



Sykdom forårsaket av nytt A(H1N1)-influenzavirus

Sammendrag

Bakgrunn. Et nytt A(H1N1)-influenzavirus ble påvist i april 2009. Viruset forårsaker nå en pandemi av influensa. Vi gir her en oversikt over symptomer, komplikasjoner, utsatte grupper, diagnostikk og behandling av sykdommen.

Materiale og metode. Grunnlaget for oversikten er aktuell litteratur identifiert gjennom et litteratursøk i PubMed med PubMeds egen søkestrategi samt offisielle rapporter fra WHO og fra EUs og USAs smittevernsentre.

Resultater. Ny A(H1N1)-influenza har i hovedsak rammet unge mennesker, det er få syke over 60 år. Sykdomsbildet er nokså likt vanlig influensa, men kvalme, oppkast og diaré ses hyppigere. Det rapporteres om lav risiko for komplikasjoner og lav letalitet, men sykehusinnleggelse, pneumonier og dødsfall er sett, også hos tidligere friske unge personer. Antiviral behandling med oseltamivir eller zanamivir vil trolig virke like godt som ved annen influensa.

Fortolkning. Milde sykdomstilfeller er trolig underrepresentert i litteraturen. Det er nødvendig å følge den internasjonale litteraturen om sykdommens natur slik at norske leger er best mulig rustet til å diagnostisere og behandle pasientene når epidemien for alvor kommer hit til landet.

Siri Helene Hauge

siri.helene.hauge@fhi.no
Norwegian Field Epidemiology Training Programme (Nor-FETP)
og
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Susanne Gjeruldsen Dudman

Katrine Borgen
Olav Hungnes
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Arne Brantsæter

Infeksjonsmedisinsk avdeling og NBC-senteret
Oslo universitetssykehus, Ullevål

Bjørn Iversen

Preben Aavitsland
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt

30. mars 2009 innsyket en ti år gammel gutt fra California med feber, hoste og oppkast (1, 2). Etter en ukes tid med symptomatisk behandling ble han frisk. Analyse av prøver tatt fra gutten påviste et influenzavirus type A, subtype H1N1, med en genetisk sammensetning som ikke var sett tidligere. Virusets nærmeste kjente slektninger er ulike influenzavirus som har sirkulert hos gris, delvis i Nord-Amerika og delvis i Europa/Asia, men man kjenner ingen nær beslektede virus. Det er nærliggende å tro at dette viruset er etterkommer av et som har sirkulert hos dyr, trolig svin, i et område der slike virus ikke er blitt oppdaget gjennom overvåking (3). Det er svært ulikt det influensa A(H1N1)-viruset som har sirkulert hos mennesker i de senere år (2). Influenzavirus med opphav fra dyr har med noen tiårs mellomrom etablert seg hos mennesker og forårsaket særlig store verdensomfattende epidemier (pandemier) fordi få eller ingen har hatt immunitet mot dem.

I dagene som fulgte kom det meldinger fra Mexico om flere tilfeller av influensaliknende sykdom, og 16. april varslet landets myndigheter Verdens helseorganisasjon (WHO) om tilfeller av slik sykdom med mulige implikasjoner for internasjonal folkehelse, i henhold til det internasjonale helsereglementet (IHR). Det viste seg snart at sykdommen i Mexico skyldtes det samme viruset som hadde smittet gutten i California. Det har siden spredt seg over mesteparten av verden, og 11. juni ble den første influensapandemi siden 1968 erklært av WHO.

Virusets smittsomhet, sårbare grupper av

befolkningen, sykdomsbilde og alvorlighetsgrad av sykdommen er viktig informasjon for klinikerne som skal diagnostisere og behandle pasienter med infeksjon med ny A(H1N1)-influenza. I tillegg er dette viktige faktorer i en risikovurdering for helsemyndighetene, som skal vurdere og iverksette ulike smittverntiltak ved en pandemi.

Denne artikkelen gir en oversikt over det som hittil er kjent om infeksjon med ny A(H1N1)-influenza.

Materiale og metode

Vi utførte 9. og 12. juni et litteratursøk i PubMed med PubMeds egen søkestrategi for ny A(H1N1)-influenza ((swine OR H1N1) AND (flu OR influenza OR virus OR outbreak OR pandemic) AND «last 6 months»[edat]). Vi tok for oss sammendragene til alle artikler som handlet om ny influensa A(H1N1) og leste nøye alle artikler om kliniske forhold. I tillegg gjennomgikk vi offisiell informasjon og tidsskriftene fra Verdens helseorganisasjon, det europeiske smittevernsenteret (ECDC) og det amerikanske smittevernsenteret (CDC) samt artikler i *New England Journal of Medicine* frem til 2.7. 2009. Ved søket i PubMed fant vi 154 artikler der vi leste sammendraget der dette var tilgjengelig. Av disse ble 35 vurdert til å være relevante og ble lest i fulltekst, hvorav 23 ble inkludert i artikkelen. Kliniske data er publisert fra Mexico (4–7), USA (1, 2, 8–12), Spania (13), Frankrike (14), Japan (15) og Storbritannia (16, 17). I tillegg har WHO og ECDC publisert rapporter med oppsummerte data. Artikkelen og rapportene er hovedsakelig basert på laboratoriebekreftede tilfeller.

Epidemiologiske forhold

Per 2. juli 2009 var det på verdensbasis rapportert om 77 201 laboratoriebekreftede til-

Hovedbudskap

- Sykdom med ny influensa A(H1N1) har foreløpig rammet flest unge mennesker
- Infeksjonen gir stort sett mild, selvbegrensende sykdom
- Komplikasjoner og dødsfall er observert, også hos tidligere friske personer
- Antiviral behandling anbefales spesielt til pasienter med økt komplikasjonsrisiko

feller av sykdommen, inkludert 332 dødsfall. Viruset er påvist i alle verdensdeler (18). Det reelle tallet på antall syke antas å være mye høyere, siden mange tilfeller ikke er blitt laboratoriebekreftet. Ved matematisk modellering har man estimert kumulert antall syke i Mexico til 23 000 i begynnelsen av mai (19). Det er omtrent like mange kvinner som menn blant dem som er rapportert syke, og flertallet av de syke er yngre mennesker (2, 5, 20, 21). Av 5 337 tilfeller i Mexico var 42 % under 15 år (4), men europeiske tall viser at svært få (sju av 1 128) var under to år (21). Et fåtall av pasientene (ca. 2 %) var 60 år eller eldre (4, 21). Median alder er rapportert å ligge mellom 20 og 24 år (spredning 3 md.–81 år) (2, 13, 20–22). Når man ekskluderer reiserelaterte tilfeller i Europa, synker gjennomsnittsalderen (16, 23).

Inkubasjonstiden er anslått å være 1–7 dager, med en median på tre dager (2, 13, 24). Man tror at sykdommen er noe mer smittsom enn vanlig sesonginfluensa. WHO angir en mulig sekundær angrepsrate, det vil si andel smittede blant kontakter av kjente tilfeller, på 22–33 % (mot 5–15 % for sesonginfluensa).

Smittsomheten kan også angis med reproduksjonstallet R, som måler antall sekundært tilfeller som forårsakes av ett gjennomsnittlig tilfelle. Statistiske beregninger har vist en R på mellom 1,4 og 1,6 for ny influensa A(H1N1) (19). Det er litt høyere enn ved vanlig sesonginfluensa, der R er beregnet til å være rundt 1,3 (25). Tall fra Japan antyder derimot en R på 2,3 for ny influensa A(H1N1) (15).

Symptomer

Symptombildet likner det vi ser ved vanlig influensaliknende sykdom, med unntak av gastrointestinale symptomer, som er hyppigere rapportert (tab 1) (2, 13, 21, 22, 24).

Blant 53 bekreftede tilfeller i Storbritannia rapporteres at barn hadde oftere hoste, nedsatt allmenntilstand og neseblødning enn voksne (16). Diaré er observert sjeldnere hos sykehusinnlagte enn hos andre.

Andelen asymptomatiske infeksjoner er ukjent. I dette utbruddet av ny A(H1N1)-influensa er det påvist flere (28 av 371) tilfeller av subkliniske infeksjoner (21).

Komplikasjoner

Flertallet av pasientene har et mildt, selvbegrensende sykdomsforløp, men også mer alvorlige sykdomsbilder med pneumoni, akutt lungesvikt og død er rapportert. Data fra Europa antyder at 2 % (sju av 286) utviklet komplikasjoner (21). Fra USA meldes at 6,7 % av 11 468 bekreftede og mistenkte tilfeller ble innlagt i sykehus (26). Flere yngre og færre eldre innlegges enn det som er vanlig ved sesonginfluensa (27) – median alder for 30 innlagte tilfeller i California var 28 år, mens en annen publikasjon fra USA rapporterer en median alder på 15 år blant 35 innlagte pasienter med laboratoriebekreftet ny A(H1N1)-influensa (10, 11). Publisert ma-

teriale fra Mexico viser at pasienter i alderen 5–59 år hadde større risiko for alvorlig lungesykdom og død ved ny influensa A(H1N1) enn ved vanlig sesonginfluensa (6).

Omtrent halvparten av de innlagte hadde en underliggende sykdom som kan gi økt risiko for komplikasjoner etter influensasykdom (22). Tall fra USA viser at 64 % av 30 innlagte pasienter hadde underliggende sykdom, i Mexico var tilsvarende tall sju av 22 pasienter. Fem av de innlagte (17 %) var gravide (11). Vanligst komorbidity har vært astma og kols, immunsuppresjon, hjerte- og karsykdom, diabetes og overvekt. I USA ble tre av 20 gravide med påvist sykdom innlagt i sykehus (22).

Pneumoni og dehydrering var vanligste indikasjon for innleggelse hos 30 pasienter med bekreftet eller mistenkt infeksjon med ny influensa A(H1N1) i California (11), og hos 15 av 25 pasienter (60 %) som ble undersøkt med lungerøntgen, ble det påvist infiltrat. Seks av de 30 (17 %) sykehuspasientene i California ble innlagt i intensivavdeling, og fire av disse trengte respiratorbehandling. WHO har meldt om enkelttilfeller av kramper, neseblødning, pneumomediastinum, nekrotiserende pneumoni og empyem som ble drenert (uten vekst ved dyrking). Både bakterielle og virale pneumonier er rapportert, men få pasienter har vist tegn på bakteriell pneumoni ved innleggelse (22). Kliniske tegn som kan predikere et alvorlig forløp kan foreløpig se ut til å være pustevanskeligheter, brystsmerte og alvorlig eller vedvarende oppkast. Svært redusert allmenntilstand, takykardi, takypné, lav oksygenmetning og hypotensjon/cyanose er observert i tilfeller med dødelig utgang (22). Hos voksne vil feber utover tre dager med forverret allmenntilstand være et varsel. Hos barn er letargi viktigste tegn på mulig alvorlig influensa A(H1N1) (28).

Dødsfall

I Mexico ble det rapportert om 97 dødsfall blant 5 337 bekreftede tilfeller (1,8 %) (5). Ut fra statistiske beregninger er det derimot estimert at 0,4 % av de syke i landet har dødd (19). Over halvparten (56 %) av de døde i Mexico var mellom 30 og 59 år, og 27 % av dødsfallene fant sted i aldersgruppen 15–29 år (5). En stor andel (54 %) av 45 døde var tidligere friske personer (22). Det spekuleres på om forsinket sykehusinnlegging og forsinket oppstart av antiviral behandling kan ha bidratt til dødsfallene (7).

Fra USA var det per 1. juli 2009 meldt om 127 dødsfall hos pasienter der infeksjon med ny influensa A(H1N1) var påvist. Flere av disse hadde underliggende sykdom. Én av de døde var en gravid kvinne med fra før mild astma og psoriasis (12). Utenfor USA og Mexico var det per 1. juli 2009 rapportert om 89 dødsfall, hvorav fire i Europa.

Letaliteten av ny influensa A(H1N1), beregnet som andelen døde av bekreftede tilfeller, var per 1. juli 0,43 %, altså 4,3 per

Tabell 1 De vanligste symptomene ved ny A(H1N1)-influensa. Andelen er som i publiserte pasientserier (2, 13, 21, 22)

Symptom	Prosentandel (min–maks)
Feber ¹	87–96
Hoste	49–95
Sår hals	46–82
Hodepine	38–81
Muskelsmerter	38–59
Leddsmarter	13–23
Nedsatt allmenntilstand	35–80
Rennende nese	27–59
Diaré	12–41
Kvalme/oppkast	13–25
Dyspné	10–26
Nysing ²	19
Konjunktivitt ²	6
Neseblødning ²	2

¹ Fra Canada er det rapportert om et utbrudd på en skole der færre enn 50 % av de smittede hadde feber (24)

² Bare tall fra Europa

1 000. Nevneren i denne beregningen inneholder kun tilfeller der sykdommen er bekreftet ved laboratorietesting. Reell letalitet er forsøkt beregnet med ulike metoder, men er fortsatt usikker, med et øvre anslag på 0,03 % (0,3 per 1 000) (29).

Blant de døde som hadde underliggende sykdom var det registrert astma og andre lungesykdommer, diabetes, sykkelig fedme, autoimmune tilstander med immunosupprimerende behandling, nevrologiske sykdommer og hjerte- og karsykdommer (22).

Behandling

Antiviral behandling

Det er foreløpig liten informasjon om effekt av bruk av de antivirale legemidlene oseltamivir og zanamivir hos pasienter med ny influensa, men vi antar at medikamentene har tilsvarende effekt som ved vanlig sesonginfluensa, nemlig at sykdomsforløpet kan bli forkortet med 1–2 dager og symptomene bli noe mildere (30). En viss reduksjon i smittsomheten kan også forventes under behandling.

Antiviral behandling av syke har som formål å mildne sykdom, forebygge komplikasjoner og redusere smittsomhet. Behandlingen bør startes så raskt som mulig og senest 48 timer etter symptomdebut (36 timer ved zanamivir, som gis til barn) for å ha effekt. Det kan likevel være aktuelt å starte med antiviral behandling også etter 48 timer, spesielt hos pasienter med alvorlig sykdomsbilde innlagt i sykehus (31). I lys av det normale milde sykdomsbildet anbefaler man i USA nå å behandle bare pasienter med økt risiko for komplikasjoner (32).

Forebyggende behandling av smittekon-

takter (særlig husstandsmedlemmer) kan teoretisk sett hindre at sykdom oppstår. Slik behandling kan være aktuelt hos nærstående med økt risiko for komplikasjoner etter influensa.

Nytten av antiviral behandling reduseres dersom viruset er resistent mot legemidlene. Undersøkelser av det nye influensavirus A(H1N1) har hittil vist at testede virus er sensitive for både oseltamivir og zanamivir, men resistente mot amantadin og rimantadin (33). Det er imidlertid meldt i et par tilfeller, herunder ett i Danmark, om virus som har vært resistente mot oseltamivir (34).

Annen behandling

Symptomatisk behandling med antipyretika, rehydrering og oksygenering er hovedelementene ved behandling av influensasykdom (31). Barn under 18 år skal ikke behandles med acetylsalisylsyre grunnet mulig risiko for Reyes syndrom. Bakteriell pneumoni som komplikasjon til ny A(H1N1)-influensa skal behandles etter vanlige prinsipper. Sesonginfluensasinfeksjoner og tidligere pandemier har medført økt risiko for pneumoni forårsaket av *Staphylococcus aureus*,

noe som bør tas med i vurderingen ved valg av antibiotika (35).

Sesonginfluensavaksiner gitt de siste år gir ikke beskyttelse mot ny A(H1N1)-influensa (36).

Smitteverntiltak i helsetjenesten gjøres med utgangspunkt i vanlig dråpesmitteregime.

Diskusjon

Resultatene så langt viser at infeksjon med ny A(H1N1)-influensa i de fleste tilfeller gir et mildt sykdomsforløp. Symptombildet er som ved vanlig sesonginfluensa, bortsett fra gastrointestinale symptomer, som er observert mer hyppig ved ny influensa. Et problem er at man stort sett tester dem som faller inn under definisjonen «mulig tilfelle» – personer med atypisk forløp (f.eks. afebrile) vil ikke bli testet og heller ikke inkludert i tallmaterialer. De symptomene som har vært inklusjonskriterier for undersøkelse, vil også få kunstig høy forekomst. Dette kan ha gitt særlig stort utslag for feber som symptom.

Det ser foreløpig ut til at angrepsraten hos yngre er høyere enn hos dem over 60 år. Årsaken kan enten være at epidemien ikke har «nådd» denne aldersgruppen ennå eller at

eldre har en restimmunitet mot viruset fra tidligere sesonger, kanskje fra før 1957 (36). Også ved vanlig sesonginfluensa har barn en høyere angrepsrate enn voksne grunnet manglende immunitet og et annet atferdsmønster. Av dem med komplikasjoner er det også en større andel yngre personer enn det vi ser ved vanlig sesonginfluensa, men også i denne aldersgruppen gir underliggende sykdom risiko for mer alvorlig sykdom. Selv om angrepsratene for barn under fem år er høye, tyder tallene foreløpig på at de har lavere risiko for død ved infeksjon med ny A(H1N1)-influensa enn unge voksne. Rapportene hittil tyder på at graviditet kan medføre økt risiko for komplikasjoner, og det er derfor grunn til å være spesielt oppmerksom på denne gruppen.

Andelen alvorlig syke og døde av totalt antall syke er sannsynligvis overestimert, siden milde tilfeller ikke alltid vil bli registrert og derfor ikke rapportert til helsetjenesten. Helsemyndighetene i USA og Canada anbefaler nå at man bare tester dem som har økt risiko for komplikasjoner av influensa, noe som fremover vil gi en skjevhet i utvalget. På den annen side vil heller ikke alle dødsfall forårsaket av dette viruset bli erkjent som dette. Vi antar likevel at letaliteten (andelen av de syke som dør) ligger godt under 0,1 %.

Litteraturen som til nå har vært tilgjengelig, er basert på foreløpige data. I mange artikler er det få pasienter inkludert, noe som gjør resultatene usikre. Innvirkningen av denne pandemien i Norge vil avhenge av hvor stor andel av befolkningen som blir smittet og syke og hvor stor andel av disse som får komplisert sykdom og dør. Så langt er disse andelenes langt på vei ukjente. Etter hvert som mer informasjon blir samlet inn og analysert i de ulike land, vil vi få mer pålitelige sykdomsbeskrivelser, spesielt når det gjelder tilfeller med komplikasjoner. Det blir særlig interessant å følge situasjonen i Australia, New Zealand, Chile og Argentina, der det nye A(H1N1)-influensaviruset sannsynligvis vil dominere i kommende influensasessong.

Ved tidligere pandemier har man observert at epidemien har kommet i flere bølger, og at viruset har endret seg og er blitt mer virulent i annen bølge. Dette er fremdeles et mulig scenario for utbredelsen av ny A(H1N1)-influensa.

I ukene og månedene fremover kan det forventes at det blir påvist flere tilfeller i Norge. Sommerhalvåret er tradisjonelt lavsesong for influensa, men lokale utbrudd kan forekomme. Også her i landet kan man regne med dødsfall når utbruddet sprer seg til større deler av befolkningen. Folkehelseinstituttet oppdaterer på sine hjemmesider anbefalinger om diagnostikk (ramme 1) (37, 38), behandling og smittevern, inkludert sykehushygiene forhold og vaksinasjon. Anbefalingene er tilpasninger av WHO's og ECDC's anbefalinger og bygger blant annet på litteraturen som er referert her. Etter hvert som

Ramme 1

Prøvetaking og diagnostikk av ny A(H1N1)-influensa i Norge

Behovet for laboratorieverifisering av infeksjon med det nye viruset vil kunne endre seg. Oppdaterte anbefalinger gjøres tilgjengelig på Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no

- **Prøvetaking:** Testing av alle mistenkte tilfeller er ikke lenger anbefalt. Diagnosen kan stilles på grunnlag av det kliniske bildet, slik man gjør ved vanlig sesonginfluensa. I begynnelsen av utbruddet med ny influensa A(H1N1) var anbefalingene å teste alle pasienter med mistenkt infeksjon, da man ønsket å få oversikt over utbruddets omfang og antall smittede til enhver tid. Etter hvert som pandemien har utviklet og infeksjonen har spredt seg til større deler av befolkningen, er det ikke lenger nødvendig eller praktisk gjennomførbart å teste alle mistenkte tilfeller av ny influensa A(H1N1). Prøver må tas og sendes på en måte som muliggjør dyrking av viruset. Dyp neseprøve og prøve fra svelg plasseres i samme virustransportmedium. Kullpensel og bakteriologisk transportmedium er uegnet for virusdyrking. Ved klinisk indikasjon kan det vurderes å ta prøve også fra nedre luftveier, for eksempel bronkioalveolær skylling. Det foreligger foreløpig ikke kunnskap om hvorvidt viruset kan finnes i annet prøvemateriale, som feces eller oppkast. Det anbefales i tillegg å ta serumprøve fra akuttfase og rekonvalesensfase. Prøver skal i utgangspunktet sendes til samme laboratorium som legen vanligvis benytter. Påviste virus vil bli sendt videre til Folkehelseinstituttets influensalaboratorium for dyrking og resistensundersøkelser og til internasjonale referanselaboratorier for antigenkarakterisering
- **Laboratoriediagnostikk:** Luftveisprøve undersøkes både for influensa A- og nytt A(H1N1)-virus samt for andre relevante luftveisagenser. Påvisning med revers transkripsjon-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) er den mest sensitive metoden. Folkehelseinstituttet har etablert slik PCR for påvisning og identifikasjon det nye viruset. Tilsvarende diagnostikk er under etablering ved andre medisinsk-mikrobiologiske laboratorier. Flere av landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier tilbyr også PCR-analyser som kan påvise en rekke andre luftveispatogener som kan være aktuelle som differensialdiagnoser. Hvis den nye A(H1N1)-varianten etter hvert blir dominerende, vil det for den pasientrettede primærdiagnostikken igjen kunne bli tilstrekkelig med en metode som påviser influensavirus type A uansett subtype og variant
- **Hurtigttester:** Hurtigtester har relativt lav spesifisitet og sensitivitet, og kan ikke skille mellom det nye A(H1N1)-viruset og andre influensavirus av type A (37). Det er ennå ikke kjent hvordan hurtigtestenes sensitivitet eller spesifisitet er for det nye A(H1N1)-viruset, men CDC rapporterer om både falskt negative og falskt positive resultater med hurtigtester (38)

mer kunnskap blir tilgjengelig, vil vi legge vekt på å kommunisere mer presist hvilke grupper som er mer utsatt enn andre for alvorlig sykdom og hvilke symptomer og tegn som innvarsler alvorlig sykdom. Norske leger må følge situasjonen nøye slik at man er beredt til å diagnostisere og behandle pasientene og forebygge komplikasjoner når epidemien kommer til vårt land for alvor.

Oppgitte interessekonflikter: Arne Brantsæter har mottatt honorar for foredrag og har deltatt på kongress betalt av GSK. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine Influenza A (H1N1) infection in two children – Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 400–2.
- Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605–15.
- Smith G, Vijaykrishna D, Bahl J et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009; 459: 1122–5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 467–70.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 23: 213–36.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA et al. Severe respiratory disease concurrent with circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0904023> [30.7.2009].
- 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. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0904252> [30.7.2009].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school – New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 470–2.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: swine influenza A (H1N1) infections – California and Texas, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 435–7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: novel influenza A (H1N1) virus infections – worldwide, May 6, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 453–8.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection – California, April–May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 536–41.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women – United States, April–May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 497–500.
- Surveillance Group for New Influenza. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April–May 2009. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 19.
- New influenza A(H1N1) investigation teams. New influenza A(H1N1) virus infections in France, April–May 2009. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 21).
- Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M et al. Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 22.
- Health Protection Agency and Health Protection Scotland New Influenza. Epidemiology of new influenza A(H1N1) in the United Kingdom, April–May 2009. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 19.
- Health Protection Agency, Health PS, National Public Health Service for Wales et al. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April–June 2009. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 22.
- World Health Organization. WHO Influenza A(H1N1) – update 56: www.who.int/csr/don/2009_07_01a/en/index.html [2.7.2009].
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557–1561.
- World Health Organization Regional office for Europe. Update on influenza A(H1N1), European Region of the World Health Organization, April–May 2009. www.euro.who.int/influenza/AH1N1/20090523_1 [1.6.2009].
- ECDC working group on influenza A(H1N1)v. Preliminary analysis of influenza A(H1N1)v individual and aggregated case reports from EU and EFTA countries. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 23.
- World Health Organization. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 84: 185–9.
- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC situation report influenza A (H1N1) infection, Update 06 June 2009. www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/Situation_Report_090606_1700hrs.pdf [10.6.2009].
- World Health Organization. WHO Technical Consultation on the severity of disease caused by the new influenza A (H1N1) virus infections. www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/technical_consultation_2009_05_06/en/index.html [20.6.2009].
- Chowell G, Miller MA, Viboud C. Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 852–65.
- CDC Telebriefing on Investigation of Human cases of H1N1 flu www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090604.htm [10.6.2009].
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333–40.
- World Health Organization. Influenza A(H1N1): lessons learned and preparedness World Health Organization. www.who.int/dg/speeches/2009/influenza_h1n1_lessons_20090702/en/index.html [2.7.2009].
- Wilson NB. The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Eurosurveillance* 2009; 14: nr. 26.
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363–73.
- World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html [26.5.2009].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza A (H1N1) virus infection and their close contacts. www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm [5.6.2009].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 433–5.
- European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC situation report influenza A(H1N1)v infection update 30 June 2009. www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/Situation_Report_090630_1700hrs.pdf [30.6.2009].
- World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A(H1N1) virus: initial guidance www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html [25.6.2009].
- 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.
- Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMc0904264> [30.7.2009].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of rapid influenza diagnostic tests for patients with influenza-like illness during the novel H1N1 influenza virus (swine flu) outbreak www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm [1.6.2009].

Manuskriptet ble mottatt 14.6. 2009 og godkjent 30.7. 2009. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.