

Behandlingsrekommendation

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

Rekommendationen är framtagen i samarbete mellan Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV)

I juni 2002 anordnade Läkemedelsverket ett möte för att utarbeta nya rekommendationer avseende behandling av influensa med antivirala medel. Ett nytt influensamedel, oseltamavir (Tamiflu), godkänt i juni 2002, kommer att introduceras och ny kunskap har tillkommit om zanamivir. Det bedömdes därför som angeläget att inför influensasäsongen bistå läkemedelskommittéer och forskrivare med en uppdatering av tidigare behandlingsrekommendation.

I bakgrundsdokumentationen redovisas separata genomgångar av ny influensadiagnostik, samhällets beredskap, influensa hos barn och effekt och säkerhetsdata om läkemedlet oseltamivir.

Bakgrund

Influensa är en virusorsakad luftvägsinfektion som sprider sig snabbt och ger upphov till omfattande epidemier. I tempererade klimat uppträder sjukdomen företrädesvis under vinterhalvåret i form av plötsliga, relativt kortvariga (6–16 veckor) utbrott av varierande svårighetsgrad. Andelen sjuka i befolkningen varierar vanligen mellan 2 och 15%, vilket innebär att cirka 175 000 till 1,3 miljoner människor i Sverige drabbas av influensa varje säsong. Den högsta incidensen ses i regel bland barn och ungdomar, som också står för en stor del av smittspridningen. Komplikationer, främst i form av sekundär bakteriell pneumoni, drabbar däremot huvudsakligen patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom och äldre personer >65 år. Personer som tillhör dessa ”riskgrupper” kräver oftare sjukhusvård och står också för en väsentlig del av den ökade dödlighet som ses i samband med influensa. Närmare 90% av influensarelaterade dödsfall inträffar hos personer över 65 års ålder. Under vintrar med hög influensaaktivitet registreras i Sverige upp till 4 500 fler dödsfall än under motsvarande tidsperioder utan laboratorieverifierad influensa. Trots att influensa hos för övrigt friska ungdomar och vuxna i regel är en självbegränsande sjukdom, ger den

upphov till en betydande morbiditet med omfattande sjukfrånvaro från skolor och arbetsplatser.

Influensavirus är ett RNA-virus tillhörande familjen orthomyxovirus och som förekommer i tre typer – A, B och C. Det är influensa A och B som orsakar epidemier, medan influensa typ C vanligen ger en lindrig övre luftvägsinfektion och därför sällan diagnostiseras. Influensavirus har två ytantigener: hemagglutinin (H) som är involverat i virusbindning till receptorer på cellytan och neuraminidas (N) som har betydelse för frisättningen av nybildade viruspartiklar från den infekterade cellen. Båda antigenerna kan undergå smärre (antigen drift) och större (antigen skifte) förändringar, vilket är bakgrunden till förmågan hos virus att orsaka epidemier, ibland av global utbredning (pandemi). Även direkt överföring av intakt gris- eller fågelvirus har förekommit och givit upphov till små utbrott och till åtminstone en pandemi (spanska sjukan). Eftersom influensa B endast undergår små antigena förändringar har den ej samma potential som influensa A att ge stora epidemier.

Influensa A och B ger i princip samma kliniska sjukdomsbild (se nedan). Influensavirus replikerar i luftvägsepitelet, och smittspridningen, som är mycket snabb, sker via dropp/aerosol- och kontaktsmitta. Virusutsöndringen är störst från ett dygn före till två dygn efter insjuknandet, men kan pågå ytterligare några dagar. Barn med förstagångsinsjuknande utsöndrar virus under längre tid. Mängden virus som utsöndras är relaterad till nivån på feberstegringen. Inkubationstiden är kort – en till tre dagar.

Epidemiologisk övervakning med typning av virus

Influensavirus förekommer vanligen i cirka sex till 16 veckor under epidemitid. De flesta sjukdomsfallen inträffar inom fem till sex veckor efter det att de första fallen har diagnostiserats, varefter aktiviteten avtar. En viktig del av information för influensadiagnostiken är den epidemiologiska anamnesen.

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

Övervakning av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är därför viktigt.

Sedan vintersäsongen 1999-2000 rapporterar cirka 2% av Sveriges distrikts/familjeläkare till sin smittskyddsläkare hur många av veckans patienter som haft misstänkt influensa. Sjuttion mikrobiologiska laboratorier rapporterar veckovis antalet verifierade influensadiagnoser. Insamlade data sammanställs vid Smittskyddsinstitutet (SMI) i en veckorapport som publiceras på SMIs hemsida (www.smittskyddsinstitutet.se). SMI rapporterar också veckovis data från Sverige till WHO och European Influenza Surveillance Scheme (EISS).

Även typningen av influensavirus är av stor betydelse, särskilt i början av en epidemi. Att karaktärisera aktuella virusisolat kan ses som en viktig beredskapsåtgärd för att tidigt upptäcka nya varianter. Dels är det av värde att upptäcka eventuella avvikelser från de stammar som ingår i aktuellt vaccin, dels kan en helt ny influensatyp representera inledningen till en pandemi.

Vaccinationsprofylax

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna. Antivirala läkemedel kan ibland vara ett komplement, men ersätter inte vaccination. Vaccination är det mest kostnadseffektiva sättet att förebygga och minska de skadliga verkningarna av influensa.

Vacciner

För närvarande används inaktiverat influensavaccin, som innehåller två influensa A-stammar och en influensa B-stam. De stammar som ingår utväljs årligen av WHO och anpassas noga efter cirkulerande stammar. Vaccinet framställs genom virusodling i befruktade hönsägg. Virus inaktiveras, renas och sönderdelas så att endast ytproteiner ingår i vaccinet. Så kallade splitvaccin och subunit-vaccin finns att tillgå och är i princip likvärdiga. Dessutom finns ett subunit-vaccin med adjuvans godkänt för vaccination av personer över 65 år.

Skyddseffekt av vacciner

Flera faktorer styr vaccinationseffekten. De två viktigaste är:

- Överensstämmelsen mellan epidemiskapande stam och de som ingår i vaccinet. Vanligen (nio influensasäsonger av tio) är matchningen mellan vaccinet och aktuella influensatyper god, men vissa år är den ej optimal. Detta medför att skyddet mot influensa minskar och genombrott av sjukdomen inträffar.
- Värdfaktorer som hög ålder och olika former av nedsatt immunförsvar ger sämre skydd.

Skyddseffekten av influensavaccination har av ovanstående skäl i studier varierat mellan 0 och 90%! För personer under 65 år med normalt immunförsvar anges ett genomsnittligt skydd mot klinisk influensa på 60–80%. Skyddseffekten mot influensainsjuknande är betydligt sämre hos äldre individer. Emellertid har vaccination visats resultera i 50–70% minskning av risken för pneumoni, 50–70% reduktion av behovet av sjukhusvård och 60–77% reduktion av dödlighet hos personer med ökad risk för komplikationer ("riskgrupper"). Angivna procent-siffror för riskminskningen av komplikationer gäller den relativa riskreduktionen. Den absoluta riskreduktionen varierar med influensasjukdomens prevalens.

Det tar upp till två veckor att utveckla skydd efter vaccination. En nackdel med dagens influensavacciner är det kortvariga och subtypsspecifika skyddet. Ny vaccination måste därför genomföras inför varje influensasäsong.

Målgrupper för vaccination

Socialstyrelsen har i allmänna råd angivit de speciella riskgrupper som bör erbjudas vaccination [[SOSFS 1997:21](#) (M)]. Vaccination anges där vara av värde för följande grupper:

- Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom, i synnerhet de med hjärtsvikt och nedsatt lungfunktion.
- Personer över 65 års ålder. Indikationen ökar med stigande ålder och vid underliggande kronisk sjukdom.

Även patienter med andra kroniska sjukdomar som diabetes mellitus eller gravt nedsatt infektionsförsvar (av sjukdom eller medicinering) kan rekommenderas vaccination mot influensa, men värdet av vaccinationen är ej lika väl dokumenterat som för de ovan nämnda grupperna. All vaccination är frivillig och görs efter individuellt ställningstagande.

Uppskattningsvis hör 1,5 miljoner människor i

Sverige till riskgrupperna för komplicerad influensasjukdom. För närvarande varierar aktiviteten i vaccinationskampanjer och priset på influensavaccinering mellan olika landsting. Vaccinationstäckningen i 13 undersökta landsting avseende personer ≥ 65 år visades år 2001 ligga mellan 32 och 58%. Hur många som vaccinerats i de övriga medicinska riskgrupperna är ej klarlagt. Ytterligare ansträngningar är således nödvändiga för att nå optimal vaccinationstäckning (70–80%) av de medicinska riskgrupperna.

Unga och medelålders, tidigare friska personer löper inte någon väsentlig risk för allvarliga komplikationer vid influensa. Eftersom den enskilda individen vanligen insjuknar i symtomatisk influensa bara vart 10:e till 20:e år är årlig vaccination inte medicinskt motiverad. Å andra sidan är biverkningarna av vaccinet beskedliga och det finns inga andra klara kontraindikationer än äggallergi. Det finns inget stöd för att årlig vaccination skulle vara skadlig.

Barn som tillhör medicinska riskgrupper bör erbjudas vaccination (Faktaruta 1). Även barn med andra svåra metabola sjukdomar än diabetes, liksom barn med allvarliga medfödda missbildningar och behov av upprepad kirurgi och barn med grav neuromuskulär sjukdom, bör erbjudas vaccination. Vaccination kan ges från sex månaders ålder (två doser).

Nya studier talar för att influensavaccination av sjukvårdspersonal minskar risken för nosokomial influensasmitta. Influensavaccination av sjukvårdspersonal, speciellt de som arbetar med patienter inom de medicinska riskgrupperna, bör därför övervägas. Riskbarn yngre än sex månader och övriga ovaccinerade barn som tillhör riskgrupperna kan skyddas genom vaccination av familjemedlemmar och vårdare.

Influensadiagnostik (se Faktaruta 2)

Klinisk diagnostik och sjukdomsförlopp

De typiska kliniska symtomen vid influensa är inte unika. Andra sjukdomar kan ge en likartad bild.

Faktaruta 1. Medicinska riskgrupper

Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom oavsett ålder Personer äldre än 65 år Patienter med metabola sjukdomar som diabetes mellitus Patienter med gravt nedsatt immunförsvar

Snabba metoder (10–30 minuter) för influensadiagnostik finns nu tillgängliga för primärvården, men är ännu ej tillräckligt utvärderade för att rekommenderas för rutinbruk. Av detta skäl måste antiviral behandling oftast ges på empirisk grund.

Influensasjukdomens klinik varierar avsevärt från en allvarlig infektion med hög feber, hosta och allmänpåverkan till en lindrig övre luftvägsinfektion. Emellertid har många ungdomar och vuxna den klassiska influensabilden som karakteriseras av ett plötsligt insjuknande med allmän sjukdomskänsla, frysningar och snabbt stigande feber (39–40°C), varefter kraftig huvudvärk och svår muskelvärk (även i ögonmusklerna) tillkommer. Redan vid sjukdomsdebuten har flertalet patienter lindriga luftvägssymtom som successivt ökar de närmaste dagarna. En hård torrhosta är särskilt framträdande, ofta i kombination med retrosternal smärta, som tecken på trakeit. Halsont och snuva är också vanligt förekommande. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Postinfektiös asteni i ett par veckor är vanligt.

Hos barn och äldre personer är symtombilden vid influensa mer okarakteristisk. Äldre patienter har ofta lägre feber och mindre uttalad hosta. Gastrointestinala symtom är vanliga hos barn, liksom matningsproblem med åtföljande dehydrering. Kramper kan förekomma i anslutning till feber. Hos de yngsta spädbarnen är symtomen ännu mer ospecifika med slöhet, ovilja att äta, färgskiftning till en mera blekgrå färg och irritabilitet. Sjukhusinläggning för observation och utredning är ofta nödvändigt för att ställa rätt diagnos.

Bakteriella komplikationer i form av sinusit och – framför allt hos barn – mediaotit kan förekomma tidigt i förloppet. Hos förskolebarn förekommer även myosit med höga CK-värden som kan resultera i oförmåga att gå. Komplikationen i sig innebär dock sällan problem och leder oftast ej till sjukhusinläggning.

I de medicinska riskgrupperna är sekundära komplikationer vanliga. De kan uppkomma redan efter några få dagar, framför allt som bakteriell

Faktaruta 2. Influensadiagnostik

Epidemiologi

Pågående virologiskt verifierad influensaepidemi i samhället

Symtombild hos barn

Barn <2 år

Symtom specifika i förhållande till barnets ålder

Slöhet, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet

Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom

Barn 2–12 år

Feber, feberkramper

Kräkningar, diarré, matningssvårigheter (dehydrering)

Andningsbesvär, hosta

Ofta mindre allmänpåverkan än hos vuxna

Symtombild hos ungdomar och vuxna

Initialsymtom:

Plötsligt insjuknande

Frysningar, hög feber 38–40°C

Huvudvärk och muskelvärk

Milda luftvägssymtom

Efter något dygn:

Torrhosta och ont bakom bröstbenet

Nasala symtom och halsont

Feber + hosta har högst prediktivt diagnostiskt värde

Den kliniska bilden är ofta atypisk och mer diffus hos äldre personer

Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre

Allmän sjukdomskänsla

Desorientering

Virologisk diagnostik i utvalda fall (se text)

Laboratoriefynd i tidigt skede vid okomplicerad influensa

CRP <100 mg/L

LPK: ofta leukopeni, ej leukocytos

pneumoni (cirka 5%), vilket är den viktigaste orsaken till influensarelaterade dödsfall. Ovanliga manifestationer vid influensa är myokardit och encefalit. En sällsynt men fruktad komplikation är den snabbt förlöpande viruspneumoniten, som har dålig prognos.

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos hos patienter med den typiska kliniska symtombilden, speciellt om några dygn hunnit förflyta efter symtomdebut. I insjuknandefasen kan symtombilden dock vara okarakteristisk och förväxlas med andra luftvägsinfektioner orsakade av

RS-virus, adenovirus, parainfluenta och mykoplasma. Särskilt hos äldre patienter och småbarn är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Hos små barn måste man ha i åtanke att en i sig lindrig influensa kan leda till att en underliggande sjukdom manifesterar sig för första gången och att detta egentligen kan ligga bakom symtomen. Allvarligare sjukdomar såsom bakteriell pneumoni, sepsis och malaria kan debutera med influensaliknande symtom liksom sorkfeber (nefropathia epidemica). Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras så snart som möjligt, och senast inom 48

timmar efter symtomdebut, blir den kliniska diagnostiken svårare. I de stora kliniska behandlingsstudierna med neuraminidashämmare var den diagnostiska träffsäkerheten för influensa på basis av enbart kliniska symtom i epidemitider i medeltal 60–70% hos i övrigt friska personer i arbetsför ålder. I en subanalys hade feber i kombination med hosta högst prediktivt värde (79%) för influensa med en sensitivitet på 64% och specificitet på 67%.

Laborierediagnostik

Laborierediagnostik med CRP och LPK kan i utvalda fall vara av värde. CRP är i regel <100 mg/L och den vita blodbildningen normal eller visar leukopeni (se Faktaruta 2).

Virologisk diagnostik

Referensmetod för påvisande av influensainfektion är för närvarande virusodling, men denna kan komma att ersättas av nukleinsyraamplifikation (PCR samt flera metoder) inom en snar framtid. I viruslaboratoriet påvisas influensa A och B snabbast med antigen-test (immunofluorescens (IF)-test eller kommersiella antigen-tester) på nasofarynxspirat. Även virusodling ingår dock i rutindiagnostiken. Resultatet av antigen-testning kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboratoriet. Odling besvaras inom 14 dagar, men besked om preliminärt positivt fynd ges vanligtvis tidigare. Nya enkla snabbdiagnostiska (10–30 minuter) och känsliga nukleinsyraamplifikationsmetoder är under introduktion. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken.

Snabbdiagnostik med antigen-tester används i regel i klinisk praxis i Sverige, medan virusodling görs i specialfall. Viruslaboratorierna går vanligtvis vidare med virusodling på IF-negativa prov och utför i epidemiövervakningssyfte även odling parallellt med IF på andra prov, framför allt i början av en epidemi.

Provtagningsförfarandet och personalens erfarenhet är avgörande för diagnostikens kvalitet. Utbildning i provtagnings- och laborieteknik är därför viktig. I normalfallet är nasofarynxsekret det bästa provmaterialet för såväl odling och antigen-detektion som påvisande av virusgenom, men svalg- eller bronksköljvätska, alternativt trakealsekret, kan också användas. Det är avgörande att tillräcklig mängd celler erhålles vid provtagningen.

För att erhålla nasofarynxspirat användes en slemsamlare och en tunn kateter (till exempel baby-feeding tube nr 8). Sugkatetern kopplas till det lilla munstycket på slemsamlaren och en vakuumsug eller en stor plastspruta till det stora munstycket. Katetern förs in längs nässkiljeväggen tills spetsen når bakre svalgväggen, varefter sug appliceras. Katetern genomspolas sedan med 2–3 ml koksalt eller virustransportmedium. Provet analyseras direkt eller förvaras i kylskåp innan det så fort som möjligt sänds till viruslaboratoriet. För odlingsprov används även ett rör med transportmedium. Virusodling och antigenpåvisning kan också utföras på virusodlingspinne, men aspiration av nasofarynxsekret ger bättre resultat.

När bör virologisk laborierediagnostik utföras?

Provtagning rekommenderas på indexfall för att säkerställa influensadiagnos i samhället, på en institution etc. Sedan ett influensautbrott laboriemässigt verifierats behöver provtagning inte ske i typiska fall. Virologisk diagnostik bör dock ske även fortsättningsvis vid atypisk sjukdom och hos inläggningsfall samt hos svårt sjuka och personer inom speciella riskgrupper såsom immunsupprimerade och hjärt-lungsjuka. Även om ställningstagande till behandling i normalfallet måste ske utan ledning av specifik influensadiagnostik kan denna vid behov snabbt (samma dag) ge svaret.

Metoder för resistensbestämning

Metoder för resistensbestämning finns på Smittskyddsinstitutet men är ännu ej anpassade för storskaligt bruk. Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion, men bör diskuteras med virolog i speciella situationer såsom vid långvarig virusutsöndring hos behandlade immunsupprimerade patienter eller vid svårkontrollerat utbrott på institution där antiviral profylax givits. Gravy immunsupprimerade patienter är en riskgrupp där speciell övervakning är indicerad. Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som bör samordnas nationellt.

Antiviral behandling av influensa

Informationsåtgärder

I samband med sjukvårdskontakt bör patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna informeras om att de bör vaccineras mot influensa men också om:

- att de trots vaccination kan drabbas av influensa
- att antiviral terapi finns tillgänglig om de drabbas av influensa, men att behandlingseffekten är begränsad
- att antiviral terapi måste påbörjas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet (senast inom 48 timmar efter symtomdebut) för att ha effekt
- att influensaläkemedel inte har någon effekt mot andra luftvägsinfektioner

Fortlöpande information om influensa till allmänheten i epidemitider bör komma via massmedia från sjukvården såsom allmänläkare, distriktssköterskor, smittskyddsläkare, infektionskliniker eller läkemedelskommittéer. Information om epidemiläget ges veckovis från vecka 40 till vecka 20 på Smittskyddsinstitutets hemsida, www.smittskyddsinstitutet.se

Läkemedel

Allmänt

Det är viktigt att framhålla att läkemedel mot influensa endast har effekt på virusreplikationen. Influensavirus förökar sig framförallt under de första dagarna efter symtomdebut varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Mängden virus som utsöndras är relaterad till nivån på feberstegringen. Det är således viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I kliniska studier av neuraminidas-hämmarna har det visats att ju tidigare behandlingen insättes desto större är terapivinsten. Hos tidigare friska personer med influensa kunde ingen effekt i jämförelse med placebo påvisas om terapin insattes efter 48 timmar.

Effekten av läkemedelsbehandling i de kliniska studierna presenteras på två sätt, dels som effekten hos de patienter som visats ha aktuell influensainfektion (influensapositiva) dels som effekten hos de patienter som inkluderats i studierna, Intention-To-Treat (ITT). Den senare analysen är sannolikt den som bäst motsvarar förhållandet i den kliniska situationen, där korrekt diagnos bara ställs i cirka 60% av fallen, eftersom virologiskt snabbtest saknas.

Detta innebär att ITT-analysen ger bäst information om det förväntade kliniska värdet av antiviral influensabehandling i en patientpopulation.

Studier speciellt inriktade på att utvärdera om antivirala medel minskar risken för sekundärkomplikationer och ökad dödlighet har inte utförts.

Zanamivir (Relenza)

Zanamivir är en hämmare av enzymet neuraminidas och är verksamt mot både influensa A och B. Medlet ges som oral inhalation via en diskhaler. Denna administrationsväg kan innebära svårigheter för en del patientkategorier, varför noggrann instruktion krävs. Doseringen är två inhalationer två gånger dagligen under fem dagar. Varje avdelad dos innehåller 5 mg zanamivir. För att ha effekt måste läkemedlet sättas in så tidigt som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. För närvarande är medlet endast godkänt som terapi för vuxna och ej för barn eller som profylax.

Den uppmätta effekten av zanamivir i de kliniska studierna, som inkluderade för övrigt friska yngre vuxna med verifierad influensa, var en reduktion av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,5 dagar (variation: 1–2,5 dagar) och en lindring av symtomen. I ITT-analysen av alla patienter med kliniskt misstänkt influensa visades likartad effekt i två av huvudstudierna, medan sjukdomsdurationen endast reducerades 0,5 dagar jämfört med placebo i den största studien. Detta utfall erhöles i studier med strikta inklusionskriterier, som inte tillämpas i klinisk praxis, varför en lägre vinst där kan förväntas. Majoriteten av patienterna i studierna hade influensa A. I en poolad analys av alla patienter med influensa B (n=163) visades att tiden till symtomlindring förkortades med 2,0 dagar (95% KI: 0,50–3,50; p=0,029) jämfört med placebo. I en publicerad studie beskrivs effekten av zanamivir hos influensasjuka barn som likartad den hos vuxna, men data har hitintills bedömts som otillräckliga för ett godkännande i Europa.

Efter godkännandet har bland annat biverkningarna bronkobstruktion och bronkospasm, hudutslag och trånghetskänsla i halsen identifierats. Se produktresumé för Relenza (<http://www.mpa.se/produktresume/produktresume.shtml>).

I de patientgrupper där störst behov av behandling bedöms föreligga (till exempel äldre och hjärt- och lungsjuka) är dokumentationen mer begränsad. I en nyligen genomförd behandlingsstudie med zanamivir, inkluderande 525 patienter med lind-

rig/moderat astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), förkortades sjukdomen med 1,5 dagar hos de med verifierad influensa, medan en icke-signifikant reduktion på 1,0 dagar uppmättes i ITT-analysen. Ingen signifikant reduktion av sekundärkomplikationer kunde påvisas i jämförelse med placebo i gruppen som behandlades med zanamivir. Säkerhetsmässigt, inkluderande frekvensen av respiratoriska biverkningar, förelåg inga skillnader mellan zanamivir och placebo. I en studie inkluderande äldre patienter >65 år med influensasymtom (n=358), som dock avbröts i förtid på grund av rekryteringsproblem, kunde ingen effekt av zanamivir på sjukdomsdurationen påvisas. Incidensen av sekundära komplikationer reducerades numerärt men inte signifikant i oseltamivirgruppen jämfört med placebo. Inga oväntade biverkningar rapporterades i denna population av äldre patienter.

Genomförda studier är inte tillräckligt stora för att kunna visa om zanamivir påverkar mortaliteten i influensa.

Oseltamivir (Tamiflu)

Oseltamivir är en neuraminidashämmare som är verksamt mot både influensa A och B, men med relativt sett större effekt mot influensa A *in vitro*. Medlet ges oralt som en prodrog, en etylester, som efter passage i tarmen snabbt omvandlas till aktiv substans. Läkemedlet finns tillgängligt som kapsel (75 mg) och mixtur (12 mg/ml). Dosering för behandling av vuxna är en kapsel, 75 mg två gånger dagligen och för profylax 75 mg en gång dagligen. Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt i dosen 2 mg/kg två gånger per dag. Medlet utsöndras renalt varför dosen måste reduceras vid nedsatt njurfunktion (se produktresumé för Tamiflu). (<http://www.mpa.se/produktresume/produktresume.shtml>). Oseltamivir är godkänt för behandling av influensa hos vuxna och barn äldre än 1 år och för profylax mot influensa hos vuxna och ungdomar äldre än 13 år.

De kliniska studier som utvärderat effekt och säkerhet av oseltamivir har inkluderat flera olika populationer såsom för övrigt friska vuxna (n=1355), barn (n=698), och patienter i de medicinska riskgrupperna: äldre individer över 65 år (n=741), barn med astma (n=334) samt vuxna patienter med hjärt- och/eller lungsjukdom (n=404). Den uppmätta effekten av oseltamivir i de kliniska studierna hos individer med verifierad influensa varierade beroende på patientpopulationen. En för-

kortning av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,0–1,5 dagar uppmättes hos influensapositiva vuxna och barn, medan effekten i ITT-analysen varierade mellan 0,7–0,9 dagar. Ingen effekt av oseltamivir på incidensen av sekundärkomplikationer kunde påvisas i de enskilda studierna hos vuxna, medan incidensen av akut mediaotit reducerades signifikant från 27% i placebogruppen till 13% hos oseltamivirbehandlade barn.

Majoriteten av patienterna i studierna hade influensa A. I en poolad analys av alla patienter med influensa B, totalt 15% av den influensapositiva populationen, visades att sjukdomen förkortades med endast 0,7 dagar (95% KI 0,1–1,6 dagar) i oseltamivirgruppen jämfört med placebo.

Hos de medicinska riskgrupperna, äldre patienter >65 år, patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom och barn med astma, kunde ingen signifikant effekt av oseltamivir påvisas i den primära effektvariabeln, medianduration av influensasjukdomen. För det sekundära effektmåttet, duration av feber, sågs dock en signifikant förkortning på i genomsnitt 1,0 dag i den oseltamivirbehandlade gruppen jämfört med placebo. Avseende incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna som behandlades med antibiotika (främst bronkit), sågs hos äldre individer >65 år en signifikant reduktion (från 19% i placebogruppen till 12% i oseltamivirgruppen). Hos patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom kunde däremot ingen effekt av oseltamivir på komplikationsfrekvensen i nedre luftvägarna påvisas.

Genomförda studier är inte tillräckligt stora för att kunna visa om oseltamivir påverkar mortaliteten i influensa.

Gastrointestinala symtom i form av illamående, kräkningar och buksmärta var i de kliniska studierna de vanligaste rapporterade biverkningarna som associerades med oseltamivir. Frekvensen av olika symtom varierade något med åldern och kräkningar var relativt sett vanligare hos barn än hos vuxna. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter över 65 år liknade den hos andra grupper. I de kliniska studierna rapporterades biverkningssymtomen i regel vara lindriga och övergående inom en till två dagar.

Amantadin (Virofral, Symmetrel)

Amantadin var det första läkemedlet som blev godkänt för profylax och behandling av influensa. Då medlet saknar effekt mot influensa B, orsakar cen-

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

tralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling har det fått mycket begränsad användning.

Amantadin har nyligen avregistrerats och finns för närvarande endast tillgängligt som 50 mg kapslar i *ex tempore* beredning. För patienter som behöver styrkan 100 mg finns licenspreparatet Symmetrel kapslar 100 mg. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Skälet till detta är att amantadin blockerar jonkanalfunktionen av virusproteinet M2, vilket saknas hos influensa B. Amantadin ges oralt i dosen 100 mg morgon och kväll. För patienter över 65 år rekommenderas generell dosreduktion till 50 mg morgon och kväll för att minska centralnervösa biverkningar. Preparatet måste sättas in tidigt vid behandling och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I profylaxsituationen bör amantadin påbörjas före förväntad smittkontakt eller snarast möjligt efter och fortsätta under minst tio dagar efter exponeringen.

Resistensproblematik

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig. Resistens mot neuraminidashämmare har hittills påvisats i relativt låg frekvens och den kliniska betydelsen är idag ofullständigt känd. Det finns ännu inga data från kliniska studier som belyser risken för uppkomst av korsresistens mellan neuraminidashämmare. I kliniska studier sågs resistensutveckling mot oseltamivir hos 0,3% (4/1177) av vuxna patienter och hos 4,5% (17/374) av barnen. För zanamivir har hitintills endast ett fall av resistens påvisats i samband med en långdragen influensa B infektion hos ett immunsupprimerat barn.

Val av terapi

Influensa är en självbegränsande sjukdom med låg komplikationsrisk hos för övrigt friska ungdomar och vuxna personer. Hos äldre och patienter med hjärt- och lungsjukdom är komplikationsrisken högre. Den medicinska nyttan av antiviral behandling är emellertid begränsad, vilket visats i nyligen genomförda studier i riskpopulationer. Behandling kan därför generellt ej förordas. Vid svår influensa med hög feber och påverkat allmäntillstånd kan dock terapi övervägas (se Faktaruta 3). Specifika studier som dimensionerats för att utvärdera effekten av antiviral terapi på komplikationer och mortalitet har inte utförts.

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreligga rekommenderas i första hand

neuraminidashämmare (se dock Faktaruta 4). Zanamivir förordas framför oseltamivir vid influensa B epidemier. Det är oklart om amantadin har någon plats i terapin för närvarande. Orsaker till detta är medlets brist på effekt på influensa B, dess biverkningsprofil med framför allt centralnervösa biverkningar och den snabba resistensutvecklingen.

Vid ordination av zanamivir är det förskrivarens ansvar att patienten får noggranna instruktioner om inhalationsteknik och hur diskhalern ska användas. Vid lindrig till måttlig astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom bör zanamivir användas med försiktighet och bronkdilaterande medicinerings bör alltid administreras före inhalation av zanamivir. Hos patienter med en svår astma i samband med influensa bör zanamivir inte användas.

Neuraminidashämmare bör tills vidare undvikas under graviditet. Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet eller foster, men relevant dokumentation från användning av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor saknas.

Barn äldre än 1 år kan behandlas med oseltamivir, som doseras efter kroppsvikt. Zanamivir är inte godkänt för behandling av barn yngre än 12 år i Europa. För amantadin är åldersgränsen 10 år.

Dokumentation saknas rörande behandlingseffekt och säkerhet för immunsupprimerade patienter. Då det sannolikt föreligger högre virusnivåer samt längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms att den potentiella behandlingsvinsten skulle kunna vara större än för andra grupper. I sådana fall kan det finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut eftersom biverkningsrisken är låg.

Praktisk handläggning

Vid telefonkontakt bör patienten grundligt utfrågas om kliniska symtom och epidemiologi (se Faktaruta 2). Om patienten för övrigt är frisk och har typisk anamnes/epidemiologi för influensa rekommenderas i första hand symtomatisk behandling. I tveksamma fall rekommenderas förnyad telefonkontakt efter några timmar. Patienter med påtaglig allmänpåverkan bör undersökas kliniskt för säker differentzialdiagnostik och ställningstagande till eventuell antiviral terapi. Vid försämrat allmäntillstånd eller om hög feber kvarstår längre än förväntat måste annan diagnos eller komplikation misstänkas. Andra behandlingskrävande allvarliga infektioner såsom bakteriell pneumoni och sepsis bör övervä-

Faktaruta 3. Generella rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antiviral terapi

Patientgrupp där antiviral terapi kan övervägas:

Svår influensa med hög feber och allmänpåverkan

Förutsättningar som måste vara uppfyllda:

- Lokal influensaepidemi som är virologiskt verifierad
- Typisk symtombild för influensa
- Annan allvarlig infektion utesluten
- Behandlingsstart möjlig tidigt i förloppet, senast 48 timmar efter symtomdebut

Faktaruta 4. Patientgrupper med misstänkt influensa där antiviral terapi inte rekommenderas

Kliniska symtom:

- Patienter med sjukdomssymtom i mer än 48 timmar
- Patienter med endast lindriga till måttliga influensaliknande symtom
- Patienter utan feber
- Patienter med svår obstruktiv lungsjukdom – gäller zanamivir
- Gravida, då dokumentation saknas

gas. I öppenvård behövs ej virologisk diagnostik innan antiviral behandling påbörjas. Hos svårt sjuka patienter med hög feber och påverkat allmäntillstånd bör dock virologisk diagnostik utföras av differentialdiagnostiska skäl, och om patienten läggs in på sjukhus, även av nosokomiala skäl. Varken neuraminidashämmare eller amantadin skall sättas in om mer än 48 timmar förflutit sedan symtomdebut. Patienten bör också tillrådas att ta förnyad kontakt med sjukvården vid misstänkta biverkningar. Rutinmässig uppföljning är för övrigt ej nödvändig. Behandling av sekundärinfektioner sker enligt sedvanliga rutiner. Till alla patienter, även till dem som behandlas med antivirala läkemedel, kan sedvanlig symptomatisk behandling rekommenderas.

Profylax av influensa med antivirala medel

Den viktigaste profylaktiska åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna. Antivirala substanser kan vara ett komplement, men ersätter inte vaccination.

Val av läkemedel

Endast oseltamivir är godkänt för profylax mot både influensa A och B hos vuxna och ungdomar

från 13 års ålder i dosen 75 mg x 1. Amantadin är godkänt för profylax mot influensa A, men finns för närvarande bara tillgängligt som *ex tempore* beredning eller på licens. Zanamivir har studerats på profylaxindikationen, men data har hitintills bedömts otillräckliga för ett godkännande.

Oseltamivir (Tamiflu)

Oseltamivirs preventiva effekt på influensa har utvärderats i en studie av post-expositionsprofylax i familjehushåll (n=962) och i tre studier av säsongprofylax i samhället (n=2134). Endast vuxna och ungdomar äldre än 12 år inkluderades i studierna. Det primära effektmåttet var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa.

Skyddseffekten av sju dagars oseltamivirprofylax, i dosen 75 mg x 1 insatt inom 48 timmar efter exponering för influensasmitta i familjehushåll, uppmättes till 92% (95% KI 72-98) i populationen där indexfallet hade en verifierad influensa och till 89% (95% KI 72-96) i ITT-populationen. Incidensen av influensa var 24/200 (12%) i placebogruppen och 2/205 (1%) i oseltamivirgruppen i den första populationen. Motsvarande siffror för ITT var 34/462 (7%) respektive 4/493 (1%). Således var antalet som behövde behandlas för att förhindra ett fall av influensa (Number Needed to Treat; NNT) nio respektive 16 i de olika populationerna.

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

I de tre samhällsstudierna, varav två hos friska vuxna med identisk design (poolad analys) och en hos äldre individer >65 år, gavs oseltamivir under sex veckor som säsongprofylax mot influensa i samhället. Incidensen av klinisk influensa reducerades i den poolade analysen från 25/519 (4,8%) i placebo-gruppen till 6/520 (1,2%) i oseltamivirgruppen (76%;95% KI 42–90) Motsvarande reduktion i äldrestudien var 12/272 (4,4%) till 1/276 (0,4%) (92%;95% KI 37–99). I subgruppen av äldre som hade vaccinerats uppmättes skyddseffekten till 91%. NNT var 28 i vuxenstudien och 25 i äldrestudien.

Den profylaktisk skyddseffekten mot influensa B beräknades till 78% i familjestudien. Övriga profylaxstudier inkluderade för få fall för att tillåta någon säker slutsats om effekten mot influensa B. Inga specifika säkerhetsrisker identifierades i profylaxstudierna, och oseltamivir tolererades i allmänhet väl. Illamående förekom oftare hos de behandlade jämfört med placebo, medan huvudvärk, som var det vanligaste symtomet, förekom i lika frekvens i båda grupperna .

Amantadin (Virofrol, Symmetrel)

Studier med amantadin och rimantadin som profylax mot influensa A har visat på en cirka 70–90% skyddseffekt mot samhällsförvärd influensa och vid smitta inom hushåll och inom olika sjukvårdsinrättningar. I Sverige är amantadin godkänt för profylax mot influensa A till vuxna och barn äldre än 10 år. Den rekommenderade profylaxdosen är 100 mg x 2 för åldrarna 13–65 år och 50 mg x 2 för personer äldre än 65 år. Till barn i åldrarna 10–13 år som väger mindre än 40 kg doseras medlet 5 mg/kg/dag. Amantadin är numera avregistrerat men kan fås som *ex tempore* beredning eller på licens (se ovan).

Om indikation för profylaxbehandling bedöms föreligga rekommenderas i första hand oseltamivir. Detta på grund av att amantadin saknar effekt mot influensa B, att medlet orsakar centralnervösa biverkningar och att resistens snabbt utvecklas. Studier med amantadin har visat att denna profylax blir ineffektiv om man samtidigt behandlar den som är sjuk, eftersom det snabbt kan ske en resistensutveckling. Spridning av resistentastammar från behandlade sjuka till personer som får profylax gör att ingen skyddseffekt uppnås. Denna resistensutveckling har hittills inte observerats vid användning av neuraminidashämmare.

Indikationer

Den viktigaste målgruppen för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna. Indikationen för att ge profylax med antivirala medel bör bedömas från fall till fall beroende på omständigheter och population som behöver protektion. I speciella situationer kan profylax med antivirala medel komma till bredare användning i riskgrupper såsom vid dålig överensstämmelse mellan epidemistammen och de som ingår i vaccinet, resulterande i ett inkomplett vaccinskydd, samt i en pandemisituation. Övriga indikationer kan vara influensautbrott på sjukhus med högriskpatienter, sjukhem eller andra institutioner. Nedan följer beskrivning av speciella situationer där profylax med antivirala medel kan övervägas.

Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- För individer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsval. Om vaccinationen sker sent och i början av en influensaepidemi kan antiviral profylax ges under perioden innan optimal skyddseffekt förväntats ha uppnåtts, d.v.s. under 10–14 dagar efter vaccinationstillfället.
- Individer som tillhör medicinska riskgrupper och inte av olika skäl kan vaccineras, t.ex. på grund av äggallergi, och individer med nedsatt immunförsvar med förväntad låg/ingen skyddseffekt av vaccinet rekommenderas i första hand försiktighetsåtgärder såsom att undvika folksamlingar och kontakt med infekterade individer samt noggrann handtvätt. I vissa högrisksituationer kan dock antiviral profylax vara indicerad. I undantagsfall hos högriskindivider med stor risk för smitta kan man överväga långtidsprofylax i upp till sex veckor under en influensaepidemi.
- Mer generell profylax kan också bli aktuell hos högriskindivider om vaccinet inte stämmer överens med den influensastam som orsakar epidemin, i en pandemisk situation och vid vaccinbrist.

Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Vid influensasmitta inom en familj där någon tillhör de medicinska riskgrupperna bör antiviral profylax ges till alla i hushållet under minst sju dagar. Profylaxen bör insättas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar från misstänkt smittotillfälle.

Influensautbrott på sjukhem, sjukhus

- Vid misstänkt nosokomialt influensautbrott på sjukhem eller på institutioner för äldre patienter rekommenderas virologisk diagnostik på indexfallet för att verifiera och typbestämma stammen. Amantadin har i studier visat en skyddseffekt på 60–90% vid nosokomiala influensa A utbrott. Motsvarande data saknas för oseltamivir men i andra profylaxsituationer t.ex. post-expositionsprofylax har medlet visat sig vara minst lika effektivt som amantadin. Oseltamivir kan därför övervägas i dessa situationer och även vid nosokomial influensa B smitta. Det finns även okontrollerade data som visat att man med neuraminidashämmare kunnat bryta influensa A utbrott på sjukhem, där amantadin varit ineffektiv på grund av resistensutveckling. Vid etablerat utbrott av influensa A kan i dagsläget profylax med oseltamivir eller amantadin och vaccination övervägas. Vid konstaterat utbrott av influensa B kan oseltamivir och vaccination övervägas. Om antiviral profylax ges, bör det helst ges till alla oberoende av vaccinationsstatus och fortgå upp till 14 dagar

eller till cirka sju dagar efter det att det sista konfirmerade fallet av influensa inträffat. Andra viktiga åtgärder för att minska smittspridningen inbegriper isolering av sjuka patienter, begränsning av antalet besökare, skärpta hygienrutiner och sjukskrivning av personal med symtom.

- Vid risk för sekundärsmitta på sjukhus för patienter som sannolikt blivit utsatta för influensa av medpatient/personal bör antiviral profylax erbjudas. Vid fall av influensa på högriskavdelningar på sjukhus som t.ex. transplantationsavdelningar kan profylax till alla patienter bli aktuell.

Barn

Det vore önskvärt att även kunna ge profylax till barn i riskgrupperna, som inte skyddats mot influensa genom vaccination, men dokumentation saknas. Profylaxstudier på barn är därför angelägna. I avvaktan på sådana studier får man i varje enskilt fall överväga om barn med svåra underliggande sjukdomar skall ges profylax med antivirala medel.

Deltagarförteckning

Professor	Björn Beermann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Docent	Karlis Pauksens	Infektionskliniken Akademiska sjukhuset 751 85 UPPSALA
Projekt- samordnare	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA	Docent	Christer Petersson	Vårdcentralen Strandbjörket Värendsgatan 9 351 85 VÄXJÖ
Docent	Margareta Eriksson	Barnmedicin Astrid Lindgrens sjukhus 171 76 STOCKHOLM	Med dr	Åke Schwan	Läkemedelskommittén Box 602 751 25 UPPSALA
Docent	Aril Frydén	Infektionskliniken Universitetssjukhuset 581 85 LINKÖPING	Docent	Lars Ståhle	Avd för Klin. Farmakologi Huddinge Universitetssjukhus 141 86 STOCKHOLM
Professor	Leif Gothefors	Barn- och ungdoms- medicin Norrlands Universitetssjukhus 901 85 UMEÅ	Specialist- läkare	Ingrid Trolin	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA
Docent	Jan Håkansson	Distriktsläkarmott. Hälsocentralen Genvägen 5 835 31 KROKOM	Docent	Ingrid Uhnoo	Läkemedelsverket Box 26 751 03 UPPSALA
Docent	Bo Claesson	Infektionskliniken SU/Östra 416 85 GÖTEBORG			och Infektionskliniken Akademiska sjukhuset 751 85 UPPSALA
Smittskydds- läkare	Anders Lindberg	Smittskyddsenheten Halland Länssjukhuset 301 85 HALMSTAD	Med dr	Benita Zweyberg Wirgart	Avd för klinisk mikrobiologi, virusenheten Karolinska Laboratoriet 171 76 STOCKHOLM
Professor	Annika Linde	Avd för virologi Smittskyddsinstitutet 171 82 STOCKHOLM			
Barnöver- läkare	Kerstin Nivenius	Barn- och ungdoms- centrum Universitetssjukhuset 221 85 Lund			