

Gjörgæslusjúklingar með inflúensu A (H1N1) á Íslandi 2009

**Gísli H.
Sigurðsson^{1,4}**

svæfinga- og
gjörgæslulæknir,

Alma D. Möller¹
svæfinga- og
gjörgæslulæknir

**Bjarki
Kristinsson¹**
læknir

**Ólafur
Guðlaugsson^{2,3}**
smitsjúkdómalæknir

**Sigurbergur
Kárason¹**
svæfinga- og gjörgæslulæknir

**Sigurður E.
Sigurðsson⁵**
svæfinga- og gjörgæslulæknir

**Már
Kristjánsson²**
smitsjúkdómalæknir

**Kristinn
Sigvaldason¹**
svæfinga- og gjörgæslulæknir

Lykilord: inflúensa A,
lungnabólga, fjöllífærabíllun,
dánartíðni, faraldsfræði,
gjörgæsla, öndunarvéla meðferð,
ECMO.

Ágrip

Tilgangur: Að lýsa helstu einkennum og afdrifum þeirra sem lögðust inn á gjörgæsludeildir á Íslandi vegna inflúensu sýkingar af A stofni (H1N1) haustið 2009.

Aðferðir: Aflað var upplýsinga um sjúklinga sem lögðust inn á gjörgæsludeildir á Íslandi með staðfesta H1N1 2009 sýkingu.

Niðurstöður: 16 sjúklingar lögðust inn á gjörgæsludeildir vegna inflúensu A (H1N1) sýkingar, meðalaldur 48 ár (1-81). Flestir töldust vera tiltölulega frískir fyrir, en 13 höfðu þó sögu um reykingar, offitu eða háþrýsting. 15 höfðu hita, hósta, öndunarþyngsli og dreifðar íferðir í báðum lungum á lungnamynd og margir fengu fjöllífærabíllun. Allir fengu veirulyf og 12 voru meðhöndlaðir í öndunarvél, þar af tveir einnig í hjarta- og lungnavél. Enginn sjúklingur lést á gjörgæsludeild, en einn fjölveikur aldraður sjúklingur lést síðar á legudeild.

Ályktanir: (1) Tíðni alvarlegra sjúkdómseinkenna af völdum inflúensu A (H1N1) sem leiða til gjörgæslumeðferðar er há á Íslandi. (2) Þessir sjúklingar fá flestir, auk annarra líffæratruflana, mjög alvarlega öndunarbíllun sem oft lætur ekki undan hefðbundinni öndunarvéla meðferð. (3) Árangur meðferðar á íslenskum gjörgæsludeildum hefur verið góður. (4) Niðurstöður þessarar rannsóknar geta nýst yfirvöldum við mat á meðferðarmöguleikum og fyrirbyggjandi aðgerðum gegn þessum lífshættulega sjúkdómi.

Inngangur

Inflúensuveiran er orthomyxoveira og skiptist í þrjá flokka, A, B og C. Flokkar A og B valda sjúkdómum í mönnum. Inflúensa A er þekkt fyrir það hvað hún á auðvelt með að breyta sér. Það er tvennt sem veldur. Annars vegar ónákvæmni í RNA polymerasanum sem myndar ný stökkbreytt afbrigði veirunnar. Ef það er nægilega frábrugðið til að víkja sér undan ónæmissvari gegn móðurveirum getur það orðið að næsta árstíðabundna faraldursstofni. Þessar breytingar stafa af sameindalegri breytingu í hæmagglútíni (H) og eða neuramídas (N)

sem eru eggjahvítusameindir (væki) á yfirborði veirunnar og flokkun þeirra byggir á. Hins vegar geta genabútar veirunnar (1 til 8) endurraðast. Þá myndast alveg ný veira sem enginn hefur verndandi mótefni gegn og forsenda fyrir heimsfaraldri verður til.^{1,2} Nýja veiran ber H og/ eða N væki sem ekki hafa verið í dreifingu meðal fólks lengi/áður.

Heimsfaraldur inflúensu hefur geisað fjórum sinnum á síðastliðnum hundruð árum og í hvert sinn stafað af inflúensuveiru af A flokki.^{3,4} Spanska veikin (H1N1) 1918 var þeirra skæðust, en hún olli tugum milljóna dauðsfalla. Á Íslandi létust tæplega 500 manns á sex vikum sem faraldurinn geisaði og var talið að dánarlutfall þeirra sem sýktust hafi verið 2,6%.⁵ Asíuinflúensan árið 1957 (H2N2) og Hong Kong inflúensan árið 1968 (H3N2) ollu vægari faröldrum.⁵ Það sem einkenndi þessa heimsfaraldra var að ungt fólk umfram aldráða voru fórnarlömbin.⁶ Í mars 2009 varð svokallaðar svínainflúensu fyrst vart í kjölfar faraldurs af alvarlegum lungnasýkingum í Mexíkó⁷ og í tveimur börnum í Bandaríkjunum Norður-Ameríku.⁸ Þetta er ný inflúensuveira af A flokki sem reynist vera upprunnin í svínum með samruna tveggja veira, en báðar eiga rætur að rekja til veirunnar sem olli spænsku veikinni 1918.^{9,10} Hún dreifðist skjótt til allra heimsálfa og lýsti WHO yfir heimsfaraldursástandi af stigi sex þann 11. júní 2009.

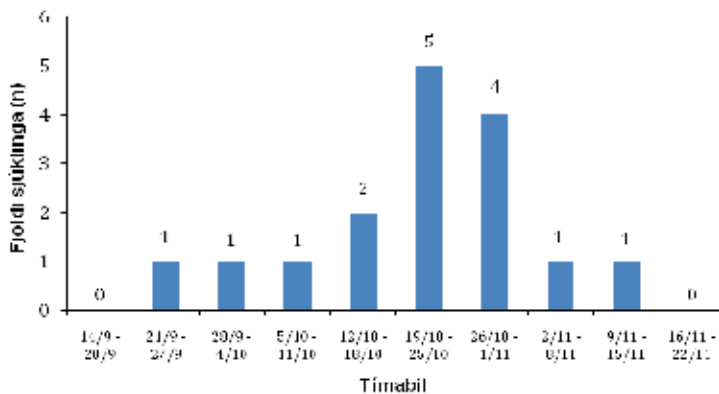
Á Íslandi greindist fyrsta tilfellið 23. maí 2009 og voru fyrstu sjúklingarnir lagðir inn á sjúkrahús 23. september sama ár. Í byrjun var faraldurinn í hægum gangi og flest tilfelli tengd ferðalögum erlendis. Er leið á ágúst mánuð færðist hann í aukana, náði fullum krafti síðustu vikuna í september og hámarki um miðjan október síðastliðinn, en hefur verið í rúnun síðan.¹¹

Nokkrar vísindagreinar hafa þegar birst um heimsfaraldurinn, meðal annars frá Mexíkó,¹² Ástralíu og Nýja-Sjálandi¹³ og Kanada.¹⁴ Í þessum greinum er alvarlegustu tilfellunum lýst, það er þeim sem lögðust inn á gjörgæsludeildir. Niðurstöður rannsókna benda til að ungt fólk verði einkum fyrir sýkingunni, flestir

¹Svæfinga- og gjörgæsludeild Landspítala, ²smitsjúkdómadeild Landspítala, ³sýkingavarnadeild Landspítala, ⁴læknadeild Háskóla Íslands, ⁵svæfinga- og gjörgæsludeild Sjúkrahússins á Akureyri. Fyrirspurnir og bréfaskipti: Gísli H. Sigurðsson, svæfinga- og gjörgæsludeild Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík.

gislihs@landspitali.is
Símar: 824 5820, 543 7348

Fjöldi innlagna á gjörgæslu



Mynd 1. Innlagnir sjúklinga með H1N1 influensu sýkingu á gjörgæsludeildir Landspítala og Sjúkrahúsins á Akureyri.

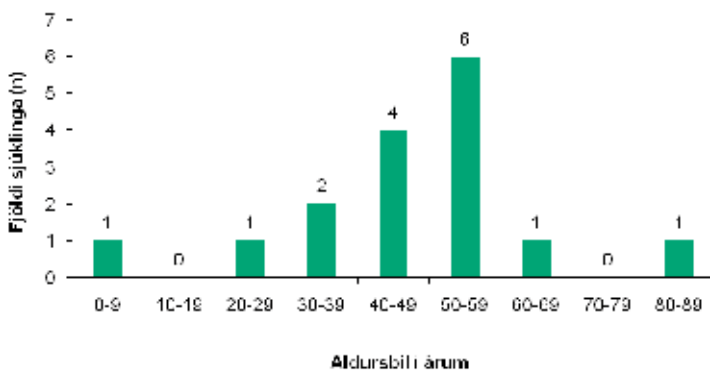
fengu mjög alvarlega lungnabólgu og brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) og margir fengu auk þess fjöllíffærabilun. Dánartíðni gjörgæslusjúklinga var há eða 40% í Mexíkó,¹² 14% í Ástralíu og Nýja-Sjálandi¹³ og 14% í Kanada.¹⁴

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna tíðni, eðli og umfang sjúkdómsins á íslenskum gjörgæsludeildum á þremur mánuðum á seinni hluta ársins 2009. Einnig voru könnuð afdrif sjúklinganna 28 dögum eftir greiningu.

Efniviður og aðferðir

Tilskilin leyfi til að framkvæma þessa rannsókn fengust hjá Vísindasiðanefnd, Persónuvernd, framkvæmdastjórum lækninga á Landspítala og Sjúkrahúsinu á Akureyri. Ekki var gerð krafa um upplýst samþykki í þessari rannsókn þar sem engin inngríp voru gerð í meðferð. Rannsóknin var gerð á öllum þremur gjörgæsludeildum á Íslandi, tveimur á Landspítala og einni á Sjúkrahúsinu á Akureyri, samtals með 25 rúm.

Aldursdreifing sjúklinga



Mynd 2. Aldursdreifing sjúklinga með H1N1 influensu á gjörgæsludeildum á Landspítala og Sjúkrahúsinu á Akureyri.

Allir sjúklingar sem lögðust inn á einhverja ofangreindra gjörgæsludeilda (börn og fullorðnir) vegna staðfestar influensu A (H1N1) á tímabilinu 23. maí til 1. desember 2009 voru teknir með í rannsóknina. Inflúensa A (H1N1) var staðfest með fjöllíðunarhvarfi (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR) hjá öllum sjúklingunum.

Upplýsingum um eftirfarandi var safnað úr sjúkaskrá: aldur, kyn, hæð, þyngd, sjúkrahús, sjúkdómsgreiningu, undirliggjandi sjúkdóma, líkamshita, blóðþrýsting, hjartsláttarhraða, öndunartíðni, önnur flensueinkenni, súrefniþörf, blóðgös, blóðsölt, nýrnastarfsemi, blóðgildi, aðrar sýkingar í gjörgæslulegu, niðurstöður ræktana, tíma frá fyrstu einkennum að innlögn, legutíma á gjörgæslu, legutíma á spítala, dánarorsök, dánardægur, fylgikvilla (fjöllíffærabilun, sýklasóttarlost, blæðingar) og meðferð með veirulyfjum (oseltamivir eða zanamivir), öðrum sýklalyfjum, næringu, öndunarvél, æðavirkum lyfjum og blóðskilun. Alþjóðleg matskerfi, APACHE II skor (acute physiology and chronic health score), SAPS II skor (simplified acute physiology score), RIFLE skor (risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage kidney disease score) og SOFA skor (sequential organ failure assessment), voru notuð til mats á alvarleika veikinda sjúklinganna.¹⁵

Eftirfarandi teljast undirliggjandi sjúkdómar í rannsókninni: alvarlegur kransæðasjúkdómur, langvinn hjartabilun, lungnabilun, lifrabílu eða nýrnabilun, sjúkdómar í heilaæðum, sykursýki, offita (líkamsþyngdarstuðull (BMI) >30), krabbamein eða langvinn ónæmisbælandi meðferð. Upplýsingar um háþrýsting, reykingar, þungun eða barnsburð innan 30 daga frá upphafi veikinda voru skráðar.

Meginendapunktur rannsóknarinnar var andlát innan 28 daga frá greiningu, en afleiddir endapunktur voru tími í öndunarvél, legutími á gjörgæsludeild og legutími á sjúkrahúsi.

Tölfræði og úrvinnsla gagna: Notast var við einfalda lýsandi tölfræði. Meðalgildi og staðaldreifing voru notuð um breytur með normaldreifingu en miðgildi og dreifing fyrir hinar.

Niðurstöður

Frá 25. september til 8. nóvember 2009 lögðust 16 sjúklingar inn á gjörgæsludeildir á Íslandi vegna lungnabólgu og staðfestar influensu A (H1N1) sýkingar (mynd 1 og tafla I). Þeir höfðu að meðaltali verið veikir í þrjá og hálfan dag fyrir innlögn á sjúkrahús og legið á sjúkrahúsi einn sólarhring fyrir innlögn á gjörgæsludeild (tafla I). Sex sjúklingar voru lagðir beint inn á gjörgæsludeild við komu

á sjúkrahús. Meðalaldur sjúklinganna var 47,5 ár (1-81) en flestir sjúklinganna voru á aldrinum 30-60 ára (mynd 2). Á þessu tímabili lögðust 170 sjúklingar inn á sjúkrahús á Íslandi með einkenni um svínaflensu, þar af helmingur með staðfesta influensu A (H1N1). Sjúklingar með staðfesta influensu og sem þurftu gjörgæslumeðferðar við voru því um 20% af sjúklingum sem lögðust inn með staðfesta influensu, eða 10% af öllum innlögnunum vegna influensu, sem er svipað hlutfall og lýst hefur verið erlendis.^{12, 13} Alls hafa 8650 einstaklingar með influensulík einkenni eða jákvætt RT-PCR leitað til heilbrigðisþjónustunnar á þessu tímabili, en talið að um 60-100 þúsund tilfelli sýkingarinnar hafi verið á landinu öllu.¹⁶

Flestir sem lögðust á gjörgæsludeildir töldust vera frískir fyrir þessi veikindi en 81% voru með undirliggjandi áhættuþætti. Reykingar, offita og háþrýstingur voru mest áberandi (tafla II). Engin ófrísk kona var meðal sjúklinganna.

Allir nema einn (15/16) voru með einkenni hita, hósta og öndunarþyngsla og útbreidda lungnabólgu á röntgenmynd af lungum, en einn sjúklingur var lagður inn í kjölfar krampa (mynd 3). Áberandi einkenni var mikið og seigt slím í berkjum, einkum er leið á veikindin. Meirihluti sjúklinga (11 af 16) þurfti meðferð vegna losts og fjórir fengu bráða nýrnabilun eða önnur einkenni um fjöllíffærabilun (tafla III). Algengt var að sjá brenglun á blöðmynd sjúklinga við innlögn. Kreatínínasi var mældur hjá sjö sjúklingum og reyndist hækkaður hjá þeim öllum (125-2900 U/L).

Allir sjúklingarnir fengu oseltamivir eða zanamivir frá komu (tafla IV). Reynd var meðferð með ytri öndunarvél (BiPAP (Bi-level Positive Airway Pressure), Respironics©) hjá fjórum sjúklingum, en hún reyndist ófullnægjandi hjá þremur þeirra og voru þeir í framhaldinu svæfðir og lagðir í öndunarvél. Alls voru 12 sjúklingar meðhöndlaðir í öndunarvél. Margir sjúklinganna voru með svo alvarlegar lungnabreytingar að þéttni lungna á röntgenmynd eða ómun af lungum var sambærileg og á lifur (mynd 3). Þrír voru meðhöndlaðir í grúfulegu í öndunarvél, einn með níturoxíð innöndun (nitric oxide) og tveir í hjarta- og lungnavél (extra corporeal membrane oxygenation; ECMO) (tafla IV). Einn sjúklingur fékk krampa án þess að vera með fyrri sögu um flogaveiki.

Meðal APACHE II skor sjúklinganna var 20 sem sýnir að þeir voru mjög veikir (tafla I) og samkvæmt því með áætlaða dánartíðni um 35%. Enginn sjúklingur lést á gjörgæsludeild, en einn fjölveikur sjúklingur á níræðisaldri lést af völdum alvarlegs grunnsjúkdóms á legudeild eftir útskrift

Tafla I. Upplýsingar um sjúklinga og tímabættir í veikindum þeirra. Gildi eru ýmist gefin upp sem meðaltal (\pm staðalfrávik) eða miðgildi (ásamt hæsta og lægsta gildi). Fyrir sjúkling sem var enn innliggjandi 12. janúar 2010 var heildarlegutími hans reiknaður frá innlögn til þess dags.

Upplýsingar um sjúklinga og legutími	gildi
Fjöldi sjúklinga	16
karlar	12 (75%)
Meðalaldur (miðgildi)	48 (1-81)
Líkamsþyngdarstuðull (meðaltal)	31,3 \pm 6,48
APACHE II*	20,0 \pm 10,8
SAPS II**	33,9 \pm 22,4
Dagar frá upphafi einkenna að innlögn á sjúkrahús	3,5 (0-11)
Dagar frá innlögn á sjúkrahús að innlögn á gjörgæslu	1 (0-6)
Legudagar á gjörgæslu	9,5 (1-57)
Heildarlegutími á sjúkrahúsi	15,5 (3-72)

* APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

** SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II

Tafla II. Undirliggjandi sjúkdómar og aðrir áhættuþættir.

Áhættuþættir	n	%
Saga um reykingar	9	56%
Offita (\geq 30 BMI)	8	50%
Háþrýstingur	7	44%
Geðlyf	6	38%
Hjartasjúkdómar	3	19%
Langvarandi lungnasjúkdómar	3	19%
Sykursýki	2	13%
Engir undirliggjandi sjúkdómar	3	19%

Tafla III. Fylgikvillar.

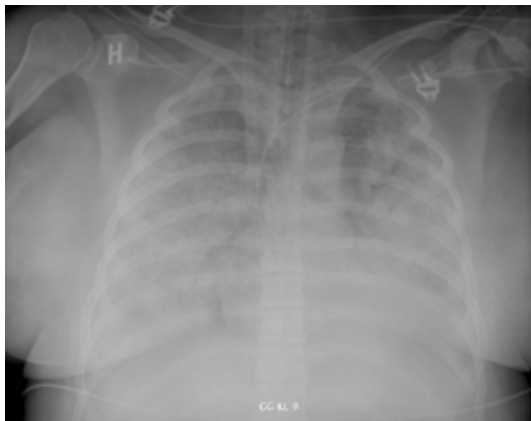
Fylgikvillar	n (%)
SOFA* skor	6,9 \pm 3,3
Bráður nýrnaskaði skv RIFLE** skilmerkjum	4 (25%)
Áhætta (Risk)	1 (6,25%)
Skaði (Injury)	0
Bilun (Failure)	1 (6,25%)
Tap (Loss)	2 (12,5%)
Lost	11 (69%)
Síðkomin lungnabólga	3 (19%)
Blöðmynd	
Lækkun á blöðflögum (<150 x 10 ⁹ /L)	8 (50%)
Lækkun á eitilfrumum (<1,1 x 10 ⁹ /L)	13 (81%)

*SOFA = Sequential Organ Failure Assessment score.

**RIFLE = Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney (RIFLE) classification.

frá gjörgæsludeild. Þegar þetta er skrifað eru allir sjúklingarnir útskrifaðir af sjúkrahúsinu. Sá sem lá lengst var í sjö vikur á gjörgæsludeild, þar af fjórar vikur í ECMO-meðferð og 12 vikur á sjúkrahúsinu.

Mynd 3. Þéttar íferðir í báðum lungum sjúklings með H1N1 inflúensulungnabólgu og brátt andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Mjög lítil loftum er í lungunum og þéttleiki þeirra virðist lítt minni en yfir lífur.



Umræður

Fyrsti heimsfaraldur inflúensu í 41 ár hefur nú stungið upp kollinum. Hans varð fyrst vart í Mexíkó og Bandaríkjunum í mars 2009. Á stuttum tíma náði hann að dreifast um meirihluta heimsins þrátt fyrir að á norðurhveli jarðar væri hið hefðbundna flensutímabil að líða undir lok. Fyrsta tilfellið barst til Íslands 23. maí 2009 þó ekki fylgdu því mikil veikindi. Faraldurinn náði að valda umtalsverðum veikindum meðal annars í Kanada og Bandaríkjunum og á suðurhveli

Tafla IV. Nokkur atriði meðferðar sjúklunga með H1N1 sýkingu á gjörgæslu. Algengasti skammtur af oseltamivir var 150mg/dag en 4 sjúklingar fengu háskammtameðferð (300mg/dag). Skammtur af zanamivir var 20mg/dag. Enginn sjúklingur fékk samsetta meðferð með báðum veirulyfjum.

Meðferð	fjöldi=n (%)
Meðferð með BiPAP	4 (25%)
Lentu síðar í öndunarvél %	3 (75%)
Meðferð í öndunarvél	12 (75%)
Grúfulega	3 (25%)
NO innöndun	1 (6%)
Tímalengd í öndunarvél (dagar)	12,5 (1-52)
Hjarta- og lungnavél (ECMO)	2 (12%)
Blóðskilun	3 (19%)
Blóðþrýstingshækkandi lyfjameðferð	11 (69%)
Veirulyfjameðferð	16 (100%)
Oseltamivir	14 (88%)
Zanamivir	2 (12%)
Fjöldi daga á veirulyfjum	10 (5-24)
Önnur sýklalyfjameðferð	16 (100%)
Ceftriaxone	7 (44%)
Azithromycin	5 (31%)
Amoxicillin/clavulanic acid	3 (19%)
Meropenem	3 (19%)
Cefuroxime	2 (13%)
Barksterameðferð	7 (44%)

jarðar þegar vetur gekk í garð þar. Þessi faraldur undirstrikar vel hve mismunandi heimsfaraldrar inflúensu eru. Þegar á heildina er litið hefur hann þrátt fyrir allt verið tiltölulega mildur, en lagst mjög þungt á fremur ungt og frískt fólk í stað aldraðra sem árstíðabundnir faraldrar hrjá frekar. Gjörgæslulæknar hérlendis hafa vart áður séð fólk á besta aldri fá svo alvarlega lungnabólgu af völdum veira og fáheyrnt er að fá 16 slíka sjúklinga inn á gjörgæsludeild á svo stuttum tíma.

Það er áberandi í þessum faraldri hve hátt hlutfall sjúklunga sem þarf spítalainnlögn þarf gjörgæslumeðferð, eða milli 10 og 20%. Hins vegar eru 170 spítalainnlagnir, miðað við að 60-100 þúsund manns hafi veikt, fremur lágt hlutfall og í raun lægra en búast má við í árstíðabundinni inflúensu.¹⁷ Þá er heildardánartíðnin lægri nú en við árstíðabundna inflúensu þar sem gert er ráð fyrir um 0,1% dánartíðni.¹⁸ Það sem greinir þennan faraldur frá árstíðabundinni inflúensu er að nú veiktust einkum ungir og miðaldra, frískir einstaklingar í stað aldraðra og fjölveikra.

Sjúkdómurinn leggst þyngra á karla en konur á Íslandi ólíkt því sem sést hefur í niðurstöðum annarra rannsókna, til dæmis í Kanada þar sem tíðnin var hærri hjá konum.¹⁴ Þessi háa tíðni hjá körlum á Íslandi er þó í samræmi við upplýsingar frá Spáni,¹⁹ svo og við aðrar alvarlegar sýkingar. Það er til dæmis þekkt að körlum er hættara við að fá sýklasóttarlost en konum og þeir deyja líka frekar af völdum þess en konur.^{20,21}

Offita virðist vera áberandi áhættuþáttur hjá íslenskum gjörgæslusjúklingum með inflúensu H1N1 eins og hjá öðrum þjóðum¹²⁻¹⁴ því líkamsþyngdarstuðull (BMI) var að meðaltali 31. Ekki er ljós ástæða þessarar auknu áhættu offeittra, en ýmsir þættir hafa verið nefndir, svo sem verri horfur offeittra með alvarlega sjúkdóma almennt og minnkað mótstöðufl gegn sýkingum vegna breytinga í ónæmissvörun.²²⁻²⁴ Þá er hugsanlegt að minni lungnarymd hjá þeim sem eru offeitir skipti máli og leiði til þess að lungun séu viðkvæmari fyrir þessari sýkingu.²⁴ Á hinn bóginn benda rannsóknir til að offita auki ekki hættu á dauða almennt hjá gjörgæslusjúklingum, heldur þvert á móti bæti horfur.²⁵ Auk offitu var hátt hlutfall þeirra sem lögðust inn á gjörgæslu með sögu um reykingar og háþrýsting (tafla II). Það sem virðist skilja íslenska gjörgæslusjúklinga sérstaklega frá erlendum sjúklingum er að þeir voru flestir á aldrinum 30-60 ára en erlendis er tíðnin svipuð hjá öllum aldurshópum frá barnsaldri upp í sextugt.¹⁴ Hugsanlega hafði gott aðgengi að inflúensulyfjum á Íslandi verndandi áhrif. Þá virðist tíðni mjög alvarlegra veikinda sem þurfa gjörgæslumeðferðar við heldur hærri hjá Íslendingum en hjá þeim

Tafla V. Samanburður á íslenskum niðurstöðum við samantektir annarra þjóða á gjörgæslusjúklingum með H1N1 inflúensu 2009.

Samanburður við önnur lönd							
Heimild (númer)	Ísland	Nýja-Sjáland og Ástralía (13)	Spánn (19)	Kanada (14)	Mexíkó (34)	Mexíkó (12)	Chile (35)
Fjöldi sjúklinga í rannsókn	16	722	32	168	58	18	75
Meðalaldur							
miðgildi	48	40	36		44	38	45
meðaltal	46			32			
APACHE II (meðaltal)	20		14	20	20	15	14
Hlutfall karla	75%	48%	73%	33%	47%	50%	59%
Hlutfall barna	6%			30%		28%	
Hlutfall sjúkrahúsinnlagna sem þurfa gjörgæslu	10-20%			19%	6,5%		5%
Legutími							
Dagar frá upphafi veikinda að innlögn (miðgildi)	4	4	4	4		6	5
Legutími á gjörgæslu (dagar, miðgildi)	10	7		12	14*		
Legutími á sjúkrahúsi (dagar, miðgildi)	16	12		12			
Hlutfall ófrískra kvenna af gjörgæslusjúklingum	0%	9%	6%	8%			9
Öndunarvéla meðferð	75%	65%	69%	81%	83%	67%	75%
Tími öndunarvéla meðferðar (dagar, miðgildi)	13	8	10	12	15*		
Hjarta- og lungnavél (ECMO)	12%	12%	0	4%	0		6%
Blóðskilun	19%		22%				9%
Dánartíðni	6%	14%	19%	14%	40%	39%	

*Gildi byggt á miðgildi sjúklinga sem lifðu af gjörgæslulegu.

þjóðum sem þegar hafa birt tölur um slíkt.¹²⁻¹⁴

Sjúklingar þeir sem lögðust inn á sjúkrahús höfðu flestir haft einkenni í þrjá til fjóra daga og þeir sem voru lagðir inn á gjörgæsludeild höfðu að meðaltali legið inni á sjúkrahúsi í einn sólarhring fyrir innlögn á gjörgæsludeild. Sex sjúklinganna voru þó það veikir að þeir fóru beint á gjörgæslu eftir komu á spítala. Þeir sem þörfuðust gjörgæslumeðferðar veiktust flestir mjög alvarlega og lágu margir í tvær til þrjár vikur á gjörgæsludeild og sumir lengur. Öndunarbílun vegna útbreiddrar lungnabólgu og bráðs andnaðarheilkennis (acute respiratory distress syndrome, ARDS) var mest áberandi og þurftu flestir sjúklingarnir ekki eingöngu hefðbundna öndunarvéla meðferð heldur einnig svokallaða viðbótarmeðferð. Viðbótarmeðferð, eins og grúfulegu í öndunarvél, fullri vöðvalömun, níturoxíð innöndun (nitric oxide) eða hjarta- og lungnavél (ECMO, extra corporeal membrane oxygenation) var beitt þegar ekki nægði að gefa sjúklingum 80% súrefni með hefðbundinni svokallaðri lungnaverndandi öndunarvéla meðferð til að halda uppi viðunandi súrefnismettun í blóði. Lungnaverndandi öndunarvéla meðferð felst í að takmarka þrýsting í öndunarvegum (<30 cm H₂O), takmarka rúmmál andardráttar (<6 ml/kg), nota hæfilegan þrýsting í lok útöndunar (PEEP, positive end expiratory pressure) og

forðast notkun á meira en 80% súrefni. Áberandi vandamál hjá þessum sjúklingum var mikið og seigt slím í berkjum sem ekki náðist upp við venjulega berkjusogun. Stundum var því nauðsynlegt að hreinsa öndunarvegi með berkjuspeglun, jafnvel daglega.

Þótt öndunarbílun hafi verið mest áberandi hjá sjúklingunum á gjörgæsludeild sýndu margir þeirra merki um truflanir á starfsemi annarra líffæra, svo sem bráða nýrnabilun, sýklasóttarlost og truflun á storkukerfi eða meltingarvegi.²³⁻²⁴ Þrír sjúklinganna sem urðu fyrir truflun á nýrnastarfsemi þurftu á stöðugri blóðskilun að halda. Hjá einum þeirra lagaðist nýrnastarfsemi, en hinir tveir fengu langvarandi nýrnaskaða (Loss class samkvæmt RIFLE skilmerkjum). Ólíkt þeim sem fá bráða nýrnabilun eftir sýklasótt virðast inflúensusjúklingarnir sjaldnast hafa orðið fyrir vökvaskorti eða blóðþrýstingsfalli. Truflun í nýrnastarfsemi er vel þekkt í tengslum við inflúensusýkingar og stafar mögulega,²⁶ að minnsta kosti að hluta til, af vöðvaniðurbroti (rhabdomyolysis) með tilheyrandi hækkun á kreatínínasa og mýóglóbín í sermi. Miklir beinverkir og vöðvaverkir hafa verið áberandi í þessum inflúensufaraldri og hefur háum kreatínínasa gildum verið lýst í tengslum við inflúensu af stofni A.^{27, 28} Mýóglóbín í sermi var mælt hjá einum sjúklingi og reyndist hækkað en

kreatínkínasagildi var mælt hjá sjö sjúklingum og reyndist hækkað hjá þeim öllum.

Nokkrir sjúklinganna voru með talsverða lækun á blóðflögum og rauðum og hvítum blóðkornum við komu. Líklega voru þetta merki um beinar afleiðingar veirusýkingarinnar og mergbælingu þótt það hafi ekki verið kannað sérstaklega. Einnig var blæðingartilhneiging aukin hjá nokkrum sjúklingum, oftast en ekki þrátt fyrir eðlileg eða nær eðlileg storkupróf. Blæðingar frá stungustöðum, undir húð, í lungum, frá meltingarvegi og þvagvegum voru algengastar.

Einkenni frá meltingarvegi voru einkum langvarandi þarmalömun þannig að margir sjúklinganna höfðu engar hægðir í tvær til þrjár vikur. Einnig komu blæðingar frá maga fyrir þrátt fyrir gjöf prótónpumpuhemla og gjöf næringar í meltingarveg, en magablæðingar er nú sjaldgæfar hjá öðrum gjörgæslusjúklingum.

Enginn sjúklingur lést á gjörgæsludeild, en einn aldraður sjúklingur með fjölda alvarlegra undirliggjandi sjúkdóma lést á legudeild nokkrum dögum eftir útskrift af gjörgæslu. Meðaltals APACHE II skor var hátt, eða 20, sem sýnir að íslensku sjúklingarnir voru mjög veikir enda er áætluð dánartíðni samkvæmt APACHE II um 35% (tafla V). Þegar þetta er skrifað eru allir sjúklingarnir útskrifaðir af gjörgæsludeild og allir nema einn (enn á lungnadeild) útskrifaðir af sjúkrahúsinu.

Ekki er ljóst af hverju tíðni alvarlegra einkenna er hærra á Íslandi en í Ástralíu, Nýja-Sjalandi og Kanada miðað við höfðatölu. Hugsanleg skýring getur verið hlutfallslega stærri faraldur, en erfðafræðilegir þættir gætu líka skipt máli.²⁹

Eins og dæmigert er fyrir smitandi öndunarfærasjúkdóma fer sjúkdómurinn hratt yfir eins og lýst hefur verið í fyrri faröldrum bæði innan og milli landa. Í Mexíkó, Ástralíu, Nýja Sjalandi og Kanada stóð það versta yfir í átta til tíu vikur¹²⁻¹⁴ eða svipað og kemur fram í þessari rannsókn, átta vikur.

Allir þeir sjúklingar sem teknir voru með í þessari rannsókn voru með dæmigerð einkenni og jákvæð sýni um influensu A (H1N1). Eftirtektarvert var að hjá nokkrum sjúklingum voru fyrstu hálsstrokin neikvæð fyrir influensu A (NH1N1), en þegar sýni frá berkjuslími (eftir barkaþræðingu) var rannsakað þá reyndist það jákvætt. Eftirtektarvert var einnig hversu lengi sumir sjúklinganna reyndust jákvæðir þrátt fyrir veirulyfjameðferð. Vegna þessa voru nokkrir sjúklingar hafðir í einangrun í allt að tvær vikur og meðferð með veirulyfjum var framlengd í 10-14 daga.

Gjörgæslumeðferð við influensu A hefur í

yfirstandandi faraldri verið mjög kostnaðarsöm því margir sjúklinganna hafa verið það veikir að þurft hefufuráöllum tiltækum meðferðarmöguleikum gjörgæslulækninga að halda til að fleyta þeim yfir erfiðasta hjallann. Í sumum tilfellum var kostnaðurinn á annan tug milljóna króna á sjúkling. Þrátt fyrir mikinn kostnað réttlætir tiltölulega lágur meðalaldur þessara sjúklinga og miklar líkur á bata slíka meðferð. Flestir sjúklingarnir hafa, að því er virðist, náð fullum bata miðað við fyrra ástand.

Á undanförunum árum hefur verið talsvert rætt um hugsanlega tregðu í þátttöku heilbrigðisstarfsmanna í umönnun sjúklinga á heimsfaraldurstímum.³⁰⁻³³ Ekki komu upp slík vandamál meðal starfsfólks á gjörgæsludeildum Landspítala eða Sjúkrahússins á Akureyri í núverandi heimsfaraldri. Þvert á móti var starfsfólkið sérstaklega ósérhlífið og æðrulaust og lagði sig fram um að sinna þeim vandamálum sem komu upp. Farið var eftir leiðbeiningum um einangrun sjúklinga, notkun hlífðarbúnaðar og varast var að nota meðferðarúrræði sem gætu hugsanlega aukið á smithættu. Starfsfólkið var bólusett jafnskjött og bóluefni barst til landsins. Ekki er vitað til að neinn starfsmanna ofangreindra deilda hafi veikt alvarlega.

Svo virðist sem faraldurinn, hvað varðar innlagnir gjörgæslusjúklinga, hafi verið styttri og snarpari hér en í öðrum löndum, en hámarki fjölda innlagna var náð fimm vikum eftir að fyrsti sjúklingurinn var lagður inn á gjörgæslu, en í Ástralíu/Nýja Sjalandi var tímallengd að hámarki innlagna sjö til átta vikur.¹³ Mikið munar um að meðhöndla 16 svo alvarlega veika sjúklinga á gjörgæsludeild til viðbótar við aðra sjúklinga, einkum þar sem legutíminn var langur. Snemma varð ljóst að bæta þyrfti tækjakost deildanna og brugðust stjórnvöld hratt við og veittu fjármuni til þess, meðal annars voru keyptar sprautudælar til lyfjagjafa og hjarta- og lungnavélum, sem voru notaðar við ECMO-meðferð veikustu sjúklinganna í þessum faraldri, fjölgað um tvær.

Vegna viðbúnaðar þegar SARS-faraldurinn gekk yfir var öndunarlarkostur gjörgæsludeildanna endurnýjaður og kom það sér vel í þessum faraldri. Sýnir það hve mikilvægt það er að sýna fyrirhyggju og endurnýja og bæta tækjabúnað stöðugt.

Styrkur þessarar rannsóknar er einkum í því fölginn að hún nær til allra sjúklinga sem lögðust inn á gjörgæsludeildir á öllu Íslandi vegna H1N1 influensu haustið 2009 og þess vegna einstök sinnar tegundar í heiminum. Ennfremur er þetta fyrsta rannsóknin sem lýsir einkennum sjúkdómsins hjá Íslendingum, en

þau virðast nokkuð frábrugðin þeim sem lýst er í erlendum rannsóknum. Veikleiki rannsóknarinnar er einkum fólgin í takmörkuðum fjölda sjúklinga sem dregur úr styrk niðurstaðna og möguleikum til ályktana.

Ályktanir

1. 16 sjúklingar með staðfesta influensu A (H1N1) þurftu gjörgæslumeðferð í nýafstöðnum faraldri.
2. Sjúklingar sem leggjast inn á gjörgæsludeildir vegna H1N1 influensu á Íslandi fá auk annarra líffæratruflana flestir mjög alvarlega öndunarbilun, sem í mörgum tilfellum lætur ekki undan hefðbundinni lungnaverndandi öndunarvélemeðferð.
3. Með þeim viðbótarúræðum sem tiltæk eru á íslenskum gjörgæsludeildum hefur árangur meðferðar hjá þessum veikustu sjúklingum þó hingað til verið góður og sjúklingarnir tiltölulega ungir og því réttlætlanlegt að leggja út í þann mikla kostnað sem þessi flókna meðferð felur í sér.
4. Niðurstöðurnar ættu að geta nýst yfirvöldum við mat á þörf áframhaldandi fyrirbyggjandi meðferðar með fjöldabólusetningum við þessum lífshættulega sjúkdómi.
5. Niðurstöðurnar ættu enn fremur að geta nýst við meðferð á sjúklingum sem sýkjast í annarri bylgju þessa H1N1 faraldurs, sem er hugsanlegt að gangi yfir á næstu mánuðum.
6. Draga má lærdóm af niðurstöðum rannsóknarinnar við gerð viðbragðsáætlana við síðari faröldrum.

Heimildir

1. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Í: Fields virology. Ritstjórar: Knipe DM, Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Fifth Edition 2006: 1691-740.
2. Palese P, Shaw ML. Fields virology. Ritstjórar: Knipe DM, Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Fifth Edition 2006: 1647-90.
3. Potter CW. Í: Textbook of Influenza. Ritstjórar: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Blackwell Scientific, Oxford. 1998: 3-18.
4. Gottfredsson M. Spænska veikin á Íslandi 1918. Lærdómur í lækisfræði og sögu. Læknablaðið 2008; 94: 737-45.
5. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med 2002; 76: 105-15.
6. Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. J Infect Dis. 1998; 178: 53-60.
7. World Health Organization. www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html, apríl 2009.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), MMWR; cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5815a5.htm, apríl 2009.

9. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature 2009; 459: 1122-6.
10. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science 2009; 325: 197-201.
11. Farsóttarfréttir, sóttvarnarlæknir. www.landlaeknir.is/lisalib/getfile.aspx?itemid=4281, nóvember 2009.
12. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 2009; 302: 1880-7.
13. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med 2009; 361: 1-10.
14. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA 2009; 302: 1872-9.
15. Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52:467-78.
16. Farsóttarfréttir www.landlaeknir.is/lisalib/getfile.aspx?itemid=4037, desember 2009.
17. Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. Eur Respir J 2007; 30: 1158-66.
18. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. Influenza Other Respi Viruses 2009; 3: 37-49.
19. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. Crit Care 2009; 13: R148.
20. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34: 1589-96.
21. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-54.
22. Vaillant G, Tarantola A, Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Euro Surveill 2009; 20: 14. pii:19309.
23. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. Crit Care Med. 2009 Nov 23. [Epub ahead of print]
24. Mancuso P. Obesity and Lung Inflammation. J Appl Physiol 2009 Oct 29. [Epub ahead of print]
25. Hogue CW Jr, Stearns JD, Colantuoni E, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. Intensive Care Med 2009; 35: 1152-70.
26. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 473-94.
27. Morton SE, Mathai M, Byrd RP, Fields CL, Roy TM. Influenza A pneumonia with rhabdomyolysis. South Med J 2001; 94: 67-9.
28. Ayala E, Kagawa FT, Wehner JH, Tam J. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). JAMA 2009; 302: 1863-4.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 521-4.
30. Gardiner D. Are you coming to work during pandemic flu? Anaesthesia 2008; 63: 803-5.
31. Malm H, May T, Francis L, Omer S, Salmon D, Hood R. Ethics, pandemics, and the duty to treat. Am J Bioethics 2008; 8: 4-19.
32. Ruderman C, Tracy C, Bensimon C, et al. On pandemics and the duty to care: whose duty? who cares? BMC Med Ethics 2006; 7: 5-6.
33. Pahlman I, Tohmo H, Gylling H. Pandemic influenza: human rights, ethics and duty to treat. Acta Anaesthesiol Scand 2009 Nov 16. [Epub ahead of print].
34. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361: 680-9.
35. Ugarte S, Arancibia F, Soto R. Influenza A pandemics: Clinical and organizational aspects: The experience in Chile. Crit Care Med 2009 Nov 23. [Epub ahead of print].

Intensive care patients with influenza A (H1N1) infection in Iceland 2009

Background: We describe the main characteristics of patients that required intensive care due to the influenza (H1N1) outbreak in 2009.

Methods: Retrospective and prospective analysis of medical records from patients admitted to ICU with positive RT-PCR for (H1N1).

Results: During a six week period in the fall of 2009, 16 patients were admitted to intensive care in Iceland with confirmed H1N1 infection. Mean age was 48 years (range 1-81). Most patients were considered quite healthy but the majority had risk factors such as smoking, obesity or hypertension. All but one had fever, cough, dyspnea and bilateral infiltrates on chest x-ray and developed any organ failures (mean SOFA score 7). 12 needed mechanical

ventilation and two extra corporeal membrane oxygenation (ECMO). Mean APACHE II score was 20. No patient died in the ICU but one elderly patient with multiple underlying diseases died a few days after being discharged from the ICU.

Conclusions: (1) The incidence of severe influenza A (H1N1) that leads to ICU admission appears to be high in Iceland. (2) Many patients developed acute respiratory distress syndrome in addition to other organ failures, and required additional measures for oxygenation such as prone position, nitric oxide inhalation and ECMO. (3) 28 day mortality was low. (4) This study will aid in future outbreak planning in Iceland.

Sigurdsson GH, Möller AD, Kristinsson B, Gudlaugsson O, Karason S, Sigurdsson SE, Kristjánsson M, Sigvaldason K.

Intensive care patients with influenza A (H1N1) infection in Iceland 2009. *Icel Med J* 2010; 83-90

Key words: *influenza A, pneumonia, multiple organ failure, death rate, intensive care, ventilator therapy, ECMO.*

Correspondence: *Gísli H. Sigurðsson, gislihs@landspitali.is*

Barst: 4. desember 2009, - samþykkt til birtingar: 14. janúar 2010
Hagsmunatengsl höfundar: Engin