brandvæsen
- Hvidovre Hospital (Infektionsmedicinsk afdeling)
- Rigshospitalet (Infektionsmedicinsk afdeling)
- Embedslægeinstitutionen København og Frederiksberg, Embedslægeregion IV

Alarmering og indledende afklaring

(Det supplerende ved mistanke om alment farlig smitsom sygdom er anført i kursiv):

- Operationscentralen i Kastrup Lufthavn alarmerer:
- Københavns Politi, der alarmerer:
- AMK Københavns Amt, der
 - udsender en læge (KOOL) til at varetage koordinationen i lufthavnen
 - tager kontakt til vagthavende embedslæge med henblik på gensidig orientering
- *KOOL underretter Falcks redningsleder og understreger, hvis der ikke er akut brug for ambulancer til lufthavnen.*
- *Falcks redningsleder aftaler i øvrigt med KOOL ambulancetjenestens indsats og de relevante beskyttelsesforanstaltninger, som Falcks redningsleder formidler til ambulancemandskab og eventuelt til Vagtcentralen.*
- *Københavns Politi søger at indsamle indledende oplysninger om:*
 - *Antal syge.*
 - *De rejsendes færden de forudgående dage: ophold hvor, hvornår, nationalitet.*
 - *Sygdomstegn: feber, opkastning, hoste, blødning, udslæt, bevidstløshed.*
- *Københavns Politi alarmerer Embedslægeinstitutionen, der arrangerer fremmøde af embedslæge ved behov.*
- Den udsendte KOOL afklarer i samråd med embedslæge/infektionsmediciner, om mistanke opretholdes og i så fald:
 - *alarmerer KOOL Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, der arrangerer fremmøde af infektionsmediciner ved behov*
 - *træffer KOOL beslutninger om transportmåde og beskyttelsesforanstaltninger i forbindelse med indlæggelse i samarbejde med infektionsmediciner.*
- *Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, informerer og aftaler nærmere vedrørende indbyrdes arbejdsdeling med Infektionsmedicinsk afdeling Rigshospitalet og AMK, H:S.*
- *Den behandlende infektionsmedicinske afdeling holder løbende Embedslægeinstitutionen orienteret om resultaterne af den diagnostiske udredning.*

Lokaliteter og værnemidler

Adgang til lufthavnen sker ved henvendelse til Portvagten (Maglebylillevagten), Maglebylille Byvej, der er en sidevej til Amager Landevej. Man bliver bedt om at vise legitimation. Sikkerhedspersonale fra lufthavnen sørger for den videre transport på området.

På opmarchsplads A2 får embedslægen udleveret vest med påskrift: "Public Health Officer" og nedenunder "Embedslæge". Der forefindes i øvrigt veste med påskrift "Infection Control Officer" og nedenunder "Infektionsmediciner".

Beskyttelsespåkledning (25 stk.) kan rekvireres fra Falckstationen i Tårnby. Politiet afsætter "på dagen" de nødvendige faciliteter og mandskab. Til opsamling, undersøgelse og visitation er den gamle Lauritzen-terminal velegnet.

Håndtering af kontakter

Embedslægen inddeler efter omstændighederne de rejsende i nære kontakter og andre kontakter. Politiet sikrer, at der foreligger personoplysninger om hver enkelt, der forlader lufthavnen, incl. kontaktadresse. Registreringsblanket til brug ved mistanke om smitsomme sygdomme, se bilag.

Alle raske udsatte (kontakter) informeres skriftligt og ved behov mundtligt om sygdomstegn og forholdsregler i tilfælde af sygdomstegn. Ex. på engelsk, se bilag. Nære kontakter skal måske herudover vaccineres, sættes i profylaktisk behandling eller skal måske under tæt observation med jævnlig temperaturmåling. Andre kontakter kan som regel rejse videre. Der kan være behov for, at undersøgte passagerer, der skal rejse videre, medgives en underskrevet attest med embedslægens stempel. Ex. på engelsk, se bilag.

Vedrørende SARS, se særlige retningslinier, der også indeholder skabelon for standardbrev.

Information af samarbejdspartnere

Embedslægen informerer Sundhedsstyrelsen, Statens Serum Institut, samt Politidirektøren.

Opfølgning

Der bør foregå debriefing mellem de implicerede parter efter en episode. Embedslægeinstitutionen informeres løbende om ændringer (også telefonnumre), der berører samarbejdsaftalen og Embedslægeinstitutionen udsender revideret aftale ved behov.

Embedslægeinstitutionen sender aftalen ”til høring” hos parterne én gang årligt og indkalder til møde ved behov.

Bilag¹⁵

Registreringsblanket

Udkast til informationsskrivelse på engelsk

Udkast til attest på engelsk

Telefonliste for beredskabet ved alment farlige smitsomme sygdomme i Kastrup Lufthavn

Københavns Politi, Kastrup Lufthavn	33 91 09 10/ 3611
AMK, Københavns Amt	43 45 30 40
KOOL, Københavns Amt	23 32 52 31 eller 21 61 38 60
Falcks redningsleder	21 62 05 09
ELI, Kbh. & Fr.berg Kommuner (region IV)	72 22 74 75 (dagtid) 70 22 02 68 (østvagts)
Infektionsmedicinsk afdeling, HH	36 32 36 32, personsøger 5432 (bagvagt) eller personsøger 5431 (forvagt).
Infektionsmedicinsk afdeling, RH	35 45 16 90 (bagvagt) eller 35 45 16 88 (forvagt).
AMK, H:S	35 45 29 02 eller 35 45 27 10
Sundhedsstyrelsen	72 22 74 00
Statens Serum Institut	32 68 37 60 (epidemiologisk afdeling) 32 68 32 68 (vagthavende mikrobiolog) 32 68 81 27 (CBB, dagtid) 20 16 19 93 (CBB, døgnvagt)
Politidirektøren	33 14 14 48

Forkortelser

AMK:	Akut Medicinsk Koordination
KOOL:	Koordinerende Læge (på skadested)
ELI:	Embedslægeinstitution
HH:	Hvidovre Hospital
RH:	Rigshospitalet
CBB:	Center for Biologisk Beredskab

Tove Rønne, den 25. maj 2005

¹⁵ Ikke vedlagt her, findes som bilag til samarbejdsaftalen, som fås i Embedslægeinstitutionen for Københavns og Frederiksbergs Kommuner

Bilag 6a: Baggrund: Laboratorieanalyser

Influenzasygdom diagnosticeres på kombinationen af kliniske symptomer og laboratoriediagnostik. Under en influenzaepidemi eller pandemi, hvor der er mange tilfælde af influenza, vil diagnosen i de fleste tilfælde kunne stilles med rimelig sikkerhed på det kliniske billede. Men det kliniske billede er ikke karakteristisk for influenza – andre patogener kan give de samme symptomer. Derfor kan behovet for laboratorieundersøgelser af den enkelte patient være mere udtalt, når influenzaforekomsten er sporadisk, og de differentialdiagnostiske problemer større. Den væsentligste anvendelse af laboratorieundersøgelserne er dog knyttet til den nationale og internationale influenzaovervågning, som er beskrevet i kap. 7.

Direkte påvisning af influenzavirus foretages bedst ved næse-svælgsugning samt podning fra svælget¹⁶. Evt. podning fra øjets bindehinde (conjunctiva) ved visse influenzatyper. Påvisning kan ske ved 1) dyrkning af virus i cellekultur, 2) ved PCR (påvisning af virusgener), 3) ved immunologiske metoder (immunfluorescens og EIA), som kan være i form af kommercielle hurtigttests.

Alle metoder kan påvise influenza A og B (visse hurtigttests kun type A), men kun virusdyrkning med efterfølgende karakterisering af antigener samt visse PCR-metoder giver oplysninger om virussubtyper (H- og N-typer).

PCR-analyse er i dag gylden standard på speciallaboratorier som fx Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, mens virusdyrkning tidligere var gylden standard. Til sammenligning er virusdyrkning langsommere, mere bekostelig og mindre sensitiv end PCR. Immunologisk påvisning (immunfluorescens og EIA), hurtigttests og til dels PCR bruges på andre mikrobiologiske afdelinger i Danmark. Der findes for øjeblikket 11 hurtigttests, som afhængigt af testen kan påvise influenzavirus A/A og B uden skelnen/A og B med skelnen på ca. 30 minutter, men testene kan ikke skelne mellem subtyper. Ydermere er hurtigttestene mindre sensitive (sensitivitet <50 %) end virusdyrkning¹⁷, som igen er mindre sensitiv end PCR. Generelt anbefaler WHO ikke brugen af hurtigttests, hverken i lande med eller uden etableret influenzaovervågning, eller ved mistænkt fugleinfluenza¹⁸.

De opsatte analyser på Statens Serum Institut inkluderer PCR-metoder til detektion af influenza A og B, subtypebestemmelse af de almindeligere influenzasubtyper, samt fugleinfluenza af typerne H5, H7 og H9. Sekvensbestemmelse af alle 8 gener vil blive foretaget, såfremt et virus ikke hører til kendte H1 eller H3 influenzasubtyper. Virus vil blive isoleret i cellekultur med efterfølgende antigenkarakterisering. Alle mere usædvanlige influenzavirus vil blive sendt til WHO-referencelaboratoriet i London.

¹⁶ New England Journal of Medicine 2005; 353; 1374-1385

¹⁷ LPN: [Weinberg A, Mettenbrink CJ, Ye D, Yang CF](#). Sensitivity of diagnostic tests for influenza varies with the circulating strains. J Clin Virol. 2005 Jun;33(2):172-5.
[Cazacu AC, Chung SE, Greer J, Demmler GJ](#). Comparison of the directigen flu A+B membrane enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. J Clin Microbiol. 2004 Aug;42(8):3707-10.

¹⁸ WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis, Juli 2005.
www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/rapid_testing/en/index.html

Indirekte diagnostik er mulig ved målinger af antistoffer mod influenzavirus i blodprøver. Ved sådanne undersøgelser af et passende udvalg af blodprøver kan man danne sig et billede af en befolkningsgruppes immunitet mod forskellige influenzavirusstammer. Subtypebestemmelse på antistofniveau udføres ikke rutinemæssigt i Danmark, men udføres i andre lande.

Bilag 7a: Baggrund: Influenzaovervågning

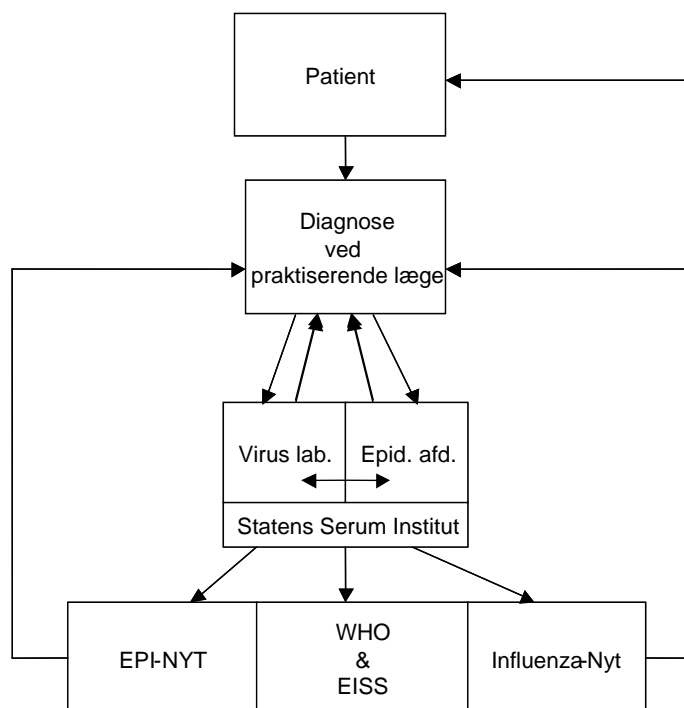
Influenza overvåges nationalt og internationalt hos såvel dyr som mennesker.

I den interpandemiske periode foregår den humane overvågning i Danmark i form af den såkaldte sentinelovervågning ('skildvagt'), der består af en epidemiologisk og en virologisk del. Derudover registreres løbende samtlige influenzaisolater fra rutineprøver indsendt til Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut.

Internationalt overvåges influenza dels på **europæisk plan** gennem EISS (The European Influenza Surveillance Scheme) og EuroGROG, dels på **verdensplan** gennem WHO.

Fødevestyrelsen har siden 2002 gennemført systematisk overvågning af fugleinfluenza (aviær influenza) i den kommercielle fjerækærproduktion og i vildfugle. Undersøgelserne gennemføres i alle EU medlemslande og er koordineret og medfinansieret af EU-kommissionen. De laboratoriemæssige undersøgelser gennemføres af Danmarks Fødevarerforskning.

I pandemisk alarmperioder og under en og pandemi kan sentinelovervågningen og rutinediagnostikken evt. intensiveres og suppleres med overvågning af sygdomsbyrde, befolkningens immunitet, givne vaccinationer og antivirale midler.



Figur 7.a.1: Det humane overvågningssystem i Danmark i interpandemisk periode.

7.a.1 Sentinelovervågningen

Epidemiologisk overvågning

Den epidemiologiske overvågning i Danmark varetages af et netværk af praktiserende læger og består af et stikprøvebaseret indberetningssystem, sentinelovervågning, af klinisk influenza. Ved klinisk influenza forstås, at diagnosen er stillet alene ud fra patientens symptomer uden hjælp af laboratorieundersøgelser. Kriterier for indberetning af influenzasygdom er pludselig opstået sygdom med feber, muskelsmerter og symptomer fra luftvejene.

Netværket består af ca. 150 praktiserende læger, som indberetter ugentligt i perioden oktober (uge 40) til maj (uge 20). Lægerne indberetter antal konsultationer pga. influenzasygdom fordelt på aldersgrupperne 0-4, 5-14, 15-24, 25-64 og 65+ år samt det totale antal konsultationer i den pågældende uge. Indberetningen omfatter kun antallet af patienter i de pågældende aldersklasser og er ikke personidentificerbar. Herefter beregner Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling, et indeks, konsultationsprocenten, dvs. antal konsultationer pga. influenza i procent af det samlede antal konsultationer. På baggrund af tidligere erfaringer er beregnet en basiskurve, som viser den forventede procent konsultationer under "ikke-epidemier". Der er endvidere beregnet en "Obs-tærskel" for, hvornår der er en mulig begyndende epidemi af influenza. Tærsklen for en mulig begyndende epidemi er ved 4 % konsultationer pga. influenza (Figur 7.a.2). På basis af lægernes indberetning er det også muligt at beregne et skøn over antal patienter med influenza, der er gået til læge pr. 100.000 indbyggere.

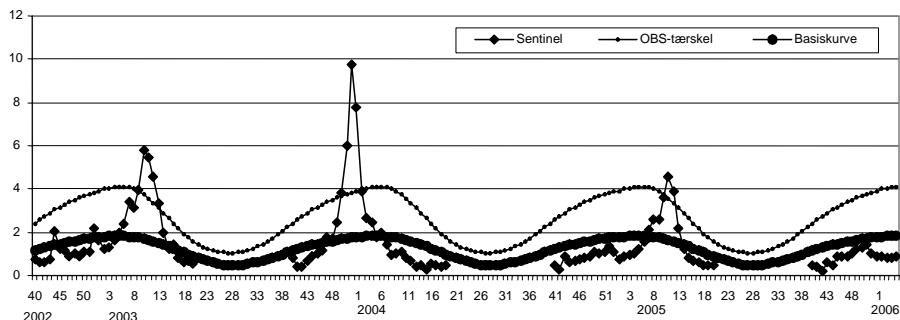
Indberetningerne foregår på kort, der har vist sig at fungere bedre end elektronisk indberetning – i hvert tilfælde for øjeblikket.

Virologisk overvågning

De samme praktiserende læger, som indberetter til sentinel-overvågningen, supplerer indberetningerne med at tage sekretprøver fra personer med formodet influenzasygdom. Der bliver taget prøver løbende i sæsonen. Prøvetagningen finder sted for at undersøge, om der rent faktisk er influenza i omløb, og for at undersøge virus nærmere. Undersøgelsen har til formål at afsløre ny-opståede influenzasubtyper samt at karakterisere overfladeantigenerne med henblik på sammensætningen af kommende års vaccine. Resultaterne kan også anvendes til vurdering af, om årets influenzavaccine beskytter mod de cirkulerende influenzastammer.

Når sekretprøverne modtages i Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, foretages en undersøgelse for influenza A og B. Resultatet foreligger hurtigt, oftest efter et døgn. Positive influenza A prøver undersøges for tilstedeværelsen af H1, H3, N1 og N2 gener. Dette vil afsløre, om virus er af en ny subtype. Skulle dette være tilfældet, undersøges for H5, H7 og H9, og sekvenserne for samtlige 8 gener bestemmes. Antigenkarakterisering finder sted for udvalgte virus, hvilket foregår efter isolation af virus i cellekulturer. Analysen foregår under anvendelse af typningsreagenser modtaget fra det regionale WHO Collaborating Centre for Influenza Reference and Research i Mill Hill, UK (jf. afsnittet nedenfor om global overvågning). Alle isolerede stammer sendes endvidere til dette laboratorium for at få bekræftet de fund, som gøres i Virologisk Afdeling, ligesom virus, der ikke hører til de allerede kendte stammer fremsendes til WHO-laboratoriet.

Figur 7.a.2: Influenzaaktivitet, konsultationsprocent pr. uge, 2002-2006



Meddelelse om resultaterne af sentinelovervågningen

Under influenzasæsonen offentliggøres resultaterne af overvågningen hver uge i det ugentlige nyhedsbrev EPI-NYT samt på Statens Serum Instituts hjemmeside (www.ssi.dk). Resultaterne indgår også i den europæiske og globale overvågning.

7.a.2 Laboratorieindberetning af influenzaisolater fra rutineprøver

Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, indberetter på ugebasis samtlige influenzaisolater fra rutineprøver, der er indsendt til laboratoriet. Disse prøver undergår samme analyser som prøver taget i forbindelse med sentinelovervågningen. Andre laboratorier i Danmark, der udfører influenzavirusdiagnostik (fx Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Skejby Sygehus) indberetter ikke rutinemæssigt til Epidemiologisk Afdeling, og laboratorieovervågningen er således ikke landsdækkende.

7.a.3 Europæisk overvågning

Danmark deltager i **2 europæiske influenzaovervågningsnetværk, EISS og EuroGROG.**

EISS (The European Influenza Surveillance Scheme) blev dannet i 1996 og omfatter 22 lande i og uden for EU. EISS er baseret på en integreret epidemiologisk og virologisk overvågning, hvor data stammer fra den samme brede befolkning, dvs. fra personer, der ikke er hospitalsindlagte. De fleste netværk i EISS er sentinelbaserede ligesom i Danmark. EISS er et formelt EU-netværk, og der er opstillet bestemte optagelseskriterier for deltagelse.

Danmark indberetter data fra sentinelovervågningen og fra analyser af rutineprøver til EISS.

I sæsonen 2000/2001 introducerede EISS en ugentlig elektronisk bulletin. I denne kan man følge influenzaaktiviteten i de enkelte lande på et kort, i tabeller og kurver, og der er også en ugentlig kommentar. Data er ikke direkte sammenlignelige mellem de enkelte lande, bl.a. fordi nogle lande rapporterer ARI (acute respiratory infections) pr. 100.000 indbyggere og andre rapporterer ILI (influenza-like illness) pr. 100.000 indbyggere. Men data giver et godt overblik over influenzaaktiviteten i Europa. Internetadressen er <http://www.eiss.org>. EISS giver endvidere gode mulig-

heder for hurtig udveksling af data og information mellem de deltagende lande og spiller en vigtig rolle i tidlig erkendelse af influenza i Europa.

EuroGROG er et paneuropæisk overvågningsystem, hvis formål er at give et overordnet indtryk af influenzasituationen i 30 europæiske lande fra Island til Rusland. EuroGROG er i modsætning til EISS et uformelt netværk, der er åbent for alle uden bestemte datastandarder. EuroGROG overvåger influenzaforekomsten epidemiologisk og virologisk. Der er et nært samarbejde mellem EuroGROG og EISS. Internetadressen er <http://www.eurogrog.org/index.cgi>.

7.a.4 Global overvågning

WHO forestår et globalt netværk (The Who Global Influenza Surveillance network) bestående af 110 laboratorier i 83 lande (WHO National Influenza Centres, NICs) og 4 WHO Collaborating Centres for Influenza Reference and Research (WHO CCs) i fire verdensdele: Nordamerika, Europa, Asien og Australien. Det europæiske center er beliggende i National Institute for Medical Research, Mill Hill, London NW7 1AA, UK. Disse fire referencelaboratorier modtager, som nævnt ovenfor, virusisolater fra de nationale referencelaboratorier til videre undersøgelse. Det er primært dette arbejde, der danner grundlag for WHO-anbefalinger om sammensætningen af de årlige influenzavacciner for den nordlige og sydlige halvkugle.

Netværket fungerer også som global alarmmekanisme for fremkomsten af influenzavirus med pandemisk potentiale.

Resultater af den globale influenzaovervågning kan findes på internetadressen <http://gamapserver.who.int/GlobalAtlas/home.asp>, (FluNet), en interaktiv influenzaside med globale data.

7.a.5 Overvågning af influenza hos dyr

Organisationen Internationale Epizootique (OIE) er den veterinære pendant til WHO. Medlemslandene har indberetningspligt i forbindelse med udbrud af en lang række alvorligt smitsomme husdyrsygdomme i medlemslandene, herunder udbrud af de meget sygdomsfremkaldende (højpatogene) influenzavirus hos fjerkræ og ved fund af lavpatogene influenzavirus af subtyperne H5 og H7.

Danmarks Fødevareforskning udfører i begrænset omfang egentlige diagnostiske undersøgelser vedrørende forekomst af influenza hos heste, svin og fjerkræ. Undersøgelserne udføres på heste og svin på begæring af dyrlæger i forbindelse med udredning af sygdomshistorie, mens fjerkræavlere egenhændigt kan indsende materiale til undersøgelse i tilfælde af dødsfald blandt deres fjerkræ eller fugle af ukendt årsag.

I forbindelse med det EU-koordinerede overvågningsprogram for aviær influenza gennemføres løbende H-type bestemmelse af alle påviste influenzavirus, mens der yderligere gennemføres N-type bestemmelse ved fund af subtyperne H5 og H7.

I forbindelse med at epidemien af aviær influenza subtype H5N1 i slutningen af 2005 bredte sig til Europa iværksattes en række skærpede tiltag med henblik på at sikre en tidlig påvisning af den højpatogene H5N1 samt lavpatogene H5 og H7. I forbindelse med etableringen af overvågningsprogrammet i 2006 skal der foretages indrapportering af resultaterne af medlemslandenes overvågningsprogrammer til Kommissionen hver anden måned.

Der er endvidere gennemført en skærpelse af fjerkræholderes anmeldepligt af mistanker om forekomst af alvorligt smitsomme sygdomme til også at omfatte kontakt til veterinærmyndighederne i tilfælde af pludselige ændringer i dyrenes foderintensitet, æglægning eller øget dødelighed. Veterinærmyndighederne vil på basis af oplysninger om sygdomsbilledet tage stilling til, om der er basis for at opretholde en regulær mistanke om aviær influenza eller at anmode ejeren om at få lavet nogle afklarende laboratorieundersøgelser.

I forbindelse med påvisning og bekæmpelse af et tilfælde af lavpatogen aviær influenzavirus af typen H5N7 i en fjerkræbestand i 2003 blev der etableret et samarbejdsforum mellem Fødevarerdirektoratet, Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut. Dette forum har udarbejdet procedurer for at sikre de arbejdsmiljømæssige forhold for Fødevarerstyrelsens personale, der er involveret i bekæmpelsesarbejdet i forbindelse med sygdomsudbrud samt etableret kommandoveje for at sikre, at sundhedsmyndighederne straks informeres ved fund af aviær influenza i fjerkræ. Koordinationsgruppen har i forbindelse med udbrud af aviær influenza H5N1 hos fugle medvirket til udarbejdelse af Sundhedsstyrelsens *Vejledning om forebyggende foranstaltninger hos mennesker ved influenza hos fugle*, marts 2006¹⁹.

7.a.6 PROMED – uformelt rapporteringssystem for infektionssygdomme

Promed er et internetbaseret, uformelt rapporteringssystem med global information om udbrud af infektionssygdomme hos såvel dyr som mennesker. Promed er åbent for alle informationskilder og indeholder såvel verificeret som ikke-verificeret information. Ofte vil den første information om et givent udbrud findes på Promed, herunder fx tilfælde af aviær influenza hos mennesker. Internetadressen er <http://www.promedmail.org>.

¹⁹ Revision af 'Vejledning om forebyggende foranstaltninger hos mennesker ved særlige former for influenza hos fugle, Sundhedsstyrelsen 2003

Bilag 7b: Influenzaovervågningsaktiviteter under præpandemisk periode og pandemi

Igangværende og planlagte overvågningsaktiviteter under en pandemis forskellige faser er beskrevet summarisk i kapitel 7. Nedenfor beskrives baggrund og overvejelser for denne planlægning.

Overordnet baseres den præpandemiske og pandemiske influenzaovervågning i Danmark som i den interpandemiske periode på to kilder, sentinelovervågningen og indberetninger på individniveau af virusisolater, primært fra Virologisk afdeling, Statens Serum Institut, sekundært andre virologiske laboratorier i Danmark.

Under en pandemi kan denne overvågning forstærkes og evt. suppleres med overvågning af sygdomsbyrde og brug af antivirale midler. Specifikke undersøgelser af bl.a. befolkningens immunitet vil kunne iværksættes.

7.b.1 Intensivering af overvågningen

Sentinelovervågningen

Sentinelovervågningen af influenzaforekomsten er fleksibel og kan derfor hurtigt omstilles efter behov. Omstillingen kan finde sted på flere måder:

1. Sentinelovervågningen kan uden for sæsonen iværksættes i det øjeblik, der er brug for det.
2. Kriterier for indberetninger af influenzasygdom kan ændres.
3. Overvågningen kan udvides til at omfatte flere praktiserende læger end de nu 150 læger.
4. Lægerne kan anmodes om at rapportere hyppigere end én gang om ugen.
5. Lægerne kan anmodes om at tage sekretprøver til diagnostisk undersøgelse for influenzavirus ud over den rutinemæssige virologiske overvågning.
6. Tilbage meldinger via EPI-NYT kan gives ad hoc, da dette nyhedsbrev kan produceres fra dag til dag. Nyheder fra overvågningen kan bringes på Statens Serum Instituts hjemmeside med meget kort frist.

Intensivering af sentinelovervågningen og indsendelse af influenzaisolater fra rutineprøver er derfor velegnet i både i den præpandemiske alarmperiode og under en pandemi. Overvågningen kan give information om pandemiens tidsmæssige forløb, om udbredelsen af influenzavirus samt i en vis grad om den forbundne sygdomsbyrde.

Overvågning af virusisolater fra rutineprøver

Den laboratoriemæssige overvågning af influenzaisolater fra rutineprøver vil kunne intensiveres under præpandemi og pandemi, således at fx samtlige isolater påvist på danske laboratorier indsendes til Statens Serum Institut til subtypning.

7.b.2 Fasespecifikke overvågningsaktiviteter der umiddelbart iværksættes

Interpandemisk periode

I den interpandemiske periode består overvågningen som nu af sentinelovervågningen og indberetninger af rutineanalyser fra Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut.

Præpandemisk alarmperiode (WHO-faser 3-5)

Overgang til den **præpandemiske alarmperiode** (WHO fase 3) bestemmes som anført i kapitel 3 af WHO og udmeldes af Sundhedsstyrelsen. Situationen vil løbende kunne vurderes og diverse muligheder for intensivering af overvågningen kan iværksættes.

Muligheder for intensiveret overvågning:

Sentinelovervågning

1. Epidemiologisk Afdeling iværksætter på Sundhedsstyrelsens foranledning sentinelovervågningen blandt de allerede involverede læger uanset tidspunkt på året. Sentinelovervågningen omstilles og tilpasses overvågningen på følgende vis:
 - a. Kliniske kriterier (case definition) for indberetning af influenza-sygdom i sentinelovervågningen er som udgangspunkt den nuværende definition 'pludseligt opstået sygdom med feber, muskelsmerter og luftvejssymptomer'. Disse kriterier kan ændres i løbet af pandemiens udvikling. Tilsvarende kan aldersklasserne ændres, således at man fx opnår separat information for 0-2-årige i stedet for som nu 0-4-årige.
 - b. Det anbefales, at indberetninger opdeles efter antal i risikogruppe (ja/nej) og vaccinationsstatus (ja/nej).
 - c. Sekretprøvetagning iværksættes inden for sentinelovervågningen og gentages efter nærmere vurdering af Epidemiologisk Afdeling.

Indberetninger af virusisolater fra rutineprøver

2. Den laboratoriemæssige overvågning af influenza øges, idet samtlige danske laboratorier, der udfører influenzavirusdiagnostik, nu pålægges at indsende påviste influenzaisolater til Statens Serum Institut til subtypning ved mistanke om nyt virus. Analyseresultater indberettes som i den interpandemiske periode på ugeplan til Epidemiologisk Afdeling. Dog indberettes fund af influenzavirus af pandemisk subtype omgående til Epidemiologisk Afdeling (telefonisk og skriftligt).

Anmeldte tilfælde til embedslæge

3. Som redegjort for i kapitel 5 anmeldes alle tilfælde af mistænkt pandemisk influenza til embedslægen. Denne indberetter tilfældet til Epidemiologisk Afdeling jvf. bilag 5c.

Information og tilbagemelding

4. Tilbagemelding fra sentinelovervågningen gives i form af epidemikurver én gang ugentligt i Epi-Nyt (papir og elektronisk) og på SSI's hjemmeside.
5. Andre opgørelser, fx antallet af identificerede virusisolater af pandemi-stamme, kan tilsvarende offentliggøres på SSI's hjemmeside ugentligt, evt. oftere.

International indberetning

6. Der indberettes til internationale organer (EISS, WHO og ECDC) efter gældende retningslinier.

Pandemisk periode

Ovenstående punkter vil fortsætte, men tilfælde anmeldes ikke til embedslæge.

Bilag 7c: Muligheder for intensivering af overvågning under præpandemi og pandemi

7.c.1 Muligheder for intensivering af overvågning i en pandemisituation

I en pandemisituation kan det være væsentligt at iværksætte yderligere overvågningsinitiativer, herunder hospitalsovervågning, overvågning af sygdomsbyrde, givne vaccinationer og vaccinationsbivirkninger, forbruget af og bivirkninger ved antivirale midler og at undersøge befolkningens immunitet. I det følgende beskrives overvejelser vedrørende disse muligheder:

Hospitalsovervågning

Forekomsten af en ny patogen influenzastamme i Danmark må formodes at vise sig blandt de mest sårbare patienter, dvs. blandt andet patienter på børneafdelinger og på intensivafdelinger. Det har i interpandemisk periode vist sig, at en betydelig underdiagnosticering af influenzavirus foregår blandt patienter på disse afdelinger²⁰, bl.a. fordi der primært fokuseres på Respiratorisk Syncytialvirus (RSV) blandt børn i 'RSV-sæsonen' (december-april) og kun tages få sekretprøver til influenzadiagnostik blandt intensivpatienter. Øget prøvetagningsaktivitet blandt disse grupper vil styrke influenzaovervågningen primært gennem isolation af influenzavirus af pandemistammen. Diagnostik og indberetning af resultater vil ske ad sædvanlige kanaler, dvs. lokale og regionale virologiske laboratorier indsender influenzavirusisolater til Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, der indberetter resultater af subtyper til Epidemiologisk Afdeling.

Det Grønne System (aktuelt register over indlagte på bestemte hospitaler) og eksisterende/kommende elektroniske patientjournaler vil kunne anvendes til overvågning af patienter indlagt på danske sygehuse med influenzalignende sygdom og/eller influenzalignende komplikationer (lungebetændelse mv.).

Sygdomsbyrden

Sygdomsbyrden kan overvåges gennem en række indikatorer, herunder influenza-relaterede hospitalsindlæggelser og influenza-relateret dødelighed. Antallet af indlagte med influenzalignende sygdom kan overvåges gennem indberetninger fra hospitaler. Dette sker for så vidt aktuelt gennem Landspatientregistret, men dette register har en lang registreringsperiode. Dødelighed kan overvåges gennem udtræk i 'real-time' fra CPR-registret. Dette giver ikke et præcist billede af influenzaforårsagede dødsfald, men ved sammenligning med den forventede dødelighed for den pågældende årstid vil opnås et billede af den observerede forøgede dødelighed under en influenzaepidemi. Det må forventes, at egentlig registrering af influenzaforårsaget dødelighed vil være betydeligt fejlbehæftet, idet influenza sjældent er den egentlige dødsårsag og derfor sjældent vil være anført på dødsattesten. Først i den egentlige pandemiperiode, hvor opmærksomheden på influenza vil være betydelig, kan det formodes at influenza vil være anført som dødsårsag på dødsattesten. Monitorering af influenza-relaterede dødsfald baseret på dødsårsager må derfor forventes at være meget usikker.

²⁰ Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut

Vaccinationsdækning, -respons og -bivirkninger

Som beskrevet i kapitel 11 er vaccinstatus under en given pandemi usikker, men hvis en vaccine udvikles eller en allerede eksisterende vaccine anvendes, er det væsentligt under en pandemi at monitorere vaccinationsdækning, -respons og eventuelle bivirkninger. Basis herfor er registrering på individniveau af givne vacciner. Dette vil give oplysninger om vaccinationsdækning og danne baggrund for specifikke undersøgelser af fx vaccinationsrespons. Givne børnevaccinationer registreres i dag centralt på individniveau gennem Sygesikringen, mens andre vaccinationer givet til børn og voksne ikke registreres centralt.

Mistænkte vaccinationsbivirkninger skal, som det gælder for alle vacciner og lægemidler, indberettes af behandlende læge til Lægemiddelstyrelsen.

Forbrug, effekt og bivirkninger af antivirale midler

Antivirale midler vil som beskrevet i kapitel 12 blive udleveret på lægeindikation. Der er indkøbt et lager af en begrænset størrelse i Danmark, og med risiko for hamstring og/eller udlevering på løs indikation vil der være behov for præcis og 'timely' overvågning af forbruget. I den interpandemiske periode kan forbruget overvåges ved hjælp af Lægemiddelstatistikregisteret, hvor al receptpligtig medicin registreres.

Befolkningens immunitet

Udover at overvåge forekomsten af influenzavirus kan det være hensigtsmæssigt at undersøge befolkningens immunitet mod en eller flere typer af influenzavirus i en såkaldt sero-epidemiologisk undersøgelse. Det gøres ved at måle tilstedeværelse og mængde af typespecifikke antistoffer i blodet hos en repræsentativ del af befolkningen. Testen kan bruges til at måle, om man har haft en infektion med den aktuelle type influenzavirus, eller om vaccinationen er slået an.

Undersøgelse af befolkningens immunitet kan være værdifuld at udføre efter første bølge af en pandemi med henblik på at vurdere omfanget af en evt. efterfølgende anden pandemibølge i landet.

Sero-epidemiologisk overvågning af influenza finder ikke sted i Danmark. Andre lande, som fx Norge, foretager en årlig undersøgelse. Den norske overvågning foregår ved, at hvert amts klinisk mikrobiologiske afdeling modtager et stativ til blodprøveglas fra Folkehelse (statsligt institut med funktioner svarende til Statens Serum Institut) med et forudbestemt antal repræsentative pladser til hver aldersgruppe. Når stativet er fuldt (120 prøver), returneres det. I alt undersøges godt 2.000 prøver årligt. Problemet kan være hurtigt at skaffe blodprøver fra et passende udsnit af befolkningen. Hvis man bruger blodprøver indsamlet til et andet formål, fx fra bloddonorer eller hospitalsindlagte patienter, vil disse ikke altid være repræsentative.

Andre overvågningsmuligheder: Registrering af ambulancekørsler

Det har vist sig, at antallet af ambulancekørsler under influenzaepidemier korrelerer til antallet af influenzatilfælde registreret gennem sentinelsystemet²¹ (REF, CBB). Indikationer for ambulancekørsler rubriceres groft i 6 kategorier. For at styrke den generelle overvågning kan det derfor overvejes at overvåge ambulance-

²¹ Oplysning Center for Biologisk Beredskab, Statens Serum Institut 2005

aktiviteten ved ugentlige indberetninger fra ambulancetjenester opdelt på ambulanceteknologier og aldersgrupper svarende til sentinelovervågningen.

7.c.2 Fasespecifikke overvågningsaktiviteter det kan overvejes at iværksætte

Præpandemisk alarmperiode

Hospitalsovervågning

1. Prøvetagningsaktiviteten hos patienter med influenzalignende sygdom på børneafdelinger og på intensivafdelinger øges. Diagnostik foregår ad sædvanlige kanaler (lokalt/regionalt/nationalt laboratorium med subtypning af influenzaisolater på Statens Serum Institut).

Sygdomsbyrde

2. Overvågning af den generelle dødelighed gennem udtræk fra CPR-registret iværksættes af Epidemiologisk Afdeling.

Vaccinationer

3. Udover registrering af givne vaccinationer og vaccinationsrespons som beskrevet under den interpandemiske periode, kan specifikke befolkningsundersøgelser af vaccinationsrespons iværksættes af Epidemiologisk Afdeling.

Antivirale midler

4. Overvågning af ordination og udlevering af antivirale midler kan iværksættes af Lægemiddelstyrelsen. Tilsvarende kan bivirkninger overvåges gennem obligatorisk indberetning af behandlende læger til Lægemiddelstyrelsen.

Befolkningens immunitet

5. Seroepidemiologiske undersøgelser kan efter nærmere vurdering i den pandemiske alarmperiode iværksættes på Epidemiologisk Afdelings initiativ med henblik på dokumentation af befolkningens immunitet. Som udgangspunkt vil dette ikke være indiceret i denne fase, da der pr. definition er tale om et nyt virus, hvorfor immuniteten må antages at være lav. Hvis en seroepidemiologisk undersøgelse iværksættes, vil dette give oplysninger om befolkningens præpandemiske immunitet. Praktisk kan en seroepidemiologisk undersøgelse iværksættes ved at et aldersjusteret antal personer fra den generelle befolkning, fx udvalgt gennem CPR-registret, får taget blodprøve til antistofbestemmelse.

Pandemisk periode

Ovenstående kan suppleres med daglige indberetninger af indlagte patienter med influenzalignende sygdom på danske sygehuse til Epidemiologisk Afdeling.

Bilag 8a: Baggrund: Antivirale midler

Antivirale midler bruges sammen med influenzavaccine med henblik på kontrol og forebyggelse af influenza. Hovedformål er under en pandemi at begrænse influenza-relateret sygelighed, komplikationer, hospitalisering, antibiotikaforbrug og muligvis reducere dødeligheden.

Antivirale midler kan bruges til at 'købe tid', før en given specifik influenzavaccine er udviklet.

Antivirale midler kan således bruges i såvel profylaktisk som behandlingsmæssigt øjemed.

Der findes 2 grupper af antivirale midler, der har en specifik beskyttende virkning mod influenzavirus: M2-hæmmere, udviklet først i 1960-erne, og neuraminidasehæmmere, udviklet i 1990-erne. M2-hæmmerne omfatter Amantadin® og Rimantidin®, og neuraminidasehæmmerne Oseltamivir (Tamiflu®) og Zanamivir (Relenza®). De fleste vestlige lande har adgang til én M2-hæmmer (Amantadin®) og begge neuraminidasehæmmere, mens M2-hæmmeren Rimantidin er indregistreret i USA og Rusland. I Danmark er kun Oseltamivir indregistreret 2.

Kun M2-hæmmerne er afprøvet under en pandemi, nemlig Hongkong pandemien 1968-69 og den efterfølgende 1977 H1N1-epidemi.

Alle medikamenter kan bruges sammen med influenzavaccine.

8.a.1 M2-hæmmere (Amantadin® og Rimantidin®)

Struktur og egenskaber

M2-hæmmere virker ved at hæmme virusproteinet M2, hvorved virusreplikationen hæmmes. Kun influenza A har M2-proteinet, og M2-hæmmere virker derfor ikke mod influenza B- og C-virus. M2-hæmmere virker endvidere kun mod H1-H3 subtyper samt visse fugle- og equine influenza A-subtyper, mens aktuelle H5N1-fugleinfluenzastammer er resistente overfor M2-hæmmere.

M2-hæmmerne er relativt ens med hensyn til antivirale egenskaber, men adskiller sig fra hinanden med hensyn til omsætning og bivirkninger.

Amantadin® udskilles via nyrerne, hvorfor dosis må reduceres blandt nyreinsufficente, mens Rimantadin® omsættes i leveren, og dosisreduktion kun er sjældent indiceret.

Dispensation og priser

Begge midler indtages i tableform. Amantadin® findes som 50 og 100 tabletter, Rimantidin® som 100 mg tablet og som mikstur, hvor 5 ml svarer til 50 mg Rimantidin®.

Indikationer og registrering

Amantadin® er i en række lande indregistreret til influenzaprofylakse og behandling af voksne samt behandling af børn. Amantadin® var i en periode i 1990'erne indregistreret i Danmark, men fås nu kun på magistrel ordination.

Amantadin® er endvidere indregistreret i en række lande mod Parkinson's sygdom.

Rimantidin® er indregistreret til profylakse og behandling af voksne samt behandling af børn i USA og Rusland, men har aldrig været indregistreret i Danmark. Det var ikke i første omgang muligt for det europæiske lægemiddelagentur EMEA at identificere licenshaveren, og EMEA anså derfor ikke Rimantidin® som et anvendeligt middel i EU-landene³. Lægemiddelstyrelsen har marts 2006 oplyst, at Rimantidin® nu er markedsført i Frankrig, af det falder ind under lægemiddellovens § 32, og at der kan gives udleveringstilladelse til indkøb af præparatet til det danske beredskab.

Brug ved profylakse

Både Amantadin® og Rimantidin® er effektive som profylakse mod influenza. Under 1968-pandemien og 1977-H1N1-epidemien har placebokontrollerede studier vist en beskyttende effekt på 60-70 % af M2-hæmmerne (hvor Amantadin® var hyppigst brugt) mod influenzasygdom, men med en vis variation imellem studierne. Beskyttelsen under pandemi er således mindre end hvad der er set i forhold til interepidemisk influenza (80-90 % beskyttelse)².

Brug ved behandling

Blandt voksne og børn med ukompliceret influenza medfører behandling med Amantadin® reduktion i feber, sygdomssværhedsgrad, virusudskillelse i næsen og reduktion af sygdomslængde med ca. 1 dage, såfremt behandling initieres inden for 2 dage efter symptomdebut^{2,4}. Derimod er der ingen data der viser, at M2-hæmmere medfører reduktion i influenzasygdommens komplikationer, antibiotikaforbrug eller hospitalisering. Tilsvarende er der sparsomme data om effekten af M2-hæmmere blandt voksne med kroniske sygdomme.

Bivirkninger

Amantadin® har en række neurologiske bivirkninger, som er meget mindre udtalt for rimantadins vedkommende (Tabel 8.1)⁵. Det er dog muligt, at disse bivirkninger er mindre ved 100 mg dosering.

Tabel 8.1: Bivirkninger ved M2-hæmmere⁵

Sammenligning af bivirkninger ved Amantadin® og Rimantidin®	Amantadin® 200 mg/dag (n=148)	Rimantidin® 200 mg/dag (n=145)	Placebo (n=143)
Søvnløshed	7,0 %	3,4 %	0,7 %
Nervøsitet	2,8 %	2,1 %	0,7 %
Nedsat koncentration	2,1 %	2,1 %	1,4 %
Svimmelhed	2,1 %	0,7 %	0,0 %
Depression	3,5 %	0,7 %	0,7 %
Totalt med bivirkninger	14,7 %	6,9 %	4,1 %

Resistensudvikling

M2-hæmmere har en udtalt evne til resistensudvikling ved behandling. Resistensudvikling skyldes en punktmutation i M-genet, der kan udvikles efter 2-3 dages behandling⁶. Resistens optræder hos ca. 30 % af de behandlede. Amantadin-resistens er krydsreagerende med Rimantidinresistens. Resistens kan også udvikles ved samtidig profylakse og behandling: I såvel familier som institutioner, hvor personer er blevet behandlet med M2-hæmmere og husstandsmedlemmer/kontakter er blevet profylaktisk behandlet, har de profylaktisk behandlede dels ikke haft nogen effekt af profylaksen, dels udskilt resistente vira. Det resistente virus har samme patogenicitet som det følsomme virus. M2-hæmmere er derfor ikke egnede til behandling, men kun profylakse.

8.a.2 Neuraminidasehæmmere (NAI, Oseltamivir (Tamiflu®) og Zanamivir (Relenza®))

Struktur og egenskaber

Neuraminidasehæmmerne (NAI) Oseltamivir og Zanamivir hæmmer virusfrigørelsen fra inficerede celler og fremmer sammenklumpning af det frie virus.

NAI forebygger som sådan ikke influenza, men virker ved at hæmme overførsel af nyligt formede vira til andre celler. Kroppens immunsvær undertrykkes derfor ikke, hvilket kan have betydning i en pandemisituation³.

Der findes 9 influenza-neuraminidasetyper (N1-N9), hvoraf hovedsageligt kun N1 og N2 har cirkuleret mellem mennesker det sidste århundrede. Oseltamivir er dokumenteret effektivt mod N1 og N2, og effektivt in vitro overfor neuraminidaserne N3-N9. Da NAI først blev indregistreret i 1990'erne er midlerne ikke blevet testet under influenzapandemier, men såvel in vivo som in vitro har Oseltamivir vist sig at være effektivt blandt mus overfor de fire pandemistammer H1N1 (1918), H2N2 (1957), H3N2 (1968) og H1N1 (1977). Ydermere er Oseltamivir effektivt in vitro overfor H5N1-stammer, såvel humane stammer fra Hong Kong 1997 som nyligt isolerede H5N1-stammer fra 2004 fra Vietnam. Endeligt er Oseltamivir-behandling blevet vist at kunne reducere dødelighed blandt kyllinger i Holland inficeret med et andet højpatogent fugleinfluenzavirus H7N7³.

Virkningsmekanismen af Zanamivir er principielt den samme som for Oseltamivir.

Oseltamivir indtages oralt, mens Zanamivir skal indtages som inhalationspulver pga. dårlig peroral absorption (<5 %).

Dispensation og priser

Oseltamivir dispenseres i to kommercielle former, 75 mg kapsler og pulver til oral suspension (12 mg/ml), samt det aktive pulver til magistrel ordination.

Zanamivir dispenseres som inhalationspulver i en RotadiskTM med 4 blistere hver indeholdende 5 mg Zanamivir og 20 mg Lactose. Zanamivir indtages ved hjælp af en Diskhaler[®]. Magistrel formulering er ikke muligt.

Indikationer og registrering

Oseltamivir er registreret i Danmark til profylakse og behandling af influenza hos voksne og børn >1 år. Zanamivir har en gyldig markedsføringstilladelse i Danmark, men producenten har hidtil (marts 2006) valgt ikke at have produktet markedsført i Danmark.

Brug ved profylakse

Kliniske studier har vist, at den profylaktiske effekt af Oseltamivir og Zanamivir er af samme størrelsesorden, selvom Zanamivir i de fleste lande ikke er indregistreret til profylakse⁴. Under influenzaepidemier har begge medikamina vist sig at beskytte ca. 80 % mod epidemisk febril influenzasygdom blandt uvaccinerede voksne^{2,4}. Oseltamivir er effektivt som langtidsprofylakse blandt vaccinerede plejehjemsbeboere⁷, og begge medikamina er effektive som post-ekspositionsprofylakse i familier^{8,9}. Ukontrollerede studier har vist, at begge medikamina har kunnet standse influenzaudbrud blandt plejehjemsbeboere, der fortsatte til trods for Amantadin® behandling^{10,11}. Endeligt har et enkelt studie vist, at Zanamivir var mere effektivt end Rimantidin® som korttidsprofylakse på grund af udbredt Rimantidin® resistens.

Brug ved behandling

Placebokontrollerede studier har vist, at såvel Oseltamivir og Zanamivir taget inden for 48 timer efter symptomdebut reducerer varighed af influenza med ca. 1-2 dage, dvs. fra 4-6 dage med placebo til 3-4 dage med aktiv behandling, dog mindre for højriskopatienter (0,5 dage) behandlet med Oseltamivir^{4,12}. Der er ikke data for effekten, hvis behandlingen indsættes senere end 48 timer efter symptomdebut. Udover selve influenzaeffekten reducerer NAI antallet af komplikationer til influenza: Oseltamivir er fundet at reducere incidensen af influenzarelaterede nedre luftvejsinfektioner, der resulterer i antibiotikabrug, med 55 %, og antibiotikaforbrug af alle årsager med 27 %. Et nyligt registerstudie har vist, at Oseltamivir reducerer forekomsten af lungebetændelse hos patienter med influenzalignende sygdom fra 2,6 % til 1,3 %, hvor effekten var mest udtalt blandt ældre >60 år (ca. 85 % reduktion)¹³. Blandt børn er Oseltamivirbrug vist at reducere antallet af akutte mellemørebetændelser under influenza med 44 %. Tilsvarende er Zanamivir vist at reducere influenzakomplikationer fra 29 % til 22 % og antibiotikaforbrug fra 19 % til 14 % blandt henholdsvis placebo og Zanamivirbehandlede.

Der er meget få data vedrørende effekten af NAI overfor risiko for død, men ét studie blandt højriskopatienter (plejehjemsbeboere) har vist reduktion i dødsfald fra 22 % blandt ubehandlede til 2-4 % blandt Oseltamivirbehandlede¹⁰. Der er ingen data om effekten af Zanamivir over for risiko for død.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger ved Tamiflu® er kvalme og opkastning, der optræder både ved profylakse og behandling med hyppigheder på mellem 2 og 10 % mod placebo 1-6 %¹⁴. Bivirkningerne er generelt lette til moderate og indtræder sædvanligvis inden for de to første dage, og medfører sjældent behandlingsophør.

Der er få beskrevne bivirkninger ved Zanamivir, men i få tilfælde er set astmalignende symptomer ved brugen. Det er dog uvist, om dette skyldes medikamentet eller underliggende astmasygdom⁴.

Resistensudvikling³

NAI-resistens blandt influenzastammer overvåges globalt i samarbejde med WHO i the Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network (NISH), der primært fungerer i Japan, hvor brugen af NAI er udbredt. Til dato er kun fundet resistensassocierede mutationer i 3 ud af 2691 stammer. Derimod kan såvel Oseltamivir- som Zanamivirresistens genereres *in vitro*. Under behandling er set udvikling af Oseltamivirresistens efter 4-5 dage blandt 0,33 % af personer >13 år, men blandt 4 % af børn i alderen 1-12 år. I Japan, hvor Oseltamivir bruges udbredt til interpandemisk influenza, har et studie fundet resistensudvikling blandt 18 % af Oseltamivir-behandlede børn¹⁵. Dette kan dog muligvis skyldes suboptimal dosering. Dog er der for ganske nyligt observeret delvis resistens hos en vietnamesisk patient, der imidlertid kom sig efter højere dosering af Tamiflu®¹⁶. Der foreligger kun få data om virulensen af resistente Oseltamivir-stammer, men der er visse holdepunkter for, at virulensen er lavere eller på niveau med vildtyper¹⁷. Et engelsk modelstudie for sædvanlige influenzaepidemier har estimeret, at selv ved højt NAI-behandlingsniveau ses ingen betydende NAI-resistensudvikling, hvis resistensniveauet før behandling som nu er lavt¹⁸.

Resistente Zanamivir-stammer er ikke isoleret, men medikamentet har også kun været sparsomt anvendt.

Naturlig immunitet under NAI-brug

NAI forhindrer ikke infektion, men hæmmer overførsel af nyligt formede vira til andre celler. Et immunrespons og dermed hel eller delvis immunitet kan derfor udvikles. Flere studier har således fundet, at der ved regelret profylaktisk brug ikke var forskel på antistofsvaret eller andelen af subkliniske infektioner blandt Oseltamivir- og placebo-behandlede personer, hvilket kan tyde på at immunitet udvikles under profylakse^{7,19}.

8.a.3 Konklusion: Hvilke antivirale midler kan benyttes under en pandemi?

Antivirale midler kan bruges til såvel profylakse som behandling.

Til profylakse er både M2-hæmmere og NAI egnede, og vil formentligt ved en pandemi have beskyttende effekter på 60-80 % overfor de stammer, de er virksomme mod. M2-hæmmere virker dog ikke mod alle influenza A stammer, idet nogle er "født" resistente, herunder den aktuelle aviære H5N1 (men ikke alle H5-stammer). H5N1 virus må antages at skulle ændre sig inden det effektivt er i stand til at smitte fra menneske til menneske. Hvis dette indebærer en reassortering med et andet virus kan det nye virus tænkes at blive M2-inhibitorfølsomt, idet resistens er knyttet til M-genet. M2-resistens er i varierende grad (10-30 %) fundet i H5, H7 og H9 aviære isolater. Oseltamivir er således virksomt overfor H5N1 og et andet højpatogent fugleinfluenzavirus H7N7. Det kan dog ikke udelukkes, at en fremtidig influenzapandemistamme vil være følsom overfor Amantadin og i mindre grad udvikle resistens.

Til behandling er kun NAI velegnede, idet M2-hæmmerne medfører udbredt resistensudvikling under behandling. Selvom Rimantidin® har færre bivirkninger end Amantadin®, var førstnævnte ikke registreret i Europa, og var i første omgang ikke et realistisk valg i Danmark. Oseltamivir er velegnet til såvel profylakse som behandling under en pandemi, mens Zanamivir er mindre egnet til beredskabslagre

pga. inhalationsformen, der kræver instruktion. Dog har man ingen erfaringer med Oseltamivir under en pandemi, foruden at det er uklart, i hvor høj grad resistens udvikles under storstilet brug.

Det europæiske lægemiddelagentur EMEA anbefaler en to-strengt strategi, hvor man udover Oseltamivir supplerer med et lager af en M2-hæmmere (Amantadin® eller Rimantadin®) til profylaktisk brug blandt voksne.

På denne baggrund anbefales i Danmark brug af Oseltamivir til profylakse og behandling. En M2-hæmmer kan efter konkret vurdering af bl.a. den pandemiske stamme anvendes som profylakse til voksne i øvrigt raske nøglepersoner, sundhedspersonale mv. Det overvejes (april 2006), om det er mest hensigtsmæssigt at indkøbe Amantadin® eller Rimantadin® til beredskabslaget.

8.a.4 Lageropbygning af antivirale midler ('stockpiling')

Forbruget af antivirale midler under normale epidemier er sædvanligvis lavt, og rullende lagre, hvor forbrugte midler udskiftes løbende, er derfor ikke en realistisk mulighed.

Selvom en officiel udløbsdato for et givent medikament er udløbet, betyder det ikke nødvendigvis, at midlet er uanvendeligt, specielt ikke hvis det opbevares under konstant temperatur (15-20°)³. Der mangler dog data herfor, men forsøg med varighed af Oseltamivir og Amantadin® forventes igangsat i løbet af 2005. Dette kan have betydning for lageranbefalingerne.

Oseltamivir

Oseltamivir findes i tre former, dels som kapsler, dels som mikstur til børn og dels som den aktive farmaceutiske ingrediens (API) i pulverform til magistrel formulering, dvs. lokal præparation på fx privat eller sygehusapotek. Pulveret har en bitter smag, men ved tilsætning af smagsstoffer og ved samtidig fødeindtagelse kan den bitre smag afhjælpes.

Oseltamivir i kapselform har en begrænset holdbarhed, 5 år, mens API har en længere holdbarhed. Da kapslerne desuden er ca. 50 % dyrere end API og da kapslerne ikke findes i børnedoser, er API umiddelbart mere egnet til lagring, om end dette skal afvejes mod den pris og de ulemper, der er forbundet ved præparationen af stoffet. Den orale Oseltamivir-mikstur til børn har kun en holdbarhed på 3 år, og er derfor mindre egnet til oplagring.

Amantadin®

Amantadin® kan kun oplagres som tabletter med en officiel udløbsdato på 5 år, men kan opbevares i min. 25 år ved stuetemperatur uden væsentlig tab af aktivitet²².

8.a.5 Generelle principper for anvendelse af antivirale midler

Antivirale midler kan ikke i sig selv standse en influenzapandemi, det kan kun en effektiv vaccine, men indtil en sådan foreligger, kan antivirale midler bruges til at bremse spredningen, beskytte udsatte og behandle syge.

²² Scholtissek, C. and Webster, R.G. Antiviral Research 1998; 38(3); 213-5.

Gennem et internationalt samarbejde med intensiv overvågning af potentielle pandemivirus, kan man måske nå at inddæmme virus, inden det er endelig adapteret til at smitte mellem mennesker, eller hvor der kun er få tilfælde af influenza i begrænsede befolkningsgrupper. Dvs. man forsøger at anvende erfaringerne fra bekæmpelsen af SARS. Det kan være situationen, hvor et nyt pandemivirus opstår, formentlig i Asien, eller ved import til Danmark af enkelte tilfælde.

Når pandemien først er brudt ud, er det meget vanskeligt at begrænse udbredelsen, idet influenzavirus er meget smitsomt, smitten er luftbåren, der er kort inkubationstid, smitten er luftbåren og sker også fra patienter med få eller slet ingen symptomer på influenza. Det er således vanskeligt at afgrænse hvem, der smitter - også fordi influenzasygdom ligner en række andre infektiøse luftvejssygdomme, dvs. hele det spektrum der populært kaldes influenza/influenza-lignende sygdom, men som skyldes mange andre virus end influenzavirus.

8.a.6 Modeller for effekt af antivirale midler

I mangel på erfaring med brug af antivirale midler under en pandemi må effekten estimeres ved hjælp af matematiske modeller. Imidlertid findes der kun få af sådanne modelstudier: I ét modelstudie i en lukket befolkning, hvor effekten af profylakse og behandling blev sammenlignet, medførte profylakse alene til alle stor reduktion i antallet af syge, mens behandling alene kun medførte moderat reduktion²⁰. Kombinationen af profylakse og behandling var stort set sammenlignelig med profylakse alene. Generelt viser modelstudier, at behandling af de syge alene ikke er tilstrækkeligt til at kontrollere pandemien, mens profylaktisk behandling kan reducere influenzatransmissionen betragteligt³. En model forudsagde en reduktion i influenzasygdomsraten fra 33 % til 2 %, og en reduktion i dødeligheden fra 0,58 til 0,04 pr. 1.000 personer ved brug af op til 8 ugers profylakse.

Et publiceret modelstudie fra Holland, som den hollandske strategi er bygget på, hvor Oseltamivir bruges inden for 48 timer til alle med influenzalignende sygdom (estimeret 5 ud af 16 millioner hollændere = 31 %) ikke er særligt kost-effektivt i sig selv, men medfører en 'udtynding' af epidemien, dvs. toppen af epidemien kommer senere og vil være mindre, hvilket vil lette presset på sundhedsvæsenet²¹.

Et andet studie fandt, at effekten af NAI-behandling var forskellig i forskellige aldersklasser, idet effekten afhang af, hvilket udfald der blev betragtet (tabel 8.2)²². Således var effekten overfor hospitalsindlæggelser markant større blandt ældre end blandt yngre, mens de fleste fraværdsdage fra arbejde blev sparet ved behandling af de yngste.

Tabel 8.2: Estimerede effekter af NAI-behandling (Hayden et al 2001)²²

	Sparede ambulante besøg/1.000 syge		Sparede indlæggelser/1.000 syge		Sparede fraværdsdage blandt ambulante patienter/1.000 syge	
	Gennemsnit	95 % KI	Gennemsnit	95 % KI	Gennemsnit	95 % KI
0-19 år	162	152-171	2,2	0,8-3,5	800	754-847
20-64 år	296	284-307	4,0	1,8-6,0	585	320-844
65+ år	227	223-229	14,4	11,3-17,6	745	735-755

8.a.7 Internationale anbefalinger

WHO omtaler tre hovedindikationer for brug af antivirale midler²³:

- Første hovedindikation er behandling af syge og post-eksponeringsprofylakse til familie og andre kontakter, herunder sundhedsarbejdere. Hovedproblemet er tendensen til sen diagnostik af influenza. Dette er hovedsageligt aktuelt i den præpandemiske alarmperiode, hvor transmissionen af virus er begrænset.
- Anden hovedindikation kan blive aktuel, når transmissionen bliver mere effektiv (præpandemiske alarmperiode): Behandling af alle medlemmer i en gruppe (community), hvor udbrud sker, kan forsinke og evt. forhindre pandemiudbredningen.
- I selve den pandemiske periode vil reduktion af sygelighed og dødelighed have højest prioritering, dvs. behandling af syge.

I et andet dokument beskrives tre måder at anvende antivirale midler på²:

- **Langtidsprofylakse:** Delvis beskyttelse overfor influenzasygdom gennem reduktion af sygdomsrisiko, komplikationer, indlæggelser, dødelighed og gennem reduktion af sygelighed i bestemte risikogrupper. Begrænset anvendelighed pga. høje omkostninger. Ved manglende vaccine er langtidsprofylakse essentielt for nøglesundhedsarbejdere af hensyn til opretholdelse af sundheds- og samfundsfunktioner. Afhængig af pandemiens karakteristika kan profylakse af højrisikogrupper og muligvis nære kontakter overvejes. Det er ikke sandsynligt, at profylakse af skolebørn kan forhindre pandemiudbredelse. Da risiko for infektion indtræder kort efter ophør af brug af antivirale midler, kan det antages, at midlerne bør tages i mindst 4 uger og evt. længere. Begrænsende faktorer for langtidsprofylakse er midlernes tilgængelighed, omkostninger, bivirkninger og mulig resistens.
- **Korttidsprofylakse:** Kan anvendes til kontrol af begrænsede udbrud (institutioner, begrænsede samfund), beskyttelse fra en inaktiveret (ikke levende) vaccine gives, til den er virksom, eller som post-eksponeringsprofylakse (familiemedlemmer, rejsende), sidstnævnte især kombineret med behandling af den syge.
- **Behandling:** Optimal behandling af syge indebærer, at distributionen af midlerne retter sig mod de, der har mest gavn af den. I de fleste lande vil midlerne blive givet først til de, der henvender sig først. Det er sandsynligt, men ikke valideret, at tidlig behandling på patientens initiativ i forhold til 'forsinket' behandling ved lægeordination reducerer sygdommens omfang.

Det europæiske lægemiddelagentur EMEA anbefaler³

- Langtidsprofylakse for nøglepersoner (sundhedspersonale, beslutningstagere, politi, brandvæsen osv.).
- Behandling af syge.
- Post-eksponeringsprofylakse til nære kontakter.

I USA opereres med forskellige prioriteringer for profylakse og behandling (Tabel 8.3).

Tabel 8.3: Prioritering af brug af antivirale midler, USA

Målgruppe	Antal (mio.)	Prioritet for profylakse	Prioritet for behandling
Sundhedsarbejdere	9,8	1	3
Sikkerhedsarbejdere	2,4	2	4
Højrisikopersoner	~ 80	3	2
Indlagte influenzapptt.	~ 1	irrelevant	1
Raske ambulante	~ 200	4	5

Fra Benjamin Schwartz, National Vaccine Program Office²⁵

1: Højeste prioritet, 5: Laveste prioritet

I bilag 8b og 8c er anført henholdsvis prioriteringer for anvendelse af antivirale midler i Danmark og behov for antivirale midler i Danmark.

Referencer:

- Nicholson KG, Webster RG, Hay AD. Textbook of Influenza. 1-578. 1998. Oxford, Blackwell Science.
- WHO. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics. WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8. 2004.
- EMA. Scientific Review on Influenza Antiviral Medicinal Products. 16-2-2005 (opdateret oktober 2005).
- Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. Vaccine 21(16), 1796-1800. 1-5-2003.
- Center for Drug Evaluation and Research. Drug Information, Flumadine Tablets, Flumadine Syrup. 2005.
- Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 53(RR-6), 1-40. 28-5-2004.
- Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De B, V, Van CA, Gibbens M et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc 49(8), 1025-1031. 2001.
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 343(18), 1282-1289. 2-11-2000.
- Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA 285(6), 748-754. 14-2-2001.
- Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. J Am Geriatr Soc 50(4), 608-616. 2002.
- Gravenstein S, Drinka P, Osterrweil D, Schilling M, McElhaney JE, Elliott M et al. A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 270. 2000.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and

- treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 7(35), iii-xiii, 1. 2003.
13. Nordstrom BL, Sung L, Suter P, Szneke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Current Medical Research and Opinions* 21(5), 761-768. 2005.
 14. Roche. Tamiflu indlægsseddel. 2005.
 15. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 364(9436), 759-765. 28-8-2004.
 16. Mai Le Q, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KHL, et al. Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 437, 1108. 2005.
 17. Artikel. *New Scientist*. 2005.
 18. Ferguson NM, Mallett S, Jackson H, Roberts N, Ward P. A population-dynamic model for evaluating the potential spread of drug-resistant influenza virus infections during community-based use of antivirals. *J Antimicrob Chemother* 51(4), 977-990. 2003.
 19. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 341(18), 1336-1343. 28-10-1999.
 20. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model. *J Infect Dis* 177(4), 863-873. 1998.
 21. Personlig meddelelse. Sido Mylius, Centre for Infectious Disease Epidemiology, Bilthoven, Holland. 2005.
 22. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1416), 1877-1884. 29-12-2001.
 23. WHO. Strengthening pandemic influenza preparedness and response. A58/13. 7-4-2005.
 24. Poulsen S. Notat, Sundhedsstyrelsen. 2005.
 25. Personlig meddelelse. Mari-Ann Roager, Roche Danmark. 2005.
 26. Lett D. Feds to stockpile antivirals as pandemic "speed bump". *CMAJ* 172(9), 1167. 26-4-2005.
 27. Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? *Pediatr Infect Dis J* 23(11 Suppl), S262-S269. 2004.

Bilag 8b: Prioriteringer for anvendelse af antivirale midler i Danmark

Der er som anført i bilag 8a hverken entydige modeller for effekterne af antivirale midler eller konsensus om brugen og prioriteringen. Der er heller ikke entydige internationale anbefalinger. I stedet anbefales det, at hvert land prioriterer ud fra lokale overvejelser og hensyn.

I Danmark er fastlagt følgende strategi for brug af antivirale midler:

1. En pandemi vil næppe starte i Danmark, og som følge af den verdensomspændende overvågningsaktivitet vil erfaringer vedrørende pandemien formentlig kunne blive gjort i den tidlige fase, før pandemien er nået Danmark i fuldt omfang. I lyset af de store usikkerheder, der eksisterer for pandemiscenarier, må dele af strategien, fx virus' følsomhed overfor antivirale midler, hvem der er i særlig risiko osv. udformes nærmere i første fase. Dette arbejder påhviler Sundhedsstyrelsens Influenzapandemigruppe.
2. I den **præpandemiske alarmperiode**, før udbredt smitte fra menneske til menneske sker (WHO-faserne 3-5), er det vigtigste at **begrænse smitten og inddæmme pandemien**. Dette gøres ved behandling af syge og udbredt brug af post-eksponeringsprofylakse til kontakter, dvs. såvel personer i familie og institutioner mv. hvor personen har opholdt sig under og umiddelbart før symptomdebut samt sundhedspersonale, der har kontakt med personen.
3. I den **pandemiske periode** er det vigtigste at **reducere morbiditet og mortalitet**, primært for de, der må forventes at blive sværere syge end andre, dvs. personer i risikogrupper samt at sikre et fungerende sundhedsvæsen gennem langtidsprofylakse af sundhedspersonale. Princippet er ikke at sikre nøglepersoner i samfundet eller at prioritere visse personer frem for andre, men sikring af sundhedsvæsenets funktioner er væsentligt for det overordnede mål at reducere morbiditet og mortalitet. Samtidigt forsøges det så vidt muligt at holde smitten uden for sygehusene. Det erkendes således, at det ved overgang fra præpandemisk til pandemisk fase ikke vil være muligt at give samtlige eksponerede postekspositionsprofylakse. Da formålet med postekspositionsprofylaksen imidlertid var inddæmme pandemien, hvilket ikke er lykkedes i en pandemisk situation, er det i stedet valgt at give post-eksponeringsprofylakse til personer i risiko for svær sygdom, hvorved morbiditet og mortalitet bedst reduceres.
4. Tamiflu® anvendes som det primære middel, såvel til behandling som profylakse. Dette skyldes den formodede bredere virkning, lavere bivirkningsfrekvens og lavere resistensudvikling end fx Amantadin®. Tamiflu® indkøbes overvejende som den aktive farmaceutiske ingrediens (API) frem for kapsler, dels pga. den billigere pris, dels pga. længere holdbarhed, og dels fordi kapsler ikke findes i børnedoseringer.
5. Dosering af Tamiflu® fremgår af kapitel 8. Disse doseringer baserer sig på forholdene ved interpandemisk influenza, og ved længere varighed af pan-

demien kan varighed af den profylaktiske behandling naturligvis vise sig at være for kort. Imidlertid er dette helt ukendt, og da der er holdepunkter for, at immunitet kan udvikles selv under Tamiflu®-behandling, kan det vise sig, at den nuværende varighed af profylaktisk behandling er tilstrækkelig.

Dette må imidlertid vurderes under en pandemi og anbefalinger i givet fald justeres.

6. Udover Tamiflu® indkøbes Amantadin® i mængder svarende til den mængde, der skal bruges til langtidsprofylakse af sundhedspersonalet. Dels anbefaler bl.a. det europæiske lægemiddelagentur EMEA at sprede indkøbene over flere midler, dels kan det vise sig, at Amantadin® er velegnet til profylakse overfor den aktuelle pandemistamme, hvorfor der ved hel eller delvis brug af Amantadin® til profylakse vil kunne frigøres Tamiflu® til behandling, evt. i tilfælde af svigt af Amantadin®. Det skal dog understreges, at Tamiflu® er førstevalg til langtidsprofylakse jf. kapitel 8 og bilag 8a.
7. Rimantidin® ville pga. bivirkningsprofilen, være det foretrukne valg af M2-hæmmer, såfremt det kunne skaffes til Danmark. Det anbefales derfor, at Lægemiddelstyrelsen påbegynder udredningsarbejde mhp. mulighederne for anskaffelse af Rimantidin®.
8. Det skal i den aktuelle pandemisituation afklares, hvem der vil udgøre reelle risikogrupper. De nuværende interpandemiske risikogrupper for svær influenza sygdom er bl.a. børn 6-23 måneder, personer med hjerte-/lunge-sygdomme eller andre bagvedliggende sygdomme og personer >65 år. Det kan ikke udelukkes, at en given pandemi vil ramme visse grupper værre end andre. Dette må imidlertid vurderes under en pandemi og præcise retningslinier for, hvem der vil være i risikogrupper på det tidspunkt, angives.
9. Tilsvarende må præcise definitioner af influenzasyge afvente erfaringer med det kliniske billede af den aktuelle influenzapandemi, idet denne kan være forskellig for voksne og børn, og forskellig fra interpandemisk influenza, samt af de diagnostiske midler (hurtigtests mv.), der forefindes på det tidspunkt. Pandemigruppen udarbejder nærmere retningslinier herfor.
10. I den præpandemiske fase vil behandling primært blive givet via det allerede indkøbte Tamiflu®-lager. Dette rekvireres på begæring af den behandelende instans i samarbejde med den pågældende embedslægeinstitution og Epidemiologisk Afdeling på Statens Serum Institut.
11. I den pandemiske fase må betydelig hamstring på løse indikationer forudses, såfremt dette ikke styres. Af hensyn til korrekt anvendelse er det væsentligt, at de antivirale midler udleveres efter lægeordination i henhold til veldefinerede kriterier, hvilket indebærer, at et influenzatilfælde skal være lægediagnosticeret. Dette sker mest hensigtsmæssigt i primærsektoren. Færdig præparation og udlevering af antivirale midler vil tilsvarende mest hensigtsmæssigt ske fra decentralt privat eller sygehusapotek, som hver efter central styring vil modtage en bestemt mængde antivirale midler. For at imødegå hamstring kan Bekendtgørelse nr. 818 af 30. august 2000 om udlevering af lægemidler i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig (bilag 9c) iværksættes på Indenrigs- og Sundhedsministeriets foranledning.

Bilag 8c: Indkøb af antivirale midler og dækningsgrad

Notat om det foreslåede forbrug af Tamiflu® i det danske beredskab mod en influenzapandemi.

Sundhedsstyrelsen sikrede for et år siden, at Danmark har et lager Tamiflu® på i alt 30.000 behandlingsdoser svarende til 300.000 tabletter. Disse tabletter er primært tænkt brugt til situationer. Dels til behandling af dyrlæger m.v. i forbindelse med prøvetagning og nedslagning af fjerkræ ved et evt. udbrud af fugleinfluenza blandt danske fjerkræ. Dels til den meget tidlige fase, hvor det giver mening at prøve at bremse spredningen af influenza i Danmark ved at behandle såvel en syg som alle kontakterne til denne fx ved et fly, der vender hjem fra et berørt område.

Sundhedsstyrelsen fremsendte i juni 2005 en redegørelse til Indenrigs- og Sundhedsministeriet med forslag bl.a. om, at antivirale midler har en plads i det danske beredskab mod en influenzapandemi.

Der er principielt tre formål med brugen:

1. Behandling af smittede
2. Post-eksposure profylakse til nære kontakter til syge
3. Langtidsforebyggende behandling til udvalgte grupper mhp. at forhindre, at de bliver syge

I den danske beredskabsplan for pandemisk influenza er der lagt op til brug af to antivirale midler: Amantadin® og Tamiflu®.

Amantadin® kan kun anvendes til primær forebyggelse.

Tamiflu® kan anvendes både til forebyggelse og behandling. Det indgår i antagelserne, at pandemien vil ramme 25 % af befolkningen, og at Tamiflu® til behandling anvendes til at reducere alvorlig sygdom og død, men ikke til at forsøge at forhindre, at mange bliver smittede.

I Sundhedsstyrelsens plan er Tamiflu® tænkt anvendt på følgende vis:

Ad 1. Behandling af smittede.

De eksisterende risikogrupper udgør ca. 900.000 personer, og af dem antages 25 % at blive syge. Det foreslås, at disse ca. 225.000 tilbydes behandling hurtigst muligt og inden for 48 timer efter symptomdebut.

Da en behandlingskur svarer til 2 tabletter (75 mg) pr. dag i 5 dage, består en kur af 10 tabletter.

Indstillingen betyder, at der er behov for i alt 2.250.000 tabletter.

Ad 2. Post-eksposure profylakse til eksponerede så sygdomsudbredelsen begrænses mest muligt.

I denne gruppe er personer fra risikogruppen, som er blevet udsat for smitte ved at have været i tæt kontakt med en syg. Det skønnes, at hver smittet eksponerer 1 person i risikogruppen, svarende til 225.000 eksponerede.

Da en post-eksposure profylaktisk behandling svarer til 1 tablet (75 mg) om dagen i 7 dage, består en behandling af 7 tabletter.

Indstillingen betyder, at der er behov for i alt 1.575.000 tabletter.

Ad 3. Langtidsforebyggende behandling til udvalgte grupper.

Der er beregnet at være ca. 150.000 danskere, der varetager livsvigtige funktioner, heraf mange i sundhedsvæsenet. Det foreslås, at den langtidsforebyggende behandling påbegyndes med Tamiflu® og senere skiftes til Amantadin®, hvis det pandemiske virus viser sig følsomt over for dette stof. Det antages, at der er behov for langtidsforebyggende behandling af 150.000 danskere i 6 uger.

Da forebyggende behandling kræver 1 tablet daglig i 6 uger svarende til i alt 42 tabletter pr. person.

Indstillingen betyder, at der er behov for i alt 6.300.000 tabletter.

Konklusion:

Danmark har aktuelt et lager af 30.000 behandlingsskure (300.000 tabletter) af Tamiflu®.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at der derudover er et samlet behov for indkøb af 6.300.000 + 1.575.000 + 2.250.000 tabletter, hvilket svarer til godt 10 millioner tabletter.

Vi foreslår at der købes pulver i stedet for tabletter, da det er billigere. Producenten har oplyst, at der i 1 kg pulver er behandling svarende til 1.000 mennesker. Det betyder at 1 kg svarer til 10.000 tabletter. Da Sundhedsstyrelsen foreslår indkøb svarende til ca. 10 millioner tabletter, betyder det, at der bør købes 1.000 kg Tamiflu® svarende til en dagspris på ca. 58 millioner kr.

Endvidere foreslår Sundhedsstyrelsen, at der købes Amantadin® til 6 ugers langtidsprofylakse til 150.000 personer.

Oktober 2005, Else Smith

Bilag 8d: Aftale om pandemiberedskab

Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Dato: 2. november 2005

Aftale om et pandemiberedskab

Baggrund

Fugleinfluenza er en fuglesygdom, og den skal først og fremmest håndteres som sådan. På den baggrund er der på det veterinære område taget en række forholdsregler i Danmark, EU og internationale samarbejdsfora.

Imidlertid eksisterer risikoen for, at fugleinfluenzavirus kan udvikle sig til en influenzavirus, der kan smitte fra menneske til menneske, og i den situation skabe en influenzapandemi, eller der kan opstå en anden hidtil ukendt influenzavirus og i den situation skabe en influenzapandemi, som vil kunne smitte en stor del af befolkningen og medføre risiko for øget dødelighed. Sundhedsstyrelsen har på den baggrund i juni 2005 udarbejdet en række anbefalinger til en styrkelse af det danske, humane beredskab. En egentlig plan for det danske humane pandemiberedskab (en pandemiplan) er under udarbejdelse i Sundhedsstyrelsen. Planen ventes at være færdig i 2005.

Regeringen (Venstre og Det Konservative Folkeparti) og Socialdemokraterne, Dansk Folkeparti, Det Radikale Venstre, Socialistisk Folkeparti og Enhedslisten har på den baggrund aftalt at styrke det danske beredskab i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens faglige anbefalinger.

I 2004 blev der på aktstykke bevilliget 20 mio. kr. til en styrkelse af pandemiberedskabet i Danmark. Midlerne finansierer udgifter ved opbygning af lagre af lægemidler og/eller vacciner, opbygning af et beredskab til overvågning og hurtig påvisning af nye influenzavirus, samt Sundhedsstyrelsens rådgivning i forbindelse med pandemisk influenza i Danmark. Der er foreløbig indkøbt et beredskabslager af det antivirale middel, Tamiflu, til brug i den tidlige fase af en evt. pandemi. Lageret svarer til, at 30.000 personer kan behandles i 5 dage.

Styrkelse af beredskabet

I Sundhedsstyrelsens redegørelse fra 30. juni 2005 giver styrelsen sin vurdering af den aktuelle situation og sine anbefalinger til en styrkelse af beredskabet. I overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens faglige anbefalinger har partierne aftalt følgende:

- At Danmark sikres en vaccinegaranti straks.

Partierne er enige om, at regeringen optager forhandlinger med en eller flere producenter med henblik på at opnå en vaccinegaranti så hurtigt som muligt.

Udgifterne til en sådan vaccinegaranti skønnes at ville udgøre omkring 10 mio.kr. årligt, - afhængig af kontraktbetingelserne og i lyset af den aktuelle markedssituation. I 2005 kan udgifterne forsigtigt skønnes at udgøre 2 mio. kr.

- At der i Danmark opbygges et lager af antivirale midler.

Partierne er enige om, at regeringen indkøber Tamiflu med henblik på følgende forebyggende og behandlingsmæssige indsats:

- behandling af de personer, som måtte få influenza, og som vil være i størst risiko for alvorlig sygdom og død,
- profylakse til personer, som har været udsat for smitte og som tilhører risikogruppen eller udsættes for smitte i den meget tidlige fase af pandemien og
- langtidsforebyggelse til personer, der udfører livsvigtige funktioner.

Såfremt den mængde Tamiflu, der foreslås indkøbt, anvendes i overensstemmelse med ovennævnte forebyggelses- og behandlingsstrategi, vil der være dækning af ca. 6 pct. af befolkningen.

Hvis den indkøbte mængde i givet fald alene anvendes til behandling af smittede patienter, vil der kunne opnås en højere dækningsgrad (19 pct.).

Herudover er partierne enige om, at regeringen indkøber Amantadin til forebyggende behandling af 150.000 personer, der varetager livsvigtige funktioner i det danske sundhedsvæsen.

Den samlede udgift skønnes at være omkring 65 mio. kr. – afhængig af prisen på købstidspunktet.

Partierne har noteret sig, at lægemidlerne har en holdbarhed på 5 år, men at (dele af) lægemidlerne indkøbes i pulverform til senere opblanding. Herved opnås dels, at lægemidlerne kan anvendes som mikstur til behandling af bl.a. børn og nyresyge og dels, at lægemidlerne har en længere holdbarhed. Der vil som følge af den begrænsede holdbarhed være udgifter til fornyelse af lageret i 2010 eller senere.

Der er 9 mio.kr. til rest på den eksisterende bevilling fra 2004. På den baggrund skønnes merudgifterne til de aftalte initiativer at udgøre følgende årlige beløb.

Tabel 1. Udgifter ved indkøb af vaccinegaranti og antiviraler

Mio. kr., 06-pl	2005	2006	2007	2008	2009
Vaccinegaranti, skøn*	2	10	10	10	10
Opbygning af antivirale lagre	65	-	-	-	-
Udgifter i alt	67	10	10	10	10
Finansiering ved forbrug af eksisterende bevilling	-9				
Merudgifter	58	10	10	10	10

Note: *De årlige udgifter til en vaccinegaranti beror på en konkret forhandling med producenten, men skønnes med nogen usikkerhed at ville udgøre omkring 10 mio. kr. – afhængig af kontraktbetingelserne og i lyset af den aktuelle markedssituation. I 2005 er beløbet ansat til skønsmæssigt 2 mio. kr. henset til det fremskredne tidspunkt på året.

Aftalen forudsætter, at sagen forelægges Finansudvalget på et aktstykke dækkende 2005 og 2006. Forudsat Finansudvalgets tilslutning til aktstykket, vil der derefter kunne optages forhandlinger om køb af vaccinegaranti og indkøb af antivirale midler. Udgifter fra 2007 og frem vil blive indarbejdet på de årlige finanslove.

- Evt. nordisk vaccineproduktion

Partierne har noteret sig, at der på vaccineområdet, på initiativ af de nordiske landes sundhedsministre, er igangsat et udredningsarbejde med henblik på at vurdere mulighederne for, at de nordiske lande i fællesskab etablerer en vaccineproduktion. Udredningsarbejdet afsluttes i november måned 2005. Herefter skal de nordiske landes sundhedsministre drøfte, hvilke initiativer der skal tages.

- Personlige beskyttelsesmidler

En række ikke-medikamentelle foranstaltninger har effekt overfor influenza. Dette drejer sig om hygiejniske foranstaltninger og visse beskyttelsesmidler.

Partierne har noteret sig, at Sundhedsstyrelsens kommende pandemiplan vil indeholde faglige anbefalinger til hygiejniske foranstaltninger og anvendelse af personlige beskyttelsesmidler.

- Den globale indsats

Etablering af et stærkt globalt beredskab er et vigtigt element i bekæmpelsen af globale epidemier. Danmark følger de aktuelle drøftelser i internationale fora tæt.

Partierne er enige om, at regeringen bakker op om internationale initiativer til støtte for det globale beredskab, herunder ikke mindst for at styrke U-landenes beredskab.

Partierne har i den forbindelse noteret sig, at WHO den 7. – 9. november 2005 afholder et internationalt møde om fugleinfluenza og pandemisk influenza, hvor bl.a. den globale indsats vil blive drøftet.

- Opfølgning

Partierne vil løbende følge det danske pandemiberedskab. Ministeren vil som led heri i starten af 2006 tage initiativ til at indkalde partierne til en drøftelse, når Sundhedsstyrelsens pandemiplan og rapporten fra udredningsarbejdet om en evt. nordisk vaccineproduktion foreligger.

Bilag 8e: Aktstykke 48 – Finansiering af pandemiberedskab

25

48

Indenrigs- og Sundhedsministeriet. København, den 22. november 2005.

- a. Indenrigs- og Sundhedsministeriet skal hermed anmode om Finansudvalgets tilslutning til, at der i 2005 afsættes 68 mio. kr. til finansiering af indkøb af Tamiflu og andre antivirale lægemidler samt køb af vaccinegaranti som led i styrkelse af pandemiberedskabet.
Det afsatte beløb dækker over de samlede skønnede udgifter for 2005 og 2006.
- b. Fugleinfluenza er en fuglesygdom, og den skal først og fremmest håndteres som sådan. På den baggrund er der på det veterinære område taget en række forholdsregler i Danmark, EU og internationale samarbejdsfora.

Imidlertid eksisterer risikoen for, at fugleinfluenzavirus kan udvikle sig til en influenzavirus, der kan smitte fra menneske til menneske, og i den situation skabe en influenzapandemi, eller der kan opstå en anden, hidtil ukendt influenzavirus og i den situation skabes en influenzapandemi, som vil kunne smitte en stor del af befolkningen og medføre risiko for øget dødelighed. Sundhedsstyrelsen har på den baggrund den 30. juni 2005 udarbejdet en redegørelse med en række anbefalinger til en styrkelse af det danske humane beredskab. En egentlig plan for det danske humane pandemiberedskab (en pandemiplan) er under udarbejdelse i Sundhedsstyrelsen. Planen ventes at være færdig i 2005.

Regeringen (Venstre og Det Konservative Folkeparti) og Socialdemokraterne, Dansk Folkeparti, Det Radikale Venstre, Socialistisk Folkeparti og Enhedslisten har på den baggrund den 2. november 2005 aftalt at styrke det danske beredskab i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens faglige anbefalinger.

I 2004 blev der på Akt 137 27/4 2004 bevilliget 20 mio. kr. til en styrkelse af pandemiberedskabet i Danmark. Midlerne finansierer udgifter ved opbygning af lagre af lægemidler og/eller vacciner, opbygning af et beredskab til overvågning og hurtig påvisning af nye influenzavirus samt Sundhedsstyrelsens rådgivning i forbindelse med pandemisk influenza i Danmark. Der er foreløbig indkøbt et beredskabslager af del antivirale middel Tamiflu til brug i den tidlige fase af en evt. pandemi. Lageret svarer til, at 30.000 personer kan behandles i 5 dage.

I Sundhedsstyrelsens redegørelse fra 30. juni 2005 giver styrelsen sin vurdering af den aktuelle situation og sine anbefalinger til en styrkelse af beredskabet. I overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens faglige anbefalinger har partierne blandt andet aftalt følgende:

- at Danmark sikres en vaccinegaranti straks. Partierne er enige om, at regeringen optager forhandlinger med en eller flere producenter med henblik på at opnå en vaccinegaranti så hurtigt som muligt. En vaccinegaranti er en slags "forsikringskontrakt" med en vaccineproducent, som mod en årlig "præmie" garanterer, at et land er sikret adgang til køb af en aftalt mængde pandemisk vaccine i tilfælde af en pandemi. Lande, der indgår aftale om at stå først i køen, får adgang til at købe først. Vaccination er den eneste effektive beskyttelse mod smitte. En vaccine kan imidlertid først udvikles, når den virusstamme, som måtte forårsage en pandemi, er kendt. Udgifterne til en vaccinegaranti skønnes at ville udgøre omkring 10 mio. kr. årligt, afhængigt af kontraktbetingelserne og den aktuelle markedssituation. I 2005 kan udgifterne forsynligt skønnes at udgøre 2 mio. kr.
- at der i Danmark opbygges et lager af antivirale midler. Partierne er enige om, at regeringen indkøber Tamiflu med henblik på følgende forebyggende og behandlingsmæssige indsats:
 - 1) behandling af de personer, som måtte få influenza, og som vil være i størst risiko for alvorlig sygdom og død,

- 2) profylakse til personer, som har været udsat for smitte, og som tilhører risikogruppen eller udsættes for smitte i den meget tidlige fase af pandemien, og
- 3) langtidsforebyggelse til personer, der udfører livsvigtige funktioner.
- Såfremt den mængde Tamiflu, der foreslås indkøbt, anvendes i overensstemmelse med ovennævnte forebyggelses- og behandlingsstrategi, vil der være dækning af ca. 6 pct. af befolkningen. Hvis den indkøbte mængde i givet fald alene anvendes til behandling af smittede patienter, vil der kunne opnås en højere dækningsgrad (19 pct.).
- Herudover er partierne enige om,
- at regeringen indkøber Amantadin til forebyggende behandling af 150.000 personer, der varetager livsvigtige funktioner i det danske sundhedsvæsen.
- Den samlede udgift til opbygning af et lager af de antivirale midler Tamiflu og Amantadin skønnes at være omkring 65 mio. kr. - afhængigt af prisen på købstidspunktet.
- Partierne har noteret sig, at lægemidlerne har en holdbarhed på 5 år, men at (dele af) lægemidlerne indkøbes i pulverform til senere opblanding. Herved opnås dels, at lægemidlerne kan anvendes som mikstur til behandling af bl.a. børn og nyresyge og dels, at lægemidlerne har en længere holdbarhed. Der vil som følge af den begrænsede holdbarhed være udgifter til fornyelse af lageret i 2010 eller senere.

Der er 9 mio. kr. til rest af den bevilling, som på Akt 137 5/5 2004 blev overført fra konto 16.51.64. Tilskud til influenzavaccination til 16.51.63. Styrkelse af influenzaberedskabet. På den baggrund skønnes merudgifterne til de aftalte initiativer at udgøre følgende årlige beløb:

Tabel I. Udgifter ved indkøb af vaccinegaranti og antiviraler

Mio. kr., 06.pl	2005	2006	2007	2008	2009
Vaccinegaranti, skøn*	2	10	10	10	10
Opbygning af antivirale lagre	65	-	-	-	-
Udgifter i alt	67	10	10	10	10
Finansiering ved forbrug af eksisterende bevilling	-9				
Merudgifter	58	10	10	10	10

Note:* De årlige udgifter til en vaccinegaranti beror på en konkret forhandling med producenten, men skønnes med nogen usikkerhed at ville udgøre omkring 10 mio. kr. - afhængigt af kontraktbetingelserne og i lyset af den aktuelle markedssituation. I 2005 er beløbet ansat til skønsmæssigt 2 mio. kr. henset til det fremskredne tidspunkt på året.

På baggrund af ovenstående anmodes derfor om Finansudvalgets tilslutning til, at der i 2005 afsættes 68 mio. kr. til indkøb af Tamiflu og andre antivirale midler samt køb af vaccinegaranti med henblik på styrkelse af pandemiberedskabet. De afsatte midler forudsættes at finansiere udgifter i såvel 2005 som 2006.

Under forudsætning af Finansudvalgets godkendelse af aktstykket vil der snarest herefter kunne optages forhandlinger om køb af vaccinegaranti og indkøb af antivirale midler.

Udgifter fra 2007 og frem vil blive indarbejdet på forslag til finanslov for 2007.

De skønnede merudgifter på 68 mio. kr. til finansiering af dels køb af Tamiflu og andre antivirale midler dels køb af vaccinegaranti kan specificeres således på under- og standardkonti:

§ 16.51.63. Styrkelse af influenzaberedskabet..... 68,0 mio. kr.
 10. Styrkelse af influenzaberedskabet..... 68,0 mio. kr.
 54. Tilskud til anden virksomhed..... 68,0 mio. kr.

- c. Sagen forelægges Finansudvalget nu af hensyn til indkøbet af antivirale midler og påbegyndelse af forhandlingerne om køb af vaccinegaranti.
- e. Under henvisning til ovenstående søges om Finansudvalgets tilslutning til, at der på forslag til tillægsbevillingslov for 2005 optages følgende:
 - § 16.51.63. Styrkelse af influenzaberedskabet 68.0 mio. kr.
- f. Finansministeriets tilslutning foreligger.

LARS LØKKE RASMUSSEN

/ Jens Kristian Poulsen

Til Finansudvalget.

Tiltrådt af Finansudvalget
den 1. december 2005.



Bilag 9a: Baggrund: Antibiotika, behov og lagerbeholdning

Influenza kompliceres ofte af bakterielle infektioner (superinfektioner). Den alvorligste bakterielle komplikation til influenza er *lungebetændelse*, og de hyppigste er *mellemørebetændelse* hos børn, *bihulebetændelse hos voksne* og *bronkitis*.

Uanset at lungebetændelse under normale influenzaepidemier optræder med en hyppighed på under 1 % af de influenzaramte, må den betragtes som potentielt livstruende og kræver behandling med antibiotika. Det kan ikke udelukkes, at hyppigheden vil vise sig at være større under en pandemisk influenza. En særlig komplikation kan være, at den bakterielle infektion viser sig i situationer, hvor den influenzasyge i forvejen har udviklet en lungebetændelse forårsaget af influenzavirus.

Bronkitis angives at optræde i 1-10 % af alle influenzatilfælde og akut mellemørebetændelse hos børn i mindst 10 % af tilfældene. Uanset at ikke alle disse tilfælde vil være behandlingskrævende med antibiotika ud fra medicinske kriterier, må man imidlertid forudse et ekstraordinært træk på lægemiddelberedskabets lagre af antibiotika. Dette vil også være forårsaget af de begrænsede ressourcer til at stille eksakte kliniske og bakteriologiske diagnoser i en situation, hvor lægerne ikke har den fornødne tid, og hvor de laboratoriemæssige faciliteter må antages at være stærkt begrænsede.

Bakterielle komplikationer ses dels blandt indlagte og ikke-indlagte patienter.

9.a.1 Omfanget af bakterielle komplikationer

Som omtalt i bilag 3b er der meget begrænsede data fra tidligere pandemier til at bedømme sygdomsbyrden og dermed omfanget af bakterielle komplikationer ved en influenzapandemi. I USA er udviklet en model for de økonomiske konsekvenser af en kommende pandemi²³. Denne model kan med forbehold og kombineret med data fra en række andre studier indikere det mulige antibiotikabehov under en pandemi i Danmark.

I modellen antages det, at 25 % af befolkningen udvikler klinisk influenza ('attack rate') under en pandemi. Omsat til danske forhold svarer dette til ca. 10.500 indlagte og ca. 660.000 ambulante patienter.

Blandt indlagte skønnes det, at ca. 80 % vil blive behandlet med antibiotika udover evt. antiviral medicin. Antagelsen er, at febrile influenzapatienter, som er så dårlige, at de indlægges, i meget højt omfang vil have lungesyntomer, og af samme grund blive behandlet med antibiotika.

Under normale forhold, dvs. i perioder uden nævneværdig influenzaforekomst, vil godt 60 % af alle lungebetændelser være forårsaget af pneumokokker (*Streptococcus pneumoniae*), som er fuldt følsomme for penicillin. I perioder med høj influen-

²³ Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 5(5), 659-671. 1999.

zaaktivitet vil fortsat ca. halvdelen af lungebetændelsestilfældene skyldes pneumokokker. Derimod vil andelen af lungebetændelser forårsaget af *Staphylococcus aureus*, der ikke er penicillinfølsomme, formentligt stige. Under 1968/69 pandemien var 50 % af lungebetændelser forårsaget af pneumokokker, 25 % af staphylococcer, 10 % af *H. influenzae* og 15 % af gram-negative bakterier²⁴. Disse tal danner baggrund for beregning af arten af antibiotika under en pandemi.

Blandt ambulante patienter skelnes mellem højrisiko- og lavrisikopatienter, hvor fordelingen i Danmark anslås til henholdsvis ca. 20 % og 80 %. Højrisikopatienter er patienter med hjerte-karsygdomme eller immunsvækkende grundlidelser, som har en øget risiko for influenzakomplikationer. I et større engelsk studie havde ca. 8 % af patienter med influenza eller influenzalignende sygdom lungekomplikationer²⁵. Alligevel blev 45 % behandlet med antibiotika, 85 % af disse med almindelig penicillin og 15 % makrolider. I USA er andelen af antibiotikabehandlede patienter endnu højere. I Danmark anslås det, at **25 % af lavrisikopatienter** vil blive behandlet med antibiotika, og **40 % af højrisikopatienter**. 80 % af ambulante patienter anslås behandlet med peroral V-penicillin og 20 % med makrolid (Roxithromycin), højrisikopatienter i 10 dage og lavrisikopatienter i 7 dage.

Antibiotikavalg

Tabel 9.1 viser det forventede antibiotikavalg under pandemi ud fra eksempler på relevante præparater. Bemærk, at der ikke er tale om en behandlingsvejledning:

Tabel 9.1: Forventet antibiotikavalg under pandemi

Patienter	Præparat	Dosis
Indlagte		
lungebetændelse forårsaget af		
Pneumokokker	G-penicillin i.v.	2 million IU x 3 i 4 dage
	V-penicillin p.o.	1 million IU x 3 i 4 dage
Staphylokokker	Cefuroxim i.v.	1,5 g x 3 i 8 dage
H. influenzae	Cefuroxim i.v.	1,5 g x 3 i 8 dage
	Amoxicillin + clavulansyre (Spektramox) p.o.	500 mg x 3 i 4 dage
Gram-negative bakterier	Cefuroxim i.v.	1,5 g x 3 i 8 dage
	Ciprofloxacin i.v.	500 mg x 2 i 4 dage
	Ciprofloxacin p.o.	500 mg x 2 i 4 dage
Ambulante		
Uspecificeret lungeinfektion	V-penicillin p.o.	1 million IU x 3*
	Roxithromycin p.o.	150 mg x 2*

* Højrisikopatienter forudsættes antibiotikabehandlet i 10 dage, lavrisikopatienter i 7 dage

Antibiotikabehov

Det anslåede totale behov for antibiotika under en pandemi vil for indlagte patienter være 70.560 daglige doser fordelt på præparaterne i tabel 9.1 og for ambulante 1.232.000 daglige doser (se også note april 2006, side 70). I tabel 9.2 ses antibiotikabehovet specificeret på de enkelte præparater.

²⁴ Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Jr., Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. Arch Intern Med 127(6), 1037-1041. 1971.

²⁵ Meier CR, Napalkov PN, Wegmuller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19(11), 834-842. 2000.

På denne baggrund har Lægemiddelstyrelsen pr. 1. juni 2005 opgjort antibiotikabeholdningen i Danmark med henblik på pandemiske forhold²⁶. I nedenstående redegøres herfor:

Distribution

Det forudsættes, at der sker en hurtig distribution af lægemidlerne ad de sædvanlige distributionskanaler (private apoteker og sygehusapoteker). Denne distribution kan understøttes og sikres ved på Indenrigs- og Sundhedsministeriets foranledning i tilfælde af en influenzapandemi at iværksætte bekendtgørelse nr. 113 af 24. februar 1999 om spredning af lægemiddellagre i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig (bilag 9b). Importører af lægemidler og grossister skal således mindske deres lagre ad de sædvanlige distributionskanaler til et minimum, og producenter af lægemidler skal mindske deres lagre til 45 dages normalt forbrug.

Lægemiddelstyrelsen kan jf. bekendtgørelsen give virksomhederne anvisninger for en anden spredning end ovennævnte fx til et givet område, hvor behovet er størst.

Ligeledes kan hamstring af lægemidler igennem private apoteker mindskes ved en influenzapandemi situation, hvis bekendtgørelse nr. 818 af 30. august 2000 om udlevering af lægemidler i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig (bilag 9c) iværksættes på Indenrigs- og Sundhedsministeriet foranledning, idet læger så højest må udskrive receptpligtig medicin til en patient til 14 dages forbrug.

²⁶ Opgørelse fra Lægemiddelstyrelsen 1. juni 2005 til Sundhedsstyrelsen 'Vedr. Antibiotikaopgørelser til brug ved Influenza Pandemi vurdering', Journal nr. 1199-111.

Tabel 9.2: Lagerbeholdning og forventet antibiotikaforbrug under pandemi²⁷

Aktivt stof	Dagsdoser Virksomheder	Dagsdoser Sygehus-Apoteker	Dagsdoser Apoteker	Dagsdoser Primærsektor	Dagsdoser Sygehuse	Dagsdoser Veterinær	Dagsdoser Influenza Pandemi	Dagsdoser Influenza Pandemi
	Lagerhold	Lagerhold	Lagerhold (omregnet)	2004-forbrug	2004-forbrug	2004-forbrug	Sygehuses forbrug	Ambulante patienters forbrug
G-penicillin	115.000	17.000	800	6.300	230.000	-	16.800	-
V-penicillin	3.600.000	35.000	340.000	10.200.000	425.000	-	16.800	986.000
Cefuroxim* i.v.	155.000	10.500	100	1.000	220.000	-	23.520**	-
Amox. + clavulansyre (humant)	60.000	550	4.900	80.000	14.000	6.800	3.360	-
Amox. + clavulansyre (veterinært)	85.000	100***	12.500	-	-	150.000	-	-
Ciproflox. Iv / p.o.	3.400	1.500	0	150	90.000	-	5.040**	-
Roxithro-Mycin	800.000	8.000	28.000	500.000	155.000	-	5.040	-
	480.000	3.000	85.000	1.300.000	30.000	-	-	246.000

²⁷ 'Bilag 2 til Influenza Pandemi notat'

Lagerbeholdning af antibiotika

I marts/april måned 2005 blev lagerbeholdningen af antibiotika hos 17 lægemiddelvirksomheder (inklusive grossister), som lagerholder lægemidlerne, alle 17 sygehusapoteker og 30 private apoteker ud af i alt 274 private apoteker undersøgt. De 30 private apoteker blev udvalgt således, at de omsætningsmæssigt afspejler alle private apoteker.

I tabel 9.2 ses resultaterne af undersøgelsen. I de fleste tilfælde svarer dagsdosis til de definerede døgn doser.

G-penicillin:

Der er behov for ca. 16.800 dagsdoser G-penicillin til indikationen Pneumokok-lungebetændelse. På de forespurgte sygehusapoteker var der ca. 17.000 dagsdoser, hvilket altså lige er nok til at dække behovet. Der er et lagerhold på ca. 115.000 dagsdoser, som er placeret hos tre grossister. Lagrene svarer til ca. et halvt års normalt forbrug efter, at et eventuelt behov ved en influenza pandemi er dækket.

V-penicillin:

Der er behov for sammenlagt ca. 1 million dagsdoser V-penicillin til behandling af hospitaliserede og ambulante patienter ved en influenza pandemi. Der lagerholdes knap 4.000.000 dagsdoser V-penicillin hos grossisterne, fire andre lægemiddelvirksomheder og private apoteker og sygehusapoteker. Dette lagerhold vil række til 4-5 måneders normalt forbrug. Hvis der indtræder en influenzapandemi vil behovet for V penicillin umiddelbart kunne dækkes, men lagerholdet vil så være til 3-3½ måneders normalt forbrug af V penicillin.

Cefuroxim:

Der er behov for ca. 23.500 dagsdoser cefuroxim i.v. til behandling af hospitaliserede patienter til forskellige mikrobielle infektioner ved en influenzapandemi. En mindre del kan dog erstattes af ciprofloxacin i.v. Umiddelbart er lagerholdet på sygehusapotekerne kun tilstrækkeligt til at dække ca. halvdelen af behovet ved en influenzapandemi; men der er et lagerhold i virksomhederne (3 grossister og 2 lægemiddelimportører) på næsten 7 gange det aktuelle behov ved en pandemi. Lagerholdet af cefuroxim vil således række til 7-8 måneders normalt forbrug efter anvendelse af cefuroxim ved en influenza pandemi.

Amoxicillin + clavulansyre (Spektramox):

Der er behov for ca. 3.360 dagsdoser amoxicillin + clavulansyre til behandling af hospitaliserede patienter. Der er kun et lille lagerhold (550 dagsdoser) på sygehusapotekerne. Der er imidlertid mulighed for levering fra lægemiddelvirksomheder (3 grossister og 2 lægemiddelimportører). Lagerholdet af amoxicillin + clavulansyre (humant) vil række til 7-8 måneders normalt forbrug efter anvendelse af amoxicillin + clavulansyre ved en influenza pandemi. Desuden er der væsentlige lagre af veterinære lægemidler.

Ciprofloxacin i.v.

Der er behov for ca. 5.040 dagsdoser ciprofloxacin i.v. til behandling af hospitaliserede patienter med infektion af gramnegative mikroorganismer i forbindelse med en influenzapandemi. Der er ikke et tilstrækkeligt lagerhold på sygehusapotekerne til at dække dette, samtidig med at der også bør være ciprofloxacin i.v. til normalt

forbrug. Ciprofloxacin i.v. kan dog erstattes af cefuroxim i.v. Det skønnes således ikke at være nødvendigt at sikre, at der er et større end det nuværende lagerhold af ciprofloxacin i.v.

Ciprofloxacin p.o.

Der er behov for ca. 5.040 dagsdoser ciprofloxacin p.o. til behandling af hospitaliserede patienter med infektion af gramnegative mikroorganismer i forbindelse med en influenza pandemi. Der er et lagerhold på sygehusapotekerne på ca. 8.000 dagsdoser. Dette er tilstrækkeligt til at dække behovet umiddelbart ved en influenza pandemi, men så vil størstedelen af lagerholdet være brugt. Der er imidlertid et langt større lagerhold af ciprofloxacin hos 3 grossister og flere andre lægemiddelvirksomheder, som vil kunne anvendes til normalt behov.

Roxithromycin

Der er behov for ca. 246.000 dagsdoser roxithromycin til ambulant patienters indtagelse. Der er lagerholdt ca. 85.000 dagsdoser roxithromycin på de private apoteker. Efter distribution fra grossister og lægemiddelvirksomheder (2), som lagerholder roxithromycin er der tilstrækkeligt roxithromycin til at dække behovet ved en influenza pandemi, og der vil derefter være roxithromycin til ca. 3 måneders normalt forbrug.

Konklusioner og anbefalinger

Det skønnes, at der under de givne forudsætninger er tilstrækkelige mængder antibiotika på lager i Danmark til at dække dels det umiddelbare antibiotikabehov ved en influenzapandemi, dels 3 måneders eller længere tids normalt forbrug af de relevante lægemidler. Dog vil enkelte anbefalede antibiotika skulle erstattes af andre jf. kommentarerne oven for.

Antibiotikalagret vil således fungere som et rullende lager, hvorfor etableringsomkostningerne forventes at blive minimale.

Antibiotika skal gives på samme indikationer som i en ikke-pandemisituation. Der er derfor ikke behov for særlige case-definitioner for brug af antibiotika.

Dog må et øget antal lægehenvendelser pga. luftvejssymptomer forventes at ville forekomme allerede under den præpandemiske alarmperiode.

Under en pandemi vil det være afgørende, at der sker en hurtig distribution via sædvanlige distributionskanaler (private og sygehusapoteker), at hamstring imødegås og at re-eksport af antibiotika til andre lande ikke sker. Dette kan ske gennem følgende initiativer allerede i den præpandemiske alarmperiode

- Skærpet central registrering i Lægemiddelstyrelsen af antibiotikaforbrug og
- Iværksættelse af bekendtgørelserne nr. 113 om spredning af lægemiddelagre og nr. 818 om udlevering af lægemidler (bilag 9b og 9c). Herved mindsker importører af lægemidler og grossister deres lagre til et minimum, og producenter af lægemidler mindsker deres lagre til 45 dages normalt behov. Disse bekendtgørelser iværksættes på Indenrigs- og Sundhedsministeriets foranledning.

Derudover må det forudses, at det vil være svært for virksomhederne, som hovedsageligt alene er importørselskaber og grossister, at skaffe yderligere lægemidler under en influenzapandemi, hvor antibiotikabehovet også i andre lande vil være øget. Set i lyset af dette må det derfor overvejes, om en dækning af normalt forbrug, i hovedsagen til 3-7 måneder, er acceptabel.

Endeligt kan andre hændelser, som måtte forekomme samtidig med en influenzapandemi, kræve behov for antibiotika. Dette kunne være miltbrand hvor der anbefales enten ciprofloxacin eller doxycyklin til behandlingen. Denne hændelse skønnes dog ikke umiddelbart at påvirke muligheden for at behandle med ciprofloxacin ved en samtidig influenzapandemi, da det er små mængder ciprofloxacin, som skal anvendes ved en influenzapandemi, og da også doxycyklin kan anvendes til behandling af miltbrand.

Disse overvejelser afventer imidlertid arbejdet i en igangværende gruppe nedsat efter national sårbarhedsudredning og vedrørende lægemiddelberedskabet generelt.

Note april 2006

Bemærk: Sundhedsstyrelsen er i høringsfasen blevet gjort opmærksom på en regnefejl vedrørende behov for antibiotika. Det samlede antal doser er i bilaget beregnet til 1.232.000 DDD i stedet for 1.452.000 DDD. Bilag 9a er ikke korrigeret herfor, under alle omstændigheder er der tale om grove skøn.

Referencer:

1. Nicholson KG, Webster RG, Hay AD. Textbook of Influenza. 1-578. 1998. Oxford, Blackwell Science.
2. WHO. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics. WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8. 2004.
3. EMEA. Scientific Review on Influenza Antiviral Medicinal Products. 16-2-2005.
4. Monto AS. The role of antivirals in the control of influenza. Vaccine 21(16), 1796-1800. 1-5-2003.
5. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Information, Flumadine Tablets, Flumadine Syrup. 2005.
6. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 53(RR-6), 1-40. 28-5-2004.
7. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De B, V, Van CA, Gibbens M et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc 49(8), 1025-1031. 2001.
8. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 343(18), 1282-1289. 2-11-2000.

9. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 285(6), 748-754. 14-2-2001.
10. Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 50(4), 608-616. 2002.
11. Gravenstein S, Drinka P, Osterrweil D, Schilling M, McElhaney JE, Elliott M et al. A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control. Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 270. 2000.
12. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 7(35), iii-xiii, 1. 2003.
13. Nordstrom BL, Sung L, Suter P, Szneke P. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. *Current Medical Research and Opinions* 21(5), 761-768. 2005.
14. Roche. Tamiflu indlægsseddel. 2005.
15. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 364(9436), 759-765. 28-8-2004.
16. Simonite T. Researchers call for more bird flu drugs. *Nature* doi:10.1038/news051010-16. 2005.
17. Artikel. *New Scientist*. 2005.
18. Ferguson NM, Mallett S, Jackson H, Roberts N, Ward P. A population-dynamic model for evaluating the potential spread of drug-resistant influenza virus infections during community-based use of antivirals. *J Antimicrob Chemother* 51(4), 977-990. 2003.
19. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 341(18), 1336-1343. 28-10-1999.
20. Stilianakis NI, Perelson AS, Hayden FG. Emergence of drug resistance during an influenza epidemic: insights from a mathematical model. *J Infect Dis* 177(4), 863-873. 1998.
21. Personlig meddelelse. Sido Mylius, Centre for Infectious Disease Epidemiology, Bilthoven, Holland. 2005.

22. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356(1416), 1877-1884. 29-12-2001.
23. WHO. Strengthening pandemic influenza preparedness and response. A58/13. 7-4-2005.
24. Poulsen S. Notat, Sundhedsstyrelsen. 2005.
25. Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? *Pediatr Infect Dis J* 23(11 Suppl), S262-S269. 2004.

Bilag 9b: Bekendtgørelse om spredning af lægemiddellagre i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig²⁸

Nr. 113 af 24/02/1999

I medfør af § 9 a og § 44, stk. 3 i lov om lægemidler, jf. lovbekendtgørelse nr. 656 af 28. juli 1995, som ændret ved lov nr. 1043 af 23. december 1998, fastsættes:

§ 1. Bestemmelserne i denne bekendtgørelse gælder i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig. Bestemmelserne gælder forud for eventuelle modstridende bestemmelser fastsat i medfør af anden lovgivning.

Stk. 2. Hvis en af de i stk. 1 omhandlede situationer indtræder, vil de virksomheder, der er omfattet af § 2, stk. 1 og 2, via Lægemedelstyrelsen modtage meddelelse herom fra sundhedsministeren.

Stk. 3. Bekendtgørelsen finder anvendelse på lagre af lægemidler, der er godkendt af Lægemedelstyrelsen ved en markedsføringstilladelse efter lægemiddellovens § 15, stk. 1.

§ 2. Importører af lægemidler og lægemiddelgrossister skal nedbringe deres lagre af lægemidler til et minimum gennem distribution af lægemidlerne ad de sædvanlige distributionskanaler.

Stk. 2. Producenter af lægemidler skal gennem distribution ad de sædvanlige distributionskanaler mindske deres lagre af det enkelte lægemiddel med hvad, der svarer til 45 dages normale forbrug af det pågældende lægemiddel.

Stk. 3. Nedbringelsen af lagrene efter stk. 1 og 2 skal ske ved en forholdsmæssig distribution til de sædvanlige aftagere på grundlag af antallet af leverede pakninger i det kvartal, der ligger forud for modtagelsen af meddelelsen om, at en af de i § 1, stk. 1, omtalte situationer er indtruffet.

Stk. 4. Lægemidler, der distribueres i henhold til stk. 1 og 2 leveres på de i branchen gældende handelsbetingelser, idet dog betaling for modtagne varer først forfalder 60 dage fra udgangen af den måned, hvor varen er modtaget.

²⁸ Bekendtgørelsen er april 2006 under revision.

§ 3. Lægemiddelstyrelsen kan påbyde en virksomhed at undlade at gennemføre den i § 2 nævnte spredning eller at gennemføre denne på en af styrelsen anvist måde.

§ 4. Et sygehusapotek kan i de i § 1 nævnte situationer levere lægemidler til andre sygehusapoteker samt til apoteker.

Stk. 2. Et apotek kan i de i § 1 nævnte situationer levere lægemidler til andre apoteker samt til sygehusapoteker.

§ 5. Med bøde straffes den, der overtræder § 2 samt den, der overtræder pålæg udstedt af Lægemiddelstyrelsen i medfør af § 3.

Stk. 2. Der kan pålægges selskaber m.v. (juridiske personer) strafansvar efter reglerne i straffelovens 5. kapitel.

§ 6. Bekendtgørelsen træder i kraft den 6. marts 1999.

Sundhedsministeriet, den 24. februar 1999

Carsten Koch

/J. Bartels Petersen

Bilag 9c: Bekendtgørelse om udlevering af lægemidler i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig

Nr. 818 af 30/08/2000

I medfør af § 38, stk. 1, § 42, stk. 1, § 43, § 44 og § 72, stk. 2, i lov om apoteksvirksomhed, jf. lovbekendtgørelse nr. 657 af 28. juli 1995, som ændret ved lov nr. 224 af 25. marts 1997, § 6, stk. 2, og § 44, stk. 2, i lov om lægemidler, jf. lovbekendtgørelse nr. 656 af 28. juli 1995, og § 28, stk. 2, i beredskabsloven, lov nr. 1054 af 23. december 1992, fastsættes efter bemyndigelse:

§ 1. Bestemmelserne i denne bekendtgørelse gælder i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise eller krig. Bestemmelserne gælder forud for eventuelle modstridende bestemmelser fastsat i medfør af ovennævnte regler.

Stk. 2. Hvis en af de i stk. 1 omtalte situationer indtræder, vil apotekerne modtage meddelelse herom fra Lægemiddelstyrelsen.

Stk. 3. Bestemmelserne i §§ 2-4 gælder ikke for udlevering af lægemidler til sygehuse og lignende eller til brug i receptudstederens praksis, herunder lægevagtkørsel.

Stk. 4. Bekendtgørelsen gælder ikke for veterinære lægemidler.

§ 2. Apotekerne må, uanset den af receptudstederen ordinerede mængde, kun udlevere receptpligtige lægemidler i en mængde svarende til 14 dages forbrug. Hvis et lægemiddel på grund af lægemiddelform, varierende indhold af aktive stoffer i de enkelte doser e.l. ikke hensigtsmæssigt kan udleveres til 14 dages forbrug, skal apoteket i stedet udlevere den mindst mulige mængde svarende til mere end 14 dages forbrug. Forbruget beregnes ud fra den på recepten angivne dosering.

Stk. 2. Apotekerne kan i de i stk. 1 nævnte tilfælde ompakke større lægemiddelpakninger til mindre pakninger. De mindre pakninger skal emballeres i overensstemmelse med reglerne i bekendtgørelse om forbrugerpakninger af magistrelle lægemidler eller på anden hensigtsmæssig måde. Pakningerne skal forsynes med en kopi af indlægssedlen, hvis dette er muligt, og mærkes med følgende oplysninger i overensstemmelse med reglerne i bekendtgørelse om mærkning af og indlægssedler til lægemidler: Lægemidlets navn, lægemiddelform, styrke, indholdsmængde, eventuel brugsanvisning og even-

tuelle advarsler. Brugsanvisning og advarsler kan udelades, hvis oplysningerne findes i en indlægsseddel, der er vedlagt pakningen.

Stk. 3. Ompakning af lægemidler skal foretages forsvarligt og omhyggeligt.

Stk. 4. Registerprisen på ompakkede lægemidler beregnes forholdsmæssigt ud fra den oprindelige paknings pris.

§ 3. Apotekerne kan begrænse udleveringen af et ikke receptpligtigt lægemiddel til den mindste pakning, de har på lager, eller en mængde svarende til 14 dages forbrug. Forbruget beregnes ud fra den på pakningen angivne dosering.

Stk. 2. Apotekerne kan i de i stk. 1 nævnte tilfælde ompakke større lægemiddelpakninger til mindre pakninger efter de i § 2, stk. 2-4, nævnte regler. Pakningerne skal endvidere forsynes med oplysning om indikationsområde og normaldosering.

Stk. 3. Apotekerne kan nægte at udlevere et ikke receptpligtigt lægemiddel, hvis den, der ønsker lægemidlet udleveret, ikke skønnes at have et aktuelt behov for lægemidlet.

§ 4. De i bilag 1 nævnte lægemidler må, selvom de ikke er receptpligtige, kun udleveres efter recept. Lægemidlerne er omfattet af § 2 og § 5.

§ 5. Apotekerne kan udlevere et lægemiddel, der er synonymt med det ordinerede lægemiddel, hvis det ordinerede lægemiddel ikke er på lager.

§ 6. Med bøde straffes den, der overtræder § 2 eller § 4.

Stk. 2. Der kan pålægges selskaber m.v. (juridiske personer) strafansvar efter reglerne i straffelovens 5. kapitel.

§ 7. Bekendtgørelsen træder i kraft den 1. oktober 2000.

Stk. 2. Bekendtgørelse nr. 652 af 11. juli 1994 om udlevering af lægemidler i forsyningsmæssige nødsituationer samt under krise og krig ophæves.

Lægemiddelstyrelsen, den 30. august 2000

Jytte Lyngvig

/Mogens Bjørnbak-Hansen

Bilag 10a: Baggrund: Vacciner

En vaccine stimulerer immunsystemet til T-celleimmunitet og til at producere anti-stoffer mod virus. Ved vaccination opnås sædvanligvis en langvarig beskyttelse mod det pågældende virus. Bivirkningsfrekvensen for vacciner er beskednen, og der optræder ikke problemer med resistensudvikling hos virus.

I det følgende omtales, hvordan influenzavacciner normalt fremstilles og leveres, det vil sige i interpandemiske perioder, dernæst omtales hvilke særlige forhold, der gør sig gældende for en vaccineproduktion i en pandemisituation, og endelig beskrives hvilke mulige foranstaltninger, der kan iværksættes for at afbøde nogle af de problemer, der vil opstå i en sådan situation.

Interpandemisk periode

Hvert år produceres influenzavaccine af forskellige vaccineproducenter. Størrelsen af produktionen afhænger af de ordrer, der afgives af de forskellige lande. For Danmarks vedkommende foregår købet i henhold til udbudsreglerne i EU. Forbruget af vaccine har været jævnt stigende: i 1995 blev der solgt 300.000 doser fra Statens Serum Institut (SSI), og i 2001 blev der solgt 560.000 doser vaccine. Som en del af udbudstilbuddet har Statens Serum Institut indføjet en klausul om, at den/de vaccineproducenter, der leverer vaccinen, i tilfælde af en pandemisituation skal kunne levere det dobbelte antal doser af det årlige indkøb. For 2006/2007 sæsonen gælder det 600.000 doser influenzapandemivaccine.

Fremstilling af de almindeligst anvendte vacciner

I februar måned hvert år udpeger WHO de influenzavirusstammer, der bruges til fremstilling af den vaccine, som skal anvendes i oktober-november måned forud for næste influenzasæson. WHO's valg sker på basis af aktuelle analyser af cirkulerende influenzavirus indsamlet fra de mere end 100 laboratorier, der er spredt ud over kloden. Der vil almindeligvis være tale om ændringer af virusstammerne fra sæson til sæson. I de seneste mange år har man anbefalet, at vaccinen sammensættes af tre cirkulerende stammer, to af influenza type A og en af influenza type B. I sæsonen 2005-2006 består vaccinen således af A/California/7/2004(H3N2)-lignende, A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-lignende, and B/Shanghai/361/2002-lignende antigener²⁹. I en pandemisituation vil der kun være brug for at fremstille en vaccine med én stamme.

De udvalgte virus podes i befrugtede hønseæg. Under inkubation ved 33-35°C i 2-3 dage opformeres virus, der herefter kan "høstes". Virus inaktiveres (dræbes) sædvanligvis ved brug af formalin. Det oprensede, inaktiverede influenzavirus behandles i de fleste tilfælde med stoffer, der nedbryder den ydre kappe omkring virus og splitter partiklerne op i mindre komponenter. Det tager i alt omkring 6 mdr. at fremstille vaccinen. Inaktiverede influenzavacciner, som er fremstillet efter ovennævnte retningslinier, benævnes "splitvacciner". I Danmark har man i adskillige år kun anvendt splitvacciner.

²⁹ Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), CDC, USA, 2005

Der findes også andre metoder til at fremstille influenzavaccine. En levende influenzavaccine har været meget brugt i Rusland og er tillige registreret i USA. Vaccinen indeholder svækkede influenzavirusstammer og indgives på overfladen af luftvejenes slimhinder. Erfaringerne med denne vaccinetype har gennemgående vist en god effekt hos børn men en mere usikker virkning blandt ældre, hvor den dræbte vaccine er at foretrække.

Andre vacciner er under udvikling, men er ikke klar til almen brug.

Beskyttelse

I de interpandemiske perioder forekommer epidemier i Danmark i vinterperioden fra december-april. Vaccination foretages derfor normalt én gang årligt i oktober eller november måned. Virkningen vil dermed være optimal, når epidemierne kan forventes. Vaccinens beskyttende effekt begynder at aftage efter seks måneders forløb.

Der sættes undertiden spørgsmålstegn ved influenzavaccinens virkning. Det kan skyldes, at influenza ofte forveksles med luftvejsinfektioner forårsaget af andre mikroorganismer, som vaccinen ikke har nogen virkning mod. En anden årsag kan være, at der undertiden på grund af "drift" eller "shift" af influenzavirus (jf. kap. 3) er en dårlig overensstemmelse mellem de cirkulerende virus og de virusstammer, der er valgt til vaccinen. I sådanne situationer, der heldigvis sjældent forekommer, er vaccinens effekt tvivlsom. Selv under almindelige forhold, hvor overensstemmelsen mellem vaccine og cirkulerende virus er god, er beskyttelsen imidlertid ikke 100 %. Derfor får nogle influenza, selv om de er vaccineret.

Når det gælder yngre, raske mennesker giver den inaktiverede vaccine under almindelige forhold ved en enkelt injektion en beskyttelse på 70-90 mod influenza, der forårsages af virus, der ligner vaccinens virusstammer. Hos ældre mennesker kan beskyttelsesgraden mod infektionen være nede på 60 %, men den forebyggende virkning mod alvorlige komplikationer og dødsfald er dog over 70 %.

Bivirkninger

Influenzavaccine indeholder alene inaktiveret (ikke-infektiøst) virus og kan derfor ikke forårsage influenza. Kontrollerede kliniske undersøgelser af bivirkninger til influenzavaccination viser, at der 1-2 døgn efter vaccinationen kan forekomme lokale reaktioner i form af rødme, hævelse og ømhed omkring indstiksstedet. Med de nuværende højt oprensede splitvacciner ses der imidlertid ikke flere tilfælde af feberreaktioner eller andre former for almen påvirkning hos influenzavaccinerede.

Som det gælder ved andre vaccinationer, kan der også ved influenzavaccination i sjældne tilfælde optræde overfølsomhedsreaktioner. Influenzavaccine indeholder spormængder af formalin og af proteinstoffer fra æg.

Man har i enkeltstående tilfælde set, at influenzavaccination har været efterfulgt af forskellige neurologiske symptomer. Det er dog kun for nogle få tilfælde af Guillain-Barré syndrom (betændelse i nerverødderne) godtgjort, at disse sandsynligvis skyldes vaccination. I 1990'erne har man i to vaccinationssæsoner observeret en forøget hyppighed på 1-2 tilfælde pr. million vaccinerede.

Vaccination mod H5N1

For øjeblikket (marts 2006) er flere producenter i gang med udvikling og testning af humane vacciner mod H5N1-fugleinfluenzavirus. Enkelte vacciner udbydes på markedet. På baggrund af en risikovurdering kan det være hensigtsmæssigt at etablere et mindre lager af denne vaccine til særlige personalegrupper, hvorfor Danmark har bestilt ca. 6.000 H5N1 vaccine doser. Vaccinen tænkes anvendt til personer, der er i særlig risiko for kontakt til smittede fugle, fx i forbindelse med aflivning af smittede fjerkræhold.

I en pandemisituation

I en pandemisituation er der forskellige forhold, som kan vanskeliggøre fremskaffelsen af en virksom vaccine.

Produktionsforhold

Virusdetektion

Jf. kap. 3 er det væsentligt, at det nye pandemivirus opdages hurtigt, så smittespredningen kan søges standset, og produktion af en ny vaccine kan påbegyndes. Et ondartet (højpatogent) virus vil kunne opstå et sted i verden, hvor WHO's laboratorienetværk ikke umiddelbart vil afsløre det. Selv om en begyndende pandemi formentlig i dag opdages hurtigere end tidligere på grund af de eksisterende overvågningssystemer, varede det alligevel nogle måneder, før man erkendte, at der var tale om et nyt for kyllinger højpatogent virus i Hongkong i 1997.

Tidsfaktor

Normalt vil der gå fra 6 til 12 måneder fra et ny virus opdages, til det breder sig over hele kloden. Spredningen af pandemien kan dog formentlig foregå hurtigere. Under alle omstændigheder må man regne med, at der vil gå mindst 6 måneder med at udvikle en ny pandemivaccine, hvis den gængse produktion med befrugtede æg skal anvendes. Erfaringer fra USA, hvor man i 1976 mente at befinde sig i en begyndende pandemi, viste, at de administrative forhold samt de politiske beslutningsprocesser medførte, at det tog 9 måneder, før der var en vaccine til rådighed.

Under udbruddet med H5N1 fugleinfluenza i Hongkong i 1997, hvor virus var så patogent, at de befrugtede æg gik til grunde, da man prøvede at indpode virus på æggene, nåede man ikke at producere vaccine under udbruddet. Fire år efter udbruddet er der endnu ikke udviklet og godkendt en vaccine til brug mod dette virus. Produktion af en vaccine med et specifikt hjælpestof har vist sig lovende med udvikling af antistoffer mod det pågældende virus.

Vaccinedoser

Befolkningen vil som udgangspunkt ikke være beskyttet mod det nye pandemivirus. En vaccine, der skal beskytte mod en pandemistamme, skal fremkalde et nyt immunologisk respons hos den vaccinerede (priming). Dette skal der tages højde for under produktionen, hvorfor man må regne med, at både styrken og antallet af doser skal tilpasses, eller der skal tilsættes et hjælpestof (adjuvans) for at sikre en virkning.

De influenzavacciner, der normalt anvendes, har et indhold af 15 µg virusantigen af hver af tre virusstammer, dvs. i alt 45 µg virusantigen (trivalent vaccine). I en pandemisituation vil man anvende antigen fra én stamme (monovalent vaccine), og nogle undersøgelser tyder på, at dosis kan reduceres til noget under 15 µg, mens

andre undersøgelser viser, at højere dosis er nødvendig. Man må påregne, at hver person skal vaccineres to gange mod normalt én gang, da der ikke foreligger nogen basisimmunitet mod pandemivirus. Er der tale om et ondartet pandemivirus, må man endvidere forvente, at der vil være behov for at vaccinere en langt større del af befolkningen end normalt. Alt i alt kan der være behov for en væsentlig større vaccineproduktion end under almindelige influenzaepidemier.

Produktionsfaciliteter

Som anført kan en vaccine til brug i en pandemisituation ikke sikkert forventes produceret ved almindelig produktionsteknologi pga. virus' patogenicitet. Drejer det sig om en fugleinfluenzastamme, er det sandsynligt, at den vil slå ægcellerne hurtigt ihjel resulterende i lavt udbytte pr. æg. Dels vil det blive vanskeligt at fremstille tilstrækkeligt mange befrugtede hønseæg, dels er det vigtigt, at en ægbaseret vaccine produceres på et tilstrækkeligt højt sikkerhedsniveau. Eksperter har dog den holdning, at man i tilfælde af en pandemi ville kræve klasse 3, samt at medarbejdere får antiviral profylakse. Metoder er i dag udviklet til at producere vaccine i cellekulturer, men for øjeblikket er ingen kommerciel vaccine til rådighed, som er produceret på et sådant anlæg. Flere firmaer har dog investeret i sådanne anlæg, men kapaciteten vil i de næste år ikke være tilstrækkelige til at producere vaccine nok.

Andre udfordringer

- Logistik

Der er behov for planlægning af, hvordan vaccinationerne vil kunne foregå. I Danmark er der tradition for, at egen læge og private vaccinationsfirmaer vaccinerer mod sæsoninfluenza. Dette vil fortsat være hensigtsmæssigt, hvis der er tale om vaccination af afgrænsede medicinske risikogrupper. Hvis vaccinen derimod skal gives som et tilbud til hele befolkningen eller til bestemte erhvervs- eller aldersgrupper, vil der med fordel kunne oprettes lokaliteter til massevaccination. Som ved de årlige (interpandemiske) influenzaepidemier vil Sundhedsstyrelsen i forbindelse med en evt. pandemi anbefale hvilke befolkningsgrupper, som bør lade sig vaccinere. Anbefalingerne afhænger af pandemiens alvor. Amtskommunerne koordinerer i samarbejde med primærkommunerne praktiske forhold omkring iværksættelse af massevaccination. Private vaccinationsfirmaer kan evt. bistå med planlægning og afvikling af massevaccinationer³⁰.

Betalingsspørgsmålet bør forinden være afklaret. I dag skal borgere under 65 år selv betale for influenzavaccination, og dette kunne tænkes videreført. Konsekvensen heraf vil formentlig være, at kun en vis procentdel af risikobefolkningen vaccineres – under normale interepandemiske forhold drejer det sig om 40 %, men ved en truende pandemi kan der være en øget motivation for at blive vaccineret.

Hvem skal vaccineres med vaccine mod pandemisk virus?

Foreligger der en pandemi, hvor hele Danmarks befolkning bør vaccineres, skal der derfor hurtigst muligt skaffes 2x5,3 millioner doser, det vil sige godt 10 millioner doser. Kommercielle vaccineproducenter vil formentlig kræve en fast ordre for at opskalere deres produktion til en sådan leverance. Der bliver formentlig i bedste

³⁰ Jf. korrespondance mellem sundhedsministeren og Danske Lægers Vaccinations Service den 6. april 2004

fald tale om, at Danmark kan få en begrænset vaccinemængde, hvorfor der bør ske en prioritering af, hvem der i givet fald skal vaccineres.

Afgrænsning af de grupper, der skal vaccineres, kan foretages ud fra 1) helbreds-kriterier, hvor omkring én million danskere i dag tilhører de sædvanlige medicinske risikogrupper; 2) aldersoplysninger, fx at det primært er yngre mennesker, der rammes; 3) hensyntagen til personernes betydning for smittespredningen eller 4) for bevarelsen af kritiske samfundsfunktioner. Antallet i de enkelte grupper samt i forskellige kritiske samfundsfunktioner fremgår af bilag 7b.

Overvågning af bivirkninger

De bivirkninger, der normalt observeres, er beskrevet oven for. Når hele eller store dele af en befolkning vaccineres med en ny vaccine (evt. en helt ny type vaccine), kan der optræde bivirkninger, der normalt ikke ses. Det er derfor væsentligt, at overvågningen af bivirkninger til vaccinen udføres løbende og med skærpet opmærksomhed. Det er Lægemiddelstyrelsen, der har det overordnede ansvar for bivirkningsregistreringen på grundlag af lægers lovpligtige indberetninger, mens vurderingen af de enkelte reaktioner er lagt ud til producenterne.

Embargo

En pandemivaccineordre vil under en begyndende pandemi skulle afgives på et tidspunkt, hvor der næppe er sikkerhed for, hvordan situationen udvikler sig, herunder om der bliver brug for vaccinen. I de årlige udbud til producenterne foretaget af Statens Serum Institut indgår der for øjeblikket i aftalen, at vaccineproducenten i tilfælde af en pandemi skal kunne levere dobbelt så meget vaccine til Danmark som under normale forhold. Såfremt det trækker op til et worst-case scenario, må man være forberedt på, at indgåede aftaler ikke ubetinget kan ventes overholdt. I 1976, hvor en pandemi var truende, blev indgåede aftaler om leverance af vacciner fra USA til Canada tilsidesat i den anspændte situation for at tilgodese USA's eget behov. Situationen udviklede sig dog ikke yderligere. Hvis embargo mod Danmark skal undgås, vil det formentlig kræve forudgående forhandlinger på regeringsniveau, mest naturligt via EU eller eventuelt bilateralt.

Konklusion

Erfaringerne fra tidligere pandemier og andre truslen har vist, at det er tvivlsomt, om der i en pandemisituation vil være influenzavaccine til rådighed for den danske befolkning i tide. Hastigheden, hvormed virus spredes, og en globalt stor efterspørgsel på vaccine kan virke begrænsende for muligheden for at forsyne den danske befolkning med vaccine.

Mulige foranstaltninger til at sikre forsyningen

Der vil grundlæggende være 3 måder at sikre sig hurtig adgang til den begrænsede ressource, som influenzavaccine vil være under en pandemi:

1. Tegning af pandemigaranti, dvs. sikring af vaccineleverance under en pandemi
2. Forøgelse af udbuddet hos private producenter
3. Opbygning af en mere eller mindre statslig kontrolleret vaccineproduktion.

Tegning af pandemigaranti³¹

Hvert andet år afholder SSI et EU-udbud på den mængde vaccine, som forventes behov for de kommende to år. SSI afholdt et EU-udbud i efteråret 2005 for levering af vaccine i årene 2006 og 2007.

Der er netop afholdt et udbud vedr. en influenzapandemigaranti (marts 2006). For alle indkomne tilbud gælder, at leveringstiden er lang, og der er en række forbehold for leverancen. Prisen på de forskellige tilbud varierer betydeligt. Der arbejdes her primo 2006 på en afklaring af, hvilken garanti Danmark vil tegne for de kommende år.

Forøgelse af udbuddet hos private producenter³²

Den nuværende produktionskapacitet er som redegjort for, utilstrækkelig i en pandemisituation. EU har derfor iværksat et initiativ, et offentligt-privat partnerskab (Public-to-Private Partnership), der skal øge udbuddet hos private producenter. En sådan løsning kendes i praksis fra Canada, hvor et privat firma er sikret levering af en vis mængde interpandemisk vaccine mod opbygning af en overkapacitet. USA og til dels Australien har givet betydelig støtte til lokale kapacitetsudvidelser og forskning på området.

Initiativet består af to dele: Første del sigter mod at nedsætte produktionstiden ved på forhånd at gennemføre en række af de procedurer, man normalt gennemfører, inden en vaccine kan frigives til brug. Dette sker ved at etablere en stammebank over mulige influenzavira, teste effektiviteten og sikkerheden af vacciner baseret på stammebanken i dyremodeller og forberede produktion med stammerne på GMP-niveau. Dette vil kunne spare 4-5 måneder af den normale produktionstid. Derudover omfatter projektet forskning i adjuvanssystemer. En adjuvans forstærker immunresponset ved vaccination og nedsætter således behovet for det aktive stof i vaccinen.

Forslagets andet element udspringer af et oplæg fra vaccineindustrien. Dette oplæg går ud på at øge den direkte produktionskapacitet ved, at medlemslandene forpligter sig til at indkøbe influenzavaccine til 75 % af risikogrupperne i de interpandemiske år.

Med udgangspunkt i en vaccinationsdækning af risikogruppen på ca. 50 %, vil det skønsmæssigt koste ca. 4,5 mio. kr. årligt til vaccinerne alene at aftage vacciner til 75 % af ældreandelen af risikobefolkningen. Hertil kommer et ukendt beløb til indkøb af vacciner til den øvrige del af risikobefolkningen. Lykkes det at hæve vaccinationsprocenten til 75 %, vil det imidlertid koste ca. 25 mio. kr. pr. år yderligere

³¹ Mulighed for en kommercielt baseret pandemigaranti. Notat ved SSI, 30. juni 2005

³² Forslag til et offentligt-privat partnerskab for sikring af en influenzapandemivaccine til EU. Notat til Indenrigs- og Sundhedsministeriet 7. april 2005

for vaccination af ældrebefolkningen plus et beløb til vaccination af den øvrige del af risikobefolkningen.

Opbygning af en statsligt funderet og mere eller mindre statslig kontrolleret vaccineproduktion³³.

En måde at sikre pandemivaccineforsyningen i Danmark vil være at etablere en selvstændig dansk eller fælles nordisk produktion af influenzavaccine. Det forudsætter naturligvis, at en sådan produktion etableres i den interpandemiske periode, således at faciliteter og teknik er til stede, procedurer og rutiner indarbejdede og personalet rutineret, når behovet for hurtig massefremstilling af en ny pandemivaccine måtte opstå. Der blev i 2005 foretaget et udredningsarbejde i Nordisk Ministerråds regi om etablering af fælles nordiske produktionsfaciliteter. Forhandlinger pågår nu (marts 2006) om den endelige model for samarbejde mellem de nordiske lande.

En fælles nordisk produktion af influenzavaccine har først og fremmest et beredskabsmæssigt mål og skal derfor baseres på den teknologi, der vil give det bedste udgangspunkt for at sikre en vaccine ved en pandemi. De to overordnede produktionsteknologier, produktion i befrugtede æg og cellelinjer, har i dette lys en række fordele og ulemper. Ud fra en beredskabsmæssig synsvinkel er produktion i cellelinjer at foretrække, især pga., at der ikke er nogen usikkerheder omkring adgangen til æg i en pandemisituation. Samtidig er teknologien nu modnet og flere producenter er på vej på markedet med influenzavacciner produceret i cellelinjer. En evt. fælles nordisk vaccineproduktion bør således baseres på produktion i celler. Hvis man stort set kopierer en anden producents teknologi, herunder produktionsanlæg, kan et sådan projekt afsluttes på ca. 5 år.

Vaccineudvikling

Danmark understøtter udviklingen af nye vaccinekandidater, der vil kunne give større sikkerhed for en produktion, også af store mængder. Der kan blive tale om vacciner, der vil kunne massefremstilles uden for store tekniske problemer. Her bør fokuseres på de levende vacciner, vacciner fremstillet i cellekultur og såkaldte rekombinante vacciner samt DNA vacciner.

Produktionsproblemerne kan muligvis løses ved:

- *At svække pandemistammen for at kunne opformere virus i æg, uden at æggene slås ihjel, eller at dyrke virus i en cellekultur. Sidstnævnte vil have den fordel, at vaccinen kan fremstilles under almindelige produktionsforhold, som dog også skal være sikkerhedsklassificerede.*
- *At lave en rekombinant produktion af antigenet ved hjælp af fx baculovirus eller humane celler. Man opnår derved et antigen, der ikke er patogent, hvorfor biosafety-problemer undgås. Desuden arbejdes der med udvikling af DNA-influenzavacciner. Disse vacciner er endnu ikke almindeligt tilgængelige, og der knytter sig en række spørgsmål af sikkerhedsmæssig karakter til disse vacciner. Der vil derfor formentlig gå flere år, før de er til rådighed.*

³³ Notat om adgang til influenzapandemivacciner, SSI, 2005

- - *Adjuvanser er substanser, der fremmer immunresponset over for det relevante antigen (hemagglutinin og neuraminidase). Et nyere adjuvans, MF59, blev godkendt i Italien i 1997, og en nylig afprøvning af vaccinen viste, at ved at tilsætte MF59-adjuvans til en ikke-patogen variant af influenzavirus (H5N3) og give to doser på 7,5 µg af denne vaccine blev der opnået et tilfredsstillende antistofrespons mod den patogene H5N1 virus fra Hongkong.*

Konklusion – foranstaltninger til at sikre forsyning

Danmark er involveret i både en udredning under Nordisk Ministerråd og i EU vedr. sikring af forsyning af pandemivaccine til Danmark. En overvejelse går på, hvorvidt der er basis for at der etableres en selvstændig dansk produktion af influenzavaccine, subsidiært etablerer en produktion i et samarbejde med andre lande.

Danmark har netop modtaget nogle tilbud efter endt udbud på etablering af en pandemivaccinegaranti. Tilbuddene behandles her primo 2006 og vil kunne munde ud i en aftale for de nærmeste år.

Danmark støtter forskningsinitiativer, eventuelt gennem WHO og EU, med henblik på at fremme udviklingen af nye metoder til fremstilling af influenzavaccine, som kan sikre hurtigere og tilstrækkelige leverancer af effektive vacciner.

Bilag 10b: Prioritering af pandemisk influenza vaccine

De vigtigste tiltag til forebyggelse af influenza er vaccination og profylaktisk behandling med antivirale midler³⁴. For øjeblikket haves ikke vaccine mod pandemisk influenza, og som redegjort for i bilag 10a er der betydelige vanskeligheder og tidsforsinkelse forbundet med vaccineproduktion, men det må under alle omstændigheder forventes, at behovet for pandemisk vaccine og øvrige relevante lægemidler langt overstiger udbuddet. Prioritering af anvendelsen af vaccine og antivirale lægemidler er derfor en del af beredskabsopgaven. Absolutte retningslinjer for valg af forebyggelsesstrategi kan ikke fastlægges på forhånd, da det er uvist, hvilke aldersgrupper der især rammes, og hvilke mængder af lægemidler, der er tilgængelige. Men afhængigt af disse faktorer kan man komme til at prioritere mellem bl.a.:

- de risikogrupper, som Sundhedsstyrelsen under normale forhold anbefaler vaccineret;
- de aldersgrupper, som ser ud til at rammes hårdest af influenza;
- de befolkningsgrupper, som behandler og plejer de syge;
- de personer, som udfører andre vitale samfundsfunktioner m.v.

Vaccination af familiemedlemmer til personer, der omfattes af de ovennævnte grupper, kan også komme på tale. En rask, vaccineret ambulancefører eller medarbejder på et sygehus vil kunne føle sig tilskyndet til at passe syge familiemedlemmer og vil derved kunne unddrage samfundet sin arbejdskraft. For personer, der tilhører risikogrupper, betyder vaccination af husstandsmedlemmer en øget beskyttelse mod alvorlig sygdom.

Strategier

Flere kriterier kan lægges til grund for en prioritering og allokation af begrænsede mængder lægemiddel. I det følgende er givet eksempler på strategier, som vil kunne anvendes i forbindelse med pandemiplanlægning og -håndtering.

Strategi 1: Sikring af nøglefunktioner

Vaccination af personer som varetager nøglefunktioner i det danske samfund:

sundhedspersonale;

politi, ambulance- og brandslukningstjenesten;

personale til lægemiddelproduktion, vand- og energiforsyning, telekommunikation; udvalgte beslutningstagere centralt, regionalt og lokalt.

Herudover kan peges på personer beskæftiget fx i:

vigtig industri, fx fremstilling og distribution af levnedsmidler;

forsvaret og redningsberedskabet;

kommunale tekniske forvaltninger;

renovationsarbejdere.

³⁴ Bilaget baseret på Oplæg til danske beredskabsplan for pandemisk influenza, 2003

Strategi 2: Minimering af alvorlig sygdom og død

Gennem erfaringer fra pandemiens forløb i udlandet kan der være udpeget grupper, der bliver særligt hårdt ramt af det nye virus, fx børn, unge eller gravide. Herudover findes de sædvanlige risikogrupper, som Sundhedsstyrelsens anbefaler vaccineret under normale omstændigheder:

personer, der går til behandling eller kontrol for kroniske lunge- eller hjertekarsygdomme eller sukkersyge;
personer med medfødte eller erhvervede immundefekter;
personer med andre sygdomme, hvor tilstanden ifølge lægens vurdering medfører, at influenza udgør en alvorlig sundhedsmæssig risiko;
personer, der bor på plejehjem eller lignende, idet lægen ud fra lokale forhold må vurdere, om der er behov for at vaccinere alle beboere på institutionen eller særligt udsatte beboere;
personer på 65 år og derover.

Til børn over seks måneder, der tilhører ovenstående risikogrupper, anbefales vaccination.

Strategi 3: Minimering af smitte til risikogrupper

Vaccination af personer, som kan overføre influenza til de persongrupper, som viser sig at have en høj risiko for sygdom og komplikationer. Da vaccinen ikke giver fuld beskyttelse hos alle vaccinerede i risikogrupperne, kan man yderligere reducere smitterisikoen for risikogrupperne ved at mindske eksponeringsfaren fra plejepersonale og familie. Eksempler på grupper, som via deres arbejde har en stor kontaktflade til risikogrupperne, er:

de praktiserende læger, sygehuspersonale;
plejehjemspersonale;
hjemmehjælpere, hjemmesygeplejersker;
øvrigt institutionspersonale;
husstandsmedlemmer til personer nævnt under strategi 2.

Hertil kommer spørgsmålet om vaccination af husstandskontakter til personer i særlig risiko.

Strategi 4: Minimering af smitte til mange

Nogle mennesker kommer i deres arbejde i kontakt med mange mennesker og kan derved sprede smitte til mange andre. Ved at vaccinere disse potentielle smittekilder kunne man forsøge at forsinke smittespredningen. Det kunne være:

personale i institutioner for børn og unge;
chauffører i den kollektive trafik;
personale på posthuse, banker, forretninger m.v.

I begyndelsen af en influenzaepidemi er det primært gennem smitte mellem børn i daginstitutioner og skoler, at influenzavirus spredes ud i befolkningen. Omfattende vaccinationer af børn kan derfor i nogen grad hæmme spredningen i hele samfundet og derigennem mindske alvorlige følgevirkninger for andre aldersgrupper. Det fremgår af erfaringer fra Japan, hvor vaccination var obligatorisk en årrække i

1970'erne og 1980'erne, og hvor dette program var ledsaget af et tydeligt fald i den influenzabetingede overdødelighed blandt ældre.

Strategi 5: Vaccination af alle

Vaccination af alle i en situation med tilstrækkelig vaccineforsyning. Uanset denne ideelle situation vil det være sundhedsmyndighedernes opgave at tilrettelægge vaccinationen på en sådan måde, at personer under strategi 1 og 2 først tilbydes vaccination.

Til disse vaccinationer vil der være behov for 3,2 millioner vaccinedoser, da hver person formentlig skal have to vaccinationer for at opnå optimal beskyttelse. Hertil skal eventuelt lægges vaccination af familiemedlemmer til disse persongrupper.

Strategi 6: Forhindring af antigenskift ved vaccination af personer i kontakt med fugle og fjerkræ

Til trods for, at H5N1-fugleinfluenzavirus tilsyneladende kun har smittet få personer i verden (ca. 120 siden januar 2004 til september 2005), er der stor frygt for at der kan ske antigenskift, dvs. udveksling af genmateriale mellem fugleinfluenzavirus og et menneskeinfluenzavirus, hvorved et virus af pandemisk potentiale kan opstå. Dette kan ske ved at en person eller et svin, der i forvejen er smittet med en human virusstamme, smittes af en fugleinfluenzavirusstamme. Set i lyset af den aktuelle situation med H5N1-virus i Asien kan man vælge at vaccinere personer, der udsættes for kontakt til levende eller dødt fjerkræ og fugle.

Hvis en begrænset mængde vaccine er til rådighed, hvem kan man vaccinere?

For at anskueliggøre prioriteringsopgaverne er givet følgende eksempler ud fra tænkte antal disponible vaccinedoser og antallet af personer i nøglefunktioner (bilag 10c).

Eksempel A: Ingen vaccine

Der vil ikke være mulighed for at beskytte nogen ved vaccination.

Eksempel B: 100.000 vaccinedoser til rådighed

Hvis man i en sådan situation vil tilbyde vaccination til de mest udsatte blandt de særlige risikogrupper, herunder dem, der på grundlag af erfaringer fra udlandet er mest truede, vil der formentlig ikke være vaccine til rådighed for at vaccinere personale i selv de mest vitale samfundsfunktioner. Hver person bør formentlig have to vaccinationer for at opnå optimal beskyttelse.

Eksempel C: 700.000 vaccinedoser til rådighed

(svarer til de normale vaccineleverancer til Danmark)

I denne situation kan man ikke tilbyde vaccination til alle de normalt definerede risikogrupper samt de grupper, som på grundlag af udenlandske erfaringer må anse for mest truet, særligt ikke da vaccinen nok skal gives to gange.

Eksempel D: 1.400.000 vaccinedoser til rådighed

(svarer til det dobbelte antal doser i forhold til normalt)

Hvis det viser sig nødvendigt at give to vaccinationer, vil det heller ikke i denne situation være muligt at vaccinere samtlige risikogrupper.

Bilag 10c: Skøn over beskæftigede i nøglefunktioner

De følgende skøn over antallet af beskæftigede i nogle relevante områder kan danne baggrund for opgørelse af behov for vacciner og antivirale midler under en pandemi. De tal, der er anvendt i eksemplerne i det følgende, er indhentet i 2.000 fra de da til tilgængelige datakilder.

Primære sundhedssektor

	Personale
Praktiserende læger	3.400
Sundhedsplejersker	1.300
Jordemødre	1.000
Læger med speciallægepraksis	900
Småbørns- og skolesundhedspleje	1.500
I alt	~8.000

Ansatte i ældreplejen herunder i hjemmesygeplejen*

Sygeplejearbejde	6.600
Social- og sundhedsassistenter mv.	26.400
Hjemmehjælpere, social- og sundhedshjælpere mv.	44.500

* Disse er også omfattende kategorien: Foranstaltninger for ældre, under overskriften *I sociale institutioner og foranstaltninger*.

Sekundære sundhedssektor

	Personale
Sygehuse	~83.000

Eksempler på støttepersonale, øvrige myndigheder og institutioner

	Antal personer
Folketing og regering	200
Ambulancetjenesten	9.000
Politi	13.600
Det kommunale redningsberedskab	10.000
Forsvaret	~20.000
Det statslige redningsberedskab	7.000
Centraladministrationen	?
Sundhedsstyrelsen, herunder Pandemigruppen	150-200
Lægemiddelstyrelsen, relevante enheder	200-300
Statens Serum Institut, rådgivning og diagnostik	200-300
Embedslægeinstitutionerne	70-80
I alt	~ 67.000

Hertil kommer en række funktioner i amter og kommuner, som må antages at være vigtige at opretholde.

I sociale institutioner og foranstaltninger

	Personale
Dagforanstaltninger for børn og unge	95.000
Amtskommunale foranstaltninger for børn og unge	8.000
Foranstaltninger for voksne	25.000
Foranstaltninger for ældre	94.000
I alt	~222.000

Personale i foranstaltninger for ældre omfatter herudover f.eks. hjemmehjælp, hjemmesygepleje og omsorgsarbejde, så det samlede antal kan ikke gøres op på landsplan.

Personer i nøglefunktioner i det offentlige	>380.000
---	----------

Transportvirksomhed, post og telekommunikation, herunder

	Antal personer
- jernbane og busdrift	25.000
- lufttransport	10.000
- post og telekommunikation	55.000
- skibsfart	17.000
Bedemænd	?
I alt	107.000

Personer i nogle udvalgte vigtige funktioner i det private

	Antal personer
Energi- og vandforsyning	20.000
herunder offshore	1.000
Industri, herunder	
- fremstilling af levnedsmidler under ét	83.000
- medicinalindustri	11.000
Handel mv., herunder	
- engroshandel m. foder og dyr/landbrug	10.000
- engroshandel m. næringsmidler	22.000
- supermarkeder, kolonialhandel	52.000
I alt	199.000

Samlet skøn over antal beskæftigede personer i nøglefunktioner

	Antal personer
Personer i nøglefunktioner i det offentlige	>380.000
Personer i nogle udvalgte vigtige funktioner i det private	199.000
Transportvirksomhed, post og telekommunikation	107.000
I alt	686.000

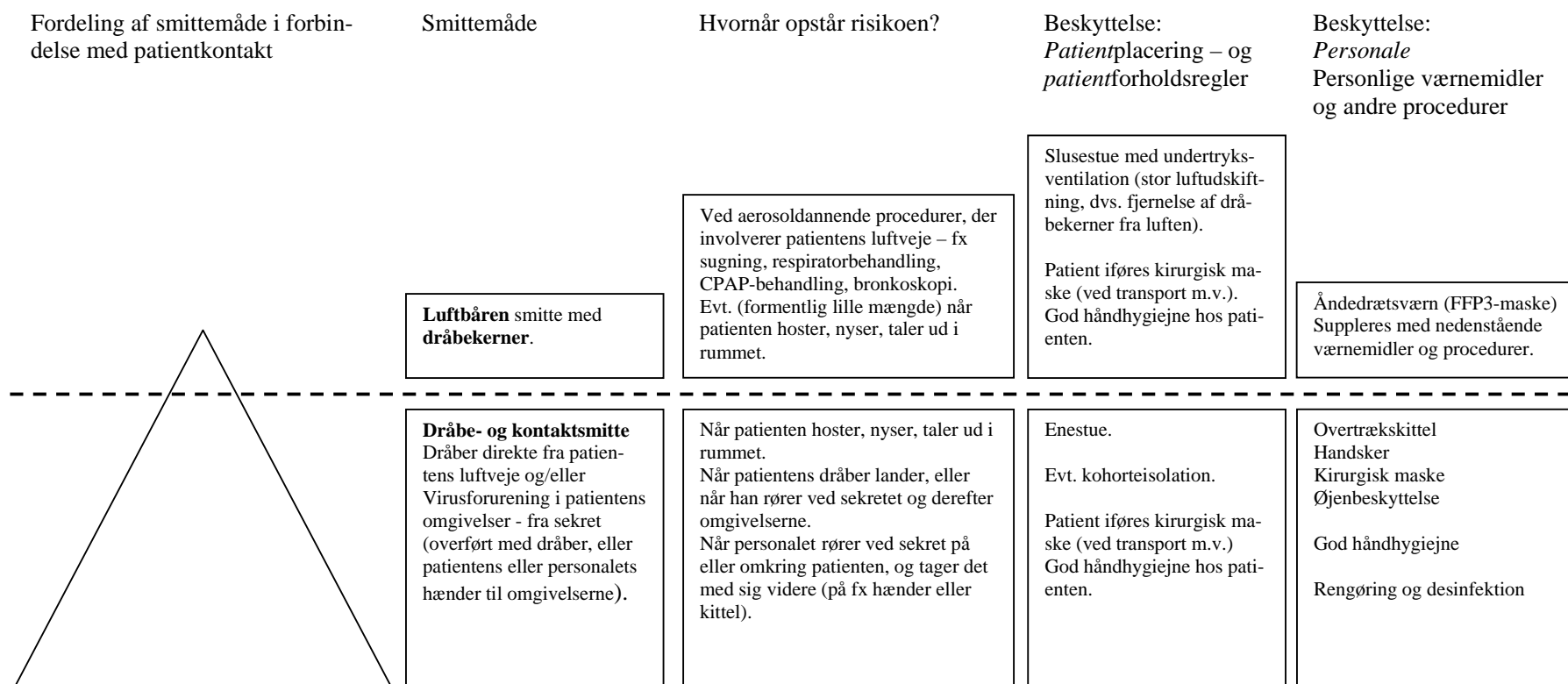
Dette groft tilnærmede tal på 686.000 personer udgør ca. 12 % af den danske befolkning.

De tre grupper, personer i nøglefunktioner, alle i de nuværende risikogrupper samt et ukendt antal personer, der måtte være særligt følsomme for pandemivirus, der er i overvejelse med hensyn til vacciner og antivira behandling, omfatter således:

	Antal personer
Personer i nøglefunktioner	680.000
Nuværende risikogrupper	~900.000
Særligt følsomme	?
I alt	>~1.600.000 personer

Bilag 11a: Influenzasmitte og forebyggelse

Det antages, at smitte og smitterisiko fordeles som vist til venstre, og derfor kan forebygges som vist i højre side af billedet:



Kilde: CAS, Det Centrale Afsnit for Sygehushygiejnen, Statens Serum Institut

Hidtil har human influenza smittet overvejende ved dråbe- og kontaktsmitte. Det er derfor væsentligt at den hygiejniske indsats først og fremmest rettes mod at forebygge denne smitte. Forebyggelsen sker ved hjælp af isolation af patienten (enestue), samt kirurgisk maske, overtrækskittel, handsker og øjenbeskyttelse som personlige værnemidler til personalet med fokus på at personalet udfører håndhygiejne og i øvrigt ved rengøring og desinfektion.

Luftbåren smitte med dråbekerner, som kan holde sig svævende i lang tid i luften vil også kunne forekomme særligt i forbindelse med aerosoldannende undersøgelse og behandling af patienten (intubation, broskopi, CPAP-behandling m.v.) Denne smitterisiko kan reduceres ved at anbringe patienten på slusestue med undertryksventilation (stor luftudskiftning) og anvendelse af åndedrætsværn (FFP3-maske) til personalet i tillæg til ovenstående forholdsregler.

Spredning fra patienten selv kan yderligere forebygges ved at han iføres kirurgisk maske (uden for isolationsstuen), hoster og nyser i engangslommetørklæde og udfører god håndhygiejne.

Bilag 12a: Begrænsning af social kontakt som hindring for smittespredning

Matematiske modeller har vist, at under visse omstændigheder kan interventioner med henblik på at nedsætte den sociale kontakt i en befolkning kunne begrænse smitten med pandemisk influenza (1). Sådanne interventioner vurderes at kunne have effekt, før der er udbredt smitte i samfundet og især i sammenhæng med andre forebyggende tiltag som antivirale midler (2). På denne baggrund vil der teoretisk være mulighed for at begrænse smitten med et pandemisk influenzavirus på et tidligt stadium, især i fx mindre samfund på landet (3).

Interventioner, der begrænser den sociale kontakt i befolkningen, omhandler dels forhold for særlige personer og/eller personkredse i form af fx frivillig karantæne eller karantæneforanstaltninger i henhold til epidemiloven, og dels mere generelle sociale interventioner som lukning af skoler, børneinstitutioner og arbejdspladser, aflysning af større forsamlinger som fx koncerter, idrætsarrangementer, møder og lignende samt aflysning af offentlig transport. Endelig vil bredere interventioner som fx lukning af lufthavne og grænser kunne formodes at begrænse risikoen for ind- og udførsel af smitte.

Der er imidlertid ikke udført videnskabelige studier, der, i tilstrækkeligt omfang, belyser hvilken indflydelse forskellige interventioner til begrænsning af den sociale kontakt kan have på smittemønstret. Dertil kommer, at socialt begrænsende interventioner i varierende grad vil indvirke forstyrrende på den daglige livsførelse. Eksempelvis vil lukning af skoler og institutioner medføre et øget pasningsbehov, som sandsynligvis skal dækkes af familierne selv, hvorved fraværet på arbejdspladser vil stige.

Interventioner af denne karakter vil endvidere kunne medføre omfattende økonomiske konsekvenser på såvel det personlige som det samfundsmæssige plan. For at opnå den ønskede effekt er det derudover afgørende, at enhver intervention, der har til hensigt at nedsætte social kontakt i en befolkning, også fordrer logistik til sikring af basale fornødenheder som mad, drikke og hygiejne, men også stiller særlige krav om information og kommunikation.

Det kan endvidere ikke udelukkes, at sociale restriktioner eller manglende logistisk opbakning i visse tilfælde vil kunne medføre øget uro eller frygt i befolkningen. Endelig vil lukning af lufthavne og grænser kunne have en politisk konsekvens i forhold til internationale aftaler og det internationale samfund i og uden for Danmark. Problemet med udenlandske borgere, der kan blive indfanget af dansk karantæne, og danskere, der ikke kan vende tilbage af samme årsag, er komplekst.

Der er således flere og afgørende forhold af såvel etisk, praktisk, økonomisk som politisk karakter, der skal inddrages både ved vurderingen og ved eventuel indførelse af restriktioner for den sociale kontakt i befolkningen. Denne situation kan opstå under det tidlige forløb af en pandemi, men nødvendigheden og omfanget vil afhænge af en konkret vurdering af de aktuelle forhold på det pågældende tidspunkt. Det er således ikke hensigtsmæssigt at udstede generelle retningslinjer om

nødvendigheden og arten af begrænsning i den sociale kontakt i befolkningen ved pandemisk influenza, men derimod vigtigt at have adgang til overvågningsdata tidligt i en pandemi med henblik på belysning af disse forhold, så en konkret vurdering kan gennemføres.

Referencer:

1. World Health Organization. WHO pandemic influenza draft protocol for rapid response and containment. Updated draft 17 March 2006. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pandemicfluprotocol_17.03a.pdf
2. Longini Jr IM et al. Containing Pandemic Influenza at the Source. Science. 1115717, august 2005, 1-6. www.scienceexpress.org
3. World Health Organization Writing Group. Nonpharmaceutical Interventions for Pandemic Influenza, National and Community Measures. Emerging Infectious diseases, Vol. 12, No.1, January 2006; 88-94

Bilag 13a: Pressebriefinger ved pandemi i Danmark

1. Når et udbrud af pandemisk influenza i Danmark er bekræftet, indkaldes til pressemøde i Sundhedsstyrelsen senest et par timer senere.
2. Sker bekræftelse af udbruddet efter kl. 22, indkaldes til pressemøde i Sundhedsstyrelsen næste morgen kl. 8.
3. I pressemødet kan på Sundhedsstyrelsens initiativ deltage repræsentanter fra Sundhedsstyrelsen, Statens Serum Institut, embedslægerne og Sundhedsstyrelsens pandemigruppe. Disse repræsentanter kan være:
 - a. Fra Sundhedsstyrelsen: Medicinaldirektør Jens Kr. Gøtrik, overlæge Else Smith, afdelingslæge Sigrid Poulsen samt Sundhedsstyrelsens sagkyndige rådgiver i infektionsmedicin, professor Jens Ole Nielsen.
 - b. Fra Statens Serum Institut: Direktør Niels Strandberg Pedersen og relevante medarbejdere.
 - c. Fra embedslægevæsenet: Ledende embedslæge Anders Carlsen.
 - d. Fra Sundhedsstyrelsens pandemigruppe: Relevante eksperter.
4. Til pressemødet inviteres
 - a. Repræsentanter for Danmarks Radio, TV2, nyhedsbureauerne (Ritzaus Bureau og Altinget/Sundhed), Dagens Medicin, dagblade og fagblade. Der inviteres dels via Ritzau, dels via Sundhedsstyrelsens hjemmeside og mail.
5. Pressemødets dagsorden er:
 - a. Tid og sted for, hvor et pandemi-tilfælde er fastslået
 - b. Hvad har vi gjort?
 - c. Forholdsregler for at sikre de, den smittede har været i kontakt med, og at smitten ikke spredes
6. Medicinaldirektøren eller dennes stedfortræder leder mødet.
7. Liste over kontaktpersoner
 - a. I forbindelse med pressemødet udleveres en opdateret liste over kontaktpersoner, mulige eksperter og rådgivere i styrelsen, universiteter, hospitaler o.l.
 - b. Listen omfatter nationale (Sundhedsstyrelsen, Statens Serum Institut) og regionale (embedslægeinstitutionen, amtsledelser/H:S, infektionsmedicinske afdelinger) eksperter. Denne liste opdateres hvert halve år.
8. Praktisk
 - a. Kommunikationsenheden i Sundhedsstyrelsen står for invitationer af journalister. Center for Forebyggelse står for indkaldelsen af fagpersonerne.