

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

4. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998;19:660-8.
5. Du Toit E, Hofmann D, McCarthy J et al. Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001;86:81-7.
6. Haikala H, Lindén IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(suppl 1):S10-9.
7. Cleland JG, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure? *Curr Opin Cardiol* 2002;17:257-65.
8. Todaka K, Wang J, Yi GH et al. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:120-7.
9. Kivikko M, Anttila S, Eha J et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
10. Nawarskas JJ, Anderson JR. Levosimendan: a unique approach to the treatment of heart failure. *Heart Dis* 2002;4:265-71.
11. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:794-801.
12. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;107:81-6.
13. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004;68:807-12.
14. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90:5-11.
15. Du Toit EF, Muller CA, McCarthy J et al. Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:505-14.
16. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C et al. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-12.
17. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J et al. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:555-61.
18. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-82.
19. Lehtonen LA, Anttila S, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:187-203.
20. Lilleberg J, Ylönen V, Lehtonen L et al. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:80-4.
21. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
22. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32.
23. Thackay S, Easthaugh J, Freemantle N et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-29.
24. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-28.
25. Lochner A, Colesky F, Genade S. Effect of a calcium-sensitizing agent, levosimendan, on the postcardioplegic inotropic response of the myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:271-81.

De tre influenzasygdomme

Overlæge Kåre Mølbak & dyrlæge Sten Mortensen

Statens Serum Institut, Epidemiologisk Afdeling, og
Fødevarestyrelsen, Kontor for Husdyrsundhed

Frygten for fugleinfluenza har i de seneste uger været i mange danskeres bevidsthed, særligt efter de seneste udbrud af aviær influenza af typen H5N1 i Rusland, Tyrkiet, Kroatien og Rumænien. Denne frygt har bl.a. resulteret i uhensigtsmæssig hamstring af antivirale midler [1]. Situationen er selvsagt alvorlig for fjerkræproducenter i de ramte områder, men den seneste spredning blandt fugle betyder ikke i sig selv, at risiko for en omfattende influenzaepidemi blandt mennesker – en pandemi – er rykket nærmere.

Sæsoninfluenza, aviær influenza og pandemisk influenza er tre adskilte influenzasygdomme, men i tidens nyhedsstrøm blandes især højpatogen aviær influenza og pandemisk influenza sammen på en uheldig måde. Formålet med denne artikel er at give en kortfattet status over disse tre sygdomme og opridsse grundelementer af det danske influenzaberedskab.

Sæsoninfluenza, aviær influenza og pandemisk influenza

Influenza A-virus er en enkeltstretet RNA-virus, der har to betydningsfulde glykoproteiner på overfladen: hæmagglutinin (HA) og neuraminidase (NA). Der findes 15 HA-subtyper (H1-H15) og ni NA-subtyper (N1-N9). Influenza A er en udbredt infektion blandt både mennesker og mange dyrearter [2].

Hos mennesker viser sygdommen sig i de velkendte udbrud i vinterhalvåret – sæsoninfluenza. De fleste kender symptomerne som feber, kulderystelser og problemer med luftvejene. Hos ellers raske mennesker er influenza en kortvarig sygdom, som man kommer sig over efter få – men af og til ubehagelige – sygedage. Hos personer over 65 år og patienter i visse risikogrupper bidrager sæsoninfluenza til overdødelighed og øger risiko for indlæggelse på sygehus. Derfor anbefaler Sundhedsstyrelsen årlige influenzavaccinationer til personer i disse grupper [3].

Influenzavirus er en virus, der er i konstant forandring – *genetic drift*. For at sikre den bedst mulige beskyttelse mod influenza skal vaccinen indeholde de mest aktuelle stammer af de tre influenzavirus, som cirkulerer globalt. For eksempel er årets aktuelle vaccine sammensat af tre stammer: A/New



Figur 1. Siden slutningen af 2003 til den 16. december 2005 har WHO rapporteret om 139 tilfælde (71 dødsfald) af infektioner med aviær influenza A af typen H5N1 hos mennesker. Figuren angiver den geografiske fordeling af disse samt de lande, hvor der er i perioden 2003-2005 er rapporteret om et eller flere udbrud af influenza A typen H5N1 blandt fugle.

Caledonia/20/99 (H1N1)-lignende, A/California/7/2004 (H3N2)-lignende og en influenza type B-stamme (B/Shanghai/361/2002-lignende) [3]. I de mange år, der har været overvågning af influenza blandt mennesker, er det kun influenza-varianter af undertyperne H1, H2 og H3, der blandt influenza af typen A på effektiv vis er blevet udbredt blandt mennesker [2].

Blandt influenza A er der mange forskellige virustyper med et mere eller mindre bredt værtspektrum. De fleste virustyper er veltilpassede hos deres vært, som ud over mennesker kan være f.eks. heste, svin eller fugle. Vilde fugle er reservoir for influenzavirus, og forekomsten af subtyper og subtypekombinationer, især hos svømmefugle, synes at være ubegrænset. Der er også i den danske natur udbredt forekomst af lavpatogene influenzavirus, herunder også af typerne H5 og H7, hos mange fuglearter. Lavpatogen aviær influenza forårsager kun sjældent sygdom blandt de vilde fugle, der er den foretrukne vært og kan heller ikke uden videre give sygdom hos mennesker. Efter al sandsynlighed har mennesker levet stort set problemfrit med disse virus igennem århundreder. Sidste år blev der eksempelvis i en dansk undersøgelse fundet syv forskellige slags fugleinfluenzavirus hos vilde gråænder, pibeænder, krikænder og spidsænder [4].

Det er også velkendt, at der findes andre fugleinfluenzavirus, der giver anledning til meget alvorlig sygdom blandt fugle. Der er her tale om såkaldt højpatogen aviær influenzavirus, og disse vil ofte falde i grupperne H5 og H7. Spredningen af højpatogen fugleinfluenzavirus fra Asien af typen H5N1 er

det aktuelle eksempel, men også Italien (1999), Holland (2003) og Canada (2004) har været ramt af sådanne udbrud, hvor det var nødvendigt at aflive millioner af fjerkræ for at slå epidemierne ned. Der findes således både høj- og lavpatogen aviær influenza af typen H5N1; biokemisk skelner man mellem disse ved en serie basiske aminosyrer i HA-kløvningsstedet.

I sjældne tilfælde kan et højpatogen fugleinfluenzavirus give sygdom hos de personer, der har haft kontakt med det syge fjerkræ. Dette er for eksempel set i forbindelse med bekæmpelsen af udbruddet af fugleinfluenza af typen H7N7 i Holland i 2003 [5]. Det er også beskrevet i forbindelse med de meget massive aktuelle udbrud af H5N1. WHO rapporterede 16. december 2005 om i alt 139 smittede personer, hvoraf 71 var døde (Figur 1) (se opdateringer på www.who.int/csr/en/). Set i forhold til det meget store antal smittede fugle, og den massive udsættelse for smitte, der har været tale om, er der samlet tale om meget få sygdomstilfælde blandt mennesker. Der har for eksempel ikke været konstateret smitte blandt de mange personer, der har deltaget i bekæmpelsen af fjerkræsygdommen i Asien.

På trods af, at den aviære influenza af typen H5N1 i sjældne tilfælde er årsag til alvorlig sygdom blandt mennesker, kan det også med sikkerhed konstateres, at denne virus i sin nuværende type ikke har potentiale til at spredes blandt mennesker. H5N1 er tilpasset især fjerkræ, men er heldigvis ikke tilpasset en menneskelig vært.

WHO's fokus på H5N1-virus skyldes faren for, at der kan ske ændringer i virus, så det finder sig til rette i et bredt spek-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

trum af værter, herunder mennesker [2, 6]. Som nævnt er influenzavirus ikke stabilt, og aviær influenza af typen H5N1 har siden et udbrud i Hongkong i 1997 udviklet særlige genotyper, der er karakteriseret ved høj patogenicitet og udvidet værtsspektrum [6]. Det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at forudsige, om H5N1-virus vil blive tilpasset så den effektivt kan smitte fra person til person. Det er heller ikke muligt at forudsige, hvornår denne mulige tilpasning eventuelt kunne finde sted – der kan gå mange år. Der er heller ingen eksperter, der kan forudsige, hvor slemt det måtte blive, hvis alt dette skulle ske. Det kan resultere i en mild influenzaepidemi, der minder om de sædvanlige vinterepidemier, men det kan også blive alvorligt.

Den spanske syge, som i 1918-1919 slog ca. 50 mio. mennesker ihjel, er et eksempel på en fugleinfluenzavirus af typen H1N1 (»1918-virus«), som udviklede sig til at spredes effektivt mellem mennesker [2, 7, 8]. Antallet af dødsfald i Danmark var omsat til det nuværende befolkningstal beregnet til 26.000 mennesker. Dødeligheden var højest blandt yngre mennesker, hvilket kan skyldes restimmunitet fra tidligere udbrud hos ældre. Kilden til 1918-virus var formentlig en lavpatogen aviær influenza A-virus [7]; der er med andre ord ikke en korrelation mellem patogenicitet hos fjerkræ og mennesker. Samtidig skal det fremhæves, at 1918-virus var mange år om at udvikles fra et rent fugleinfluenzavirus til et pandemisk virus. Det betyder, at man i dag gennem overvågning og ved brug af klassiske foranstaltninger i infektionsbekæmpelsen sandsynligvis vil kunne gribe ind, inden en eventuel katastrofe indtræffer. De seneste pandemier (Asiatisk influenza i 1957 og Hongkong-influenza i 1968) opstod formentlig, fordi genetiske elementer af aviære og humane influenza A-virus blev rekombineret – *genetic shift*. Disse epidemier var forbundet med en overdødelighed, der ikke adskiller sig væsentligt fra den overdødelighed, der er forbundet med epidemisk sæsoninfluenza. For alle tre pandemier gælder det, at det pandemiske virus efterfølgende er blevet til den dominerende årsag til tidens sæsoninfluenza.

Det danske beredskab

Umiddelbart er den største trussel udbrud af fugleinfluenza i erhvervsmæssige fjerkræhold. Med rapporter om fugleinfluenza H5N1 i Rusland, Tyrkiet, Rumænien og Kroatien er dette ikke en fjern mulighed. De veterinære myndigheder har udarbejdet en handlingsplan, som skal reducere risikoen for fugleinfluenza i danske fjerkræhold, og som forbedrer overvågningen, således at fugleinfluenza ikke ubemærket kan spredes i Danmark uden indgriben. I handlingsplanen klagøres det, hvordan fugleinfluenza hos danske vilde fugle skal takles af naturbrugere, jægere og andre, som kan komme i kontakt med syge fugle. Der er iværksat ekstra overvågning, og der er informeret om håndtering og evt. indsendelse af døde fugle. Ud over til beskyttelse af erhvervet fungerer denne politik som den bedste sikring imod, at et nyt pandemisk influenzavirus kan opstå i Danmark. Herudover er der planlagt en række

tiltag, der vil blive sat i værk, hvis der sker et udbrud af aviær influenza i Danmark.

Fødevarestyrelsen og Sundhedsstyrelsen har retningslinjer og beskyttelsesmidler på plads for de landmænd og det personale, der skal aflive de syge fugle, hvis der kommer et udbrud af fugleinfluenza i en dansk besætning. Fjerkræ, fjerkrækød og æg i en angreben besætning vil ikke blive solgt, men derimod destrueret. Dette sker for at forhindre spredning af smitten til andre fjerkræhold i Danmark. Desuden vil kød fra fjerkræ og æg leveret fra en besætning med fugleinfluenza blive kaldt tilbage fra markedet fra det tidspunkt, hvor det formodes, at sygdommen blev introduceret i besætningen. Det er dog vigtigt at slå fast, at der ikke er nogen risiko for forbrugere ved at spise tilberedte fjerkræprodukter.

Sundhedsstyrelsen beredskab tager højde for forskellige mulige udviklinger, såfremt der fremkommer influenza af nye typer. Som nævnt er det forventeligt, at virus gradvist vil tilpasse sig mennesker, og dermed vil der være en såkaldt præpandemisk alarmperiode, der er karakteriseret med udbrud af influenza uden effektiv spredning. I selve pandemien vil der derimod være tale om vedvarende smitte mellem mennesker. Det er verdenssundhedsorganisationen WHO, der udmelder disse forskellige stadier i udviklingen [9]. For tiden er vi den første fase af den præpandemiske alarmperiode; dette på grund af de sporadiske infektioner med en virus af en ny subtype H5N1 hos mennesker.

I den præpandemiske alarmperiode er formålet med det danske beredskab at begrænse smittespredning gennem isole-ring af mulige tilfælde og karantæne af kontaktpersoner. Efter udsættelse for smitte vil en relevant personkreds af nære kontaktpersoner, defineret ud fra den konkrete situation og risiko for smitte, blive tilbudt behandling med antiviralsmidler. Såfremt den nye influenzavirus spredes yderligere – det være sig i Danmark eller i udlandet – og WHO erklærer, at der nu er

Den aktuelle spredning af fjerkræsygdommen højpatogen aviær influenza af typen H5N1 udgør ikke i sig selv en risiko for folkesundheden, men er en trussel især for erhvervsmæssigt fjerkræhold

Kun såfremt den aktuelle H5N1-virus ændrer sig, så den kan spredes effektivt mellem mennesker, er der risiko for en omfattende epidemi blandt mennesker – en pandemi. Det er ikke muligt at forudsige:
– om eller hvornår dette eventuelt vil ske
– hvor alvorlig en pandemi vil blive

Bortset fra historiske pandemier som den spanske syge er det almindelig sæsoninfluenza, der i dag er den største sygdomsbyrde for mennesker

I Danmark har man beredskab både mod spredning af fjerkræsygdommen aviær influenza og mod en eventuel fremkomst af et pandemisk virus

tale om en egentlig pandemi, vil strategien blive ændret. Under en pandemi vil det ikke være realistisk at inddæmme smitte med isolation af tilfælde og karantæne af kontaktpersoner. Formålet med beredskabet bliver da at afbøde alvorlig sygdom hos personer i risikogrupper. Derfor vil brug af antiviralmedier blive rettet mod disse grupper, da det vil være særdeles vigtigt at bruge antiviralmedierne målrettet, bl.a. for at mindske risikoen for at der udvikles resistens mod disse. Under en pandemi er risikogrupper for alvorlig sygelighed og dødelighed ikke nødvendigvis de samme som ved sæsoninfluenza – en afgrænsning af risikogrupper må vurderes ud fra aktuelle klinisk-epidemiologiske studier.

På længere sigt kan man kun med en vaccine helt effektivt kontrollere spredning af et nyt influenzavirus [10]. Problemet er, at man ikke kan lave en sådan vaccine på forhånd. En vaccine kan først udvikles, når det nye pandemiske influenzavirus er erkendt. Fra dette er sket til vaccinen er tilgængelig, vil der gå måneder, måske op mod et år. Derfor er det vigtigt, at der udvikles metoder, så denne tidsfaktor kan reduceres [10].

Den aktuelle spredning af fjerkræsygdommen højpato-gen aviær influenza H5N1 er uden fortilfælde. Spredning af en fjerkræsygdom udgør ikke i sig selv en pandemisk trussel. Først i det øjeblik, virus begynder at tilpasse sig andre værter, herunder naturligvis især mennesker, vil risikovurderingen i forhold til pandemitruslen ændres til det mere alvorlige. Så længe dette ikke er sket, er aviær influenza og pandemisk in-

fluenza at betragte som to adskilte sygdomme. Blandt de tre influenzasygdomme tegner sæsoninfluenza sig i vore dage samlet for den største sygdomsbyrde blandt mennesker [2].

Korrespondance: *Kåre Mølbak*, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: krm@ssi.dk

Antaget: 6. december 2005
Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen beder læger om opbakning til influenzastrategi. *Ugeskr Læger* 2005;167:4143-5.
2. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362:1733-45.
3. Glismann S. Influenzavaccination 2005/2006. *EPI-NYT* 2005;nr. 39a. www.ssi.dk/sw32986.asp/nov. 2005.
4. Danmarks Fødevarerforskningscenter. Overvågning af influenzavirus i vilde fugle i Danmark i 2003 og 2004. www.dfvf.dk/nov. 2005.
5. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1356-61.
6. De la Barrera CA, Reyes-Teran G. Influenza: forecast for a pandemic. *Arch Med Res* 2005;36:628-36.
7. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005;310:77-80.
8. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 «Spanish» influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002;76:105-15.
9. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf /nov. 2005.
10. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *J Pub Health Pol* 2005;26:4-29.

Diabetisk ketoacidose

Overlæge Jens Friis Bak

Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en akut behandlingskrævende tilstand. Diagnosen stilles traditionelt på en kombination af biokemiske tegn og kliniske karakteristika. I det følgende gennemgås principper for enkel diagnostik af DKA samt principper for monitorering og behandling af hyperglykæmi, ketose og acidose.

Diagnostik og graduering af diabetisk ketoacidose

Enkel og hurtig diagnostik af en akut medicinsk tilstand har essentiel betydning. I internationale konsensusrapporter [1, 2] anbefales biokemiske kriterier for diagnostik samt kriterier for graduering af sværhedsgrad. DKA defineres som en tilstand med hyperglykæmi, ketose og acidose. Sværhedsgraden de-

fineres efter graden af acidose og/eller kliniske tegn i form af bevidsthedspåvirkning eller gentagne opkastninger. Et kompromis mellem konsensusrapporternes let divergerende kriterier er skitseret i **Figur 1**.

Hyperglykæmi

Insulinmangel medfører øget endogen glukoseproduktion. Diabetespatienter bør være velinformerede om, at insulinbehandling aldrig må afbrydes, at blodsukkeret kan stige, selv om man ikke spiser, og at der kan være et øget insulinbehov i forbindelse med febrilia. Ved DKA er der typisk en betydelig hyperglykæmi. Patienter med kendt type 1-diabetes og DKA kan inden indlæggelsen have taget ekstra insulin, hvilket kan medføre mindre udtalt hyperglykæmi, idet insulinbehandling korrigerer hyperglykæmien tidligere end ketoacidosen. Blandt andet hos gravide er der beskrevet »normoglykæmisk ketoacidose«. Årsagen kan være relateret til opkastninger og utilstrækkelig fødeindtagelse i forbindelse hermed.