		<b>PASIENTER OG BRUKERE</b>		<b>Retningslinje</b>
<b>INFLUENSA ASSOSIERT SYKDOM MED AKUTT ALVORLIG RESPIRASJONSSVIKT - TERAPIANBEFALINGER OG PRØVETAGING</b>				Side 1 av 5
Dokument ID: <b>II.SOA.AIO.SSA.2.a-30</b>	Gruppe: []	Godkjent dato: <b>23.02.2024</b>	Gyldig til: <b>23.02.2026</b>	Revisjon: <b>0.20</b>

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

## BAKGRUNN:

Influenza A (H1N1 og H3N2) har siden 1977 vært dominerende i sesonginfluensa utbrudd, men siden influensapandemien i 2009 har H1N1 vært dominerende og det er denne virusstammen som har resultert i økt alvorlighet ved influensasykdom. Influenza kan da gi brochial hyper-reaktivitet, distal luftveisobstruksjon, hindret diffusjonsevne og alvorlig alveolær inflammasjon. Det er barn < 2 år og voksne > 65 år som har størst risiko og pas. med tilleggsfaktorer som kronisk medisinsk sykdom, immunsuppresjon, graviditet og overvekt. Terapi anbefalingene er i stor grad hentet fra retningslinjer ved OUS Rikshospitalet rev. 26.11.2023.

## HANDLING:

### Ved ankomst intensiv

- 1) **Dråpesmitteisolasjon** i 7 døgn etter debut og minst fem døgn etter oppstart med oseltamivir (Tamiflu®) po eller zanamivir (Dectova®) iv. For immunsupprimerte pasienter gjelder isolering i 10 dager. Uvaksinert personell bruker åndedrettsvern i stedet for munnbind.
- 2) **Prøvetaking**
  - a) **Nasofaryngs og svelg:** Luftveivirus og SARS-CoV-2 PCR kombinert i ett virus transportmedium (be om Ct-tall). Tilsvarende prøver evt. fra BAL/trakealsekret uten transportmedium. Disse prøvene skal også til andre us. (se nedenfor). Merk rekvisisjon tydelig.
  - b) **BAL:**
    1. Multiplex PCR (Bio Fire/Film Array) pneumonipanel.
    2. PCR mtp Luftveivirus/Mycoplasma/Chlamydia
    3. Dyrkninger: bakterier, gjær- og muggsopp.
    4. PCR til bakt og sopp: Legionella, Aspergillus sp, A. fumigatus, Mucorales, Pneumocystis
    5. Galaktomannan i BAL hos immunsvekkede (ikke i trakealsekret eller nasopharynx)
  - c) **Blodkultur** minst 2 sett (4 flasker): aerob + anaerob dyrkning.
  - d) **Blodprøver:** Intensiv Ankomst + Sepsisprofil samt IgG, IgA, IgM. Galaktomannan og Betaglukan antigen i serum.
  - e) **Radiologi:** Rtg. thorax evt. CT undersøkelser etter behov/klinikk


### 3) Behandling

Antiviral behandling

- a) **Oseltamavir, (Tamiflu®) 75 mg x 2 po i 10 døgn** ved normal nyrefunksjon. Start antiviral behandling uansett tid fra symptomdebut. **Dobling av dosen ved Influenza B.**  
CrCl: 30-60 ml/min: 30 mg x 2, CrCl: < 30 mg x 1, iHD: 30 mg etter dialyse, CAVHDF (30-) 75 mg x 2
- b) Vurder ytterligere forlenget behandling ved alvorlig syk pasient (>10 døgn)
- c) Ved positiv PCR i blod må behandlingen forlenges inntil negativ PCR i blod.
- d) **Zanamivir (Dectova®) iv 600 mg x 2** vurderes ved (i) mistenkt (reiseanamnese) eller bekreftet resistens mot oseltamivir, (ii) mistanke om betydelig ventrikelretensjon eller diaré, (iii) evt. betydelig hemodynamisk instabilitet. Dosejusteres ved nyresvikt:  
CrCl (~GFR) 50-80 ml/min: 400mg x 2. CrCl 30-50 ml/min: 250mg x 2. CrCl 15-30 ml/min: 150mg x 2  
CrCl <15 ml/min: 60mg x 2. Ved kontinuerlig dialyse brukes CrCl på 35 ml/min: dvs 250 mg x 2.

**Prokinetika: Afipran® 10 mg x 3 iv og evt Relistor® 12 mg sc** gis for å sikre ventikkeltømming til tarm. Ved usikker passasje/malabsorpsjon kan det vurderes dobbel dose oseltamivir. Resistens er svært sjelden. > 99% sensitive.

Utarbeidet av: <b>V. Skogstrøm, RH</b>	Først utgitt: <b>27.10.2009</b>	Fagansvarlig: <b>V. Dokka, ovl.</b>	Godkjent av: <b>Ikke styrt</b>	[]
---	------------------------------------	--	-----------------------------------	----

 <b>Influenza assosiert sykdom med akutt alvorlig respirasjonssvikt - Terapi anbefalinger og prøvetaging</b>		Side: 2 Av: 5			
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-30	Utarbeidet av: V. Skogstrøm, RH	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl.	Godkjent dato: 23.02.2024	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.20

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

- a. **Bredspektret antibakteriell behandling** uten bruk av nefrotoxiske medikamenter (feks. gentamicin) **Meropenem 2 g x 3 iv** gis empirisk spesielt ved dårlig funksjons-status, immunsuppresjon, antibiotika-beh. nylig, innleggelse i sykehus nylig, pseudomonas eller dialysebeh.  
+ **Azitromycin** startbolus 1000 mg x 1, hvoretter 500 mg x 1 iv. i 5-7 dager. Ta EKG og vurder cQT-tid. Ved alvorlig H1N1 pneumonitt ses 11-35% bakteriell co-infeksjon da dysregulert immunrespons danner grobunn for bakteriell invasjon. Dette er forbundet med økt mortalitet og det skal derfor alltid gis antibakteriell beh. ved influensa-assosiert alvorlig respirasjonssvikt. De vanligste patogener er Strept. pneumoniae, Staf. aureus, P. aeruginosa (11 %) og H. influenzae, men også Klebsiella pneumoniae og Acinetobacter baumannii er ikke uvanlige. Ved sikker etiologi gis mer skreddersydd behandling.
- b. **Pasienter fra USA, Asia og Afrika evt med reiseanamnese** kan ha Staf. aureus infeksjon forårsaket av **MRSA**. Her tillegges Linezolid empirisk.  
Sekundær bakteriell infeksjon vil ofte forsterke den skadelige hyperinflammasjonen. Bruk av bakteriostatisk antibiotika med proteinsyntesehemmende effekt (Macrolider, Clindamycin, Linezolid) kan være gunstig da de demper hurtig bakteriolyse, reduserer toxin produksjonen og inflammasjonen.
- c. **Corticosteroider** i tidlig fase (spesielt ≤ 3 d), er assosiert med forlenget viral clearance og økt mortalitet i de fleste studier og skal i utgangspunktet **ikke brukes**. Unntak er betydelig KOLS/asthma eller septisk sjokk. En Cochrane Review fra 2016 konkluderer dog: «use of steroids in influenza remains a clinical judgement call». Alle studier rapporterer større risiko for sykehus-ervert infeksjon ved steroid bruk.
- a. **IVIG** (Panzyga®, immunglobulin, IgG) Ved nedsatt total IgG (< 6g/L), IVIG, 0,4 g/kg x 1 iv i fem døgn. Start så fort svaret er kommet. Har best effekt gitt innen 5 dager fra symptomdebut.
- b. **Antikoagulasjon: Enoksaparin (Klexane®) 0,5 mg/kg x 2 sc** eller **Dalteparin (Fragmin®) 5000 mg x 2 sc** H1N1-pasienter er rapportert å ha økt forekomst av venetromboser, lungeembolisme.
- c. **Væske, hemodynamikk og respirator**. Følg retningslinjen for [Sepsisbehandling](#) og [Respiratorbeh.](#) ved ARDS. Etter initial væskeresuscitering bør det innføres **væskerestriksjon fra intensivdag 2**. Septisk sjokk ses oftere ved co-infeksjon med Strept. pneumoniae som er vanligste patogen.


## Etter initial stabilisering

### 1) Prøvetaking

- a. **Ved negativ influensa PCR** gjentas prøve dagen etter ankomst. Vi vil ha to negative prøver for å avkrefte influensa hos alvorlig syke.
- b. Gjenta **influensa PCR fra luftveier (NB IKKE Film Array)** på dag 5 og evt dag 10 ved initiale positive prøver.
- c. **Trachealsekret dyrkning** mandag og torsdag: Bakt. us. + sopp og muggsopp dyrkning. BAL/sekret fra luftveier: Aspergillus spp og -fumigatus PCR og Galactomannan. Materiale tilsatt universal/virus transportmedium kan ikke brukes til galactomannan-analyse. Sendes RH.  
**Sekundær/co-infeksjon med Aspergillus fumigatus** er vanlig spesielt hos immunsupprimerte (32%) og pasienter som før innleggelsen står på corticosteroider, men ses også hos relativt friske (14%). Bør mistenkes ved nye infiltrater på rtg thorax/CT thorax, refraktær feber eller forverret respir.svikt tross mer enn 3 dager antibiotisk beh. Sen diagnose gir svært høy mortalitet.
- d. Ved positiv influensa PCR tas Mycoplasma/Chlamydia eller andre luftveisvirus PCR bare på klinisk indikasjon dvs klinisk forverring uten opplagt forklaring: RS virus, metapneumovirus, CMV, Adenovirus og EBV
- e. Ukentlig Betaglukan og galaktomannan i serum (evt. Ofte ut i fra klinikk).

### 2) Behandling

- a) **Tamiflu®**: Vurder ytterligere forlenget behandling ved alvorlig syk pasient etter 7-10 dagers beh.
- b) Peramivir eller Zanamivir (Dectova®) iv. i tillegg øker ikke effekten, men vurderes ved
  - a. Mistenkt/bekreftet resistens mot oseltamivir. Kontakt RH. Dosereduksjon ved nyresvikt.
  - b. Ventrikelretensjon. Alle prokinetika forsøkt og S-Paracetamol < 10 mg/l etter 60 min v/ 1 g po.


 SØRLANDET SYKEHU		<b>Influenza assosiert sykdom med akutt alvorlig respirasjonssvikt - Terapi anbefalinger og prøvetaging</b>			Side: 3 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-30	Utarbeidet av: V. Skogstrøm, RH	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl.	Godkjent dato: 23.02.2024	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.20

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

- c) **Deescalering** fra meropenem til cefotaxim 2 g x 3 eller ceftarolin (Zinforo) 600 mg x 2-3 iv. vurderes dersom en ikke har mistanke om nosokomial infeksjon, pseudomonas eller resistens pga reise.
- d) Ved mistanke om **Aspergillus infeksjon i lungene**: Pos. dyrkning, PCR, el. Galactomannan ODI  $\geq 1,0$  :
  - Isavukonazol (Cresemba®): 200 mg x 3 iv. i 48 timer, så 200 mg x 1  
Evt. Voriconazol (VFEND®): 6 mg/kg x 2 iv første døgn, så 4 mg/kg x 2. Husk TDM som tas først etter 5 dager. Terapeutisk nivå: 2-5 mg/l. Obs Interaksjoner. Evt tillegges anidulafungin (Ecalta)
- e) **Virale co-infeksjoner** forekommer. Spesielt metapneumovirus og RS virus er klinisk relevante og bør us. ved klinisk forverring. Kan være tilleggsargument for beh. med IVIG.
- f) **Inhalasjon** med Ventoline (2,5 - 5 mg x 6-12) kan stimulere væsketransport bort fra alveoler.

### 3) Komplikasjoner

- a) **Overvæsking** er uheldig og lav terskel for CRRT ved manglende furosemideffekt ved nyresvikt.
- b) **Hemofagocytisk Lymfocytose (HLH)** ses i sjeldne tilfeller med persisterende høyfebrilia assosiert med betydelige cytopenier, svært høye S-ferritinnivåer (ofte > 10-20 000), høy LD (> 1000) og lav fibrinogen. Konferer diagnose og behandling med infeksjonsmed. RH
- c) Ved **mistanke om autoinflammatorisk tilstand** med forlenget høyfebrilia utover første uken kombinert med høy S-ferritin (> 1000) uten sikkert infeksjonsfokus kan man vurdere IL-1 reseptor blokkade med anakinra (Kineret® 100 mg x 1-2 sc). Bruk gjerne [H-score](#) for å vurdere sannsynlighet. Konferer RH.
- d) **Influenza meningitt** er ikke sjelden, men får ingen terapeutiske konsekvenser.
- e) **Influenza myocarditt** mistenkes ved betydelig forhøyet Troponin T (> 1000) og følges med ekkocardiografi.
- f) **Procalcitonin (PCT)** < 0,29 har en negativ prediktiv verdi for bakteriell co-infeksjon på 94% hos pas som ikke viser sjokk. CRP diskriminerer ikke. CRP > 300 mg/l er svært vanlig ved alvorlig influensa uten co-infeksjon. PCT medianverdi ved co-infeksjon: 2,4 vs 0,5 uten co-infeksjon.

 SØRLANDET SYKEHU		<b>Influenza assosiert sykdom med akutt alvorlig respirasjonssvikt - Terapi anbefalinger og prøvetaging</b>			Side: 4 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-30	Utarbeidet av: V. Skogstrøm, RH	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl.	Godkjent dato: 23.02.2024	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.20

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

## ØVRIGE SMITTEVERN RUTINER VED INTENSIVPASIENT MED INFLUENZA :

### Beskyttelsesutstyr for personell

Personell som har fått årets vaksine mot sesonginfluensa for mer enn 10 døgn siden, bruker munnbind og smittefrakk ved opphold i rommet. Hansker ved direkte kontakt med pasient eller pasientnært utstyr. I tillegg skal man bruke øyebeskyttelse ved aerosolgenererende prosedyrer (eks. intubering, åpen suging i luftveier etc.).  
Uvaksinert personell og personell som er vaksinert for mindre enn 10 dager siden bruker åndedrettsvern i stedet for munnbind, og ellers samme forholdsregler.

### Profylakse til personell

Det anbefales vaksine mot sesonginfluensa til alle helsearbeidere.

Personell som er eksponert uten beskyttelse (minimum munnbind og briller), som ikke er vaksinert med årets sesonginfluensavaksine, bør vurdere profylakse med oseltamivir (Tamiflu®) 75 mg x 1 i 10 døgn.

Median inkubasjonstid for influensa er 1,4 dager, færre enn 5 % har en inkubasjonstid over 3 dager. Det har derfor liten hensikt å starte profylaktisk behandling dersom det har gått mer enn tre døgn siden siste eksponering.

### Personell med symptomer

Personell som utvikler influensalignende symptomer mens de er på jobb, må bruke munnbind og avslutte arbeid med pasienter og uvaksinerte medarbeidere så snart det lar seg gjøre. Det gjelder uavhengig av egen vaksinasjonsstatus. For avklaring av etiologi bør det sendes prøve til undersøkelse av nasofarynxsekret på luftveivirus.

### Pårørende uten symptomer

Pårørende som er vaksinert for mer enn 10 døgn siden, kan oppholde seg i pasientrommet uten munnbind. De må informeres om at det er viktig med håndvask eller hånddesinfeksjon når de forlater rommet.

Pårørende som ikke er vaksinert, må bruke munnbind så lenge de oppholder seg i pasientrommet. Utenfor pasientrommet er det ikke nødvendig med munnbind. Pårørende til influensapasienter skal ikke oppholde seg i fellesarealer med andre pårørende (utenom vanlig gange i korridor), heller ikke når de er symptomfrie. (Håndhygiene er viktig før de forlater pasientrommet).

### Pårørende med symptomer

Pårørende med influensasympptomer skal helst ikke oppholde seg i sykehuset, men hvis det er helt nødvendig bør de tilbys behandling med Tamiflu. De bør bruke munnbind når de oppholder seg i korridor/fellesarealer, men bør uansett ikke oppholde seg langvarig i samme rom som andre pårørende.

## REFERANSER:

1. Wieruszewski PM et al. Contemporary management of severe influenza disease in the intensive care unit. Journal of Critical Care 2018 vol. 48 pp. 48-55 doi:10.1016/j.jcrc.2018.08.015
2. Anbefalinger for intensivpasienter innlagt med mistenkt influensasykdom. Avd. for anesthesiologi og Seksjon for immunologi og infeksjonsmedisin, OUS Rikshospitalet. Revidert 20.10.2018. Trine Kåsine og Pål Aukrust
3. Rutiner rundt pasienter innlagt med alvorlig respirasjonssvikt og antatt smittsom årsak. OUS RH. T. Kåsine og E. Lingaas
4. Martin-Loeches I et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. Intensive Care Med 2017 vol. 43 (1) pp. 48-58 doi:10.1007/s00134-016-4578-y
5. Beumer MC et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. J Crit Care 2018 vol. 50 pp. 59-65 doi:10.1016/j.jcrc.2018.11.013
6. Bewick T et al. Clinical and laboratory features distinguishing pandemic H1N1 influenza-related pneumonia from inter-pandemic community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2011 vol. 66 (3) pp. 247-252 doi:10.1136/thx.2010.151522
7. Rodrigo C et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. Cochrane Database Syst Review 2016 vol. 59 (7) pp. 9-50 doi:10.1002/14651858.CD010406.pub2
8. Moreno G et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. Intensive Care Med 2018 vol. 44 (9) pp. 1470-1482 doi:10.1007/s00134-018-5332-4

 SØRLANDET SYKEHU		<b>Influenza assosiert sykdom med akutt alvorlig respirasjonssvikt - Terapi anbefalinger og prøvetaging</b>			Side: 5 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-30	Utarbeidet av: V. Skogstrøm, RH	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl.	Godkjent dato: 23.02.2024	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.20

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

9. Rodríguez AH et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect* 2016 vol. 72 (2) pp. 143-151 doi:10.1016/j.jinf.2015.11.007
10. Pfister R et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care* 2014 vol. 18 (2) p. R44 doi:10.1186/cc13760
11. Nedel WL. Corticosteroids for severe influenza pneumonia: A critical appraisal
12. *World Crit Care Med* 2016 vol. 5 (1) pp. 89-8 doi:10.5492/wjccm.v5.i1.89
13. McQuade B et al. Influenza treatment with oseltamivir outside of labeled recommendations. *Am J Health-Syst Pharm* 2014 vol. 72 (2) pp. 112-116 doi:10.2146/ajhp140390
14. Martin-Loeches I et al. Bacterial pneumonia as an influenza complication. *Curr Opin Infect Dis* 2017 vol. 30 (2) pp. 201-207 doi:10.1097/QCO.0000000000000347
15. Brun-Buisson C et al. Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome *Am J Respir Crit Care Med* 2011 vol. 183 (9) pp. 1200-1206 doi:10.1164/rccm.201101-0135OC
16. Vanderbeke N et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza *Curr Opin Infect Dis* 2018 Oct 01 Epub ahead of print doi:10.1097/QCO.0000000000000504
17. van de Veerdonk FL et al. Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(4);524-527 doi:10.1164/rccm.201612-2540LE
18. Wauters J et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2012 vol. 38 (11) pp. 1761-1768 doi:10.1007/s00134-012-2673-2
19. Schauwvlieghe AFAD et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018 vol. 6 (10) pp. 782-792 doi:10.1016/S2213-2600(18)30274-1
20. Ullmann AJ et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018 vol. 24 Suppl 1 pp. e1-e38 doi:10.1016/j.cmi.2018.01.002
21. May F et al. Paracetamol absorption test to detect poor enteric absorption of oseltamivir in intensive care unit patients with severe influenza: a pilot study. *Intensive Care Med* 2019 vol. 283 (8) p. 1016 doi:10.1007/s00134-019-05693-z
22. Sarda C et al. Severe influenza *Curr Opin Crit Care* 2019 July 01 Epub ahead of print doi:10.1097/MCC.0000000000000638
23. Torres A et al. Severe flu management: a point of view. *Narrativ review. Intensive Care Med* 2020 vol. 23 p. 214 doi:10.1007/s00134-019-05868-8

### Kryssreferanser

[II.SOA.AIO.SSA.2.a-16](#)

[II.SOA.AIO.SSA.2.a-58](#)

[Sepsis - Diagnostikk, monitorering og behandling, SSA](#)

[Respiratorbehandling ved ARDS. Strategier mot ventilasjons-indusert lungeskade. Måling av lungetrykk og øsofagustrykk.](#)

### Eksterne referanser