

Upplevd och egentlig nytta av snabb patientnära influensatestning på akutmottagningen

Johan Nordh, ST-läkare, Infektionskliniken CLV
johan.nordh@kronoberg.se

Handledare: Håkan Janson, mikrobiolog, docent

Sammanfattning

Introduktion

I prospektiva studier har kommersiellt tillgängliga PCR-baserade influensasnabbtester visats sänka inläggningsfrekvensen och antibiotikaanvändningen, minska tiden spenderad på akutmottagningen samt öka träffsäkerheten i vilka patienter som behöver isoleras respektive oseltamivirbehandlas. Snabbtester är vanligt förekommande i Sverige men har inte utvärderats prospektivt i Sverige.

Syfte

Att utvärdera huruvida tillgång till PCR-baserat influensasnabbtest på akutmottagningen ger någon klinisk nytta. Att utvärdera snabbtestets prestanda.

Material och metod

I Kronoberg finns tillgång till en influensa-PCR (kontorstider) och en multiplex luftvägspanel som ger svar på flertalet respiratoriska virus och några bakterier (dagtid även helger). Analyserna utförs på Klinisk Mikrobiologi i Växjö dit prover transporteras från Växjö lasarett och Ljungby lasarett. Under våren 2018 gjordes ett PCR-baserat influensasnabbtest tillgängligt dygnet runt på akutmottagningarna varannan vecka i Växjö och Ljungby. Patienter som testades med PCR-baserad luftvägsdiagnostik inkluderades i försökets försöksgrupp de veckor snabbtestet var tillgängligt (n=230) respektive kontrollgrupp de veckor snabbtestet ej var tillgängligt (n=185). Provtagande läkare ombads att fylla i en enkät med frågor kring provtagningsindikation och nytta med snabbtest.

Resultat

I försöksgruppen sågs en signifikant lägre frekvens av:

- Antibiotikabehandling (62,2% jämt 75,1%, $p < 0,01$)
- Multiplex PCR (34,4% jämt 57,3%, $p < 0,001$)

Snabbtestet gav 25,2 (95% konfidensintervall 4,0) respektive 23,5 (95% konfidensintervall 4,4) timmar snabbare svar jämfört med influensa-PCR i Växjö respektive Ljungby samt 6,8 (95% konfidensintervall 1,2) respektive 10,5 (95% konfidensintervall 3,0) timmar snabbare svar jämfört med multiplex luftvägspanel.

Det sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende följande parametrar:

- Antibiotikaduration (8,0 jämt 9,4 dygn)
- Oseltamivirbehandling (15,7% jämt 12,4%)
- Inläggningsfrekvens (72,6% jämt 80,0%)
- Vårdtid (5,88 jämt 6,1 dygn)
- Tid på akutmottagningen (4,6 jämt 4,5 timmar)
- Provtagningskostnad per fall (1384 kr jämt 1277 kr enligt 2020 års prislista).

För influensa A var sensitiviteten och specificiteten 93,3% respektive 96,8%. För influensa B var motsvarande 98,0% respektive 98,4%.

Av inlämnade enkäter med svar på frågan om nytta framkom upplevd nytta av snabbtestet i 97,0% i försöksgruppen (svarsfrekvens 83,2%).

Slutsats

Tillgång till ett PCR-baserat influensasnabbtest på akutmottagningen upplevdes ha en mycket stor nytta, gav mycket snabbare svar men gav ingen besparing i provtagningskostnad och enbart en begränsad klinisk nytta. Snabbtestet hade acceptabel prestanda.

Innehåll

Sammanfattning/Abstract.....	1
Innehåll.....	3
Introduktion/bakgrund.....	4
Syfte	5
Material och metod.....	5
Studiepopulation/urval	11
Etik.....	12
Finansiering.....	12
Resultat.....	13
Diskussion.....	18
Referenser	19
Bilagor.....	20

Introduktion/bakgrund

Akuta luftvägsinfektioner är mest frekvent förekommande under vinterhalvåret och är oftast orsakade av virus [1, 2]. Dominerande virus är bland andra influensa och respiratoriskt syncytievirus (RSV) vilka båda kan ge allvarlig sjukdomsbild och kräva inläggande vård [3]. Patienter med influensa eller RSV är smittsamma och bör vårdas isolerade [4, 5]. Under vintern är det ofta brist på isoleringsrum, främst under influensasäsong men också på grund av bland annat virusorsakad gastroenterit ("vinterkräksjuka"). Det är därför vanligt att influensapatienter kohortvårdas.

I nuläget diagnosticeras influensa och RSV med PCR-baserad diagnostik (polymerase chain reaction). PCR är både känslig och specifik men ofta tar det för lång tid till svar för att metoden ska gå att använda i sorterings syfte. Tidigare har antigenbaserade snabbtester varit vanligt förekommande. De är betydligt snabbare men har ofta alldeles för dålig känslighet för att vara tillförlitliga [6].

På senare tid har det utvecklats PCR-baserade snabbtester för påvisning av influensa och/eller RSV. Dessa ger svar inom en timme och är utvecklade för att kunna användas patientnära av icke-labbpersonal. Känsligheten varierar mellan olika metoder men är i de flesta fall acceptabel [7-9].

I prospektiva utvärderingar har man funnit att tillgång till PCR-baserat snabbtest för influensa på akutmottagningen ger minskad inläggningsfrekvens, minskad antibiotikaanvändning, ökad korrekt oseltamivirförskrivning, kortare tid på akutmottagningen samt utgör en hjälp i att avgöra huruvida patienten behöver isoleras eller ej [9, 10]

Vi finner inga prospektiva utvärderingar i svensk kontext men ett antal svenska sjukhus har infört PCR-baserad snabbdiagnostik tillgänglig dygnet runt, exempelvis på akutlaboratoriet för klinisk kemi. Preliminära rapporter från dessa beskriver en upplevd nöjdhet med metoden men ingen utvärdering har gjorts.

Ett alternativ till PCR-baserade snabbtest är multiplex PCR för påvisande av en rad olika luftvägsagens [11-14]. Klinisk Mikrobiologi i Blekinge och Kronoberg har sådan diagnostik tillgänglig sedan 2015. Analysen tar en timme men finns inte tillgänglig under kvällar eller nätter eftersom analysen och svarshanterandet kräver mikrobiologisk expertis.

På Centrallasarettet i Växjö fanns, vid studiens början, ingen större efterfrågan på PCR-baserade snabbtest då man var nöjda med diagnostik som fanns till buds (konventionell influensa-PCR samt multiplex luftvägs-PCR). Från Karlskrona däremot var trycket på Klinisk Mikrobiologi stort att införa PCR-baserad snabbdiagnostik dygnet runt.

Syfte

Att utvärdera den kliniska och upplevda nyttan av att införa snabb PCR-baserad influensadiagnostik tillgänglig dygnet runt jämfört med befintligt tillgänglig diagnostik.

Att undersöka hur införandet av snabbtest tillgänglig dygnet runt påverkar provtagningsbeteende avseende influensadiagnostik hos provtagningsordinerande läkare på akutmottagningen.

Att utvärdera snabbtestens analysprestanda jämfört med konventionell influensa-PCR.

Material och metod

PCR-analyser

Snabbtest

Alere™ i Influenza A & B snabbtest (Alere, Kista, Sverige) är ett CE-märkt, IVD-godkänt test för isotherm amplifiering av influensa A och B RNA. Akutmottagningen fick tillgång till ett instrument som tillhandahölls av Alere. Beställning av testkit och transferpipetter skedde från Klinisk Mikrobiologi. Provtagningsmaterialet var samma nasofarynxprov som användes till konventionell influensa-PCR, se nedan. En del av materialet fördes över med transferpipett till Alere-testet medan resten skickades in till Klinisk Mikrobiologi för konventionell influensa-PCR. Trots att två analyser utfördes (snabbtest och konventionell PCR) blev varje patient alltså bara utsatt för en provtagning.

Konventionell influensa-PCR

Analysen är en in-house-metod med primers och prober (MWG Biotech Scandinavia A/S, Sigtuna, Sverige) som utvecklats av Folkhälsomyndigheten (tabell 1). Tillgången på analysen styrs av behovet. Under influensasäsong utförs analyser dagtid samtliga vardagar.

Metoden är en kvantitativ realtids-PCR med hydrolyseringsprobe riktad mot matrixproteinet som är en starkt konserverad del av genomet. Proberna för influensa A respektive B är märkta med olika fluoroforer och kan detekteras i två olika kanaler i samma PCR-reaktion. Provtagning sker med Deltalab VICUM flockad pinne för nasofarynxprov (Deltalab, Barcelona, Spanien) från nasofarynxslemhinna.

RNA extraheras med extraktionsrobot Arrow (DiaSorin AB, Solna, Sverige). Provsättning sker med provsättningsrobot Qiagility (Qiagen, Qiagen AB, Sollentuna) eller manuellt. Reaktionsmixen består av 5 µL templat tillsammans med 20 µL mastermix. Mastermixen utgörs av 12,5 µL iTaq reaction mix (Bio-Rad Laboratories AB, Solna, Sverige), 0,625 µL iScript RT mix (Bio-Rad Laboratories AB, Solna, Sverige), 5 µL primer/probe-mix samt 1,825 µL destillerat vatten.

PCR-reaktionen sker i realtids-PCR-apparat CFX96 C1000 Touch (Bio-Rad Laboratories AB, Solna, Sverige) enligt följande program: 10 minuter reverse transcription 50 °C, 3 minuter denaturering 95 °C, denaturering 15 sekunder 95 °C, annealing/elongering 60 sekunder 60 °C, där de två sista stegen genomförs i 45 cykler. Tröskelvärde för FAM (influensa A) är 350. Tröskelvärde för HEX (Influensa B) är 290.

För godkänd analys krävs exponentiell tillväxtkurva i positiv kontroll samt ingen amplifiering i negativ kontroll. Ett prov är positivt om Ct < 40. Prov med Ct i intervallet 40-45 med tydlig amplifiering analyseras om i duplikat och utsvaras positivt om en eller båda får Ct < 40. I varje körning används positiv kontroll för influensa A (H1N1) och B. Kontrollerna består av patientprov verifierade av två andra laboratorier. I varje körning inkluderas även en non template kontroll som negativ kontroll.

Tabell 1 Primrar och prober till konventionell influensa-PCR

Primer	F1-A 5'-CTT CTA ACC GAG GTC GAA ACG T-3'
Primer	R1-A 5'-TGG TCT TGT CTT TAG CCA TTC CAT-3'
Primer	R2-A 5'-TTG GTC TTG TCT TTA TCC ACT CCA T-3'
Probe	P1-A 5'-(FAM)-CCT CAA AGC CGA GAT CGC GCA G-(BHQ1)-3'
Probe	P2-A 5'-(FAM)-CCC TCA AAG CCG AGA TCG CAC AGA-(BHQ1)-3'
Primer	F1-B 5'-CCT GGA AAT TAT TCA ATG CAA GTA AA-3'
Primer	R1-B 5'-CTT TTC CCA TTC CAT TCA TTG TTT-3'
Probe	Probe P1-B 5'-(HEX)-AAA TGC AGA TGG TCT CAG CTA TGA ACA CAG C-(BHQ1)-3'

Multiplex luftvägs-PCR

FilmArray (Biomerieux Sweden AB, Askim, Sverige) är en multiplex PCR med flera olika möjliga paneler beroende på frågeställning. Övre luftvägspanelen (FilmArray Respiratory Panel) är den som är intressant i detta försök men det finns även en gastroenteritpanel, en CNS-panel, en panel för positiva blododlingar samt en för nedre luftvägsprov. I övre luftvägspanelen (version RP) ingår 17 virus (Adenovirus, 4 olika Coronavirus, humant Metapneumovirus, Influenza A, Influenza A subtyp H1, Influenza A subtyp H3, Influenza A subtyp H1-2009 (H1N1), Influenza B, Parainfluenza 1-4, Rhinovirus/Enterovirus samt RSV) och 3 bakterier (*Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* samt *Mycoplasma pneumoniae*). Provtagning sker från nasofarynx på samma sätt som vid konventionell influensa-PCR, se ovan. Provet analyseras i en kassett som utgör ett slutet system med all reagens som behövs för analysen. Apparaten har kapacitet att analysera ett prov i taget och analysen tar cirka en timme. Analysen utförs dagtid samtliga dagar.

Provhantering

Försöksvecka

För de patienter som ansvarig läkare ordinerade influensaprovtagning togs nasofarynxprov på vanligt sätt (se ovan). Med en transferpipett fördes en del av materialet över till testkitet för snabbtest. Resten skickades till Klinisk Mikrobiologi för konventionell influensa-PCR. Snabbtestet utfördes på akutmottagningen så svar erhöles sannolikt inom två timmar (själva PCR-analysen tar 15 minuter). Svar på snabbtestet noterades av provtagande sköterska i en logg vid PCR-apparaten, tillsammans med patient-ID, datum och klockslag, samt meddelades ansvarig läkare muntligen eller skriftligen enligt rådande kommunikationsrutiner på akutmottagningen. Ansvarig läkare fyllde i en enkät, se nedan, som också fungerade som remiss för snabbtestet. Dessutom beställdes influensa-PCR i journalsystemet enligt ordinarie rutin. Enkäten följde med provet till Klinisk Mikrobiologi. Svar på ordinarie influensa-PCR erhöles enligt rutin i journalsystemet, senast nästa vardag. I svaret framgick också resultatet på snabbtestet i fritext. I de fall då ansvarig läkare ordinerade multiplex luftvägs-PCR gjordes ingen snabbtest och enkäten fylldes ej i.

Kontrollvecka

För de patienter som ansvarig läkare ordinerade influensaprovtagning togs nasofarynxprov på vanligt sätt, se ovan. Ansvarig läkare fyllde i en enkät, se nedan, som följde med provet till Klinisk Mikrobiologi. Influensa-PCR beställdes i journalsystemet enligt ordinarie rutin och svar erhöles senast nästa vardag. I de fall då ansvarig läkare ordinerade multiplex luftvägs-PCR fylldes enkäten ej i.

Enkät

Provtagande läkare ombads fylla i en enkät för samtliga fall som provtogs för influensa PCR eller influensasnabbtest oavsett om det var försöksvecka eller kontrollvecka. Enkäten fungerade också som remiss för snabbtestet. För patienter provtagna för multiplex PCR fylldes enkäten ej i. Enkäten innehöll förutom plats för ID-etikett och kort instruktion tre flervalsfrågor:

1. Syfte med provtagningen (isolering, kohortvård, antiviral behandling eller att skicka hem patienten)
2. Resultat på snabbtest (Positivt influensa A, positivt influensa B, negativt eller ej tillgängligt denna vecka)
3. Hade du (haft) nytta av snabbtestet i detta fall (ja eller nej)

Data

Datainsamling

Journalgranskning har utförts för att insamla kliniska och logistiska data:

- Patientdata och klinik
 - Ålder
 - Kön
 - CRP
 - Utskrivningsdiagnos
- Terapi
 - Huruvida antibiotika gavs och i så fall tidpunkter för start och avslut
 - Huruvida oseltamivirbehandling gavs och i så fall tidpunkter för start och avslut
- Vård och tider
 - Huruvida akutbesöket resulterade i inläggning och om patienten i så fall isolerades eller kohortvårdades
 - Tidpunkter för ankomst till akutmottagningen, avslut från akutmottagningen samt utskrivning

Från labbdatasystemet på Klinisk Mikrobiologi uthämtades vilka analyser som beställts, resultatet av dessa samt registrerade tidpunkter för provtagning.

Ansvariga läkare på akutmottagningen ombads fylla i en enkät (se bilaga) i samtliga fall då de under försökstiden beställde influensasnabbtest eller influensa PCR.

För exakta definitioner av insamlad data se bilaga.

Jämförelser och statistik

Statistiska analyser har genomförts i PSPP (GNU Project (2015). GNU PSPP (Version 1.2.0) [Computer Software]) och JASP (JASP Team (2019). JASP (Version 0.11.1)[Computer software]). Försöksgrupp har jämförts med kontrollgrupp avseende ett antal parametrar. Skillnad i frekvenser har undersökts med χ^2 test. Skillnader i medelvärden har undersökts med Student's *t*-test.

Undersökta parametrar:

- Andel fall där influensa påvisats (med influensa PCR eller multiplex luftvägspanel)
- Andel fall där antibiotika gavs
- Andel fall där oseltamivir gavs i behandlingsdos
- Andel fall som resulterade i inläggning
- Andel inlagda som isolerades samt andel influensapositiva som kohortvårdades
- Andel inlagda som kohortvårdades samt andel influensapositiva som kohortvårdades
- Andel inlagda som får diagnoskod luftvägsinfektion som huvud- eller bidiagnos
- Andel icke inlagda som får diagnoskod luftvägsinfektion som huvud- eller bidiagnos
- Andel fall som provtogs med multiplex luftvägspanel (inklusive dubbelt provtagna)
- Andel fall som fick diagnoskod luftvägsinfektion vid hemgång
- Andel influensapositiva som erhåller oseltamivirbehandling
- Tid till antibiotikainsättning- eller förändring i de fall som fick antibiotika och antibiotikaregimen initierades eller förändrades på akutmottagningen
- Antibiotikaduration i de fall som fick antibiotika
- Vårdtid i de fall som blev inlagda
- Tid på akutmottagningen
- CRP
- Ålder
- Kön

Fall som provtogs med multiplex luftvägspanel jämfördes med de som provtogs med andra metoder i respektive grupp med avseende på:

- Ålder
- CRP

Snabbtestets prestanda har utvärderats med beräkning av sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde och negativt prediktivt värde för influensa A respektive B jämfört med gold standard (influensa PCR). Dessutom har ROC AUC beräknats för influensapositivitet- respektive negativitet jämfört med influensa PCR eller multiplex luftvägspanel.

Andel inkluderade fall av totalt antal sökande på infektions- eller medicinakutmottagning i Växjö eller Ljungby i respektive grupp har jämförts med χ^2 test.

Med hjälp av antal prover har kostnadsberäkning utförts (enligt 2020 års prislista från Klinisk Mikrobiologi: konventionell influensa-PCR 560 kr, influensasnabbtest 980 kr, multiplex luftvägspanel 1800 kr).

Tidsbesparing jämfört med influensa PCR respektive multiplex luftvägspanel på respektive ort har beräknats genom medelvärdesanalys av svarstid för respektive analys. Tid för svar på influensasnabbtest sattes till två timmar vilket bedöms vara väl tilltaget då själva analysen tar 15 minuter.

Studiepopulation/urval

Inklusionskriterier och uppdelning

Samtliga vårdtillfällen på akutmottagningen i Växjö eller Ljungby under studieperioden där det ordinerades provtagning för influensa, oavsett metod, inkluderades i försöket (n=415). Detta inkluderar även de fall som provtogs först på vårdavdelning under förutsättning att provet ordinerades från akutmottagningen. Patienter som sökte på akutmottagningen flera gånger under studieperioden inkluderades varje gång (13 patienter inkluderades 2 gånger, 1 patient inkluderades 3 gånger).

De som inkluderades under veckor då snabbtestet var tillgängligt fick utgöra försöksgruppen (n=230). De som inkluderades under de veckor då snabbtestet inte var tillgängligt fick utgöra kontrollgruppen (n=185).

Exklusion

- Totalt 16 fall exkluderades
 - Personal på akutmottagningen som provtagit sig själv utan att vårdtillfälle registrerats (n=3)
 - De fall då man dagen efter ringt och konverterat en beställd vanlig PCR till multiplex luftvägspanel (n=2)
 - De fall då man fått svar på multiplex luftvägspanel (ordinerad ineliggande) innan influensa PCR (ordinerad från akutmottagningen) hunnit analyseras. (n=5)
 - De fall då man tagit influensasnabbtest under försökets kontrollveckor (n=6)
- Vissa fall exkluderades från enskilda analyser
 - De fall som skrevs ut för fortsatt vård i annan region exkluderades från vårdtidsanalys (n=1).
 - De fall som stod på antibiotikabehandling vid ankomst till akutmottagningen och fick stå kvar på samma regim exkluderades från analys av tid till antibiotikabehandling (n=16)
 - De fall då enkät lämnades in trots provtagning för multiplex luftvägspanel exkluderades från analys av enkäten (n=7)

Etik

Försöket faller inom ramen för verksamhetsförbättring varför etikansökan inte behöver skrivas. Patienterna som inkluderas blir inte utsatta för ytterligare provtagning. En potentiell risk för den provtagna patienten kan vara om patienten utsätts för kohortvård vid falskt positivt resultat eller för medpatienter om en patient med falskt negativt resultat samvårdas med andra patienter. Dock finns redan riktlinjer som säger att symptombild ska styra isoleringsbehov oavsett svar på konventionell influensa-PCR eller multiplex luftvägs-PCR.

Journalgenomgång av samtliga patienter har skett retrospektivt och tillstånd har inhämtats av berörda verksamhetschefer.

Finansiering

Analysinstrument för snabbtestdiagnostik lånades från Alere. Klinisk Mikrobiologi har stått för löpande kit-kostnad. J Nordh har fått avsatt tid från Infektionskliniken för arbetet.

Resultat

I försöksgruppen inkluderades 8,14% (n=228) fall av totalt 2803 akutvårdstillfällen triagerade till infektions- eller medicinklinik samt ytterligare två fall triagerade till andra kliniker (ortoped- respektive kirurgklinik). I kontrollgruppen inkluderades 7,02% (n=185) fall av totalt 2636 akutvårdstillfällen triagerade till infektions- eller medicinklinik. Skillnaden är inte signifikant.

CRP och ålder var jämförbara i de båda grupperna (tabell 2).

Tabell 2 Gruppjämförelse avseende ålder och CRP

	Försöksgrupp		Kontrollgrupp		p-värde
	Medel	95% konfidensintervall	Medel	95% konfidensintervall	
Ålder (år)	67,6 (n=230)	2,5	68,7 (n=185)	2,8	ns
CRP (mg/L)	72,0 (n=230)	11,1	82,0 (n=183)	13,5	ns

Det ses ingen signifikant skillnad i CRP eller ålder mellan grupperna bland dem som provtogs med multiplex luftvägspanel (tabell 3).

Tabell 3 Gruppjämförelse avseende ålder och CRP hos fall provtagna med multiplex luftvägspanel

	Multiplexpanel i försöksgrupp		Multiplexpanel i kontrollgrupp		p-värde
	Medel	95% konfidensintervall	Medel	95% konfidensintervall	
Ålder (år)	64,7 (n=79)	4,0	70,8 (n=106)	3,4	ns
CRP (mg/L)	77,7 (n=79)	18,7	88,7 (n=105)	19,2	ns

Grupperna har jämförts med avseende på frekvenser för influensapositivitet, inläggningsfrekvens, antibiotikabehandling, oseltamivirbehandling, multiplex luftvägspanel luftvägsinfektion som hemskrivningsdiagnos samt könsfördelning (tabell 4). Antibiotikafrekvens och frekvens multiplex luftvägspanel var signifikant lägre i testgruppen, i övriga parametrar sågs ingen signifikant skillnad.

Tabell 4 Gruppjämförelse avseende frekvenser influensapositiva, inlagda, antibiotikabehandlade, oseltamivirbehandlade, multiplex luftvägspanel, luftvägsdiagnos samt könsfördelning

	Testgrupp (n=230)	Kontrollgrupp (n=185)	p-värde
Influensapositiv	45,2% (n=104)	38,9% (n=72)	ns
Inläggning	72,6% (n=167)	80,0% (n=148)	ns
Antibiotikabehandling	62,2% (n=143)	75,1% (n=139)	<0,01
Oseltamivirbehandling	15,7% (n=36)	12,4% (n=23)	ns
Multiplex luftvägspanel	34,4% (n=79)	57,3% (n=106)	<0,001
Luftvägsdiagnos	30,9% (n=71)	29,2% (n=54)	ns
Kvinnligt kön	49,6% (n=114)	53,0% (n=98)	ns

Det sågs ingen signifikant skillnad i andel influensapositiva som oseltamivirbehandlas i de två grupperna (tabell 5).

Tabell 5 Gruppjämförelse avseende oseltamivirbehandling av influensapositiva

	Influensapositiva i testgrupp (n=104)	Influensapositiva i kontrollgrupp (n=72)	p-värde
Oseltamivirbehandling	33,7% (n=35)	30,6% (n=22)	ns

Det fanns ingen signifikant skillnad i frekvens fall med luftvägsdiagnos som hemskrivningsdiagnos bland inlagda (tabell 6) respektive icke inlagda (tabell 7) i respektive grupp.

Tabell 6 Gruppjämförelse avseende luftvägsdiagnos av inlagda fall

	Inlagda i testgrupp (n=167)	Inlagda i kontrollgrupp (n=148)	p-värde
Luftvägsdiagnos	32,9% (n=55)	33,1% (n=49)	ns

Tabell 7 Gruppjämförelse avseende luftvägsdiagnos av icke inlagda fall

	Ej inlagda i testgrupp (n=63)	Ej inlagda i kontrollgrupp (n=37)	p-värde
Luftvägsdiagnos	25,4% (n=16)	13,5% (n=5)	ns

Grupperna har jämförts med avseende på medelvärden för tid till antibiotikabehandling (eller antibiotikaförändring), antibiotikaduration, vårdtid, tid på akutmottagningen samt provtagningskostnad per fall (enligt 2020 års prislista från Klinisk Mikrobiologi) (tabell 8). Inga skillnader var signifikanta.

Tabell 8 Gruppjämförelse avseende tid till antibiotika, antibiotikaduration, vårdtid, tid på akutmottagningen samt provtagningskostnad

	Försöksgrupp		Kontrollgrupp		p-värde
	Medel	95% konfidensintervall	Medel	95% konfidensintervall	
Tid till antibiotika (timmar)	10,5 (n=133)	4,2	7,9	3,1	ns
Antibiotikaduration (dygn)	8,0 (n=143)	1,0	9,4	1,9	ns
Vårdtid (dygn)	5,9 (n=166)	1,0	6,1	1,2	ns
Tid på akutmottagningen (timmar)	4,6 (n=230)	0,3	4,5	0,4	ns
Provtagningskostnad (svenska kronor)	1384 (n=230)	99	1277	90	ns

Svarstiden för snabbtestet har ej gått att inhämta eftersom det har använts som ett patientnära test på akutmottagningen. Med tanke på att själva analysen i apparaten tar 15 minuter bedömer vi att tid från provtagning till svar rimligen med marginal understiger 2 timmar. Sätts svarstiden till 2 timmar ses mycket snabbare svar än ordinarie tillgänglig diagnostik i både Växjö (tabell 9) och Ljungby (tabell 10). De fall som utöver influensasnabbtest analyserats för både influensa PCR och multiplex luftvägspanel har exkluderats från denna analys eftersom det inte har gått att avgöra om den loggade svarstiden avser influensa PCR eller multiplex luftvägspanel (n=3).

Tabell 9 Tidsbesparing i Växjö

	Medelvärde (timmar)	95% konfidensintervall
Influensa PCR	25,2 (n=78)	4,0
Multiplex luftvägspanel	6,8 (n=122)	1,2

Tabell 10 Tidsbesparing i Ljungby

	Medelvärde (timmar)	95% konfidensintervall
Influensa PCR	23,5 (n=24)	4,4
Multiplex luftvägspanel	10,5 (n=22)	3,0

I tabell 11 presenteras en resultatjämförelse mellan snabbtest och influensa PCR. De fall som istället verifierades med multiplex luftvägspanel (n=34) har exkluderat från denna analys. I två fall utföll ordinarie influensa-PCR negativt för influensa B men var positivt efter omextraktion av provet varför de betraktas som positiva för influensa B i samtliga beräkningar.

Tabell 11 Resultat av influensasnabbtest jämfört med konventionell influensa-PCR

Snabbtest	Influensa PCR			Summa
	Negativt	Influensa A	Influensa B	
Negativt	61	1	1	63
Influensa A	2	14	0	16
Influensa B	1	0	49	50
Ogiltigt	1	1	1	3
Summa	65	16	51	132

Utifrån tabell 11 har snabbtestets sensitivitet, specificitet, positivt prediktiva värde samt negativt prediktiva värde för influensa A respektive B beräknats (tabell 12).

Tabell 12 Analysprestanda för influensasnabbtest jämfört med konventionell influensa-PCR

	Sensitivitet	Specificitet	PPV	NPV
Influensa A	93,3%	96,8%	87,5%	98,4%
Influensa B	98,0%	98,4%	98,0%	98,4%

Av samtliga fall som provtogs med influensasnabbtest beställdes också multiplex luftvägspanel i 22,9% (n=38) av fallen. Denna kvot presenteras rent deskriptivt, någon signifikantestning har inte utförts.

Information om huruvida inlagda fall isolerades respektive kohortvårdades eller inte framgick i 52,7% (88 av 148) av fallen i försöksgruppen jämfört med 47,3% (70 av 148) i kontrollgruppen. Isolering framgick i 37,7% (n=63) av fallen i försöksgruppen jämfört med 41,2% (n=61) i kontrollgruppen. Kohortvård framgick i 3,6% (n=6) i försöksgruppen jämfört med 0% (n=0) i kontrollgruppen.

Information om huruvida inlagda influensapositiva fall isolerades respektive kohortvårdades eller inte framgick i 68,7% (46 av 67) av fallen i försöksgruppen och 50,0% (26 av 52) i kontrollgruppen. Isolering framgick i 55,2% (n=37) av fallen i försöksgruppen jämfört med 48,08% (n=25) i kontrollgruppen. Kohortvård framgick i 9,0% (n=6) av fallen i försöksgruppen jämfört med 0% (n=0) i kontrollgruppen.

I försöksgruppen inkom enkätsvar i 83,2% (158 av 190) av fallen jämfört med 17,3% (14 av 81) i kontrollgruppen ($p < 0.001$). Av inkomna enkäter där dessutom frågan om nytta har besvarats framkommer upplevd nytta i 97,0% (127 av 131) av fallen i försöksgruppen jämfört med 91,7% (11 av 12) i kontrollgruppen (ns).

Diskussion

Detta försök visar att ett influensasnabbtest ger mycket snabbare svar än influensa PCR och multiplex luftvägspanel samt hög upplevd nytta hos beställande läkare. Trots att andelen fall som provtas med multiplex luftvägspanel är betydligt lägre när influensasnabbtest är tillgängligt är den genomsnittliga provtagningskostnaden per fall inte lägre, vilket förklaras av en hög andel dubbelprovtagning med både influensasnabbtest och multiplex luftvägspanel.

Tillgång till influensasnabbtest ser ut att ge en lägre antibiotikaförbrukning. I övriga inhämtade kliniska parametrar syns ingen skillnad.

En svaghet i denna studie är att det i en stor andel av fallen inte gick att utröna huruvida inlagda fall isolerades eller kohortvårdades. Huruvida influensasnabbtestet hade kunnat hjälpa akutmottagningens läkare att göra denna sortering hade varit högintressant att få svar på.

En annan svaghet är att randomisering från fall till fall inte kunde genomföras av praktiska skäl. Som en kompromiss valdes en stratifiering där sökande fall på akutmottagningen inkluderades till respektive grupp varannan vecka. Eftersom både antal sökande på akutmottagningen och andel inkluderade var jämförbara mellan grupperna bedömer vi att denna strategi ändå gav en representativ kontrollgrupp. En fördel är att kontrollgruppen tillhörde samma influensasäsong och inte utgjordes av historiska kontroller.

Att denna studie antyder att tillgången till influensasnabbtest kan sänka antibiotikaanvändningen på akutmottagningen är intressant både utifrån stigande andel resistenta bakterier och risken för biverkningar i det individuella fallet. En metaanalys har funnit heterogena resultat avseende klinisk nytta med snabb influensatestning och endast en inkluderad studie fann lägre antibiotikaanvändning [15]. En annan metaanalys fann ingen minskning av antibiotikaanvändningen när influensasnabbtest används prehospitalt i ambulans [16]. I ljuset av detta behöver våra resultat verifieras i framtida studier innan några långtgående slutsatser kan dras. En eventuell framtida studie bör om möjligt utformas som en randomiserad kontrollerad studie och det måste säkerställas att man förutom ingående kliniska parametrar i denna studie också i samtliga fall kan få fram information om huruvida inläggning resulterade i isolering eller kohortvård.

Referenser

1. Jain, S., et al., *Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults*. N Engl J Med, 2015. **373**(5): p. 415-27.
2. Clark, T.W., et al., *Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample*. J Infect, 2014. **69**(5): p. 507-15.
3. Thompson, W.W., et al., *Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States*. JAMA, 2003. **289**(2): p. 179-86.
4. Ambrosch, A. and F. Rockmann, *Effect of two-step hygiene management on the prevention of nosocomial influenza in a season with high influenza activity*. J Hosp Infect, 2016. **94**(2): p. 143-9.
5. Bont, L., *Nosocomial RSV infection control and outbreak management*. Paediatr Respir Rev, 2009. **10 Suppl 1**: p. 16-7.
6. Bruning, A.H.L., et al., *Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2017. **65**(6): p. 1026-1032.
7. Bell, J., et al., *Multicenter clinical evaluation of the novel Alere i Influenza A&B isothermal nucleic acid amplification test*. J Clin Virol, 2014. **61**(1): p. 81-6.
8. Salez, N., et al., *Evaluation of the Xpert Flu test and comparison with in-house real-time RT-PCR assays for detection of influenza virus from 2008 to 2011 in Marseille, France*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(4): p. E81-3.
9. Davis, S., et al., *Diagnostic accuracy and cost analysis of the Alere i Influenza A&B near-patient test using throat swabs*. J Hosp Infect, 2017. **97**(3): p. 301-309.
10. Busson, L., et al., *Contribution of a rapid influenza diagnostic test to manage hospitalized patients with suspected influenza*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017. **87**(3): p. 238-242.
11. Popowitch, E.B., S.S. O'Neill, and M.B. Miller, *Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP fast multiplex assays for detection of respiratory viruses*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(5): p. 1528-33.
12. Loeffelholz, M.J., et al., *Comparison of the FilmArray Respiratory Panel and Prodesse real-time PCR assays for detection of respiratory pathogens*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(12): p. 4083-8.
13. Pabbaraju, K., et al., *Comparison of the Luminex xTAG respiratory viral panel with in-house nucleic acid amplification tests for diagnosis of respiratory virus infections*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(9): p. 3056-62.
14. Pierce, V.M. and R.L. Hodinka, *Comparison of the GenMark Diagnostics eSensor respiratory viral panel to real-time PCR for detection of respiratory viruses in children*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(11): p. 3458-65.
15. Vos, L.M., et al., *Rapid Molecular Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Clinical Impact Studies*. Clin Infect Dis, 2019. **69**(7): p. 1243-1253.
16. Lee, J.J., et al., *The Clinical Utility of Point-of-Care Tests for Influenza in Ambulatory Care: A Systematic Review and Meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2019. **69**(1): p. 24-33.

Bilagor

Definitioner vid insamling av data.

Från labbdatasystemet på Klinisk Mikrobiologi uthämtades uppgift om vilka analyser som beställts samt registrerad tidpunkt för provtagning.

Journalgranskning har utförts för att insamla följande parametrar:

- Ålder: Patientens ålder vid provtagningstillfället i år.
- Kön: Patientens registrerade kön enligt journalsystemet.
- CRP: Första venösa CRP efter ankomst till akutmottagningen. Avrundas till närmsta heltal i de fall decimal svarats ut. Första kapillära CRP efter ankomst till akutmottagningen i de fall venöst CRP ej analyserats.
- Ankomsttid på akutmottagningen: Den tidpunkt då vårdtillfället registrerades i journalsystemets akutlogg.
- Avslutstid från akutmottagningen: Den tidpunkt då akutmottagningens vårdkontakt avslutades i journalsystemets akutlogg.
- Huruvida vårdkontakten resulterade i inläggning: Huruvida akutbesöket övergick i ett slutenvårdstillfälle enligt journalsystemets modul för in- och utskrivningar.
- Tidpunkt för utskrivning: Den tidpunkt då utskrivning registrerats i journalsystemets modul för in- och utskrivningsmodul.
- Huruvida patienten fick antibiotika: Samtliga vårdtillfällen då patienten stod på antibiotika vid ankomst till akutmottagningen, ordinerades antibiotika under akutbesöket eller fick antibiotika under eventuell slutenvård.
 - Behandling mot clostridieenterit, antibiotikaproylax inför ingrepp, proylax mot pneumocystis jiroveci, proylax mot urinvägsinfektioner, Azithromycin i immunomodulerande syfte exkluderades från denna parameter.
- Tidpunkter för antibiotika
 - Första dos eller antibiotikaförändring
 - I de fall första dos gavs ineliggande eller på akutmottagningen registrerades ordinationstidpunkten enligt journalsystemets läkemedelsmodul.

- I de fall första dos gavs efter recept registrerades tidpunkten för första dos enligt ordination. I de fall första dos enligt ordination var före tidpunkten för receptet registrerades istället tidpunkten då receptet skickades elektroniskt från journalsystemets läkemedelsmodul.
 - I de fall patienten stod på antibiotika vid ankomst till akutmottagningen registrerades första dos av den nya antibiotikasorten om antibiotikaregimen ändrades. Dessutom registrerades starttiden för föregående antibiotikaregim separat.
 - Sista dos
 - Tidpunkt då sista dos registrerades i journalsystemets läkemedelsmodul i de fall dosen gavs ineliggande, annars tidpunkt för sista dos enligt ordination.
- Tidpunkter för oseltamivirbehandling
 - Första dos
 - I de fall första dos gavs ineliggande eller på akutmottagningen registrerades ordinationstidpunkten i journalsystemets läkemedelsmodul.
 - I de fall första dos gavs efter recept registrerades tidpunkten för första dos enligt ordination. I de fall första dos enligt ordination var före tidpunkten för receptet registrerades istället tidpunkten då receptet skickades elektroniskt från journalsystemets läkemedelsmodul.
 - Sista dos
 - Tidpunkt då sista dos registrerades i journalsystemets läkemedelsmodul i de fall dosen gavs ineliggande, annars tidpunkt för sista dos enligt ordinationen.
 - Isoleringsvård
 - Om det i inskrivningsanteckningen eller i akutmottagningens logg framgick att patienten skulle isoleras, kohortvårdas eller inte isoleras registrerades detta. I övriga fall registrerades okänt.
- Utskrivningsdiagnos: Diagnoskod enligt ICD-10. Huvuddiagnos och eventuell bidiagnos under kapitel J (luftvägsinfektioner) registrerades.
- Enkät för alla snabbtest och influensa PCR

Enkät

Influensaprov från
akutmottagningen

Plats för ID-etikett

Svara på följande tre frågor på samtliga patienter som provtas för influensa från akutmottagningen:

Vad är det primära syftet med provtagningen?

För att kunna...

- ...isolera patienten
- ...kohortvårda patienten med andra influensasmittade
- ...behandla patienten med Tamiflu
- ...skicka hem patienten

Vad var resultatet på snabbtestet?

- Positivt
- Negativt
- Ej tillgängligt denna vecka
- Influensa A
- Influensa B

Hade du (haft) nytta av snabbtest i detta fall?

- Ja
- Nej

Allmän information

Patientnära influensatest finns tillgängligt vid ett antal sjukhus i Sverige men har inte fullt ut utvärderats. När vi nu börjar erbjuda snabbtest gör vi det i studieform. Varannan vecka finns snabbtestet tillgängligt, varannan vecka är kontrollvecka.

Beställningen görs som en ordinarie influensabeställning samt att man meddelar den som ansvarar för snabbtesten på akuten. Förutom ett direkt resultatbesked efter 15-30 minuter kommer även snabbtesten att utsvaras med ordinarie influensametod på vanligt sätt i labbdatasystemet.

Provtagningsindikationen är exakt samma oavsett om snabbtest är tillgängligt eller inte.

Vi är tacksamma om ni kan fylla i denna enkät på samtliga patienter ni ordinerar influensatest på från akutmottagningen under tiden försöket pågår.

Denna remiss skickas till Klinisk Mikrobiologi tillsammans med det ordinarie influensaprovet.