

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

– Behandlingsrekommendation

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna. Ytterligare ansträngningar för att öka vaccinationerna i Sverige behövs, konstaterades vid ett expertmöte, som Läkemedelsverket anordnade i samarbete med Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) den 31 augusti 2005. Antivirala läkemedel är ett komplement, men ersätter inte vaccination. En uppdatering av tidigare rekommendationer har gjorts och avsnitt om fågelinfluensa och samhällets planering för en kommande influensapandemi har tillfogats.

Bakgrund

Influensa är en virusorsakad luftvägsinfektion som sprider sig snabbt och ger upphov till omfattande epidemier. I tempererade klimat uppträder sjukdomen företrädesvis under vinterhalvåret som 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 sekundär bakteriell pneumoni, drabbar däremot huvudsakligen patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom och äldre personer. 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 cirka 4 000 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 förekommer i tre typer – A, B och C. Sjöfåglar är naturlig värd för influensa A och många djurslag kan infekteras med vissa av de många subtyper av influensa A som finns hos fåglar, medan influensa B och C har människa som huvudsaklig värd. Influensa A och B orsakar epidemier, medan influensa typ C vanligen ger en lindrig övre luftvägsinfektion och därför sällan diagnostiseras. Influensavirus har två ytantigener: hemagglutinin (H) som binder virus till receptorer på cellytan och neuraminidas (N) som är av betydelse för frisättningen av nybildade viruspartiklar från den infekterade cellen. Det finns 16 olika H- och nio olika N-typer hos fåglar. Dessa kan kombineras till mer än 80 s.k. subtyper. Tre (H1N1, H2N2, H3N2) har givit upphov till omfattande epidemier hos människor. Båda antigenerna undergår kontinuerligt förändringar, vilket är orsak till de årliga influensaepidemierna. Förändringarna sker genom ansamling av punktmutationer i gener som kodar för influensavirus ytpoteiner (antigen

drift). Vid större förändringar med byte av hela gener (antigen skifte) uppstår ett virus som är helt genetiskt skilt från tidigare cirkulerande stammar. Utbyte av gener mellan arter kan ske om ett däggdjur, oftast gris, infekteras samtidigt med ett fågelvirus och ett virus från människa. Även direkt överföring av intakt gris- eller fågelvirus till människa har förekommit. Hittills har direktöverförda fågelinfluensavirus inte haft kapacitet att smitta mellan människor i stor skala. Om ett antigen skifte inträffar och den nya virus-typen har förmåga att smitta effektivt mellan människor uppkommer epidemier med global utbredning (pandemier).

Under de senaste seklerna har det förekommit mellan tre och fem influensapandemier per århundrade. De mest kända under 1900-talet är Spanska sjukan (H1N1, 1918), Asiaten (H2N2, 1957) och Hongkong (H3N2, 1968). Spanska sjukan var den svåraste, med en insjuknandefrekvens på 40–60 %. Drygt 1 % av de sjuka avled, vilket resulterade i 20–40 miljoner dödsfall över världen. Virus överfördes troligen från fågel till gris, och därefter till människa. De övriga två pandemierna har orsakats av virus som innehållit genfragment från både humana virus och fågelvirus. Den senaste pandemin 1977 blev mycket mild, och orsakades av H1N1. Både H1N1 och H3N2 har fortsatt att cirkulera och ger årliga utbrott. Då det snart är 30 år sedan en ny subtyp introducerades, kan en ny pandemi förväntas drabba jorden inom de närmaste decennierna. För närvarande cirkulerar ett högpato- gent fågelvirus (H5N1) bland tama och vilda fåglar i Sydostasien och Ryssland, s.k. aviär influensa. Hittills har mer än 100 kliniska fall av fågelinfluensa H5N1 konstaterats hos människa och dödligheten har varit mer än 50 % (för aktuell information www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en). Majoriteten av dessa fall hade varit i kontakt med sjuka fåglar. Ingen effektiv smittspridning mellan människor har uppkommit trots att virus har funnits i området sedan 1997, men seroepidemiologiska studier saknas. Det är osäkert hur stort pandemihot H5N1 utgör. De kända pandemierna har orsakats av influensavirus med H1, H2 eller H3. Asiatens virus (H2) försvann 1968, och en stor del av jordens befolkning saknar skydd mot detta virus. Möjligen är en återkomst av H2 det största hotet för närvarande. Eftersom influensa B endast undergår små förändringar har den

inte samma förmåga som influensa A att åstadkomma stora epidemier.

Influensa A och B ger samma kliniska sjukdomsbild (se nedan). Influenzavirus replikerar i luftvägsepitetet men därifrån infekteras även monocyter-makrofager som förs till blodbanan. I dessa produceras mycket lite virus, men immunsvaret stimuleras varvid cytokiner frisätts, vilket ger upphov till de typiska influensasymtomen. Smittspridningen mellan människor är mycket snabb och sker via dropp/aerosol- och kontaktsmitta. Inkubationstiden är kort – en till tre dagar. 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 samvarierar hos immunfriska individer med febern.

Epidemiologisk övervakning med typning av virus

Influenzavirus förekommer vanligen i cirka sex till 16 veckor under epidemitid. Epidemiotvecklingen är olika år från år. De flesta sjukdomsfallen inträffar inom fem till tio veckor efter det att de första fallen har diagnostiserats, varefter aktiviteten avtar. Den epidemiologiska anamnesen är väsentlig vid diagnostik av influensa. Övervakning av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är därför viktig.

Sedan vintersäsongen 1999–2000 rapporterar cirka 2 % av Sveriges distrikts/familjeläkare till landstingens smittskyddsläkare hur många av veckans patienter som haft misstänkt influensa. De mikrobiologiska laboratorier som utför influensadiagnostik rapporterar veckovis antalet influensadiagnoser. Insamlade data sammanställs vid Smittskyddsinstitutet (SMI) i en veckorapport som publiceras på SMIs webbplats, www.smittskyddsinstitutet.se. SMI rapporterar också veckovis data från Sverige till Världshälsoorganisationen (WHO, www.who.int) och European Influenza Surveillance Scheme (EISS, www.EISS.org).

Även typningen av influenzavirus är av stor betydelse, särskilt i början av en epidemi. Att karaktärisera aktuella virusisolat kan ses som en viktig beredskapsåtgärd, dels för att tidigt upptäcka eventuella avvikelser från de stammar som ingår i aktuellt vaccin, dels för att så tidigt som möjligt kunna avgöra om en ny stam kommit till landet.

Faktaruta 1. Målgrupper för vaccination

Socialstyrelsens allmänna råd avseende influensavaccination [SOSFS 1997:21 (M)].

Vaccination anges 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 individuell ställningstagande.

Profylax

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna (se Faktaruta 1). Antivirala läkemedel är 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 inaktiverade influensavacciner, som innehåller två influensa A-stammar och en influensa B-stam (trivalent). De stammar som ingår utväljs årligen av WHO och anpassas efter cirkulerande stammar. Valet av influensastammar måste göras minst sex månader före vaccinationsstart på grund av produktionstiden. Vaccinet framställs genom virusodling i befruktade hönsägg. Virus inaktiveras, sönderdelas och renas så att framför allt ytproteiner ingår i vaccinet. Det finns för närvarande två vaccintyper, ”splitvaccin” och ”subunitvaccin”. I subunitvaccinen har ytantigenerna hemagglutinin och neuraminidas ytterligare framrenats. De är i princip likvärdiga, men viss tveksamhet avseende immunogeniciteten av subunitvaccin hos barn <4 år finns, och ytterligare studier pågår. Dessutom finns ett subunitvaccin med immunstimulerande tillsats (adjuvans) godkänt för vaccination av personer över 65 år. Oavsett vaccintyp rekommenderas en dos till vuxna och två doser till barn <3 år. Vaccinationens skyddande effekt mot de ingående influensastammarna kvarstår cirka ett år.

Den årliga framställningen av influensavaccin kräver enorma kvantiteter av ägg (~350 miljoner globalt) och är tidsödande. Det tar flera månader att ta fram tillräcklig mängd vaccin. Därför har man utvecklat tekniker för att odla influenzavirus i cellkulturer för vaccinfremställning (1). Detta innebär potentiella fördelar eftersom framställningen kan ske oberoende av tillgången på hönsägg. Två cellodlade vacciner är på väg att introduceras på marknaden.

Ett levande influensavaccin som administreras intranasalt (FluMist) har nyligen godkänts i USA för barn >5 år och vuxna <49 år (2). Vaccinet odlas på ägg och innehåller försvagade virusstammar som inte kan replikera vid den temperatur som råder i de nedre luftvägarna. Kliniska studier i de medicinska riskgrupperna pågår.

Ett vaccin för en pandemisk influensa kommer att skilja sig i flera avseenden från de vacciner som produceras idag för de årliga utbrotten. Ett pandemivaccin kommer bara att innehålla en virustyp (monovalent). Sannolikt kommer det att innehålla adjuvans så att mängden vaccinantigen kan reduceras. Den tillgängliga mängden vaccinantigen kommer därigenom att räcka till fler individer. För att uppnå skyddseffekt krävs troligen att två doser ges med några veckors mellanrum.

Skyddseffekt av vacciner

Det tar upp till två veckor att utveckla skydd efter vaccination. En nackdel med dagens influensavacciner är det kortvariga och subtypspecifika skyddet. Ny vaccination måste därför genomföras inför varje influensasäsong. Senare års studier har visat att effekten av vaccination på mortalitet förstärks hos personer som vaccineras årligen (3). Flera faktorer styr vaccinationseffekten. De två viktigaste är:

- Överensstämmelsen mellan epidemiskapande stam och den/de som ingår i vaccinet. Vanligen (9 influensasäsonger av 10) är den god, men vissa år är den inte optimal. Det medför att vaccinets skyddseffekt mot influensa blir lägre och flera genombrott av sjukdomen inträffar.
- Värdfaktorer såsom hög ålder och olika former av nedsatt immunförsvar ger sämre vaccinskydd.

Skyddseffekten av influensavaccination har på grund av ovanstående faktorer i kliniska studier varierat mellan 0 och 90%! För personer under 65 år med normalt immunförsvar anges ett genomsnittligt skydd mot laboratorieverifierad influensa på 60–80%, medan effekten mot klinisk influensa är betydligt lägre. Skyddseffekten mot influensainsjuknande är betydligt sämre hos äldre individer. Emellertid har vaccination visats resultera i 50–70% minskning av risken för pneumoni, 30–70% reduktion av behovet av sjukhusvård och 30–50% av dödlighet hos personer med ökad risk för komplikationer ("riskgrupper"). Angivna procentsiffror för riskminskningen av komplikationer gäller den relativa riskreduktionen. Den absoluta riskreduktionen varierar med influensasjukdomens prevalens, virus patogenicitet och stamanpassningen i vaccinet. I en nyligen publicerad metaanalys av influensavaccination av äldre personer var skyddseffekten mot komplikationer lägre, men fortfarande signifikant (3B). Resultat från andra studier, inklusive en ännu opublicerad i Stockholm, tyder på att influensavaccinets effektivitet avseende att förhindra död är betydligt lägre (15–20%) än tidigare beräknat. Befintliga data har sannolikt övertolkats, men ytterligare analyser och nya studier behövs för att klarlägga vaccinationseffekten mot död.

Uppskattningsvis hör 1,8 miljoner människor i Sverige till de av Socialstyrelsen definierade riskgrupperna för komplicerad influensasjukdom. I vilken utsträckning dessa grupper årligen vaccinerar varierar mellan landstingen. Vaccinationstäckningen i 18

undersökta landsting avseende personer ≥ 65 år varierade år 2004 mellan 35 och 68%, vilket motsvarar 52% på riksnivå. Hur många som vaccinerats i de övriga medicinska riskgrupperna är ej klarlagt. I vissa europeiska länder och i Nordamerika har man nått en täckning på 60–80%. Ytterligare ansträngningar för att öka vaccinationerna i Sverige behövs. Förutom de i SOSFS 1997:21 definierade medicinska riskgrupperna bör vaccination också övervägas av anhöriga och sjukvårdspersonal som kan komma att utsätta personer inom riskgrupperna för smitta (4–6).

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 kontraindikationer än uttalad äggallergi (Information från Läkemedelsverket nr 2001;12(3) www.mpa.se/workshops/reko/vaccination.shtml). Det finns inget stöd för att årlig vaccination skulle vara skadlig.

Barn som tillhör medicinska riskgrupper bör erbjudas vaccination. Detta glöms ofta bort. 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).

I andra länder har man utvidgat målgrupperna för årlig influensavaccination. I USA inkluderas även barn i åldrarna sex till 23 månader, kvinnor som är eller förväntas bli gravida under influensasäsongen, individer i åldrarna 50 till 64 år samt personer som lever med eller vårdar (hälso- och sjukvårdspersonal), personer som tillhör de medicinska riskgrupperna (7). Att gravida rekommenderas vaccination baseras på data som visar att de löper en ökad risk för influensa-associerade komplikationer (8–10). Vaccination rekommenderas oavsett graviditetens längd och inga oönskade effekter av vaccinet på fostret har rapporterats. Motsvarande rekommendationer finns inte i Sverige.

Klinisk diagnostik och sjukdomsförlopp

Influensadiagnostik (se Faktaruta 2).

De typiska kliniska symtomen vid influensa är inte unika. Andra sjukdomar kan ge en likartad bild. Snabba metoder (10–30 minuter) för influensadiagnostik finns nu tillgängliga för primärvården, men har låg känslighet och är ännu otillräckligt utvärderade i rutinbruk. Därför måste antiviral behandling ännu oftast ges på empirisk grund. Snabbtesterna kan dock ha en plats i akutdiagnostiken som patientnära test särskilt på sjukhus under jourtid och för isolering av influensasjuka patienter. Influensasjukdomens klinik varierar avsevärt från en allvarlig systemsjukdom till lindrig övre luftvägsinfektion. Många ungdomar och vuxna får den klassiska influensabilden som ka-

rakteriseras 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. Hård torrhosta är särskilt framträdande, ofta i kombination med retrosternal smärta, som tecken på trakeit. Halsont och snuva är också vanligt. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Postinfektiös asteni under ett par veckor är vanligt.

Inom EU pågår ett arbete att få data om rapporterade smittsamma sjukdomar mer jämförbara mellan olika länder. EU-kriterier för influensa har utvecklats som är ämnade att användas för vilka fall som ska rapporteras. De är inte avsedda att användas som en del i den kliniska diagnostiken (se Addendum, Faktaruta, EU kriterier för influensa se sid 22).

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. Krampor kan förekomma i anslutning till febern, och influensainfektion är den vanligaste orsaken till komplicerade feberkrampor. Hos de yngsta spädbarnen är symtomen

ännu mer ospecifika med slöhet, ovilja att äta, gråblek hudfärg och irritabilitet. Sjukhusinläggning för observation och utredning är ofta nödvändig.

Bakteriella komplikationer i form av sinusit och – framför allt hos barn – mediaotit kan förekomma tidigt i förloppet. Hos förskolebarn förekommer även myositis.

I de medicinska riskgrupperna är sekundära komplikationer vanliga. De kan uppkomma redan efter några få dagar, framför allt som bakteriell pneumoni (cirka 5 %), vilket är den viktigaste orsaken till influensarelaterade dödsfall. En sällsynt men fruktad komplikation är snabbt förlöpande viruspneumonit, som har dålig prognos. Ovanliga manifestationer vid influensa är myokardit och encefalit.

Infektioner med högpatogen fågelinfluensa har hos människa uppvisat en mångfacetterad klinisk bild från lindriga symtom med feber, halsont, hosta, ögoninflammation och mag-tarmbesvär till en livshotande sjukdom med fatal utgång (11–13), se Faktaruta 3. I utbrotten av högpatogen H5N1-influensa i Asien 2003–2005 har hittills (5 augusti 2005) 57 dödsfall hos 112 insjuknade (50 %) rapporterats. Majoriteten av patienterna hade symtom på allvarlig respiratorisk sjukdom med feber, hosta och andningssvårigheter samt lungröntgenförändringar. Andra symtom såsom halsont, snuva, muskelvärk och diarré förekom hos

Faktaruta 2. Klinisk influensadiagnostik

Epidemiologi

Pågående virologiskt verifierad influensaepidemi i samhället eller vistelse/resa i område med pågående influensa inom fem dagar före insjuknandet.

Inkubationstid tre dagar.

Symtombild hos barn

Barn <2 år

- Slöhet, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet
- Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom

Barn 2–12 år

- Feber, feberkrampor
- 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

Symtombild hos äldre

Atypisk och mer diffus klinisk bild

Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre

Allmän sjukdomskänsla

Desorientering.

cirka en tredjedel av patienterna. Allvarlig njursvikt och hjärtsvikt samt enstaka fall med encefalit eller febril diarré utan samtidiga luftvägssymtom har också beskrivits. Patologiska laboratorieprover som rapporterats inkluderar lymfopeni, trombocytopeni, stegrade leverprover, förhöjt serumkreatinin samt störd glukosbalans.

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos hos patienter med den typiska kliniska symtombilden, speciellt några dygn efter symptomdebut. I insjuknandefasen kan bilden dock vara okarakteristisk och förväxlas med andra luftvägsinfektioner, särskilt de orsakade av RS-virus, adenovirus, metapneumovirus, parainfluenza och mykoplasma. Framför allt hos äldre patienter och småbarn är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Hos små barn kan influensa leda till att en underliggande sjukdom manifesterar sig för första gången. Allvarliga sjukdomar såsom bakteriell pneumoni, sepsis och malaria kan debutera med influensaliknande symtom.

Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras så snart som möjligt blir den kliniska diagnostiken ofta svår. 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 %.

Laboratoriediagnostik

Laboratoriediagnostik 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.

Virologisk diagnostik

Referensmetod för påvisande av influensainfektion anses för närvarande vara virusodling, men den håller på att ersättas av nukleinsyraamplifiering (Polymerase Chain Reaction, PCR, samt andra metoder). I viruslaboratoriet påvisas influensa A och B snabbast med antigenest (immunofluorescens (IF)-test eller kommersiella antigenester) på nasofarynxspirat. Flera laboratorier har under senare år valt att använda nukleinsyraamplifiering som enda diagnostiska me-

tod. Virusodling finns ännu i rutindiagnostik vid ett fåtal laboratorier i Sverige. Resultatet av antigenestning eller nukleinsyraamplifiering kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboratoriet eller dagen efter. Odling besvaras inom 14 dagar, men besked om preliminärt positivt fynd ges vanligtvis tidigare. Nya snabbdiagnostiska metoder (10–30 minuter) har introducerats, men används ännu relativt lite. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken.

I normalfallet är nasofarynxsekret det bästa provmaterialet för såväl odling och antigenestning som påvisande av virusgenom, men svalg- eller bronksköljvätska, alternativt trakealsekret, kan också användas. Avgörande är att tillräcklig mängd celler erhålles vid provtagningen. Nya data talar för att pinnprov på nässekret är jämförbart med nasofarynxspirat vid PCR-diagnostik.

Aviär influensa kan påvisas med alla ovanstående metoder, men de ger ingen information om subtyp. Fynd av influensa A-virus måste därför subtypas om fågelinfluensa misstänks. Detta kan ske med hemagglutinations-inhibitionstest, subtypspecifik nukleinsyraamplifiering eller immunofluorescens. På SMI används specifik nukleinsyraamplifiering eller sekvensering av H-genen. Flera andra virologiska laboratorier i Sverige håller på att sätta upp subtypspecifika analysmetoder.

När bör virologisk laboratoriediagnostik utföras?

Provtagning rekommenderas på index-fall för att säkerställa influensaförekomst i samhället och vid utbrott på institutioner. Sedan ett influensautbrott laboratoriemässigt verifierats behöver provtagning inte ske i typiska fall. Virologisk diagnostik bör dock ske även fortsättningsvis vid atypisk sjukdom, hos inläggningsfall och hos svårt sjuka och personer inom medicinska riskgrupper såsom immunsupprimerade och hjärt-lungsjuka.

Metoder för resistensbestämning

Metoder för resistensbestämning finns på Smittskyddsinstitutet. Genom sekvensering av neuraminidasgenen kan kända mutationer som ger resistens mot neuraminidashämmare lätt identifieras. Motsvarande

Faktabara 3. Klinisk symtombild vid fågelinfluensa hos människa

Högpatoget, aviär influensa orsakad av A/H5N1 hos människa (Sydostasien 2003–2005)

- Cirka tre dagars inkubationstid.
- Feber, andnöd som tecken på lunginflammation, diarré, allmän organsvikt med lever- och njurpåverkan.
- Trombocytopeni, leukopeni.
- Lindrigare fall med mera typiskt influensainsjukande har förekommit.
- Två fall av dödlig encefalit.

Högpatoget, aviär influensa orsakad av A/H7N7 (Nederländerna 2003)

- Konjunktivit (>80 fall)
- Ett par fall med feber och luftvägssymtom
- Ett dödsfall med pneumoni

analys kan göras för att detektera amantadinresistens. Tester som påvisar om neuraminidasets funktion eller virustillväxt inhiberas av substansen finns också, men standarder för dessa tester saknas internationellt. Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion, men bör diskuteras med SMI i speciella situationer såsom vid långvarig virusutsöndring, hos behandlade immunsupprimerade patienter, eller vid svårkontrollerat utbrott på institution där antiviral profylax givits. Gravyt immunsupprimerade patienter är en riskgrupp där speciell övervakning är indicerad. Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som bör samordnas nationellt.

Antiviral behandling av influensa

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

- 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 kommer i epidemitider 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

Läkemedel mot influensa har effekt endast på virusreplikationen. Influenzavirus förökar sig framför allt under de första dagarna efter symtomdebut, varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Det är således viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I kliniska studier av neuraminidashämmarna har det visats att ju tidigare behandlingen inleds desto större är terapivinsten. Hos tidigare friska personer med influensa kunde ingen effekt i jämförelse med placebo påvisas om terapi sattes in efter 48 timmar.

Effekten av läkemedelsbehandling har 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. Korrekt diagnos ställs där bara i cirka 60 %

av fallen, eftersom virologiskt snabbtest oftast saknas. Detta innebär att ITT-analysen ger bäst information om det förväntade kliniska värdet av antiviral influensabehandling i en patientpopulation.

Kontrollerade studier speciellt inriktade på att utvärdera om antivirala läkemedel minskar risken för sekundärkomplikationer och ökad dödlighet har inte utförts.

Zanamivir (Relenza)

Zanamivir är hämmare av enzymet neuraminidas och är verksamt mot både influensa A och B. Medlet ges som oral inhalation via en diskhaler på samma sätt som vid behandling av astma. Denna administrationsväg kan innebära svårigheter för en del patienter, varför noggrann instruktion krävs. Doseringen är två inhalationer två gånger dagligen under fem dagar. Varje avdelad dos innehåller 5 mg zanamivir (se Tabell I). För att ha effekt måste läkemedlet sättas in så tidigt som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I Europa är medlet för närvarande endast godkänt som terapi för vuxna. I vissa andra länder är zanamivir godkänt för profylax hos vuxna, men också för behandling av barn från fem års ålder.

De kliniska studierna inkluderade för övrigt friska yngre vuxna med influensaliknande sjukdom. Den uppmätta terapieffekten hos influensapositiva patienter 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 kan förväntas vid rutinbruk. 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 vara likartad den hos vuxna med 1,25 dagars (95 % konfidensintervall (KI) 0,50–2,0) förkortning av sjukdomsdurationen, men data har hitintills bedömts som otillräckliga för ett godkännande i Europa.

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 inkluderades 525 patienter med lindrig/moderat astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Sjukdomstiden förkortades med 1,5 dagar (95 % KI: 0,5–3,25) hos de med verifierad influensa, medan en icke-signifikant reduktion på 1,0 dagar (95 % KI: 0,0–2,0) uppmättes i ITT-analysen. Ing-

en signifikant reduktion av sekundärkomplikationer kunde påvisas vid jämförelse med placebo. Säkerhetsmässigt, inkluderande frekvensen av respiratoriska biverkningar, förelåg inga skillnader mellan zanamivir och placebo. En studie där äldre patienter (>65 år) med influensasytom (n=358) inkluderades har också utförts. Den avbröts dock i förtid på grund av rekryteringsproblem och ingen effekt av zanamivir på sjukdomsdurationen kunde påvisas. Incidensen av sekundära komplikationer reducerades numerärt men inte signifikant i zanamivirgruppen jämfört med placebo. Inga oväntade biverkningar rapporterades i denna population av äldre patienter. I en poolad analys av alla högriskpatienter som inkluderats i det kliniska programmet uppmättes en positiv behandlingseffekt med 1,5 dagars förkortning av sjukdomsdurationen i både den influensapositiva- och ITT-populationen. En signifikant reduktion i incidensen av komplikationer (främst bronkit) som krävde antibiotika påvisades också i zanamivirgruppen (17 %) jämfört med placebo (23 %) (p=0,028). De genomförda studierna är inte tillräckligt stora för att kunna visa om zanamivir påverkar mortaliteten vid influensa.

Säkerhetsmässigt har inga specifika biverkningar eller läkemedelsinteraktioner identifierats. Efter godkännandet har dock sällsynta fall av bronkobstruktion och bronkospasm, trånghetskänsla i halsen och hudutslag rapporterats. (Se produktresumé för Relenza www.mpa.se/humanlakemedel/humspc.shtml).

Inga data finns vad gäller behandling av fågelinfluensainfektioner hos människa. Eftersom zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna bedöms medlet inte vara lämpligt för behandling av högpatogena influensavirustyper med förmåga till systemspridning (viremi), vilken sannolikt är fallet med de allvarliga H5N1-infektioner som hittills dokumenterats hos människa. En intravenös beredning av zanamivir utvärderas för närvarande i kliniska studier.

Oseltamivir (Tamiflu)

Oseltamivir är en neuraminidashämmare som är verksam 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 2 gånger dagligen och för profylax 75 mg 1 gång dagligen. Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt (se Tabell I). Oseltamivir rekommenderas inte till barn yngre än ett år på grund av prekliniska fynd med en kraftigt ökad koncentration av prodrogen i hjärnan och sjukdom hos unga råttor jämfört med vuxna djur. Medlet utsöndras renal varför dosen måste reduceras vid nedsatt njurfunktion (se produktresumé för Tamiflu www.mpa.se/humanlakemedel/humspc.shtml). Oseltamivir är godkänt för behandling av influensa hos vuxna och barn äldre än ett år och för profylax mot influensa hos

(vuxna och ungdomar) personer äldre än 13 år. Utvärdering av profylaktisk behandling av barn pågår.

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 förkortning 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 placebogrupper till 13 % hos oseltamivirbehandlade barn. I en sammanlagd analys av alla kontrollerade kliniska studier på vuxna och ungdomar befanns oseltamivir reducera incidensen av nedre luftvägsinfektioner (främst bronkit) som krävde antibiotika från 12,7 % i placebogrupper till 8,6 % i den oseltamivir-behandlade populationen (p=0,0012).

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 0,7 dagar (95 % KI 0,1–1,6 dagar) i oseltamivirgruppen jämfört med placebo.

Hos de medicinska riskgrupperna, 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 placebogrupper till 12 % i oseltamivirgruppen, p=0,0156). 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. Få patienter i de kliniska studierna hospitaliserades, 0,7 % i oseltamivirgruppen mot 1,7 % i placebogrupper.

Gastrointestinala symtom i form av illamående, kräkningar, och buksmärta var i de kliniska studierna de vanligaste rapporterade biverkningarna som associerades med oseltamivir (<10 %). Frekvensen av olika symtom varierade något med åldern och kräkningar

var relativt sett vanligare hos barn än hos vuxna. Sakerhetsprofilen hos äldre patienter över 65 år liknade den hos andra grupper. I de kliniska studierna rapporterades biverkningssymtomen i regel vara lindriga och övergående inom 1–2 dagar. Mycket sällsynta biverkningar som rapporterats efter godkännandet är leverpåverkan, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom och erythema multiforme.

Mycket begränsade data finns på behandling av patienter med allvarliga fågelinfluensainfektioner (H5N1). Oseltamivir har i regel satts in sent i sjukdomsförloppet och en eventuell behandlingseffekt av behandling har varit svår att utvärdera. Nyligen har dock data (opublicerade) rapporterats från Thailand som visar på en lägre dödlighet i fågelinfluensa (H5N1) hos patienter som fick oseltamivir tidigt (inom 5 dagar efter symtomdebut) jämfört med de som fick behandling sent (≥ 10 dagar efter insjuknandet). Positiv erfarenhet av profylaktisk behandling med oseltamivir mot fågelinfluensan i Holland (H7N7, 2003) har också rapporterats.

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 centralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling vid behandling har det fått mycket begränsad användning. Medlet har också ett flertal interaktioner med andra läkemedel som måste beaktas.

Amantadin har avregistrerats i Sverige och finns för närvarande endast tillgängligt som 50 mg kapslar i *extempore*-beredning. För patienter som behöver styrkan 100 mg finns licenspreparatet Symmetrel kapslar

Tabell 1. Doseringsrekommendation av antivirala läkemedel för behandling och profylax

Läkemedel	Åldersgrupper (år)				
	1–6	7–9	10–12	13–64	>65
Zanamivir					
Behandling	Ej godkänd	Ej godkänd*	Ej godkänd*	10 mg \times 2	10 mg \times 2
Oseltamivir					
Behandling	Doserig efter / kroppsvikt**	Dosering efter / kroppsvikt**	Dosering efter / kroppsvikt**	75 mg \times 2	75 mg \times 2
Profylax	Ej godkänd	Ej godkänd	Ej godkänd	75 mg \times 1	75 mg \times 1
Amantadin					
Behandling	Ej godkänd***	Ej godkänd***	100 mg \times 2**** 100 mg \times 2****	100 mg \times 2**** 100 mg \times 2****	50 mg \times 2
Profylax	Ej godkänd***	Ej godkänd***			50 mg \times 2

* Behandlingsindikation för barn inte godkänd i EU. Barndosering (USA) till barn ≥ 7 år: 10 mg \times 2

**Doseringsrekommendation till barn baserad på kroppsvikt. Behandling med Oseltamivir.

Kroppsvikt	Rekommenderad dos för 5 dagar
< 15 kg	30 mg \times 2 /dag
> 15 kg till 23 kg	45 mg \times 2 /dag
> 23 kg till 40 kg	60 mg \times 2 /dag
> 40 kg	75 mg \times 2 /dag

*** Barndosering 1–9 år (USA): 5 mg/kg/dag upp till 150 mg/dag i två avdelade doser

**** Barn >10 år med vikt under 10 kg rekommenderas 5 mg/kg/dag i två avdelade doser

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. Till barn i åldrarna 10–13 år som väger mindre än 40 kg doseras medlet 5 mg per kg per dag (se Tabell 1). 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

Resistens mot neuraminidashämmare har hittills påvisats i relativt låg frekvens och varierar med läkemedel och virustyp (14,15). Inga naturligt resistent isolat har identifierats. På grund av den hittills begränsade användningen av neuraminidashämmare är den verkliga potentialen för resistensutveckling och den kliniska betydelsen idag ofullständigt känd. Det finns ännu inga data från kontrollerade kliniska studier som belyser risken för uppkomst av korsresistens mellan neuraminidashämmare. Studier i cellkultur indikerar dock att vissa oseltamivir-resistent virusstammar fortfarande är känsliga för zanamivir. Resistensdata har nyligen rapporterats från Japan där motsvarande 5 % av befolkningen behandlades med oseltamivir under säsongen 2003–2004. Vid analys av 1 180 H3N2-isolat i samhället var 0,4% resistent mot oseltamivir och 0,1% var även korsresistent mot zanamivir (16).

I kliniska studier sågs resistensutveckling mot oseltamivir hos 0,3 % (4/1 177) av vuxna patienter och hos 4,5 % (17/374) av barnen. Högre frekvenssiffror har dock rapporterats efter godkännandet och i en nyligen publicerad japansk studie observerades att nio av 50 influensasjuka barn (18 %) behandlade med oseltamivir utvecklade resistens (17). För zanamivir har hittills ingen resistensutveckling dokumenterats hos immunkompetenta patienter. Endast ett fall av resistens finns rapporterat i samband med en långdragen influensa B infektion hos ett immunsupprimerat barn (18). Kunskap saknas om sekundärspridning av resistent virusvarianter kan inträffa, men data talar för att neuraminidasmutationer medför nedsatt virulens och replikationsförmåga. I en djurmodell har dock transmission av oseltamivirresistenta varianter till andra djur i omgivningen dokumenterats (19).

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig vid behandling och uppträder snabbt hos cirka 30 % av patienterna. Ingen resistensutveckling har dock rapporterats när medlet används enbart för profylax. Ingen korsresistens föreligger mellan neuraminidashämmare och amantadin.

Nyligen visades i en global övervakningsstudie innefattande över 7 000 influensa A-isolat att resistens mot amantadin/rimantadin ökat signifikant från 0,4 % år 1994–1995 till 12,3 % år 2003–2004 (19B). Ökningen var mest markant i Asien med de högsta frekvenssiffrorna i Kina (74 %), men en liknande trend observerades också i USA under de första sex månaderna av influensasäsongen 2005 med en incidensökning av amantadinresistens från 2 % till 15 %.

Influensapandemi

Det finns idag ingen dokumentation om resistensutveckling vid utbredd användning av antivirala läkemedel under pandemiska förhållanden. I cellkultur och i djurmodeller har det visats att befintliga influensaläkemedel har effekt mot utvalda fågelinfluensavirus isolat (20–22). Neuraminidashämmarna och amantadin har också visats vara aktiva mot de virus som orsakade pandemier år 1957 (H2N2) och 1968 (H3N2), samt mot ett influensavirus som framställts med genteknologi, innehållande hemagglutinin och neuraminidas från det virus som orsakade Spanska sjukan 1918 (H1N1) (23). Oseltamivir och zanamivir har i cellkultur uppvisat effekt mot H5N1, medan detta fågelinfluensavirus är resistent mot amantadin.

Faktaruta 4.

Generella rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antiviral terapi

Patientgrupper där antiviral terapi bör övervägas:

- Influensa som kräver sjukhusvård
- Medicinska riskgrupper med risk för komplicerat förlopp.

Förutsättningar som måste vara uppfyllda:

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

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. Generell behandling kan därför inte förordas. Vid svår influensa med hög feber och påverkat allmäntillstånd bör dock terapi övervägas (se Faktaruta 4). Specifika studier som dimensionerats för att utvärdera effekten av antiviral terapi på komplikationer och mortalitet har emellertid inte utförts.

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreligga rekommenderas i första hand neuraminidashämmare. Zanamivir förordas framför oseltamivir vid influensa B-epidemier. Det är oklart om amantadin för närvarande har någon plats vid behandling av influensa. Orsaker till detta är medlets brist på effekt på influensa B, dess interaktions- och biverkningsprofil med framför allt centralnervösa biverkningar och den snabba resistensutvecklingen. I profylaxsituationer kan dock medlet komma till användning.

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 medicinering 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 ett år kan behandlas med oseltamivir, som doseras efter kroppsvikt. Zanamivir är inte godkänt för behandling av barn yngre än tolv år i Europa. För amantadin är åldersgränsen i Sverige tio 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 behandlingseffekten 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 utfrågas grundligt om kliniska symtom och epidemiologi inkluderande reseanamnes avseende områden med pågående influensaepidemi (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 differentialdiagnostik 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 övervägas. I öppen vård behövs ej virologisk diagnostik innan antiviral behandling påbörjas. Om det finns någon tveksamhet om diagnosen hos svårt sjuka patienter med hög feber och påverkat allmäntillstånd bör virologisk diagnostik utföras och, om patienten läggs in på sjukhus, av nosokomiala skäl. Varken neuraminidashämmare eller amantadin skall sättas in om mer än 48 timmar förflutit sedan symtomdebut med undantag för immunsupprimerade patienter. 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 symtomatisk 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, god handhygien och undvikande av närbkontakt med influensasjuka individer. Antivirala substanser kan vara ett komplement, men ersätter inte vaccination.

Val av läkemedel

Endast oseltamivir är för närvarande godkänt för profylax mot både influensa A och B hos vuxna och ungdomar från 13 års ålder i dosen 75 mg × 1. Amantadin är verksamt mot influensa A, men finns numera bara tillgängligt som *extempore*-beredning eller på licens. Zanamivir i dosen 2 inhalationer en gång dagligen har studerats på profylaxindikationen mot influensa A och B, både avseende säsongprofylax (4 veckor) och post-expositionsprofylax (10 dagar) i familjehushåll. Skyddseffekten mot symtomatisk laboratorieverifierad influensa varierade från 60 % till 83 % i de olika studierna. En ny ansökan om godkännande inom EU utvärderas för närvarande.

Oseltamivir (Tamiflu)

Oseltamivirs preventiva effekt mot influensa har utvärderats i en studie av post-expositionsprofylax i familjehushåll (n=962) och i tre studier av säsongprofylax i samhället (n=2 134). Endast vuxna och ungdomar äldre än tolv år inkluderades i studierna. Det primära effektmåttet var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa.

Skyddseffekten av sju dagars oseltamivirprofylax, i dosen 75 mg × 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.

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 placebogruppen 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 profylaktiska 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 samma frekvens i båda grupperna.

Amantadin (Virofral, Symmetrel)

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

Om indikation för profylaxbehandling bedöms föreligga rekommenderas i första hand oseltamivir eftersom amantadin saknar effekt mot influensa B och kan orsaka centralnervösa biverkningar framför

allt hos äldre. Studier med amantadin har visat att denna profylax blir ineffektiv om man samtidigt använder medlet för behandling, eftersom resistens då snabbt kan uppkomma hos de behandlade patienterna. Spridning av resistentastammar från behandlade sjuka till personer som får profylax gör att man inte får någon skyddseffekt.

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 skyddas. I speciella situationer kan profylax med antivirala medel vara viktigt för många inom riskgrupperna, såsom vid dålig överensstämmelse mellan epidemistammen och vaccinstammarna, vilket resulterar i ett inkomplett vaccinskydd, samt i en pandemisituation. Övriga indikationer kan vara influensautbrott på sjukhus, sjukhem eller andra institutioner, eller influensainsjuknande hos vårdare/familjekontakt till patient i medicinska riskgrupper. Nedan följer beskrivning av speciella situationer där profylax med antivirala medel bör övervägas.

Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- För individer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsval. Om vaccinationen sker sent och en influensaepidemi redan startat kan antiviral profylax ges under perioden innan optimal skyddseffekt förväntats ha uppnåtts, dvs. under 10–14 dagar efter vaccinationstillfället.
- Individer som tillhör medicinska riskgrupper och av olika skäl inte kan vaccineras, 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 såväl korttids- som säsongprofylax vara indicerad.
- Mer generell profylax kan bli aktuell om vaccinet inte stämmer överens med den influensastam som orsakar epidemin, vid en eventuell vaccinbrist och i en pandemisk situation

Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Vid influensasmitta i en familj där någon tillhör de medicinska riskgrupperna, bör antiviral profylax ges till riskpatienten oavsett vaccinationsstatus, och i särskilda fall till alla inom hushållet, under minst sju dagar eller tills utbrottet i familjen är över. Profylaxen bör insättas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar från misstänkt smittotillfälle.

Influensautbrott på särskilda boenden och sjukhus

- Vid misstänkt nosokomialt influensautbrott på

sjukhus och i särskilda boenden 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 har medlet visat sig vara minst lika effektivt som amantadin. Oseltamivir kan därför övervägas i dessa situationer och även vid nosokomial influensa B-smitta. Vid etablerat influensautbrott rekommenderas efter individuell bedömning profylax med oseltamivir och vaccination. Om antiviral profylax ges, bör den 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 symptom.

- Vid risk för sekundärsmitta på sjukhus hos 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.

Utlandsresenärer

Vid resor till länder med pågående influensautbrott (notera att influensasäsongen infaller under olika tid över världen) bör vaccination övervägas. I länder där WHO bedömt att det föreligger ett överhängande hot för en pandemi bör aktuella reserekommendationer avseende influensaprevention från berörda myndigheter och organisationer beaktas (www.who.int, www.socialstyrelsen.se, www.smittskyddsinstutet.se).

Barn

Det vore önskvärt att även kunna ge profylax till barn i riskgrupperna, när dessa inte skyddats mot influensa genom vaccination, men dokumentation saknas. Profylaxindikationen för barn är under utvärdering. I avvaktan på detta får man i varje enskilt fall överväga om barn med svåra underliggande sjukdomar skall ges profylax med antivirala medel.

Användning av antivirala läkemedel under en influensapandemi

Vaccin är hörnstenen i preventionsstrategin mot influensasjukdomens skadeverkningar. I händelse av en pandemi kan en initial vaccinbrist förutses och i detta läge kommer antivirala läkemedel att vara den enda specifika motåtgärden mot influensan. Neuraminidashämmare är aktiva i cellkultur mot alla subtyper av influensa A, men har inte prövats kliniskt i kontrollerade studier varken för behandling eller profylax mot andra stammar än de som cirkulerar för närvarande. Läkemedlen interfererar inte med immunsvaret på inaktiverade vacciner.

Amantadin användes som säsongprofylax under Hongkonginfluensan 1968, och visades ha en skyddseffekt på 60–70 %. Erfarenhet av neuraminidashämmare i en pandemisituation saknas helt, men det kan antas att också dessa medel skulle vara effektiva. Begränsningar med läkemedlen är att de för behandling måste sättas in tidigt i sjukdomsförloppet (senast inom 48 timmar efter symtomdebut) för att ha effekt och att de för profylax måste ges under hela perioden när risk för influensaexposition finns (minst sex veckor) eller innan skydd av vaccinet hunnit utvecklas (cirka två veckor). Exponerade personer kan få subklinisk infektion med utveckling av antikropssvar trots antiviral profylax. Skyddseffekten av den subkliniska infektionen är dock inte undersökt.

Beredskapslagring av läkemedlen ingår i den nationella pandemiplanen (www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/9827867F-6CB7-40D0-BE97-408826C1CB9D/3086/20051301.pdf), men lagren kommer inte att räcka till hela befolkningen. Antiviral behandling/profylax bör i första hand reserveras för prioriterade riskgrupper enligt pandemiplanen. Risken för resistensutveckling, hur snabbt sådan kan uppkomma och om resistent virusvarianter har kapacitet till sekundärspridning är osäkerhetsfaktorer vid utbredd behandling med antivirala medel. Internationella nätverk övervakar kontinuerligt resistensutveckling mot neuraminidashämmare. Övervakningen måste intensifieras i en pandemisituation.

Neuraminidashämmare bedöms vara de läkemedel som bäst lämpar sig för massanvändning under en pandemi på grund av sin mer fördelaktiga biverknings-, interaktions- och resistensprofil. Amantadin kan dock komma till användning för profylax till tidigare friska vuxna och ungdomar, förutsatt att cirkulerande pandemivirus är känsligt för medlet. Av neuraminidashämmarna har oseltamivir fördelar framför zanamivir vad gäller administrationsväg. Det är dessutom dokumenterat i alla åldersgrupper och kan ges till barn ner till ett års ålder. Oseltamivir bedöms således vara förstahandsmedel. Zanamivir kan dock ha en plats med tanke på att neuraminidashämmarna skiljer sig något åt vad gäller benägenhet för resistensutveckling och resistensprofiler. Amantadin har fördelen att vara billigare och ha längre hållbarhet vid lagring än neuraminidashämmarna. Oseltamivir finns dock tillgängligt i en bulkpreparation med längre hållbarhet (cirka 10 år).

Hur antivirala läkemedel optimalt ska användas under en pandemi är idag oklart. Tänkbara användningsområden:

Profylax

- korttidsprofylax efter exposition
- långtidsprofylax under hela säsongen.

Behandling

Profylax är det bästa sättet att förhindra sjukdom och smittspridning, men kräver tillgång till ett omfattande

beredskapslager. Långtidsprofylax rekommenderas i den svenska pandemiplanen till personer med viktiga samhällsfunktioner och riktad korttidsprofylax till aktuella medicinska riskgrupper.

Antiviral behandling kan vara till nytta för individen, men har begränsad effekt på epidemin. Dessutom kan det vara svårt att komma in tillräckligt tidigt i sjukdomsförloppet och vinsten med behandling är begränsad baserad på de data som finns i de kliniska studierna utförda under de årligen återkommande influensautbrotten. Antiviral behandling bör reserveras för fall med svår influensasjukdom och för grupper som riskerar allvarliga komplikationer, medan generell behandling av lindriga fall inte är indicerad.

Specifika rekommendationer för användning av antivirala läkemedel kommer att utfärdas i samband med att en pandemi uppträder, och är beroende av aktuell kunskap om vilka som kommer att drabbas hårdast av infektionen samt vilken omfattning pandemin beräknas få i Sverige. För att förhindra eller fördröja en pandemi kan behandling och profylax i ett område där ett potentiellt pandemiskt virus först upptäcks vara en effektiv åtgärd (24,25). WHO har rekommenderat att ett internationellt beredskapslager upprättas för detta ändamål.

Referenser

1. Brown F, Robertson JF, Schild GC, Wood JM (eds): Inactivated influenza vaccines prepared in cell culture. *Dev Biol Stand.* Basel Karger 1999, vol 98.
2. www.fda.gov/cber/products/inflmed061703.htm
3. Voordouw A, Sturkenboom M, Dieleman JP et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004;292:2089–95.
- 3B. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*, published online 22 September, 2005.
4. Potter J, Stott DJ, Roberts M et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175:1–6.
5. Carman WF, Elder AG, Wallace LA et al. Effects of influenza vaccination of health-care personnel on mortality of elderly people in long-term care: a randomised trial controlled trial. *Lancet* 2000;355:93–7.
6. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine* 2005;23:2251–5.
7. Prevention and control of Influenza. *MMWR* 2005;54(RR08):1–40.
8. Shahab SZ, Glezen WP. Influenza virus. In: Gonik B, ed. *Viral diseases in pregnancy.* New York, NY: Springer-Verlag; 1994:215–23.
9. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282–9.
10. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094–102.
11. Hien TT, Liem NT, Dung TD et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New Engl J Med* 2004;350:1179–88.
12. de Jong MD, Cam BV, Qui PT et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *New Engl J Med* 2005;352:686–91.

13. Fouchier R, Schneeberg PM, Rozendaal et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of respiratory distress syndrome PNAS 2004;101:1356–61.
14. McKimm-Bresckin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors: a review. Antiviral Res 2000;47:1–17.
15. Gubareva LV. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. Virus Res 2004;103:199–203.
16. Use of influenza antivirals during 2003-2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance. Weekly Epidemiological record 2005;17:156.
17. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa K et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet 2004;364:759–65.
18. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. J Infect Dis 1998;178:1257–62.
19. Herlocher ML, Truscon R, Elias S et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferret. J Infect Dis 2004;190:1627–30.
- 19B. Bright RA, Medina M, Xu X et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1995 to 2005: a cause of concern. Lancet, published online 22 September, 2005.
20. Gorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG et al. Comparisons of RWJ-270201, zanamivir and oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian influenza viruses. Antimicrob Agents and Chemother 2001;45:2723–32.
21. Leneva IA, Golubeva O, Fenton RJ et al. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. Antimicrob Agents and Chemother 2001;45:1216–24.
22. Leneva IA, Roberst N, Govorka EA et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. Antiviral Res 2000;248:101–15.
23. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. PNAS 2002; 99:13849–54.
24. Longini IM, Nizam A, Shufu S et al. Containing pandemic influenza at the source, Science 2005;309:1083–7.
25. Ferguson NM, Cummings D, Cauchemez S et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 2005;437:209–14.

Deltagarlista

Deltagarnas jävsdeklarationer kan erhållas från Läkemedelsverket.

Med dr/distr läk Johan Berglund
Ronneby läkarstation
Rosengatan 15
370 30 Ronneby

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Mia Brytting
Avd för virologi
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Professor Leif Gothefors
Barn- och ungdomsmed
Norrlands univ sjukhus
901 85 Umeå

Överläkare Kristina Jarl
Brommageriatriken AB
Bromma sjukhus
Box 3084
161 03 Bromma

Smittskyddsläkare Anders Lindberg
Smittskyddsenheten Halland
Länssjukhuset
301 85 Halmstad

Professor Annika Linde
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Med dr Anders Tegnell
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Dr Ingrid Trolin
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Ingrid Uhnoo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Smittskyddsläkare Per-Erik Åbom
Enheten för smittskydd/Vårdhyg
Länssjukhuset
551 85 Jönköping

ADDENDUM

Faktaruta. EU kriterier för influensa

Inom EU pågår ett arbete att få data om rapporterade smittsamma sjukdomar mer jämförbara mellan olika länder. Som en del i detta har falldefinitioner för ett 40-tal sjukdomar tagits fram och nedan följer den för influensa. Den är ämnad att användas som kriterium för vilka fall som ska rapporteras och inte att användas som en del av diagnostiken av enskilda fall.

Allmänna principer för tillämpning av falldefinitionerna

- Om inte annat anges skall endast symtomgivande fall rapporteras. Asymtomatiska infektioner skall emellertid betraktas som fall om infektionen kan komma att kräva behandling eller om den har konsekvenser för folkhälsan.
- Ett "fall med epidemiologiskt samband" är ett fall som antingen har exponerats för ett bekräftat fall eller som utsatts för samma exponering som ett bekräftat fall (t.ex. ätit av samma livsmedel eller vistats på samma hotell).
- Ett system med tre nivåer enligt nedan skall användas:

Bekräftat fall: laboratorieverifierat.

Troligt fall: kliniskt tydlig bild eller epidemiologiskt samband till bekräftat fall.

Möjligt fall: kliniskt möjlig bild, utan att vara bekräftat eller troligt fall.

Klassificeringen av de olika nivåerna kan variera beroende på de enskilda sjukdomarnas epidemiologi.

- De kliniska symtomen i förteckningen är endast exempel på symtom, förteckningen är inte uttömmande.
- För de flesta sjukdomarna anges flera "kriterier för laboratorieanalys". Om inte annat anges behöver endast ett av dessa kriterier uppfyllas för att fallet skall anses vara bekräftat.
- I.T. i förteckningen över falldefinitioner betyder "inte tillämpligt".

Inledande anmärkningar

(1) Informationen i detta dokument är endast avsedd för enhetlig rapportering/jämförbarhet av uppgifter inom gemenskapsnätverket.

De kliniska beskrivningarna anger de allmänna dragen hos sjukdomarna men rymmer inte nödvändigtvis alla erforderliga särdrag för en klinisk diagnos av dessa.

(2) De laboriekriterier för diagnos som anges kan uppfyllas med olika testmetoder. Där specifika metoder anges, rekommenderas dock dessa.

Influensa

Klinisk beskrivning

Klinisk bild förenlig med influensa, t.ex. plötslig sjukdomsdebut, hosta, feber > 38°C, muskel- och/eller huvudvärk.

Laboriekriterier för diagnos

- Påvisande av antikroppar mot influensa eller influensavirus-specifikt RNA.
- Isolering av influensavirus.
- Påvisande av specifik antikroppsreaktion mot influensa A eller B.

Fallklassificering

Möjligt: Ett med kliniken förenligt fall med epidemiologiskt samband.

Troligt: I.T.

Bekräftat: Ett kliniskt fall som är laboratorieverifierat.