

Aslaug Marie Egeland Sætre & Julie Cornelia
Innleggen Meen

Forekomst, behandling og risikofaktorer for alvorlig sykdom hos barn med influensa henvist til St. Olavs hospital fra 2006 til 2017

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet medisin

Veileder: Henrik Døllner

Medveileder: Inger Heimdal

Oktober 2023



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Aslaug Marie Egeland Sætre & Julie Cornelia
Innleggen Meen

Forekomst, behandling og risikofaktorer for alvorlig sykdom hos barn med influensa henvist til St. Olavs hospital fra 2006 til 2017

Hovedoppgave i Profesjonsstudiet medisin
Veileder: Henrik Døllner
Medveileder: Inger Heimdal
Oktober 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Denne oppgaven er skrevet som hovedoppgave på medisinstudiet ved NTNU. Vi ønsker å takke vår hovedveileder Henrik Døllner og biveileder Inger Heimdal for meget god rådgivning og veiledning underveis. Vi setter stor pris på all hjelp og opplæring, spesielt i IBM SPSS og statistiske metoder. Bistanden underveis har vært meget nyttig og avgjørende for å gjennomføre oppgaven.

En lærerik, interessant og arbeidskrevende prosess er nådd en slutt. Det har utfordret oss på en annen måte enn tidligere studieår. Prosessen har gitt oss innsikt i fremgangsmåter i forskningsprosesser, herunder blant annet innhenting av kunnskap fra ulike databaser og tidligere relevant arbeid.

Sammendrag

Bakgrunn

Influenza er en velkjent sesongbasert virusinfeksjon som smitter de fleste barn. Kunnskap om influensavirusenes lokale utbredelse, kliniske manifestasjoner og hvordan de påvirker ulike risikogrupper er et nødvendig utgangspunkt for en mer tilpasset helsetjeneste. Hovedformålet med oppgaven har vært å studere influensavirusenes forekomst, mikrobiologiske forhold og kliniske sykdomsforløp blant barn som ble henvist til St. Olavs hospital i Trondheim fra 2006 til 2017. I tillegg ønsket vi å undersøke hvilke risikofaktorer ved influensavirusinfeksjoner som er assosiert med mer alvorlige sykdomsforløp.

Materiale og metode

Denne hovedoppgaven er basert på Luftveisprosjektets tidligere innsamlede kliniske og virologiske data fra barn som ble henvist til St. Olavs hospital fra 2006 til 2017 med luftveisinfeksjon, samt en kontrollgruppe av barn innlagt til elektiv dagkirurgi i samme tidsperiode. Nasofaryngaspirater fra alle barn ble analysert for influensavirus A og B og 18 andre virus med sanntids-PCR, samt enkelte bakterier. Kliniske data ble registrert i forbindelse med innleggelsen eller retrospektivt via elektronisk pasientjournal. For å analysere risikofaktorer assosiert med alvorlige influensavirusinfeksjoner ble det anvendt to separate logistiske regresjonsmodeller. Den første modellen undersøkte risikofaktorer forbundet med innleggelse over ett døgn. Den andre modellen undersøkte risikofaktorer knyttet til alvorlige sykdomsforløp. Et alvorlig sykdomsforløp ble definert utfra en klinisk skår som tok utgangspunkt i behov for oksygen eller pustestøtte, innleggelsens lengde og væskebehandling.

Resultater

Influenzavirus ble påvist i 235 av 4880 (5 %) luftveiseepisoder og var det niende hyppigste detekterte luftveiseviruset. I kontrollgruppen testet åtte av 673 (1,2 %) positivt for influensavirus. Av luftveissyke barn med influensa ble 60 % innlagt over ett døgn. De vanligste symptomene var feber, hoste, nesetetthet og nedsatt matlyst. 92 % av barna hadde øvre luftveisinfeksjon og 63 % hadde nedre luftveisinfeksjon. Hospitaliseringsrater ved influensavirus og nedre luftveisinfeksjon per 100 000 barn var 115 (95 % KI 0,45 - 1,84) for

barn < 1 år, 58 (95 % KI 0,39 - 0,76) for barn < 5 år og 24 (95 % KI 0,16 - 0,32) for barn < 16 år. Barn med influensa type A (n= 171, 72 %) var yngre (median alder 1 år og 11 måneder) sammenlignet med barn som fikk påvist influensa type B (n= 65 (28 %), median alder 3 år og 8 måneder) ($p < 0,001$).

Barn < 1 år hadde større risiko for å bli innlagt over ett døgn (OR 2,59, 95 % KI [1,18 – 5,66]), men hadde ikke større risiko for alvorlig sykdomsforløp (OR 0,76, 95 % KI [0,31 – 1,83]) i multivariable analyser. Kronisk sykdom eller prematuritet var ikke assosiert med hverken innleggelse over ett døgn eller alvorlig sykdomsforløp. Både nedre luftveisinfeksjon og bakteriell kodeteksjon i øvre luftveier var forbundet med innleggelse over ett døgn (henholdsvis OR 2,79, 95 % KI [1,55 – 5,05] og OR 3,32, 95 % KI [1,82 – 6,05]) og alvorlige sykdomsforløp (henholdsvis OR 4,45, 95 % KI [1,61 – 12,3] og OR 3,42, 95 % KI [1,32 – 8,85]).

Konklusjon

Blant barn henvist med luftveissymptomer til St. Olavs hospital i perioden 2006 til 2017, var influensavirus en relativ sjelden årsak til infeksjon. Nesten en tredjedel av barn med influensa hadde kronisk sykdom og spedbarn ble oftere innlagt enn eldre barn. Bakteriell vekst i øvre luftveier og utvikling av nedre luftveisinfeksjon var forbundet med innleggelse over ett døgn og alvorlig sykdomsforløp.

Abstract

Background

Influenza is a well-known seasonal viral infection that affects most children. Knowledge about the local prevalence of influenza viruses, clinical manifestations, and how they affect different risk groups is a necessary starting point for a more tailored healthcare service. The main purpose of this study has been to investigate the occurrence of influenza viruses, microbiological aspects, and clinical disease courses among children referred to St. Olavs Hospital in Trondheim from 2006 to 2017. Additionally, we aimed to examine which risk factors associated with influenza virus infections that are linked to more severe disease courses.

Material and method

This thesis is based on previously collected clinical and virological data from the Airway Project, including data from children referred to St. Olavs Hospital from 2006 to 2017 with respiratory infections, as well as a control group of children admitted for elective day surgery during the same time period. Nasopharyngeal aspirates from all children were analyzed for influenza virus A and B, as well as 18 other viruses using real-time PCR, and certain bacteria. Clinical data were recorded at the time of admission or retrospectively through electronic patient records. To analyze risk factors associated with severe influenza virus infections, two separate logistic regression models were used. The first model investigated risk factors associated with hospitalization over 24 hours, while the second model examined risk factors related to severe disease outcomes. A severe disease outcome was defined based on a clinical score that took into account the need for oxygen or respiratory support, the length of hospitalization and fluid therapy.

Results

Influenza virus was detected in 235 out of 4,880 (5%) respiratory episodes and was the ninth most frequent detected respiratory virus. In the control group, eight out of 673 (1.2%) tested positive for influenza virus. Among children with respiratory illness and influenza, 60% were hospitalized for over 24 hours. The most common symptoms were fever, cough, nasal congestion and reduced appetite. 92% of the children had upper respiratory tract infections, and 63% had lower respiratory tract infections. Hospitalization rates for influenza virus and

lower respiratory tract infections per 100,000 children were 115 (95% CI 0.45 - 1.84) for children <1 year, 58 (95% CI 0.39 - 0.76) for children <5 years, and 24 (95% CI 0.16 - 0.32) for children <16 years. Children with influenza type A (n=171, 72%) were younger (median age 1 year and 11 months) compared to children diagnosed with influenza type B (n=65, 28%, median age 3 years and 8 months) ($p < 0.001$).

Children <1 year had a greater risk of being hospitalized for over 24 hours (OR 2.59, 95% CI [1.18 – 5.66]), but did not have a greater risk of a severe disease course (OR 0.76, 95% CI [0.31 – 1.83]) in multivariable analyses. Chronic illness or prematurity were not associated with either hospitalization for over 24 hours or a severe disease course. Both lower respiratory tract infections and bacterial detection in the upper respiratory tract were associated with hospitalization for over one day (OR 2.79, 95% CI [1.55 – 5.05] and OR 3.32, 95% CI [1.82 – 6.05], respectively), and a severe disease course (OR 4.45, 95% CI [1.61 – 12.3] and OR 3.42, 95% CI [1.32 – 8.85], respectively).

Conclusion

Among children referred with respiratory symptoms to St. Olavs Hospital from 2006 to 2017, influenza virus was a relatively rare cause of infection. Nearly one-third of children with influenza had chronic illnesses and infants were more frequently admitted than older children. Bacterial growth in the upper respiratory tract and the development of lower respiratory tract infections were associated with hospitalization for over 24 hours and a severe disease course.

Innholdsfortegnelse

1	Bakgrunn og formål.....	8
2	Innledning.....	9
2.1	Virologi og mikrobiologiske metoder.....	9
2.2	Epidemiologi og kliniske manifestasjoner.....	10
2.3	Risikofaktorer for utvikling av alvorlig sykdom ved influensavirus.....	11
3	Materiale og metode.....	13
3.1	Luftveisprosjektet.....	13
3.2	Samtykke og etiske vurderinger.....	14
3.3	Kliniske data.....	14
3.4	Kronisk sykdom og prematur fødsel.....	15
3.5	Risikofaktorer og alvorlighetsgrad.....	15
3.6	Diagnostiske kriterier.....	16
3.7	Laboratoriediagnostikk.....	16
3.8	Statistisk analyse.....	17
4	Resultater.....	18
4.1	Populasjon.....	18
4.2	Hospitaliseringsrater.....	20
4.3	Epidemiologi.....	20
4.4	Kliniske manifestasjoner.....	21
4.4.1	Symptomer og funn.....	21
4.4.2	Diagnoser og behandling.....	23
4.5	Mikrobiologiske funn.....	24
4.6	Alvorlighetsgrad og hospitalisering.....	25

5	Diskusjon.....	29
5.1	Hovedfunn.....	29
5.2	Kliniske forhold.....	29
5.3	Hospitaliseringsrater og sesongvariasjoner.....	30
5.4	Alvorlig sykdom.....	31
5.5	Kronisk sykdom.....	32
6	Styrker og svakheter ved studien.....	33
7	Konklusjon.....	35
8	Kilder.....	36
9	Vedlegg.....	38

1 Bakgrunn og formål

Influenzavirus er en kjent årsak til luftveisinfeksjoner blant barn. Selv om det eksisterer mye forskning om influensavirus på verdensbasis, er det innenfor mikrobiologien alltid viktig med kunnskap om mikrobers lokale forekomst og kliniske manifestasjoner. Spesielt er det av interesse å ha kunnskap om hvorvidt risikogrupper rammes ekstra hardt av influensavirus innenfor et begrenset geografisk område slik at forebyggende tiltak kan tas i bruk.

Årlig blir 5 til 10 % av den norske befolkningen smittet med influensavirus (1). Selv om de fleste influensavirusinfeksjoner er milde og selvbegrensende, medfører influensavirus en stor sykdomsbyrde både globalt og lokalt. På verdensbasis er det estimert tre til fem millioner alvorlige infeksjoner og 300 000 til 650 000 dødsfall årlig (2). I Norge er det omtrent 500 barn som innlegges i sykehus med influensavirus årlig (3).

Formålet med denne hovedoppgaven er å studere forekomst og kliniske manifestasjoner av influensavirus typa A og B blant barn henvist med luftveisinfeksjon til St. Olavs hospital over en elleveårs periode fra 2006 til 2007. Oppgaven legger frem demografiske data, symptomer, kliniske og mikrobiologiske funn, samt behandling. Avslutningsvis undersøkes hvilke risikofaktorer som er assosiert med de mest alvorlige influensavirusinfeksjonene.

2 Innledning

2.1 Virologi og mikrobiologiske metoder

Influenzavirus tilhører familien Orthomyxoviridae og har artsnavnet Myxovirus influenzae (1, 4). Det er identifisert fire serotyper av influensavirus; influensavirus type A, B, C og D. Blant mennesker er det to subtyper av influenza A (H1N1 og H3N2) og to hovedtyper av influenza B som florerer i dag. Influenzavirus type B og C kan kun gi sykdom hos mennesker, mens type A kan gi sykdom hos både mennesker og dyr (4). Influenzavirusets arvemateriale består av viralt (enkeltrådet) RNA som er delt opp i åtte genfragmenter innkapslet av et kapsid. Genfragmentene koder blant annet for to typer glykoproteiner som er lokalisert på utsiden av virusmembranen; hemagglutinin (HA) og nevraminidase (NA). HA er ansvarlig for reseptorbinding til vertsceller og NA har reseptorødeleggende egenskaper som brukes for å trenge inn i vertsceller (1).

Influenzavirus muterer ved to ulike prosesser som kalles antigen drift og antigen shift. Antigen drift forekommer blant alle serotyper og skyldes små punktmutasjoner i virusets genfragmenter. Dette medfører mindre endringer av virusets egenskaper og resulterer i varianter kjent som «sesonginfluensa». Utviklingen av de årlige influensavaksinene er en kvalifisert gjetning på hvilke influensavarianter som vil utgjøre kommende vinters sesonginfluensa. I motsetning til antigen drift vil antigen shift medføre kolossale endringer i virusets arvemateriale og egenskaper, der resultatet kan være dødelige pandemier som spanskesyken eller svineinfluensapandemien. Det er kun influensavirus type A som kan gjennomgå et antigen shift. Antigen shift skyldes vanligvis at to eller flere ulike influensavirus type A, for eksempel ett virus som smitter blant mennesker og ett virus som kun smitter blant fugler, har infisert samme vertscelle. I vertscellen kan virusenes RNA-fragmenter rekombineres til et nytt virus. Det nye viruset kan bestå av subtyper av HA eller HA og NA som mennesker fra før er naive overfor og som har mulighet til å smitte mellom mennesker (5, 6).

Influenzavirusets smittemåter er dråpe-, luft- og kontaktsmitte (7). Tidligere friske personer er gjerne smitteførende ett døgn før symptomdebut og inntil tre til fem dager etter symptomdebut, men immunsupprimerte kan være smitteførende over lengre perioder (7).

Virusmengden er størst to til tre dager etter sykdomsdebut (8). Studier har vist at opptil 20 % kan teste positivt med PCR for influensavirus mer enn syv dager etter symptomdebut (6, 7).

Det finnes flere mikrobiologiske metoder for å påvise influensavirus som serologi, antigenpåvisning inkludert hurtigtester og viruskulturer, men deteksjon av influensavirusets arvemateriale med polymerasekjedereaksjon (PCR) dominerer i sykehussettinger og i forskningssammenheng. PCR er en molekylærbiologisk teknikk som gjør det mulig å kopiere opp spesifikke segmenter av et virus arvemateriale i en prøve til tilstrekkelige mengder, slik at virusets arvemateriale kan påvises og undersøkes videre. Med PCR er det mulig å ikke bare påvise arvestoff i en prøve, men også kvantifisere den opprinnelige mengden av arvestoff i prøven. En mye brukt metode er cycle threshold (ct-verdi). Ct-verdi er antall sykluser eller “kopieringsrunder” av et spesifikt område på arvematerialet som er nødvendig for at det aktuelle arvematerialet blir stort nok til å nå et forhåndsbestemt terskelnivå. En prøve som i utgangspunktet inneholder mye genmateriale trenger færre sykluser for å nå terskelverdien og har derfor en lavere ct-verdi. En metaanalyse bestående av elleve studier med totalt 4918 studiedeltagere undersøkte om ct-verdi kan brukes til å predikere influensavirusets alvorlighetsgrad og fant tvetydige svar (9).

2.2 Epidemiologi og kliniske manifestasjoner

Luftveisinfeksjoner forårsaket av influensavirus forekommer på våre breddegrader i vinterhalvåret fra uke 40 til uke 20, kjent som «influensaseson» (10).

Det kliniske bildet hos barn med influensainfeksjon er karakterisert av akutt innsettende feber, frostrier, rennende nese, hoste, sår hals, hodepine og muskelsmerter (11). Mange utvikler gastrointestinale symptomer som oppkast, diaré og magesmerter (12). Influenza hos barn kan gi mer alvorlige sykdommer som pneumoni (viral og/eller viral komplisert med bakteriell superinfeksjon) (13), encefalitt og sepsis (14). Særlig barn < 2 år med underliggende kronisk sykdom er utsatt for feberkramper, dehydrering og encefalopati (15). Ved ukompliserte infeksjoner er sykdomsbildet vanligvis en øvre luftveisinfeksjon (ØLVI) i syv til ti dager og feber i tre til fire dager (11-15). Tørrhoste kan dog vare lenger (12).

Influensavirus fører hovedsakelig til øvre og nedre luftveisinfeksjon (NLVI). Pneumoni, bronkiolitt og andre NLVI er en stor årsak til sykdom og mortalitet på verdensbasis, særlig

hos voksne > 70 år og barn < 5 år. Det estimeres at 10 % av dødsfall ved NLVI forårsakes av influensa (16).

Hospitaliseringsrater varierer fra ulike studier (3, 17-19) I en norsk registerbasert studie som tok for seg 1013 barn innlagt i sesongene 2017-2018 og 2018-2019 var gjennomsnittlig hospitaliseringsrate henholdsvis 50 og 40 per 100 000 (3). I en polsk retrospektiv studie var hospitaliseringsraten for barn under fem år med influensavirus 90 per 100 000 personår (18). En finsk retrospektiv studie som omhandlet barn innlagt i en seksårsperiode viser at hospitaliseringsraten var høyest hos barn under ett år. Gjennomsnittlig insidens for hospitalisering av barn under ett år var 225 per 100 000. Totalt var insidensen for alle barn under seksten år 36 per 100 000 barn (17). En systematisk metaanalyse publisert i The Lancet i 2011 viste høyest hospitaliseringsrate hos barn under ett år (19).

2.3 Risikofaktorer for utvikling av alvorlig sykdom ved influensavirus

Selv om influensavirus smitter i alle aldre, har epidemiologiske studier dokumentert at de yngste barna og eldre over 65 år er mer utsatt for influensavirusinfeksjoner. For barn har tidligere forskning pekt på adferdsmønster, dårligere hygiene og manglende immunitet som forklaringsmodeller til hvorfor de i større grad utvikler alvorlige infeksjoner (1). Den tidligere nevnte finske studien fant at median alder ved influensa type A var 1,5 år og ved influensa type B 5,5 år (17). I Hauge et al. sin registerstudie fant man at hospitaliseringsraten var høyest blant barn under seks måneder og raten sank med økende alder. Selv om barn under fem år ble sykehusinnlagt hyppigere, var det eldre barn som utviklet mer alvorlige tilfeller av influensa med behov for intensivbehandling eller død (3). Hos disse barna kan kronisk underliggende sykdom være en mulig årsak. Selv om barn med kroniske sykdommer hadde større risiko for innleggelse ved influensainfeksjon, var flesteparten (75 %) av de innlagte barna uten kronisk sykdom (3).

Kroniske sykdommer som astma, kronisk lungesykdom, hjertesykdom, immunsuppresjon, hemoglobinopater, kronisk nyresykdom, metabolske og endokrine sykdommer antas å gi økt risiko for komplikasjoner ved influensa uavhengig av alder (20). Registerstudiet til Hauge et

al. viser at blant innlagte barn hadde rundt en av åtte tidligere lungesykdom (inkludert astma) og 5-8 % nevrologisk sykdom (inkludert epilepsi) (3).

Prematuritet definert som fødsel før svangerskapsuke 37, er i tidligere studier funnet å være risikofaktor for luftveisinfeksjoner (21). I løpet av de to første leveårene er det vist at premature barn har fire ganger større risiko for sykehusinnleggelse enn barn født til termin (20). Prematuritet er derfor å anse som en risikofaktor for et mer alvorlig sykdomsforløp (20, 22).

Flere studier har undersøkt om kodeteksjoner med andre virus eller bakterier øker risikoen for alvorlige sykdomsforløp ved influensavirusinfeksjoner som viser sprikende resultater (23-27). Bakterielle superinfeksjoner er kjent for å komplisere sykdomsforløpet ved influensasykdom, *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pneumoniae* er vanligste årsak til dette (23). Dette var blant annet tilfellet under spanskesyken da mennesker infisert med influensavirus hovedsakelig døde av bakterielle superinfeksjoner (28).

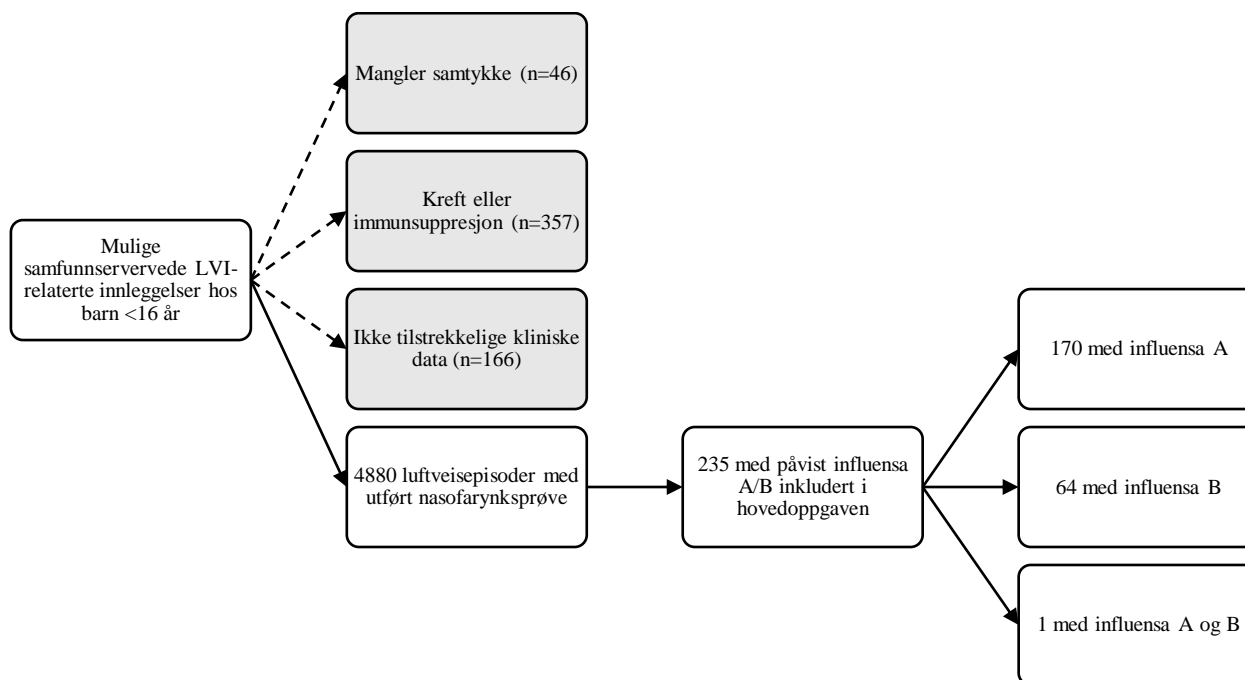
En tysk studie konkluderer med at viral og bakteriell kodeteksjon kan påvirke alvorlighetsgraden av sykdom hos barn. 34 % i denne studien hadde kodeteksjon med virus (25). I en australsk studie fant man at kodeteksjon med virus hadde lite betydning hos barn med influensasymptomer (26). En studie fra Sør-Korea konkluderte med at kodeteksjon med bakterie ikke økte risikoen for utvikling av alvorlig NLVI (27).

3 Materiale og metode

3.1 Luftveisprosjektet

I denne oppgaven har vi benyttet data fra Luftveisprosjektet til Childhood Airway Infection Research Group (CAIR) ved St. Olavs hospital. Luftveisprosjektet er et samarbeid mellom barne- og ungdomsklinikken (BUK), avdeling for medisinsk mikrobiologi ved St. Olavs hospital og institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU. Barn < 16 år med samfunnservvede luftveisinfeksjoner var aktuelle for deltagelse i Luftveisprosjektet hvis det var tatt nasofarynksaspirat på klinisk indikasjon (figur 1). Fra alle luftveiseepisoder ble det samlet inn kliniske og mikrobiologiske data. Eksklusjonskriterier i studien var immunsuppresjon eller aktiv kreftsykdom, ikke tilstrekkelig registrerte kliniske data og manglende samtykke til deltagelse. Ett barn kunne inkluderes flere ganger dersom det var henvist med en ny luftveisepisode etter to uker. Totalt ble det registrert 235 luftveisepisoder med påvist influensavirus fra 231 barn. Fire barn var innlagt med influensavirus flere ganger, hvorav tre var innlagt to ganger og ett barn var innlagt tre ganger. I denne hovedoppgaven tar vi utgangspunkt i 235 luftveisepisoder der influensavirus ble påvist; blant disse var 170 positive for influensa A og 64 for influensa B (figur 1). Ved en episode ble det påvist influensavirus A og influensavirus B. I samlede analyser er denne luftveiseepisoden inkludert, men i datasett som omhandler influensa A og influensa B separat er den ekskludert.

I tillegg ble det inkludert en kontrollgruppe i samme tidsperiode bestående av barn innlagt for elektiv dagkirurgi. Eksklusjonskriteriene for kontrollgruppen var immunsuppresjon eller aktiv kreftsykdom, barn som gjennomgikk øre-/nese-/halsoperasjoner, ikke tilstrekkelig registrert kliniske data og manglende samtykke til deltagelse. Barnets omsorgsperson fylte ut et spørreskjema, inkludert spørsmål om luftveissymptomer innen 14 dager før operasjon. Det ble samlet inn nasofarynksaspirat fra alle barn i kontrollgruppen under anestesi. Nasofarynksaspiratet ble analysert med samme metoder som prøvene fra barn i studiegruppen. Kontrollgruppen besto av 673 barn, hvorav åtte testet positivt for influensa. Av åtte barn testet syv positivt for influensa A og en positivt for influensa B.



Figur 1: Flytskjema over inkluderte og ekskluderte luftveiseepisoder i studien.

3.2 Samtykke og etiske vurderinger

Barnets omsorgspersoner og barn > 12 år mottok skriftlig og muntlig informasjon fra Luftveisprosjektet om studien under sykehusinnleggelsen. I de fleste tilfeller ble skriftlig samtykke innhentet under innleggelsen. Dersom familien av praktiske årsaker ikke hadde fått mulighet til å delta i Luftveisprosjektet under sykehusoppholdet ble det sendt skriftlig invitasjonsbrev. Manglende reservasjon mot deltagelse innen to uker ble tolket som passivt samtykke. Det var til enhver tid mulighet for å reservere seg mot deltagelse i prosjektet, også etter at samtykke var innhentet. Luftveisprosjektet ble godkjent av Regional Komite for medisinsk forskningsetikk i 2006 (nr: 4.2006.2289) med tilleggsgodkjennelse for denne hovedoppgaven i 2022 (nr: 2012/1042).

3.3 Kliniske data

De kliniske dataene i Luftveisprosjektet baserer seg på standardiserte spørreskjemaer ved innleggelse og utskrivelse utfylt av behandlende kliniker. Klinikerskjemaene inneholdt data om tidligere sykehistorie, funn ved innleggelse, sykdommens forløp og varighet, klinisk kjemi og diagnosekoder. I tillegg rapporterte foresatte demografiske karakteristika samt aktuell og tidligere sykehistorie i eget spørreskjema. For episoder som ble retrospektivt

inkludert har medarbeidere i Luftveisprosjektet fylt ut de overnevnte skjemaene basert på opplysninger i elektroniske journalsystemer.

3.4 Kronisk sykdom og prematur fødsel

Foreldre rapporterte om barnet hadde kjent allergi, eksem, astma eller annen lungesykdom, cerebral parese, epilepsi, hjerte- eller karsykdom, immunsvikt eller annen spesifisert kronisk sykdom. Dersom foreldrene har bekreftet en eller flere av de overnevnte tilstandene er barnet definert med «kronisk sykdom». I Luftveisprosjektet ble prematuritet definert som fødsel før uke 36.

3.5 Risikofaktorer og alvorlighetsgrad

Vi har studert hvilke risikofaktorer som kan føre til alvorlig sykdom. Variablene vi har valgt å se på er alder, kjønn, kroniske sykdommer, prematuritet, virusmengde ved diagnosetidspunkt (ct-verdi), om det var kodeteksjon med andre virus eller bakterier og NLVI.

Alvorlighetsgraden av sykdom ble bestemt ut fra et ikke-validert skåringssystem som gjenspeiler kliniske rutiner ved BUK. Alvorlighetsgraden ble definert som summen av:

- 1) Behov for oksygen eller pustestøtte: behov for oksygen for å opprettholde saturasjon $> 92\%$ (1 poeng), High Flow (2 poeng), CPAP/BiPAP (3 poeng), ikke-invasiv ventilasjonsstøtte med overtrykk (4 poeng) og respiratorbehandling (6 poeng).
- 2) Væskebehov: intravenøs væsketilførsel eller nasogastrisk sonde (2 poeng).
- 3) Innleggelseslengde: Innleggelse ≥ 5 dager (tilsvarer 75 % percentilen for innleggelseslengde blant alle luftveissyke barn henvist i perioden 2006-2017) (2 poeng).

Skår ≥ 3 tilsvarende 75 % percentilen for alle inkluderte episoder i Luftveisprosjektet og ble definert som et alvorlig sykdomsforløp.

3.6 Diagnostiske kriterier

Feber er definert som temperatur ≥ 38 °C, hypoksemi er definert som oksygenmetning ≤ 92 %. Kriteriene for takypnè er en økning på > 10 ventilasjoner per minutt ut fra pasientens aldersjusterte normalfrekvens.

Kriteriene for ØLVI er barn med minst ett klinisk tegn på faryngitt, rhinitt, tonsillitt, otitt eller konjunktivitt. NLVI er kategorisert som pneumoni, bronkiolitt, bronkitt eller uspesifisert NLVI. For å sette diagnosen pneumoni kreves både klinisk tegn på NLVI og fortetning på røntgen. Bronkiolitt defineres som barn under to år med symptomer på NLVI (hoste, sliming) og kliniske tegn på luftveisobstruksjon i form av rask respirasjon, inndragninger, hvesing og/eller forlenget ekspirium. Bronkitt ble definert som barn over to år med symptomer på NLVI og luftveisobstruksjon. Resterende episoder med funn fra nedre luftveier som ikke oppfyller overstående kriterier ble definert som uspesifikk NLVI.

3.7 Laboratediagnostikk

Et nasofarynksaspirat ble samlet inn fra alle barn i studie- og kontrollgruppen. For å samle inn nasofarynksaspiratet ble et kateter ført gjennom barnets nesebor til nasofarynks. Ved hjelp av undertrykk (sug) ble innhold fra nasofarynks samlet i en lukket beholder. Prøvetakningen er ikke farlig, men kan oppleves ubehagelig for barn og mange må holdes fast av foresatte for å få et representativt prøvemateriale.

Nasofarynksaspiratet ble oppbevart i virusmedium uten antibiotika i -80 °C og analysert ved avdeling for medisinsk mikrobiologi ved St. Olavs hospital. St. Olavs hospital har i mange år anvendt egen utviklede (in-house) semikvantitative sanntids-PCR-tester (TaqMan). Den anvendte “testpakken” har vært uendret gjennom hele studieperioden og har inkludert influensavirus A, influensavirus B, humant metapneumovirus, humant adenovirus, humant bocavirus, respiratorisk syncytialvirus (RSV), humant enterovirus, humant rhinovirus, humant parechovirus, humant coronavirus OC34, NL63, 229E, parainfluensavirus typer 1-4 og bakteriene *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* og *Mycoplasma pneumoniae*. Ved TaqMan oppgis virusmengden i cycle threshold (ct-verdi). I Luftveisprosjektet ble ct-verdiene tilsvarende høy virusmengde definert som $ct < 28$, moderat virusmengde $ct 28-35$, lav virusmengde $ct 35-42$ og $ct > 42$ som negativt prøvesvar. Alle prøver ble i tillegg dyrket

aerobt for bakterier med standard metoder, avlest manuelt og rapportert som svak, middels og kraftig vekst. I denne oppgave kategoriserte vi vekst som enten positiv eller negativ.

Referanseverdier for laboratorieverdier er innhentet fra St. Olavs laboratorier.

3.8 Statistisk analyse

Statistiske analyser ble gjennomført i IBM SPSS versjon 21. Deskriptive data ble beskrevet i prosent, gjennomsnitt, median og interkvartilbredde (IKB). Kategoriske data ble sammenlignet med Pearsons khikvadrattest eller binær logistisk regresjon, mens kontinuerlige ikke-normalfordelte data som alder ble analysert med Mann-Whitney U test. Styrken på assosiasjoner ble rapportert med odds ratio (OR) og 95 % konfidensintervaller (95 % KI).

Vi har vurdert forhold av mulig betydning for utvikling av alvorlig sykdom med to forskjellige logistiske regresjonsanalyser. I den første analysen ble det undersøkt om det var signifikant sammenheng mellom behandlingsnivå (poliklinisk undersøkelse versus innleggelse over 24 timer) og kjønn, alder under ett år, kronisk sykdom, NLVI, kodeteksjon av virus og bakterie, høy virusmengde og influensasesong (smitte mellom oktober og april). I den andre analysen ble det vurdert om alvorlig sykdom definert utfra alvorlighetsgrad ≥ 3 versus alvorlighetsgrad < 3 var assosiert med de samme prediktorvariabler. I begge modeller ble det først gjennomført univariate analyser og derpå ble det justert utfra en a priori tankegang i en multivariabel modell for kjønn, alder < 1 år og kronisk sykdom, og inkluderte faktorer som var signifikante i de univariate analysene ($p < 0,05$). Resultatene ble presentert med OR og 95 % KI. Statistisk signifikans ble definert som tosidig p-verdi $< 0,05$ og når 95 % KI for OR ikke omfattet verdien 1.

Hospitaliseringsrater for luftveiseepisoder med påvist influensavirus og NLVI ble beregnet basert på antall nedre luftveiseepisoder i Luftveisprosjektet, antall nedre luftveisinfeksjoner (ICD10) fra pasientregisteret ved St. Olavs hospital og populasjonsdata fra Statistisk sentralbyrå.

4 Resultater

4.1 Populasjon

Ett eller flere virus ble påvist blant majoriteten av alle inkluderte luftveiseepisoder (4312 av 4880, 88 %). Influenzavirus type A/B var det niende hyppigste påviste viruset og ble påvist i 5 % (235 av 4880) av alle inkluderte luftveiseepisoder. Influenzavirus type A utgjorde 72 % (170 av 235) av alle influensatilfeller.

Majoriteten av de inkluderte influensaepisodene rammet gutter (58 %, 136 av 235) og median alder var to år og to måneder (tabell 1). I underkant av en tredjedel hadde kronisk sykdom (30 %), hyppigst forekom astma/lungesykdom (14 %), eksem (7 %) og allergi (6 %). Blant de inkluderte barna ble 40 % behandlet poliklinisk, resterende var innlagt over 24 timer. Median innleggelsestid var tre dager, med interkvartilbredde (IKB) på to til fire døgn.

Barn med influensa B hadde en høyere median alder på tre år og åtte måneder, sammenlignet med barn med influensa A som hadde median alder på ett år og elleve måneder (tabell 1).

Denne forskjellen er statistisk signifikant ($p < 0,001$).

En større andel av de syke barna med influensa B (36 %) hadde en kronisk sykdom sammenlignet med influensa A (28 %), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant (OR 0,70, 95 % KI [0,38 - 1,29]). Det var størst forskjell i «astma eller annen lungesykdom» blant influensa A og B, henholdsvis 12 % og 22 %. I løpet av samme studieperiode ble det inkludert 673 barn til kontrollgruppen. Median alder blant kontrollbarna var 1 år og 5 måneder (IKB 5,3 til 40,7 måneder). Det var flere influensasyke barn med kronisk sykdom sammenlignet med kontrollgruppen (22 %) (OR 1,46, 95 % KI [1,05 – 2,04]). Blant de åtte influensapositive barna i kontrollgruppen var det like mange gutter som jenter, en var født prematurt og to hadde kronisk sykdom.

Tabell 1. Sammenlikning av demografiske faktorer, diagnoser og innleggelsestid blant barn henvist til St. Olavs hospital i perioden 2006 - 2017 med luftveisinfeksjon og influensavirus A/B (n = 235 episoder med luftveisinfeksjon blant 231 barn) og en kontrollgruppe av barn henvist til elektiv kirurgi (n = 673).

	Influensa A + B n = 235 N (%)	Influensa A n = 170 ⁴ N (%)	Influensa B n = 64 ⁴ N (%)	Kontrollgruppe n = 673 N (%)	Influensa A vs B OR ⁵ (95 % KI ⁶)	Influensa A/B vs kontrollgruppe OR ⁵ (95 % KI ⁶)
Jenter	99 (42)	72 (42)	27 (42)	130 (19)	1,03 (0,56 – 1,79)	3,01 (2,18 – 4,15)
Alder i måneder, median (IKB ¹)	26,3 (13,8-55,5)	22,5 (11,3-39,4)	42,6 (25,3-94,6)	17,1 (5,3-40,7)	*	**
Alderskategorier						
<6 måneder	30 (13)	26 (15)	4 (6)	32 (5)		
6-11 måneder	22 (9)	19 (11)	3 (5)	41 (6)		
12-23 måneder	56 (24)	48 (28)	8 (13)	159 (24)		
24-59 måneder	71 (30)	52 (31)	19 (30)	292 (44)		
>60 måneder	56 (24)	26 (15)	30 (47)	149 (22)		
Har søsken	159/201 (79)	116/148 (78)	43/52 (83)	471/658 (71)	0,75 (0,33 – 1,71)	1,50 (1,03 – 2,19)
≥ 1 Kronisk sykdom ²	70 (30)	48 (28)	23 (36)	150 (22)	0,70 (0,38 - 1,29)	1,46 (1,05 – 2,04)
Allergi	13 (6)	10 (6)	3 (5)	59 (9)	0,79 (0,21 – 2,97)	1,66 (0,89 – 3,08)
Eksem	16 (7)	10 (6)	6 (9)	80 (12)	1,66 (0,58 - 4,79)	1,87 (1,07 - 3,26)
Astma eller annen lungesykdom	34 (14)	20 (12)	14 (22)	52 (8)	1,79 (0,77 – 4,19)	0,55 (0,33 – 0,92)
Cerebral parese	7 (3)	4 (2)	2 (3)	1 (0,1)	1,07 (0,20 – 5,66)	0,05 (0,01 - 0,40)
Epilepsi	6 (3)	2 (1)	4 (6)	3 (0,4)	0,18 (0,03 – 1,00)	0,17 (0,04 – 0,69)
Hjertesykdom	6 (3)	3 (2)	3 (5)	4 (0,6)	0,37 (0,07 – 1,86)	4,34 (1,21 – 15,5)
Prematur fødsel ³	39/212 (18)	27/153 (18)	13/60 (22)	46/654 (7)	1,19 (0,56 - 2,54)	2,99 (1,89 – 4,73)
Innlagt > 24 timer	140 (60)	108 (64)	31 (48)		0,53 (0,29 – 0,95)	
Innleggelsestid i dager, median (IKB ¹)	2,0 (1-3)	2,0 (1-3)	1,0 (0-3)		***	

¹Interkvartilbredde; ²Variabelen inkluderer astma eller annen lungesykdom, allergi, eksem, nevromuskulære og metabolske sykdommer og medfødte hjertesykdommer; ³

Fødsel før uke 36; ⁴En episode med influensavirus A og B påvist hos samme barn ble ikke tatt med; ⁵Odds ratio; ⁶95% konfidensintervall;

**t* (233) = -4,36, *p*<0,001

***t* (241) = 0,34, *p* 0,73

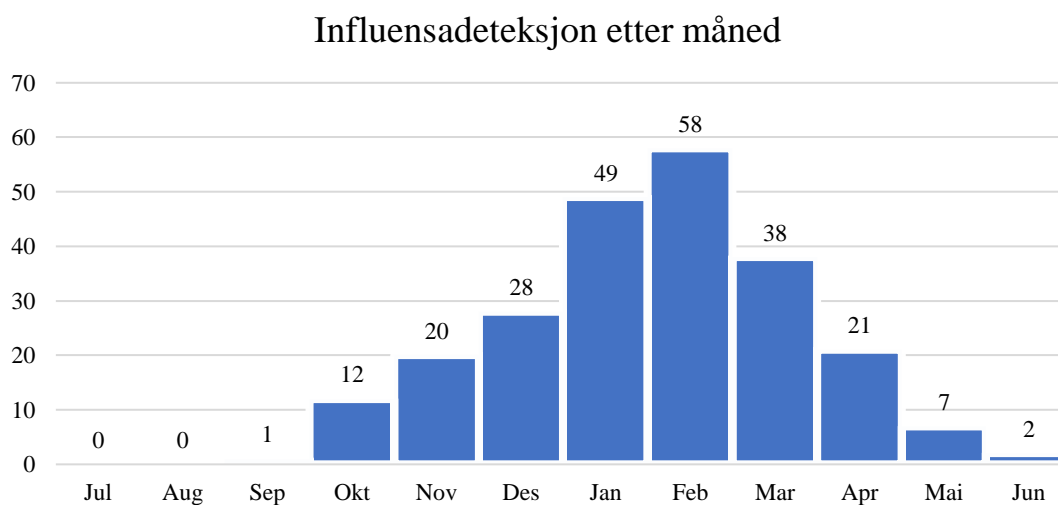
****t* (233) = -0,34, *p* 0,7

4.2 Hospitaliseringsrater

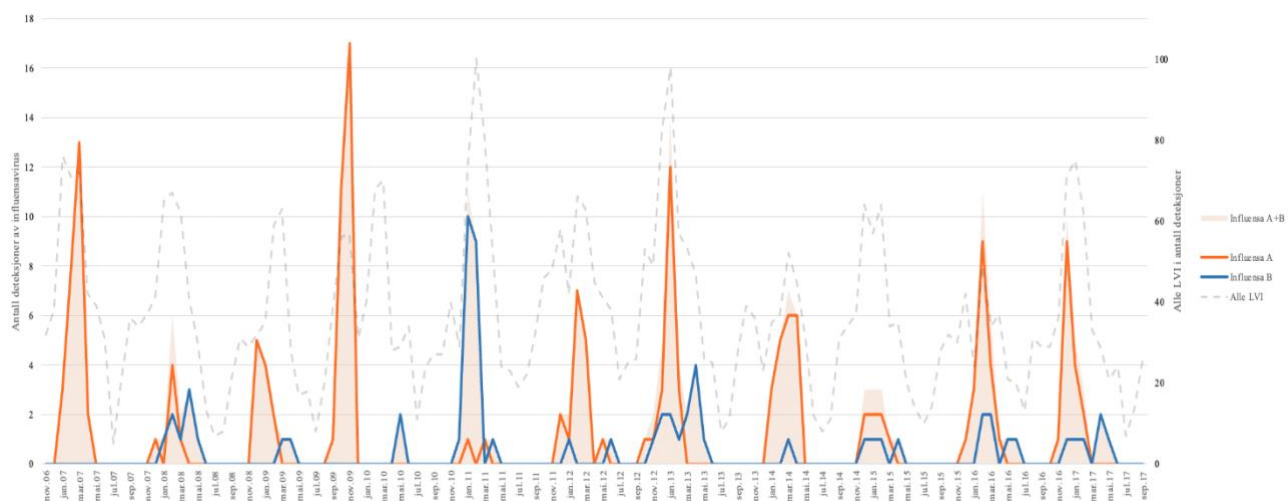
Hospitaliseringsrater per 100 000 barn med påvist influensavirus og NLVI over 11 influensasesonger var 115 (95 % KI 45-184) for barn < 1 år, 58 (95 % KI 39-76) for barn < 5 år og 24 (95 % KI 16-32) for barn < 16 år.

4.3 Epidemiologi

Majoriteten av luftveiseepisodene (97,5 %) ble registrert i vintersesongen mellom oktober og april med flest i februar (58 av 235). Sesongvariasjonen viser seg ved ingen funn i juli og august, samt særdeles få i juni og september (3 av 235) (figur 2). Det var også betydelig variasjon i antall influensavirusdeteksjoner mellom epidemiologiske år med 37 deteksjoner under svineinfluensa epidemien i 2009 til bare tre deteksjoner i 2010 (figur 3). Influensa som prosent av totalt antall inkluderte luftveiseepisoder i luftveisprosjektet varierte fra 8,6 % i 2009 til 0,7 % i 2010.



Figur 2: Antall inkluderte influensaepisoder fra 2006-2017 fordelt på måneder.



Figur 3: Sesongvariasjon fra november 2006 til september 2017 fordelt på alle luftveisinfeksjoner (LVI), influensa A, influensa B og influensa A+B samlet. Figuren har ikke tatt høyde for kodeteksjon av influensa A og influensa B. Y-aksen til venstre representerer influensavirus og y-aksen til høyre representerer alle LVI.

4.4 Kliniske manifestasjoner

4.4.1 Symptomer og funn

Tabell 2 viser at de hyppigste symptomene rapportert av foreldre var feber (89 %), hoste (77 %) og redusert matlyst (52 %). 60 % av barna hadde feber ved innkomst eller under innleggelse. Det ble rapportert få tilfeller med pustestopp (3 %), pipende (8 %) eller hvesende (10 %) respirasjon. Nesetetthet og smerter i halsen forekom hyppigere enn øresmerter (henholdsvis 50 %, 23 % og 11 %).

De vanligste funnene ved innkomst var unormal respirasjon (42 %, vedlegg 1) og unormal auskultasjon (54 %, vedlegg 2). De to mest fremtredende funnene ved respirasjon var inndragninger (26 %) og ekspiratorisk stridor (11 %). De vanligste auskultasjonsfunnene var slimlyder (25 %) og forlenget ekspirium (17 %).

Hvert tiende barn med influensa hadde oksygenmetning ≤ 92 % ved innkomst. Diare og/eller oppkast var registrert blant 42 % av barna. I overkant av halvparten (52 %) hadde nedsatt matlyst ved innkomst. Median antall dager med symptomer før undersøkelse ved St. Olavs var fire dager.

Median verdi for maksimal CRP blant alle influensasepisoder var 21 mg/L. Ved 65 episoder var CRP over 50 mg/L (tabell 2), og 34 av dem (52 %) fikk antibiotikabehandling. Blant alle 73 barn som fikk antibiotika var median maksimal CRP 75 mg/L. Kun tre barn hadde leukocytter over aldersbestemt referanseområde og disse tre barna var alle mellom to uker og seks måneder gamle.

Halvparten av barna tok røntgen thorax. Av disse hadde fem av seks bildediagnostiske funn, hvor det vanligste røntgenfunnet var perihilære infiltrater (52 %) og fortetninger (28 %) (vedlegg 3).

Tabell 2. Utvalgte symptomer, funn og utredning rapportert av pårørende eller observert ved innkomst for barn med luftveisinfeksjon og influensavirus A eller influensavirus B henvist til St. Olavs hospital i perioden 2006 – 2017 (n = 235 episoder med luftveisinfeksjon blant 231 barn).			
	Influensa A + B n = 235 N (%)	Influensa A n = 170 ⁷ N (%)	Influensa B n = 64 ⁷ N (%)
Utvalgte symptomer og funn			
Temp $\geq 38,5$ °C foreldreskjema ¹	210 (89)	155 (91)	54 (84)
Temp $\geq 38,5$ °C max ²	129/216 (60)	96/157 (61)	32/58 (55)
Hoste	181 (77)	128 (75)	52 (81)
Nesetett	118 (50)	91 (54)	27 (42)
Halsvondt	55 (23)	41 (24)	14 (22)
Øresmerter	26 (11)	24 (14)	2 (3)
Tungpust	80 (34)	56 (33)	23 (36)
Respiratorisk pipelyd	19 (8)	13 (8)	6 (9)
Pustestopp	6 (3)	4 (2)	2 (3)
Hvesende respirasjon	24 (10)	19 (11)	4 (6)
Dårlig matlyst	122 (52)	89 (52)	32 (50)
Diare og/eller oppkast	99 (42)	77 (45)	22 (34)
Dager med symptomer før innleggelse (median, IKB ³)	4,0 (2-7)	4,0 (2-7)	4,0 (3-6)
Unormal respirasjon ved innkomst ⁴	98 (42)	72 (42)	25 (39)
Unormal auskultasjon ved innkomst ⁵	126 (54)	94 (55)	32 (50)
Utredning			
SaO ₂ $\leq 92\%$ ved innkomst	25/212 (10)	21/152 (12)	4/59 (5)
Høyeste CRP > 50 mg/L	65 (28)	53 (31)	10/61 (16)
Tatt røntgen thorax ⁶	108/230 (47)	81/166 (49)	27 (42)

¹ Temp $\geq 38,5$ °C for innkomst ifølge foreldre; ² Høyeste temperatur målt under innleggelse $\geq 38,5$ °C;

³ Interkvartilbredde; ⁴ Se vedlegg 1 for hvilke respirasjonsfunn som var til stede ved innkomst; ⁵ Se vedlegg 2 for hvilke auskultasjonsfunn som var til stede ved innkomst; ⁶ Se vedlegg 3 for røntgenfunn; ⁷ En episode med influensavirus A og B påvist hos samme barn ble ikke tatt med.

4.4.2 Diagnoser og behandling

Majoriteten av barna ble diagnostisert med ØLVI (92 %), hyppigst rhinofaryngitt (66 %), etterfulgt av otitt (35 %), tonsillitt (19 %) og konjunktivitt (8 %) (tabell 3). Ved sammenligning av influensa A og B var det en statistisk signifikant forskjell i forekomst av tonsillitt (OR 2,68, 95 % KI [1,11-6,94]) og otitt (OR 1,67, 95 % KI [0,87-3,21]).

To tredjedeler av barna fikk påvist NLVI, hyppigst bronkiolitt (20 %), bronkitt (14 %) og pneumoni (12 %). Flere med influensa type A (22 %) ble diagnostisert med bronkiolitt sammenlignet med type B (14 %), men denne forskjellen var ikke signifikant i hverken ujusterte (OR 1,70, 95 % KI [0,78-3,76]) eller justerte analyser (OR 1,16, 95 % KI [0,49 – 3,16]).

Halvparten av barna ble behandlet med inhalasjoner og en tredjedel ble behandlet med systemisk antibiotika. I tillegg mottok en av fem prehospital antibiotikabehandling (24 %). Av de som ble behandlet med systemisk antibiotika hadde 71 % NLVI (52 av 73). Hvert fjerde barn hadde behov for oksygenbehandling og fire prosent ble behandlet med ikke-invasiv ventilasjonsstøtte (NIV). Væskebehandling intravenøst eller via nasogastrisk sonde ble gitt til 34 % av barna. Ett barn med influensa B fikk respiratorbehandling.

Tabell 3. Diagnoser og behandling hos barn med luftveisinfeksjon og influensavirus A eller influensavirus B henvist til St. Olavs hospital i perioden 2006 - 2017 (n = 235 episoder med luftveisinfeksjon blant 231 barn).

	Influenza A + B n = 235 N (%)	Influenza A n = 170 ⁵ N (%)	Influenza B n = 64 ⁵ N (%)
Hoveddiagnoser			
Øvre luftveisinfeksjon	216 (92)	158 (93)	59 (92)
Rhinofaryngitt	153/231(66)	112/168 (67)	41 (64)
Konjunktivitt	19 (8)	15 (9)	4 (6)
Tonsillitt	44 (19)	38 (22)	6 (9)
Otitt	76/218 (35)	62/159 (39)	14/60 (23)
Nedre luftveisinfeksjon	148 (63)	108 (64)	40 (63)
Pneumoni	28 (12)	24 (14)	4 (6)
Bronkiolitt	46 (20)	37 (22)	9 (14)
Bronkitt	33 (14)	16 (9)	17 (27)
Uspesifisert nedre luftveisinfeksjon	41 (17)	31 (18)	10 (16)
Behandling			
Inhalasjoner ¹	117 (50)	84 (49)	32 (50)
Antibiotika før innleggelse	45/191 (24)	37/146 (25)	8/45 (18)
Systemisk antibiotika	73 (31)	58 (34)	15 (23)
Steroider ²	40 (17)	22 (13)	17 (27)
Sonde	33 (14)	28 (16)	5 (8)
Intravenøs væske	62 (26)	47 (28)	15 (23)
Væskebehandling ³	81 (34)	64 (38)	17 (27)
Behov for oksygen	58 (25)	41 (24)	17 (27)
NIV ⁴	10 (4)	6 (4)	4 (6)
Respirator	1 (0)	0 (0)	1 (2)

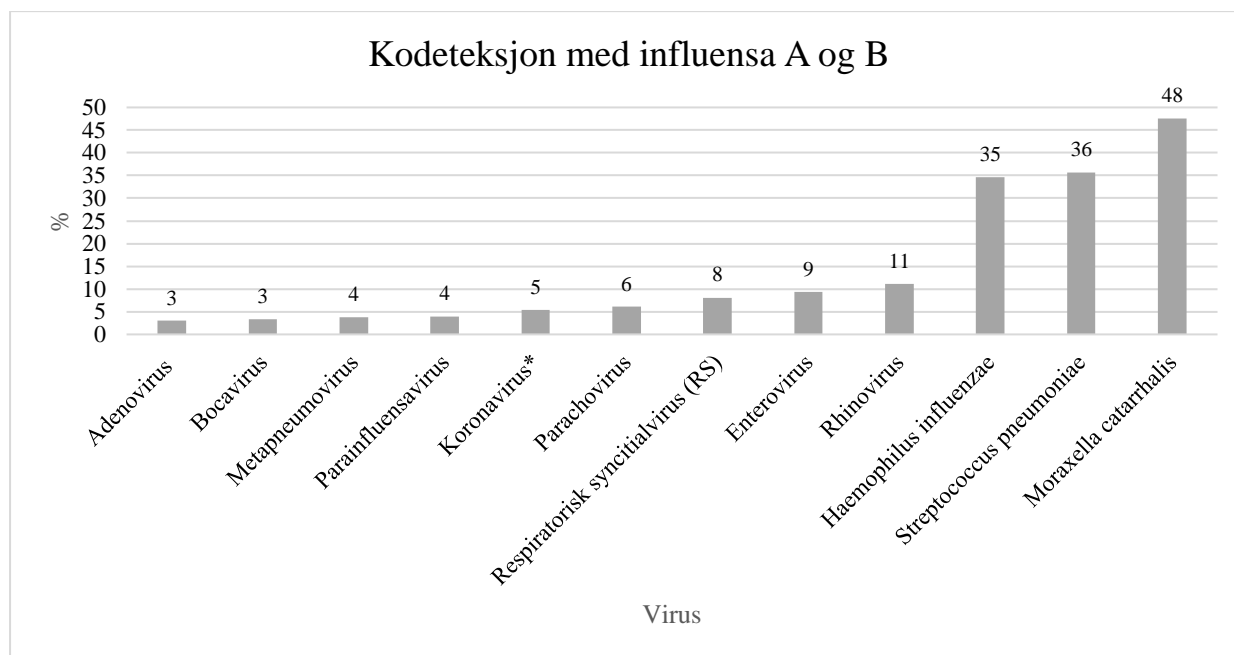
¹Ikke spesifisert hvilke inhalasjonsmedikamenter som er brukt; ²Både inhalasjoner og per orale steroider;

³ Væskebehandling enten intravenøst eller via nasogastrisk sonde; ⁴ Enten nasal high flow, BiPAP, CPAP eller ikke-invasiv ventilasjonsstøtte; ⁵En episode med influensavirus A og B påvist hos samme barn ble ikke tatt med.

4.5 Mikrobiologiske funn

De hyppigste kodetekterte virusene under influensaepisodene var rhinovirus (11 %), RSV (8 %) og enterovirus (9 %) (figur 4). De vanligste bakterielle kodeteksjonene var *Haemophilus influenzae* (35 %), *Streptococcus pneumoniae* (36 %) og *Moraxella catarrhalis* (48 %). Blant kontrollbarna var de hyppigst detekterte bakteriene *Streptococcus pneumoniae* (43 %) og *Moraxella catarrhalis* (35 %) og hyppigste virus var rhinovirus (55 %) og enterovirus (23 %) (vedlegg 4). Hyppigheten av kodeteksjon med bakterie var omtrent lik mellom de influensasyke barna (65 %) og kontrollgruppen (65 %).

Gjennomsnittlig ct-verdi for influensa A og B var henholdsvis 24,7 og 25,5. Det ble målt en høy virusmengde blant 115 av 170 (68 %) av barna med influensa A og 40 av 64 (63 %) av barna med influensa B. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller for hverken influensa A eller B når vi sammenlignet det å ha kodeteksjon av et annet virus eller bakterie med ct-verdi (data ikke vist).



Figur 4: Oversikt over hvor høy prosentandel av blant barn med influensavirus A og B som hadde kodeteksjon av andre virus og bakterier. *Koronavirus inkluderer OC43, NL63, 229E og HKU1. HKU1 var kun analysert for til og med 2015

4.6 Alvorlighetsgrad og hospitalisering

Vi sammenlignet risikofaktorer for poliklinisk behandling versus innleggelse over 24 timer blant alle 235 influensaepisoder (tabell 4). I univariate analyser var alder < 1 år, NLVI, kodeteksjon av virus, kodeteksjon av RSV-virus og kodeteksjon av bakterie relatert til innleggelse. I den multivariable analysen var alder < 1 år, NLVI og kodeteksjon av bakterie fortsatt signifikant.

Blant alle 235 influensaepisoder hadde 17 % alvorlighetskår ≥ 3 . I tabell 5 vises data for univariate og multivariate regresjonsanalyser av de samme risikofaktorer som i tabell 4, men i forhold til alvorlig sykdom. I univariate analyser var kronisk sykdom/prematuritet, NLVI, kodeteksjon med annet virus, kodeteksjon med RSV, kodeteksjon med bakterie og

kodeksjon med *H. influenzae* assosiert med alvorlig sykdomsforløp. NLVI og kodeksjon av bakterie var signifikante i den multivariable analysen.

Tabell 4. Risikofaktorer for innleggelse (versus poliklinisk behandling) ved 235 episoder med luftveisinfeksjon og influensavirus A/B blant 231 barn henvist til St. Olavs hospital i perioden 2006 - 2017.

	Innleggelse n = 140 N (%)	Poliklinisk behandling n = 95 N (%)	Univariat analyse OR ³ (95 % KI ⁴)	Multivariabel analyse² OR ³ (95 % KI ⁴)
Gutt	81 (63)	55 (58)	1,00 (0,59 - 1,70)	1,04 (0,58 - 1,87)
Alder < 1 år	40 (29)	12 (13)	2,77 (1,36 - 5,61)	2,59 (1,18 - 5,66)
Kronisk sykdom eller prematur fødsel	65 (46)	34 (36)	1,55 (0,91 - 2,66)	1,81 (0,99 - 3,31)
Kronisk sykdom	45 (32)	25 (26)	1,33 (0,74 - 2,36)	
Prematur fødsel	26 (19)	13 (14)	1,44 (0,70 - 2,97)	
Nedre luftveisinfeksjon	104 (74)	44 (46)	3,35 (1,93 - 5,82)	2,79 (1,55 - 5,05)
Kodeteksjon av virus	60 (43)	28 (29)	1,79 (1,03 - 3,12)	1,54 (0,84 - 2,83)
Respiratorisk syncytialvirus	16 (11)	3 (3)	3,96 (1,12 - 14,0)	
Rhinovirus	18 (13)	8 (8)	1,60 (0,67 - 3,86)	
Enterovirus	16 (11)	6 (6)	1,91 (0,72 - 5,08)	
Parechovirus	10 (7)	4 (4)	1,75 (0,53 - 5,75)	
Kodeteksjon av bakterie	106 (76)	46 (48)	3,32 (1,90 - 5,80)	3,32 (1,82 - 6,05)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	59/121 (49)	29/64 (45)	1,15 (0,63 - 2,11)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	45/121 (37)	19/64 (30)	1,40 (0,73 - 2,69)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	44/121 (36)	22/64 (34)	1,09 (0,58 - 2,06)	
Ct-verdi < 28 (cycle treshold fra PCR)	111 (79)	81 (85)	0,66 (0,33 - 1,33)	
Vinterhalvår ¹	123 (88)	81 (85)	1,25 (0,58 - 2,68)	

¹Antall barn som testet positivt for influensavirus A/B fra oktober-april; ²Justert utfra en a priori tankegang i en multivariabel modell for kjønn, henholdsvis alder < 1 år og kronisk sykdom, og risikofaktorer som var signifikante i univariate analyser ($p < 0,05$); ³Odds ratio; ⁴95% konfidensintervall

Tabell 5. Risikofaktorer for utvikling av alvorlig sykdom (alvorlighetskår ≥ 3 versus < 3) ved 235 episoder med luftveisinfeksjon og influensavirus A/B blant 231 barn henvist til St. Olavs hospital i perioden 2006 til 2017.

	Alvorlighetskår ≥ 3 ² n = 39 N (%)	Alvorlighetskår < 3 n = 197 N (%)	Univariat analyse OR ⁴ (95 % KI ⁵)	Multivariabel analyse ³ OR ⁴ (95 % KI ⁵)
Gutt	21 (53)	115 (58)	0,69 (0,33 - 1,47)	0,69 (0,68 - 3,08)
Alder < 1 år	9 (23)	43 (22)	1,07 (0,47 - 2,42)	0,76 (0,31 - 1,83)
Kronisk sykdom eller prematur fødsel	22 (56)	77 (39)	2,02 (1,01 - 4,04)	2,04 (0,97 - 4,29)
Kronisk sykdom	15 (38)	55 (28)	1,61 (0,79 - 3,30)	
Prematur fødsel	10 (25)	29 (15)	1,20 (0,88 - 4,53)	
Nedre luftveisinfeksjon	34 (87)	114 (58)	4,89 (1,83 - 13,0)	4,45 (1,61 - 12,3)
Kodeteksjon av virus	21 (54)	67 (34)	2,25 (1,12 - 4,50)	1,98 (0,95 - 4,15)
Respiratorisk syncytialvirus	8 (21)	11 (6)	4,34 (1,62 - 11,7)	
Rhinovirus	3 (8)	23 (12)	0,63 (0,18 - 2, 20)	
Enterovirus	5 (13)	17 (9)	1,55 (0,54 - 4,48)	
Parechovirus	6 (15)	8 (4)	4,18 (1,36 - 12,8)	
Kodeteksjon av bakterie	33 (85)	119 (60)	3,56 (1,43 - 8,90)	3,42 (1,32 - 8,85)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17 (44)	71 (36)	1,09 (0,53 - 2, 23)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	20 (51)	44 (22)	2,78 (1,33 - 5,80)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 (23)	57 (29)	0,51 (0,23 - 1,17)	
Ct-verdi < 28 (cycle treshold fra PCR)	27 (69)	128 (65)	1,20 (0,57 - 2,51)	
Vinterhalvår ¹	35 (90)	169 (86)	1,40 (0,46 - 4,25)	

¹Antall barn som testet positivt for influensavirus A/B i influensasesongen (oktober-april); ²Alvorlighetskår definert som summen av: 1) behov for oksygen for å opprettholde saturasjon > 92 % (1 poeng), High Flow (2 poeng), CPAP/BiPAP (3 poeng), ikke-invasiv ventilasjonsstøtte med overtrykk (4 poeng) eller respiratorbehandling (6 poeng), 2) intravenøs væsketilførsel eller nasogastrisk sonde (2 poeng) og 3) innleggelseslengde ≥ 5 dager (2 poeng). Alvorlighetskår ≥ 3 tilsvarer 75 % percentilen for alle inkluderte episoder; ³Justert utfra en a priori tankegang i en multivariabel modell for kjønn, alder < 1 år og kronisk sykdom, og inkluderte faktorer som var signifikante i univariate analyser ($p < 0,05$); ⁴Odds ratio; ⁵95 % konfidensintervall

5 Diskusjon

5.1 Hovedfunn

Vi har undersøkt influensa hos barn henvist med symptomer på luftveisinfeksjon til St. Olavs hospital i perioden 2006 til 2017. Influenzavirus ble påvist hos en av 20 og var derfor en relativ sjelden årsak til at barn ble henvist med luftveisinfeksjon. Nesten alle ble henvist i vinterhalvåret. Barn med influensavirus type A var litt yngre enn barn med influensavirus type B, og barn < 1 år ble hyppigere innlagt. Klinisk var infeksjonen dominert av feber og andre kjente symptomer og funn på luftveisinfeksjon, og halvparten hadde gastrointestinale symptomer. NLVI ble diagnostisert hos to tredjedeler og var sammen med bakterievekst i øvre luftveier de to viktigste faktorer som var forbundet både med innleggelse i over ett døgn og et mer alvorlig sykdomsforløp.

5.2 Kliniske forhold

Det vanligste symptomet i studien var feber, i likhet med i Silvennoinen et als. studie (17). Feber ble oftere rapportert av foreldre (89 %) enn målt under innleggelsen (60 %). Denne forskjellen kan skyldes ulike målemetoder, bedre bruk av febernedsettende på sykehuset eller at barna hadde høyest temperatur før innkomst. I tillegg fant vi at influensasykdom var overraskende hyppig assosiert med gastrointestinale symptomer som oppkast og diare som kan føre til dehydrering, og dermed behov for rehydrering på sykehus.

To tredjedeler av barna ble diagnostisert med NLVI, hyppigst bronkiolitt blant barn med influensavirus type A og bronkitt blant barn med influensavirus type B. Denne forskjellen kan forklares av den påviste aldersdifferansen mellom type A og B. Nesten alle barna hadde en eller flere typer ØLVI, hvor to tredjedeler hadde forkjølelse og en tredjedel otitt. Dette passer godt med andres erfaringer, blant annet Kumar sin studie fra 2016 hvor man fant at sinusitt, akutt media otitt, pneumoni og bronkitt var typiske funn ved influensa (11).

Influenzavirus er kjent for å gi høye utslag på CRP, men i vår studie var det gjennomsnittlig lave CRP-verdier hos de influensasyke barn. Hos bare en fjerdedel økte maksimal CRP til > 50 mg/L, og blant dem fikk halvparten antibiotika. Det ser derfor ikke ut til at høy CRP-verdi i seg selv førte til antibiotika behandling. I alt ble det gitt antibiotika til under en tredjedel av alle influensaepisoder, og selv om influensa er en virusinfeksjon synes vi ikke dette er noe

høyt antall. Her tenker vi på at en av fem var yngre enn ett år, en tredjedel fikk påvist otitt og en av åtte fikk påvist pneumoni, og begge disse diagnosene kan være virale, men de kan også forverres med bakteriell superinfeksjon.

Mistanke om NLVI førte til at halvparten av de influensasyke barna tok røntgen thorax. Det kan diskuteres om dette er mange eller få. Selv om lobære infiltrater nesten alltid tyder på bakteriell infeksjon, skiller andre typer lungeinfiltrater ikke tydelig mellom virus- og bakterieinfeksjon. Det kan være en risiko for at påviste infiltrater øker klinikerens tendens til å starte antibiotika og dette er nokså aktuelt nettopp ved influensa som også er kjent for å føre til relativt høye CRP-verdier. Begge forhold kan føre til at legen lettere starter antibiotikabehandling og derved mulig overbehandling. På den andre siden, hvis det tas få røntgen thorax kan man forestille seg at reelt bakterielt utløste infiltrater ikke blir oppdaget, hvilket kan føre til underbehandling. Våre data tillater ikke å avgjøre om det ble tatt for mange eller for få røntgenbilder, men antallet røntgen var iallfall lavere enn antallet som fikk en NLVI diagnose, hvorav til sammen en tredjedel fikk bronkiolitt og bronkitt diagnoser. Ved disse tilstandene er røntgen sjeldent indisert.

5.3 Hospitaliseringsrater og sesongvariasjoner

Vi fant en hospitaliseringsrate som var bare halvparten av det som man fant i en finsk studie (115 versus 225 per 100.000 barn < 1 år) (14). Her skal man huske at vi bare har beregnet hospitaliseringsratene for NLVI per 100 000 barn og det inkluderer ikke den tredjedelen som kun hadde ØLVI eller andre influensadiagnoser som for eksempel encefalitt. Likevel synes våre tall å være i samme størrelse som studier fra sammenlignbare land i Europa og USA, tross forskjeller i studiedesign og studieperioder. I en norsk registerstudie fant Hauge og medarbeidere at hospitaliseringsraten var høyest hos barn < 6 måneder, og den finske og polske studien viser høyest rate blant barn < 1 år i likhet med våre funn og en systematisk metaanalyse publisert i The Lancet i 2011 (3, 17-19). I en amerikansk studie fra 2016 som undersøkte hospitaliseringsrater hos barn med samfunnservvert pneumoni var hospitaliseringsraten avtagende med økende alder og høyest blant barn < 2 år (29). Høyere hospitaliseringsrate av de yngste barna kan skyldes lavere terskel for vurdering i spesialisthelsetjenesten av barn med feber, men det kan også tenkes å skyldes en reell økt risiko på grunn umodent immunforsvar og anatomiske små forhold i luftrørene.

Hospitaliseringsratene presenterer kun data for NLVI på bakgrunn av at diagnosene for ØLVI er mangelfullt kodet i det pasientadministrative system. Beregning på bakgrunn influensavirus funn alene ville trolig ikke fange opp alle fordi nasofarynksprøve ikke tas fra alle og det gjelder ikke minst de med ØLVI alene.

Det var en klar sesongtrend der influensavirus hyppigst ble påvist i vinterhalvåret. Det var i tillegg en variasjon fra år til år. Vi fant en særlig stor variasjon i deteksjonsrate mellom 2009 og 2011 i forbindelse med svineinfluensapandemien sent i 2009, noe også andre har rapportert tidligere (30). Influensavirus type A stod for syv av ti tilfeller i vårt materiale. I 2010 og 2011 var det svært få tilfeller av influensa A, noe som kan ha sammenheng med at mange i løpet av pandemien utviklet immunitet etter å ha gjennomgått en infeksjon, og derved var beskyttet mot influensavirus A påfølgende år. I tillegg tok trolig flere barn vaksine i denne perioden (31). I kontrollgruppen hadde 1 % influensavirus, og det er lavere enn blant dem som ble henvist med luftveisinfeksjon.

5.4 Alvorlig sykdom

Vi fant ingen sammenheng mellom påvisning av andre luftveisvirus i tillegg til influensavirus (kodeteksjon) og om barnet ble innlagt og utviklet alvorlig sykdomsforløp. Samme konklusjon kom man til i en australsk studie som tok for seg barn < 5 år (26). Vi fant heller ingen sammenheng mellom påvisning av influensaviruskonsentrasjon basert på ct-verdien og sykdommens alvorlighetsgrad, men dataene må tolkes med forsiktighet da vi ikke vet når i sykdommens forløp nasofarynksaspiratet ble tatt og det ikke ble samlet inn oppfølgingsprøver. Men begge funn passer godt med at influensavirus er ansett for å være et av de mest betydningsfulle virus og dominerer over andre luftveisvirus.

Det er kjent at mange barn er kolonisert med bakterier i øvre luftveier. Vanligvis ansees det ikke som en risiko for å utvikle alvorlige infeksjoner, på samme måte som hos eldre, men det er likevel noe usikkerhet på dette felt (32, 33). For eksempel fant man i en studie fra Sør-Korea at kodeteksjon med *S. pneumonia* var assosiert med redusert alvorlighetsgrad av virale NLVI (27). Vekst av en eller flere bakterier (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *M. catarrhalis*) blant barn med influensavirusinfeksjon og i kontrollgruppen i vår studie var omtrent lik, og det passer godt med at mange barn «bare» er koloniserte. Når man så på de influensasyke barna alene, var bakteriell vekst både relatert til innleggelse over ett døgn og til utvikling av

alvorlig sykdomsforløp. I vår studie var NLVI også forbundet med alvorlig sykdomsforløp, men vi har ikke sett nærmere på hvilke diagnoser disse barna fikk mer eksakt og for eksempel hvilken CRP-verdi de utviklet. Våre bakterie funn passer godt med at influensavirus infeksjon øker bakterievekst i luftveiene og noen ganger kan føre til aspirasjon av bakterier til nedre luftveier, og det kan igjen tenkes å føre til NLVI og et mer alvorlig sykdomsforløp (34).

5.5 Kronisk sykdom

En større andel av inkluderte barn (30 %) sammenlignet med kontrollgruppen (22 %) hadde kronisk sykdom. En årsak til dette kan være at kronisk sykdom er en reell risikofaktor for utvikling av influensa som vist i Hauge et als. studie (3). Nesten en tredjedel av inkluderte barn med influensa hadde minst en kronisk sykdom og dette var en litt høyere forekomst enn i Hauge et als. registerstudie der hvert fjerde barn hadde kronisk sykdom (3). I både vår og Hauge et. als studie var astma eller annen lungesykdom den vanligste kroniske sykdommen ved influensavirusinfeksjon (3).

Både blant inkluderte barn og kontrollgruppen var det høyere forekomst av kronisk sykdom enn det som er rapportert blant norske barn generelt. I Hauge et als. studie rapporteres det at 5 % av barn i normalbefolkningen har kronisk sykdom (3). Denne differansen kan skyldes metodiske forskjeller; Hauge et al. benyttet seg av Norsk Pasientregister for å samle data om barnas kroniske tilstander, mens dataene våre baserer seg på foreldrerapportert informasjon. I tillegg er også eksem definert som kronisk sykdom i våre data. Astma- og allergiforbundet antar at omtrent 15 % av norske barn har eksem (35). Dette kan være med på å øke forekomsten av kronisk sykdom i våre analyser. Årsaken til at vår kontrollgruppe hadde høyere forekomst av kronisk sykdom enn normalbefolkningen kan være at kontrollgruppen var rekruttert blant barn som var henvist til elektiv kirurgi.

Kronisk sykdom var altså relativ vanlig blant barna henvist med influensainfeksjon, og det var en tendens til sammenheng mellom å ha kronisk sykdom eller å være prematur født og bli innlagt i over ett døgn blant alle de henviste influensasyke barna, men det var ikke helt signifikant (OR 1,81, 95 % KI [0,99 – 3,31]) i den multivariable analysen. Tilsvarende var det en tendens til sammenheng med dobbel risiko for alvorlig sykdomsforløp blant de barn som enten hadde kronisk sykdom eller var født prematurt (OR 2,04, 95 % KI [0,97 - 4,29]).

6 Styrker og svakheter ved studien

En av de største styrkene til denne studien er at data er innsamlet over en lang tidsperiode med 11 influensasesonger i Trøndelag for en relativt stor populasjon. Valget av prospektiv populasjonsbasert studie reduserer skjevheten i populasjonen basert på seleksjon. Under analysen av dataene er barn med ikke tilstrekkelige kliniske data, kreft eller immunsuppresjon ekskludert da dette muligens ville forårsake upresise og ukorrekte resultater i studiepopulasjonen.

Datainnsamlingen som denne hovedoppgaven baserer seg på har blitt utfylt av forskjellige leger og sykepleiere som åpner for variasjon, men det er benyttet standardiserte skjemaer for å minske risikoen for stor variasjon. Eksempelvis vil skilnaden mellom diagnosene faryngitt og tonsillitt være vanskelig spesielt på yngre barn, og variere etter legens tolkning og vurdering av symptomene på aktuelt tidspunkt.

Barna i Luftveisprosjektet, som vår studie bygger på, ble sammenlignet med en sykehuskontrollgruppe som ble inkludert fra 2006 til 2015. En slik sykehuskontrollgruppe kan være forskjellig fra et gjennomsnitt av befolkningen. Man kan diskutere om det gir mening, men etablering av en kontrollgruppe for eksempel fra en helsestasjon og en skole ville være meget ressurskrevende. Tolkning av tabell 1 må sees i lyset av dette.

Halvparten av barna ble behandlet med inhalasjoner. En svakhet her er at vi ikke vet hvilke inhalasjonsmedikamenter som er benyttet. Ulike inhalasjonsmedisiner har svært ulik effekt og behandlingsmekanisme, og det kunne derfor vært interessant å vite hvilken type inhalasjon som er benyttet hos de ulike barna. Det er også mangelfulle data på hvor mange barn som mottok influensaspesifikk behandling som Relenza og Tamiflu. Til senere studier kan det være interessant å samle inn data på dette. En annen svakhet ved studien er at St. Olavs Hospital ikke benyttet nasal high flow tidlig i studieperioden. Det har vært en utvikling i bruken av high flow som muligens kan redusere bruken av NIV. Dette gjør det hypotetisk mulig at barn inkludert sent i studieforløpet kan ha lavere alvorlighetsgrad enn barn inkludert tidlig. NIV gir høyere poengsum enn high flow i skåringssystemet laget av våre veiledere.

Det ble ikke registrert noen dødsfall blant barn med influensasykdom. I studien var ikke alle barn registrert prospektivt, men blant de som ble kontaktet retrospektivt med spørsmål om å

inkluderes i studien kunne Luftveisprosjektet av etiske årsaker ikke kontakte foreldre til barn som var registrert som døde i våre registre. Det mangler dermed data på om influensaviruset kan ha vært årsak til dødsfall hos disse.

18 % av inkluderte luftveiseepisoder og 7 % i kontrollgruppen var premature når vi bruker luftveisprosjektets definisjon på prematuritet (uke 36). Denne diskrepansen mellom luftveisprosjektets egne definisjon og standard definisjon kan ha ført til høyere forekomst av prematuritet blant de inkluderte barna.

Vår definisjon på alvorlig sykdom er basert på en skår laget av Luftveisprosjektet som tar utgangspunkt i klinisk praksis ved St. Olavs hospital. Alvorlighetsskåren er benyttet for flere publiserte artikler fra med datamateriale fra Luftveisprosjektet (36), men skåren er ikke validert. Alvorlighetsskåren er rettet mot barn med alvorlige luftveisinfeksjoner og vil derfor trolig ikke fange opp i like stor grad barn med andre alvorlige influensavirusmanifestasjoner.

Det er også en svakhet at vi ikke har systematisk informasjon om influensapozitive barn med andre alvorlige tilstander som sepsis og encefalitt samt manglende data for påvist influensavirus i spinalvæske. Dette anbefales å undersøke videre i senere studier.

I materialet fra Luftveisprosjektet inngikk noen få barn med flere influensaepisoder. Ett av barna har ved en feiltagelse i blitt inkludert som to separate luftveishendelser som ved grundig gjennomgang etter analysene var gjennomført viser seg å være fra samme sykdomsepisode (kun fem døgn mellom innleggelsene), og derav skulle være inkludert som en luftveisepisode.

7 Konklusjon

Blant barn henvist med luftveissymptomer til St. Olavs hospital i perioden 2006 til 2017, var influensavirus en relativ sjelden årsak til infeksjon og ble bare påvist hos 5 %. Nesten en tredjedel av barn med influensavirus hadde kronisk sykdom og spedbarn ble oftere innlagt enn eldre barn. Bakteriell vekst i øvre luftveier og utvikling av nedre luftveisinfeksjon var de to viktigste faktorer forbundet med innleggelse i over ett døgn og alvorlig sykdomsforløp.

8 Kilder

1. Fretheim A. Influenza. Medlex Norsk helseinformasjon. 2010.
2. Islam S, Zhou F, Lartey S, Mohn KGI, Krammer F, Cox RJ, et al. Functional immune response to influenza H1N1 in children and adults after live attenuated influenza virus vaccination. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019;90(4):e12801.
3. Hauge SH, Bakken IJ, de Blasio BF, Håberg SE. Risk conditions in children hospitalized with influenza in Norway, 2017–2019. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):769.
4. Tønjum T. influensavirus. 2020.
5. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3.
6. Olsen TK, Dalgard O, Stammler B. Svineinfluensa 2023 [Available from: <https://sml.sn�.no/svineinfluensa>].
7. FHI. Influenza - veileder for helsepersonell 2010 [updated 07.09.2021/16.01.2022].
8. Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Lau EH, Lipsitch M, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis*. 2010;201(10):1509-16.
9. Bouzid D, Vila J, Hansen G, Manissero D, Pareja J, Rao SN, et al. Systematic review on the association between respiratory virus real-time PCR cycle threshold values and clinical presentation or outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(Suppl 3):iii33-iii49.
10. Løge I, h. Melbye, and L. Bjermer, . Influenza. Norsk elektronisk legehåndbok. 2021.
11. Kumar V. Influenza in Children. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):139-43.
12. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):291-300.
13. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza Pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(2):160-4.
14. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Critical Care*. 2019;23(1):258.
15. Esposito S, Principi N. Oseltamivir for influenza infection in children: risks and benefits. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016;10(1):79-87.
16. Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, Monto AS. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: A systematic and narrative review. *Vaccine*. 2018;36(1):141-7.
17. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Incidence of Influenza-related Hospitalizations in Different Age Groups of Children in Finland: A 16-year Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(2):e24-e8.
18. Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Bogdan M, Rząd M, et al. Hospitalization of Children Aged <5 Years Due to Influenza: Study Based on the National Hospitalization Registry. *Children (Basel)*. 2022;9(7).
19. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917-30.
20. Principi N, Esposito S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016;14(10):961-8.
21. Bøås H, Bekkevold T, Havdal LB, Kran AB, Rojahn AE, Størdal K, et al. The burden of hospital-attended influenza in Norwegian children. *Front Pediatr*. 2022;10:963274.

22. Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, Heneghan C, Roberts NW, Harnden A, et al. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):139-49.
23. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infect Immun*. 2015;83(10):3764-70.
24. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. 2017;35:30-5.
25. Franz A, Adams O, Willems R, Bonzel L, Neuhausen N, Schweizer-Krantz S, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48(4):239-45.
26. Lim FJ, Wake ZV, Levy A, Tempone S, Moore HC, Richmond PC, et al. Viral Etiology and the Impact of Codetection in Young Children Presenting With Influenza-Like Illness. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):260-6.
27. Jung J, Seo E, Yoo RN, Sung H, Lee J. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: Findings of RSV, influenza, adenoviral infections. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2):e18504.
28. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198(7):962-70.
29. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835-45.
30. Hernandez JE, Grainger J, Simonsen L, Collis P, Edelman L, Sheridan WP. Impact of the 2009/2010 influenza A (H1N1) pandemic on trends in influenza hospitalization, diagnostic testing, and treatment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012;6(5):305-8.
31. FHI. Om svineinfluensa A(H1N1) - pandemien i 2009 - 2012 2012 [updated 11.02.201504.09.2023]. Available from: <https://www.fhi.no/ss/influensa/influensapandemier/om-svineinfluensa-ah1n1-pandemien-i/>.
32. Smith AM, McCullers JA. Secondary bacterial infections in influenza virus infection pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;385:327-56.
33. Claassen-Weitz S, Lim KYL, Mullally C, Zar HJ, Nicol MP. The association between bacteria colonizing the upper respiratory tract and lower respiratory tract infection in young children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(9):1262-70.
34. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. *Infection and Immunity*. 2015;83(10):3764-70.
35. allergiforbundet Ao. Fakta om eksem 2023 [updated 27.09.2023]. Available from: <https://www.naaf.no/eksem/fakta-om-eksem>.
36. Havdal LB, Bøås H, Bekkevold T, Bakken Kran AM, Rojahn AE, Størdal K, et al. Risk factors associated with severe disease in respiratory syncytial virus infected children under 5 years of age. *Front Pediatr*. 2022;10:1004739.

9 Vedlegg

Vedlegg 1. Respirasjonsfunn ved innkomst hos barn henvist med luftveisinfeksjon og med influensavirus A/B (n = 235 luftveiseepisoder hos 231 barn)			
	Influensa A + B n = 235 N (%)	Influensa A n = 170 ¹ N (%)	Influensa B n = 64 ¹ N (%)
Takypné	17 (7)	14 (8)	3 (5)
Inspiratorisk stridor	13 (6)	5 (3)	7 (11)
Ekspiratorisk stridor	26 (11)	17 (10)	9 (14)
Stønnende respirasjon	18 (8)	16 (9)	2 (3)
Nesevingespill	13 (6)	11 (6)	2 (3)
Inndragninger	61 (26)	48 (28)	12 (19)
Dempning	1 (0)	1 (1)	0 (0)

¹En episode med influensavirus A og B påvist hos samme barn ble ikke tatt med.

Vedlegg 2. Auskultasjonsfunn ved innkomst hos barn henvist med luftveisinfeksjon og med influensavirus A/B (n = 235 luftveiseepisoder hos 231 barn)			
	Influensa A + B n = 235 N (%)	Influensa A n = 170 ¹ N (%)	Influensa B n = 64 ¹ N (%)
Nedsatt respirasjonslyd	5 (2)	4 (2)	1 (2)
Forlenget ekspirium	40 (17)	26 (15)	14 (22)
Slimlyder	59 (25)	46 (27)	13 (20)
Ronki	10 (4)	9 (5)	1 (2)
Sibili	38 (16)	28 (16)	10 (16)
Knatrelyder	36 (15)	26 (15)	10 (16)

¹En episode med influensavirus A og B påvist hos samme barn ble ikke tatt med.

Vedlegg 3. Røntgenfunn hos barn med luftveisinfeksjon og påvist influensavirus A/B henvist til St. Olavs hospital i perioden 2006 til 2017 (n = 235 luftveiseepisoder hos 231 barn)			
	Influensa A + B n = 108 N (%)	Influensa A n = 81 N (%)	Influensa B n = 27 N (%)
Normal røntgen	35 (32)	25 (31)	10 (37)
Perihilære infiltrater	56 (52)	45 (56)	11 (41)
Fortetninger	30 (28)	24 (30)	6 (22)
Atelektase	16 (15)	12 (15)	4 (15)
Pleuravæske	3 (3)	2 (3)	1 (4)
Bilateralt	30 (28)	25 (31)	5 (19)

Vedlegg 4. Deteksjon av bakterier og virus blant kontrollgruppen inkludert i studien (n = 673)	
	Kontrollgruppen n = 673 N (%)
Bakterier	438 (65)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	288 (43)
<i>Haemophilus influenzae</i>	165 (25)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	235 (35)
Virus	514 (76)
Respiratorisk syncytialvirus	21 (3)
Adenovirus	50 (7)
Bocavirus	7 (1)
Koronavirus	60 (9)
Enterovirus	156 (23)
Metapneumovirus	6 (1)
Parainfluenzavirus	73 (11)
Parechovirus	2 (0,3)
Rhinovirus	372 (55)

