

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

gene via bær eller tæt kontakt med inficerede dyr. Hunde og katte kan her spille en rolle ved smitten. Patienten i denne sygehistorie var født og opvokset i Danmark, men havde i kraft af familiær tilknytning tilbragt meget tid i Schweiz. Det er således sandsynligt, at han havde pådraget sig smitten der. Fundet af EM hos en dansk ræv i Københavnsområdet åbner dog mulighed for erhvervelse af sygdommen her i landet, specielt med den stigende forekomst af byræve med mulig fækal forurening af sandkasser og urtehavens grønsager og bær til følge. Der er tidligere rapporteret om korrelation mellem incidens af EM hos mennesker og relativ hyppighed blandt ræve [4]. I et andet område med høj prævalens hos gnavere og ræve fandt man dog i observationsperioden ingen serokonvertering hos mennesker [5].

Korrespondance: Alex Lund Laursen, Afdeling Q, Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Brendstrupgårdsvej 100, DK-8200 Århus N.

Antaget: 11. september 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kapel CMO, Saeed I. Echinococcus multilocularis – en ny zoonotisk parasit i Danmark. Dansk Veterinær Tidsskrift 2000;83:14-6.
2. Wilson JF, Rausch RL, McMahon BJ et al. Parasitocidal effect of chemotherapy in alveolar hydatid disease: review of experience with mebendazole and albendazole in Alaskan eskimoes. Clin Infect Dis 1992;15:234-49.
3. Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K et al. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. J Antimicrob Chemother 2000;46:451-6.
4. Nothdurft HD, Jelinek T, Mai A et al. Epidemiology of alveolar echinococcosis in southern Germany (Bavaria). Infection 1995;23:85-8.
5. Gottstein B, Saucy F, Wyss C et al. Investigations on a Swiss area highly endemic for Echinococcus multilocularis. Appl Parasitol 1996;37:129-36.

Risiko for en ny influenzapandemi?

Overlæge Anders Fomsgaard,
laboratorieleder Per Christian Grauballe &
afdelingslæge Steffen O. Glismann

Statens Serum Institut, Virologisk Afdeling og
Epidemiologisk Afdeling

Siden november 2003 har et udbrud af aviær influenza (fugleinfluenza) spredt sig blandt fjerkræ i flere lande i Sydøstasien. Udbruddet er af et omfang, som ikke tidligere er beskrevet, og skyldes en højpatogen aviær influenza A-virus (HPAI) subtype H5N1 [1]. I Thailand og Vietnam har virus endvidere spredt sig fra inficeret fjerkræ til mindst 31 personer og med en dødelighed på ca. 87%. Udbruddets omfang målt i antallet af patienter er forholdsvis lille, og der er ikke påvist effektiv smitte fra menneske til menneske. Begrænset smitte med samme HPAI-subtype fra menneske til menneske er set ved tidligere udbrud i Hongkong i 1997. Der er rapporteret om HPAI andre end H5N1 hos fugle fra Pakistan (H7 og H9) og Taiwan (H5N2). På grund af den store mobilitet i verden og erfaringerne fra SARS-udbruddet i 2003 må det antages, at et nyt influenzavirus i dag vil kunne spredes til alle verdensdele i løbet af få dage. Det er derfor væsentligt at vurdere, hvorvidt udbrud – som det aktuelle – indikerer starten af en ny influenzapandemi, samt hvilke tiltag og forholdsregler der er nødvendige?

Influenza type A

Influenza A-virus har to overfladeantigener, hæmagglutinin (HA) og neuraminidase (NA), som samarbejder ved infektion af respirationsvejsepitelet. Influenza A-virus inddeles i subtyper på baggrund af antigeniciteten af HA og NA. Det naturlige reservoir er vilde fugle, især vandfugle, og 15 HA- og 9 NA-typer kendes. De fleste af de mulige kombinationer af HA- og NA-subtyper er lavpatogene AI (LPAI), men smitte og spredning i flokke kan generere HPAI [2, 3]. Humane influenza A-virus er årsag til epidemier, der sædvanligvis forekommer i vinterperioderne på den nordlige og den sydlige halvkugle, og medfører, at millioner af mennesker smittes alene i Europa, Japan og USA. Disse epidemier skyldes influenza A-subtyperne H3N2, H1N1 og H1N2, som alle har deres oprindelse fra det aviære reservoir (**Figur 1**). Aviær influenzavirus overføres især ved direkte kontakt med smittet fjerkræ og deres ekskrementer. Inkubationstiden for influenza er under en uge, oftest blot en til to dage, og begynder med pludseligt indsættende kulderystelser, feber, utilpashed, hovedpine og muskelsmerter. Tilfælde af fugleinfluenza hos mennesker omfatter ofte konjunktivit, men ikke rhinitis eller halssymptomer, og i alvorlige tilfælde leder infektionen til systemisk inflammation med svær pneumoni og multiorgansvigt.

Howdan opstår et nyt humant influenzavirus med pandemisk potentiale?

Influenzavirus kan ændre sit genetiske materiale på flere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

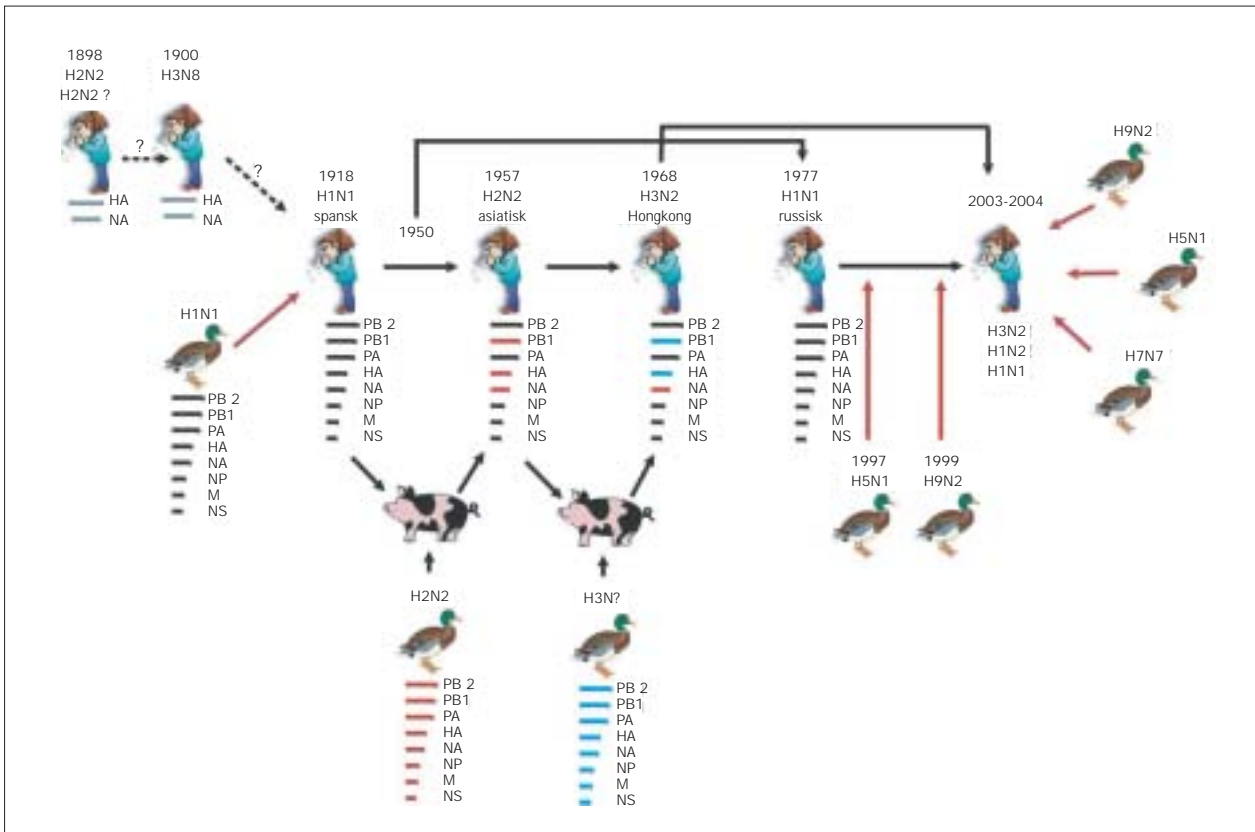
måder. Forskellige subtyper kan udveksle genetisk materiale. Dette skete i forbindelse med pandemierne i 1957 og 1968 (Figur 1). Det fremgår, at svin ofte fungerer som mellemvært i forbindelse med overførsel af gener fra aviær influenzavirus, da de er modtagelige for såvel aviære som humane A-influenzavirus. Ved samtidig infektion kan der udveksles genetisk materiale mellem de to virus (antigenshift), og et nyt virus med pandemisk potentiale kan opstå. Herudover har influenzavirus som andre RNA-virus en høj mutationsrate. Ophobninger af mutationer resulterer i små ændringer i antigeniciteten af HA og NA (antigendrift). Sammen med en relativ kortvarig immunitet er antigendrift årsag til mindre epidemier, hvilket nødvendiggør fremstilling af en ny vaccine hvert år. Vaccinen baseres således på den senest udbredte variant af influenzavirus. I denne vinter blev der fundet en ny H3N2-variant (A/Fujian-like), som medførte flere sygdomstilfælde og en mindre beskyttelse ved brug af vaccinen end ønsket.

Ved direkte smitte fra fugle til mennesker, som det aktuelt er tilfældet i Asien, er der mulighed for, at influenzavirus kan ændre sig ved både antigenshift og -drift ved infektion hos mennesker. Dette er baggrunden for WHO's udmelding om behov for en øget international overvågning og indsats, idet den aktuelle forekomst af influenzavirus A (H5N1) i Asien

medfører risiko for opståen af et nyt pandemisk influenza-virus.

Udbrud af aviær fugleinfluenza med smitte af mennesker

I 1997 medførte et udbrud af AI (H5N1) blandt fjerkræ, at seks af 18 inficerede mennesker døde. De serologiske undersøgelser påviste, at der havde været en begrænset smitte fra menneske til menneske [4]. Der er almindelig enighed om, at en pandemi dengang blev forhindret på grund af den hurtige indgriben, hvor de inficerede fjerkræbesætninger blev slået ned i løbet af få dage (Tabel 1). I februar 2003, under SARS-epidemien, blev H5N1 dog igen påvist i Hongkong hos to patienter, som formodes at være smittet fra fjerkræ under besøg i det sydlige Kina; én af patienterne døde, og der opstod ikke sekundære tilfælde. I foråret 2003 var der et udbrud med en anden HPAI-subtype H7N7 blandt fjerkræ i Holland, Belgien og Tyskland. I Holland blev dette virus desuden isoleret fra 89 personer, hvoraf én døde. Flertallet af patienterne havde konjunktivitis, og kun få havde egentlige influenzasympptomer. I tre tilfælde skete der smitte fra menneske til menneske. De fleste virusisolater fra patienter havde ikke signifikante mutationer. Imidlertid fandtes virus i den afdøde patient at have undergået væsentlige ændringer (antigendrift) med 14 aminosyresubstitutioner, hvoraf nogle kunne relateres til det alvorlige forløb [5].



Figur 1. Influenza A-pandemier som resultat af reassortment i svin mellem humane og aviære influenza A-virus. Nyere smitte med aviær influenza A-virus er desuden vist. De almindeligt cirkulerende humane influenza A-virus i 2003-2004 er H3N2, H1N2 og H1N1.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Nylige udbrud af fugleinfluenza med smitte til mennesker.

År	Subtype	Sted	Human smitte, n	Dødsfald, n	Bærere	Menneske til menneske-smitte	Aflivede fugle, n
1997	H5N1	Hongkong	18	6	Ænder, gæs, kyllinger	Ja	1,5 mio.
1999	H9N2	Hongkong	7	0	Kyllinger	Uklart	–
2003	H7N7	Holland Belgien Tyskland	83	1	Kyllinger	Ja	30 mio.
2003	H5N1	Hongkong	2	1	Kyllinger	Nej	22.000
2003	H9N2	Hongkong	1	0	?	Nej	–
2004	H5N1	Vietnam	22	15	Ænder, kyllinger, grise	Nej	2,9 mio.
2004	H5N1	Thailand	9	7	Kyllinger	Nej	10,7 mio.

Modificeret fra [1] pr. 19. februar 2004.

Grundlag for en influenzapandemi

De fleste influenzapandemier udspringer, hvor der er stor forekomst af og tæt kontakt mellem fugle, svin og mennesker, og hvor influenzavirus således har adapteret sig til spredning efter en zoonotisk transmission. For at der kan opstå epidemi og/eller pandemi skal tre betingelser være opfyldt: 1) Der skal kunne foregå en effektiv transmission fra menneske til menneske, 2) der skal være manglende immunitet i befolkningen, og 3) virus skal kunne replikere. Historisk må det forventes, at influenzapandemier vil indtræffe to til fire gange i et århundrede. Det værste tilfælde var pandemien med A (H1N1)-virus i 1918-1919, den spanske syge, hvor 20-40 mio. mennesker døde på verdensplan. En pandemi i 1957 (H2N2) opstod i Kina og var mindre virulent. I 1968 opstod der en pandemi i Hongkong med en H3N2-stamme, hvor antigenskiftet kun var i HA. Influenza A (H1N1) udviklede små ændringer (antigendrift) indtil 1950'erne, men kom igen som pandemi hos yngre mennesker i 1977, nok på baggrund af et laboratoriedudslip.

Forholdsregler og tiltag ved trussel om en pandemi

I Danmark har Sundhedsstyrelsen udarbejdet et oplæg til en national pandemiplan med henblik på en mulig influenzapandemi. Statens Serum Institut er WHO's influenzareferencelaboratorium og råder over en lang række differentialdiagnostiske test inklusive dyrkning af AI-virus i et sikkerhedslaboratorium og har desuden udviklet en hurtig diagnostisk test for alle AI. Testen er baseret på polymerasekædereaktion (PCR) med rutinesekventering af hele HA- og NA-generne. Testen er valideret på alle H1-15- og N1-9-typer fra mennesker, fugle og svin, og man kan diagnosticere direkte på klinisk materiale (respirationsvejssekret). Testen blev bl.a. anvendt til at identificere den nyopdagede H5N7-virus i Salling i 2003 [6] og benyttes nu i WHO-samarbejdet.

Med henblik på inddæmning og standsning af en truende epidemi/pandemi har en koordineret international indsats

vist sig at være af stor værdi, som det f.eks. var tilfældet ved SARS-epidemien. Dette gælder såvel overvågning og udvikling af diagnostik og behandling som iværksættelse af forebyggende tiltag og aktiv indgriben. Internationale netværk bidrager via WHO og EU til at udnytte den internationale ekspertise i disse sammenhænge. Ved udbrud af aviær influenza er hurtig destruktion af inficerede besætninger af største vigtighed, ligesom risiko for antigenskift begrænses ved vaccination af afgrænsede grupper med særlig kontakt til fjerkræ. Med henblik på forebyggelse af en pandemi har det endvidere en høj prioritet at udvikle en effektiv vaccine. Der er fremstillet en vaccineprototype baseret på H5N1-stammen fra udbruddet i 1997, men nye genetiske data nødvendiggør sandsynligvis fremstilling af en ny prototype i forhold til det aktuelt cirkulerende H5N1-virus. Det tager normalt seks måneder at fremstille en influenza A-vaccine, som er baseret på en reassortering i befrugtede æg mellem en vaccinstamme og en virusstamme, med den ønskede HA- og NA-subtype efterfulgt af screening for en egnet rekombinant. Med nye molekylærbiologiske metoder, såkaldt *reverse genetics*, kan man nu fremstille den ønskede vaccinstamme hurtigere ved at blande de seks interne genssegmenter fra en fredelig vaccinstamme med de ønskede HA- og NA-gener [7]. Fremstilling af rekombinante influenza A-virus ved *reverse genetics* stiller store krav til sikkerheden pga. frykten for bioterrorisme [8]. Med hensyn til behandling er NA-hæmmere (f.eks. Tamiflu (oseltamivir)) formodentlig virksomme mod A (H5N1), mens det må formodes, at de antivirale midler amantadin og rimantadin er uvirksomme.

Konklusion

I forbindelse med det aktuelle udbrud er der ikke påvist effektiv smitte mellem mennesker, men en begrænset smitte fra menneske til menneske er set ved udbruddene i Hongkong i 1997 og i Holland i 2003. Betingelserne for en pandemisk udvikling er således til stede med den store geografiske spred-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | TEST DIN VIDEN

ning af det nye HPAI H5N1-virus, som har vist sig i stand til at inficere mennesker med stor dødelighed til følge, ligesom der er risiko for antigenskift ved samtidig infektion med et human patogen influenzavirus blandt svin eller mennesker. Inden for de seneste 20 år er der opstået flere nye virussygdomme på zoonotisk baggrund, f.eks. West Nile-feber, hiv, SARS og influenza. For fremtiden bør forskning, overvågning og bekæmpelse af smitsomme sygdomme hos mennesker derfor i højere grad inddrage både den humane og den veterinære medicin.

Korrespondance: Anders Fomsgaard, Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S. E-mail: afo@ssi.dk

Antaget: 10. februar 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Eurosurveillance Weekly Archives, 29 Jan 2004, nr. 8.
2. Ito T, Goto H, Yamamoto E et al. Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chickens. *J Virol* 2001;75:4439-43.
3. Senne DA, Panigrahy B, Kawaoka Y et al. Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential. *Avian Dis* 1996;40:425-37.
4. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S et al. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *J Virol* 2000;74:6592-9.
5. Foucher RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *PNAS* 2004;101:1356-61.
6. Bragstad K, Jørgensen PH, Handberg KJ et al. New influenza A virus subtype H5N7 infection in Danish ducks identified by a rapid, full-length, HA and NA one-step RT-PCR with sequencing of clinical samples. *J Virol* (i trykken).
7. Subbarao K, Chen H, Swayne D et al. Evaluation of a genetically modified reassortant H5N1 influenza A virus vaccine candidate generated by plasmid-based reverse genetics. *Virology* 2003;305:192-200.
8. Krug RM. The potential use of influenza virus as an agent for bioterrorism. *Antiviral Res* 2003;57:147-50.

Test din viden!

Ved Dansk Selskab for Rejsemedicin

www.dansk-rejsemedicin.dk



Figur 1. Serpiginøst udslæt under højre fodsål.

1. En 26-årig kvinde har været på to ugers badeferie i Thailand. Hun har i de sidste dage under opholdet bemærket et kløende udslæt, som langsomt breder sig under den ene fod (Figur 1).

Hvilke(t) af følgende udsagn er korrekt(e)?

- a. Diagnosen er larva migrans cutanea.
- b. Diagnosen er cercarial dermatitis, *swimmers itch*.
- c. Udslættet er forårsaget af tentakler fra *Chironex*-vandmanden, *Chironex fleckeri*.
- d. Udslættet kunne være forebygget ved at gå i lukket fodtøj og ligge på underlag på stranden.
- e. Udslættet kunne være forebygget ved at undlade badning i ferskvand.

2. Et ungt par planlægger en tre uger varende rejse til Peru. De flyver først til Lima. Efter nogle dages ophold flyver de videre til Cuzco (3.415 m o.h.) for at se Machu-Picchu og Titicacasøen.

Hvilken af følgende sygdomme er der størst risiko for at de vil få?

- a. Tyfus.
- b. Gul feber.
- c. Højdesyge.
- d. Malaria.
- e. Hepatitis B.

3. En 52-årig mand har bestilt en 14 dage varende charterrejse til Isla Margarita. Han er i april 1999 blevet vaccineret mod hepatitis A samt stivkrampe og difteri med henholdsvis en Havrix 1440 og en diTeBooster.

Hvad vil være mest korrekt at gøre?

- a. Ingenting, da profylakse mod hepatitis A ikke er nødvendig.
- b. Ingenting, da han forsat er beskyttet mod hepatitis A.
- c. Give 2 ml human normalt immunglobulin.
- d. Give en Havrix 1440 og anbefale at der gives yderligere en efter 6-12 måneder for at opnå langtidsbeskyttelse.
- e. Give en Havrix 1440 og sige, at han er beskyttet mod hepatitis A i minimum 20 år regnet fra 1999.