

## Influensa med antivirala medel

---

### Influensaepidemiologi, klinisk bild samt influensavacciner

---

Anders Lindberg

Influensa är en virusorsakad luftvägsinfektion som orsakas av ett RNA-virus, som förekommer i form av tre serotyper, A, B och C. Det är influensa A och B som ger de återkommande vinterepidemierna. Nya varianter av influensa A har dessutom potentialen att åstadkomma världsomfattande utbrott, en s.k. pandemi

#### Epidemiologi

Influensavirus sprids främst genom aerosolbildning från luftvägarna hos infekterade individer. Utbredningen av influensa bland människor följer i stort två olika epidemiologiska mönster. Vanligast är en säsongsvist uppträdande infektion beroende på spridning av influensavirus med gradvis förändrade egenskaper (antigen drift), vilket innebär att många människor saknar immunologisk erfarenhet av den nya virusvarianten. Detta ger upphov till den anhopning av kliniska influensafall som på norra halvklotet ses under vinterhalvåret. Sådana epidemier börjar ganska plötsligt, ökar under två till tre veckor och ebbar ut efter fem till åtta veckor. Det är oklart varför nyinsjuknande därefter upphör, trots att det alltså finns mottagliga individer kvar i populationen. Andelen sjuka i befolkningen varierar de flesta vintersäsonger mellan två och 15 procent.

Det andra epidemiologiska mönstret, som ses vid influensa A, är den globala spridning som kan följa efter uppkomsten av helt nya genetiska varianter av influensavirus (antigen skifte). Sådana pandemier uppstår med många års oregelbundna intervall och medför hög sjuklighet (>20 procent av befolkningen) och därigenom ökad dödlighet. De mest kända exemplen från vårt århundrade är "Spanska sjukan" 1918-19, men också "Asiaten" 1957 och "Hong-Kong" 1968 illustrerar det hot en influensapandemi utgör.

Barn och ungdomar, som saknar immunologisk erfarenhet av influensa, har som regel den högsta sjukdomsincidensen och spelar därigenom en viktig roll för smittspridningen. Det är däremot de äldre som oftare drabbas av komplikationer och allvarligt förlopp.

Dödligheten i influensa tenderar att underskattas. Visserligen är andelen dödsfall bland de infekterade liten, men genom det stora antalet insjuknade bidrar influensa vissa år märkbart till den totala dödligheten. Omkring 1000 – 4500 fler dödsfall inträffar i Sverige under vintrar med hög influensaaktivitet jämfört med de år influensafallen är få. Influensa har således en låg letalitet, men vissa år en betydande mortalitet. Över en längre tidsperiod kan således ett större antal influensarelaterade dödsfall tillskrivas de vanliga "interpandemiska" utbrotten än de svårare, men betydligt sällsyntare, pandemierna.

## Klinisk bild

Inkubationstiden vid influensa är kort (1 - 3 dagar). Insjuknandet sker ofta plötsligt och det händer att patienter kan ange klockslog för symtomdebut. En allmän sjukdomskänsla, snabbt stigande feber och frysningar ses i kombination med huvudvärk och uttalad muskelvärk, ibland ledvärk. Smärtor i ögonmusklerna vid extrema blickriktningar beskrivs ibland av patienten som "ont bakom ögonen". Efter något dygn med hög feber tillkommer torrhosta. Ett inslag av trakeit kan yttra sig som retrosternal bröstsmärta. Hos barn ses ibland kruppbesvär. Rhinit, som är vanlig vid många andra virusorsakade luftvägsinfektioner, är sällan uttalad vid influensa. Gastrointestinala symtom förekommer, men det olyckliga begreppet "maginfluensa" betecknar helt andra tillstånd – influensavirus orsakar inte utbrott av gastroenterit.

Hos personer i hög ålder är den kliniska bilden ofta mer ospecifik. Symtomen kan då yttra sig som måttlig feber, allmänpåverkan och diffus sjukdomskänsla. Man kan således inte fastställa diagnosen influensa enbart utifrån den kliniska bilden.

Influensa kännetecknas av uttalade sjukdomssymtom under några dagar, men för unga och i övrigt friska personer är den akuta sjukdomen oftast över inom en vecka. Komplikationer och dödsfall förekommer dock, men drabbar då främst patienter med underliggande sjukdom eller personer i hög ålder. Närmare 90% av de dödsfall som skett i anslutning till senare års influensaepidemier har inträffat hos personer som är över 65 år.

## Tabell I

### Vanligaste symtom vid influensa, i "fallande ordning" (10)

- hosta
- sjukdomskänsla
- feber
- plötsligt insjuknande
- frysningar
- huvudvärk
- matleda
- snuva
- muskelvärk
- halsont
- upphostningar
- yrsel
- heshet
- bröstvärk
- kräkningar
- diarré
- magsmärtor

## Komplikationer

I sällsynta fall ses en primär viruspneumonit, som kan leda till allvarlig andningsinsufficiens. Pneumonit förekommer även hos unga människor och dödsfall kan inträffa, trots intensivvård.

Betydligt vanligare är att virussjukdomen kompliceras av en sekundär bakteriell pneumoni. Pneumonin kan uppträda i direkt anslutning till det akuta förloppet eller som en försämring just när patienten börjat hämta sig. Den dominerande bakteriella orsaken är här, som vid annan samhällsförvärd pneumoni, pneumokocker. Andra patogener som orsakar sekundär pneumoni är Haemophilus influenzae, stafylokocker, betastreptokocker och gramnegativa enterobakterier. Sekundära pneumonier är vanligast hos äldre personer och hos patienter med hjärt- och lungsjukdomar.

Bland andra, mer sällsynta, komplikationer kan nämnas myosit, myokardit, perikardit, toxic shock-liknande tillstånd av stafylokocker, CNS-manifestationer och Reye syndrom hos barn.

Genomgången infektion ger upphov till immunitet mot den aktuella virus(sub)typen, men innebär inte något säkert skydd mot infektion med nya varianter.

### **Vacciner**

Vaccin mot influensa har utvecklats alltsedan slutet av 1930-talet. Fram till idag har vaccinproduktionen huvudsakligen baserats på virusodling i befruktade hönsägg. Efter inaktivering och rening framställs därefter vaccinet genom användning av virus ytproteiner. Vaccinets sammansättning anpassas efter den aktuella hotbilden och följer en årlig rekommendation från Världshälsoorganisationen, WHO. Vanligen ingår en blandning av tre olika virusstammar, två av influensa typ A och en typ B.

Unga människor utvecklar i regel ett gott antikroppssvar efter vaccination, äldre personer och patienter med vissa kroniska sjukdomar svarar sämre. Skyddseffekten av vaccinet är således beroende av individuella faktorer, men givetvis också av hur väl den i samhället aktuella influensastammen överensstämmer med vaccinstammen. Det är därför inte förvånande att studier av influensavaccinets skyddseffekt visat stora variationer. Vid god överensstämmelse har skydd upp till 90% rapporterats. Om virustyperna i vaccinet skilt sig markant från orsaken till den aktuella epidemin, finns å andra sidan studier som inte kunnat visa någon skyddseffekt alls. För personer under 65 år med normalt immunförsvar anges ett genomsnittligt skydd mot klinisk influensa vara 60 - 80% vid god överensstämmelse mellan epidemistam och den stam som ingår i vaccinet.

Ett stort antal undersökningar, från flera länder och med olika metodologi, har visat att vaccination av äldre sänker risken för influensarelaterade komplikationer, oftast mätt som behov av sjukhusvård och risk för dödligt förlopp. En nackdel med dagens influensavacciner är det kortvariga och subtypspecifika skyddet. Ny vaccination måste därför genomföras inför varje influensasäsong.

### **Indikation för vaccination**

Även om skyddseffekten mot influensainfektion är ofullständig har således ett stort antal studier visat att vaccination kan minska risken för allvarliga komplikationer och död i samband med influensa. Vaccination rekommenderas därför i första hand för de personer som löper en ökad risk för sådant allvarligt sjukdomsförlopp. De grupper som enligt allmänna råd från Socialstyrelsen bör erbjudas årlig vaccineras omfattar främst patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom respektive personer över 65 års ålder (SOSFS 1997:21).

### **Biverkningar av vaccination**

Den vanligaste reaktionen efter vaccination är lokala besvär i form av rodnad och ömhet vid injektionsstället. Ibland förekommer kortvarig feber. Allvarliga överkänslighetsreaktioner är ytterst

sällsynta. Personer med allergi mot ägg ska dock inte vaccineras. I samband med omfattande vaccination mot s.k. svininfluensa i USA 1976 sågs en ökning av antalet Guillain-Barré-syndrom, något som inte säkert kunnat beläggas under senare års vaccinationer.

### Nya vaccintyper

Alltsedan 1960-talet har försök gjorts att vaccinera med levande, s.k. köldadapterat influensavaccin. Under de senaste åren har ett sådant intranasalt administrerat trivalent vaccin visat mycket god skyddseffekt hos friska barn, där man också såg en 30-procentig reduktion av komplicerande mediaotit jämfört med en placebobehandlad grupp. Nyligen har samma vaccin visat viss skyddseffekt även hos friska vuxna, dock mindre uttalad.

Ännu saknas dock större studier av skyddseffekten hos äldre och patienter tillhörande de medicinska riskgrupper som löper ökad risk för allvarligt influensaförlopp. Även direkta jämförelser mellan de nya levande vacciner och de konventionella saknas.

Flera andra typer av influensavacciner är under utveckling. Främst knyts intresset till DNA-vaccin. Även här krävs dock ännu ytterligare studier, bl.a. för att bedöma säkerheten för dessa nya vaccinprinciper.

Det är således realistiskt att förutsätta att den huvudsakliga strategin för att minska insjuknande i influensa i samhället ännu några år kommer att vara omfattande konventionell vaccination.

### Referenser

1. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. MMWR 1999; 48(RR-4): 1-28.
2. Belshe RB, Mandelman PM, Tranor J, et al. The efficacy of of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. N Eng J Med 1998; 338: 1405-12.
3. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. Infectious Disease Clinics of North America 1998; 12(1): 27-38.
4. Goavert ME, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. JAMA 1994; 272: 1661-5.
5. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med 1995; 123: 518-27.
6. Lindberg A, Linde A, Grandien M. Nästa influensavåg en tidsfråga. Läkartidningen 1995; 92(41): 3788-9.
7. Linde A, Lindberg A. Varför bör vi vaccinera alla över 65 år mot influensa? Läkartidningen 1998; 95(43): 4744-8.
8. Nichol KL, Margolis KI, Wuorenma J, et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Eng J Med 1994; 331: 778-84.
9. Nichol KI, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. JAMA 1999; 282: 137-44.
10. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). Textbook of Influenza. Blackwell Science, Oxford 1998.
11. Nøkleby H. Influensavaccinering - samfunnsnyttig forebygging eller stikk uten effekt? Nord Med 1997; 112: 4-6
12. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot influensa. SOSFS 1997:21 (M)

---

## Samhällsekonomiska funderingar kring profylax och behandling av influensa

---

Lars-Olof Hensjö

Vi har siffror på skattad sk förtidig död till följd av sekundärinfektioner, dvs komplicerande lunginflammationer. Det saknas pålitliga epidemiologiska data över influensaförekomst, sjukskrivning, läkemedelsförbrukning etc.

Alla åldrar drabbas av influensa. Inflansan kan vissa år drabba 5% av befolkningen andra år uppåt 20% eller ännu fler. Vi har hittills endast haft vaccination som profylaktisk behandlingsmöjlighet.

Vaccinationernas effektivitet är omdiskuterad, dels beror det på hur stora delar av riskgrupperna som verkligen vaccineras, dels hur bra sammansättningen av det aktuella vaccinet blir i förhållande till den influensatyp som sen drabbar befolkningen. Specifik behandling med neuraminidashämmare av influensa A och B har helt nyligen introducerats. Årlig totalkostnad för dessa medel är svår att uppskatta, men om cirka 500 000 patienter vid en kraftig epidemi skulle behandlas blir kostnaden cirka 100 miljoner kronor.

Detta är ett komplext område, som berör stora delar av befolkningen och där nya behandlingsprinciper introduceras med höjda läkemedelskostnader som följd. Behovet av hälsoekonomiska studier är stort.

### **Ekonomiska faktorer att räkna med**

**Lidande, kvarstående funktionsnedsättning samt (för tidig) död:** här finns metodik för beräkning av de hälsoekonomiska konsekvenserna. Metoderna är ännu under utveckling och är föremål för debatt (1,2,3).

I avancerade matematiska modeller (beslutsträdsanalys) kan man i datorer simulera och väga samman olika ekonomiska utfall efter förändringar av variabler såsom läkemedelskostnader, sjukskrivningskostnader, läkarbesök, eventuella biverkningar, men också just sådant som det beräknade ekonomiska värdet av minskat lidande, förhöjd livskvalitet och andra relevanta faktorer. Ett omdiskuterat begrepp i detta sammanhang är kvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (4).

**Sjukskrivning:** Om 10% av befolkningen insjuknar kommer vissa vara sjukskrivna mer än tio dagar, andra (t ex barn och äldre) inte alls och några sjuka kommer att vara sjukskrivna 5-7 dagar. Grovt skattat kommer en influensaepidemi kanske att leda till 6 dagars sjukskrivning hos 10% av befolkningen dvs 6 dagar hos 800 000 personer = 4,8 miljoner sjukskrivningsdagar. Detta betalar **patienterna**, dag 1, därefter **arbetsgivarna**, som är viktiga intressenter i sammanhanget. Båda dessa parter kan säkert i många fall vara beredda att göra en ekonomisk insats för att hämta ut en sannolik hälsovinst i detta. Frånvaron leder förstås dessutom till ett betydande **produktionsbortfall**.

Längre sjukskrivningar, men först efter två veckor, betalar **staten** via RFV.

**Vårdcentralerna företagshälsovården och övrig öppen sjukvård** måste finna ett sätt att hantera en situation där väl upplysta patienter kommer att vara medvetna om att de måste ha behandling senast inom 48 timmar från symtomdebut (gärna tidigare), annars är behandling tveksam/meningslös. Vårdens strategi vid influensa har hittills varit rådgivning, avvakta åtminstone 4-5-6 dagar, därefter ny kontakt med sjukvården såvida inte patienten tillhört någon av de prioriterade riskgrupperna. Vårdcentraler och andra vårdinrättningar riskerar nu att bli fyllda av influensasjuka, högrebrilla sannolikt högliggen smittsamma personer som kommer att **ta resurser från annan sjukvård** för att eventuellt få behandling med ett receptbelagt läkemedel som eventuellt förkortar antalet sjukdagar med 1-2 dagar (5,6). Kliniska studier har främst rört yngre, för övrigt friska personer. Hur effektivt behandling med antiviralmedlen är, hur det påverkar risken för komplikationer såsom sekundär pneumoni, vilket främst drabbar äldre är ofullständigt vetenskapligt visat.

Kostnaderna för denna **tillfälliga omstrukturering av sjukvården** bör beräknas även om det är svårt. Problemet uppstår under två till tre månader om året.

Receptbelagda läkemedel **fordrar läkarbesök** eller åtminstone läkarkontakt för korrekt diagnos och utfärdande av recept. **Begreppet influensa är inte entydigt** hos den stora allmänheten, kanske inte heller hos den förskrivande läkarkåren. **Laboratoriediagnostik** för snabb diagnos saknas ännu för rutinbruk, men tycks komma inom kort. Laboratoriediagnostik kan och bör ske hos tidiga fall av misstänkt influensa, men är knappast realistiskt eller ens nödvändigt under en eventuell influensaepidemis kulmen. Laboratoriediagnostik kostar också pengar och måste inkluderas i den hälsoekonomiska kalkylen.

### Behandling och profylax

**Vaccin:** 78 kr per dos (priset kan variera främst genom att vaccinet kan upphandlas i stor volym och därigenom erhålls ett väsentligt lägre pris). Detta får patienten betala plus själva vaccineringen som kan kosta 0-150 kr. Vissa landsting, arbetsgivare m fl har subventionerade vaccinationskampanjer för äldre, anställda i företag etc.

Behandling med **zanamivir (Relenza®)**: Ännu oklart, men sannolikt 200-300 kr per fem dagars behandling. Detta betalar patienten delar av beroende på var i högkostnadstrappan patienten befinner sig. Generellt är patientandelen för läkemedelskostnaderna fn cirka 25% men detta varierar mycket och det sker snabba förändringar beroende på förändringar i förmånssystemen (jan 99 var patientandelen 15%) (7). Zanamivir är inte godkänt för profylaxbehandling i Sverige. Ett eventuellt godkännande av denna indikation medför fortsatt receptbeläggning men profylaktisk behandling ingår inte i läkemedelsförmånen. Patienten får således betala fullt pris.

**Oseltamivir fosfat ( Tamiflu®)**, ett peroralt neuraminidashämmande medel är inte godkänt för användning i Sverige, än mindre prispförhandlat.

**Amantadin (Virofral®)** Behandlingsstudier av influensa A visar signifikant effekt om behandling inleds inom 48 timmar. Endast profylaktisk behandling mot influensa A.. Bör användas t ex på sjukhem med diagnostiserat indexfall. Dosering omdiskuterad varför kostnader är svåra att beräkna. Profylax betalas av patienten och är inte förmånsberättigad, dvs ingen utgift för samhället.

**Antibiotikabehandling, sjukhusvård** etc vid komplikationer, främst sekundär pneumoni, är svårberäknade kostnader. Relativt låga läkemedelskostnader i allmänhet. Patienten betalar i öppenvård medeltal 25% av dessa. När det gäller läkemedel för behandling av influensa kan det

förväntas att stora delar av utköpen görs av människor som inte kommit upp till första rabattnivån i läkemedelsförmånens högkostnadskydd (900 kr).

De kommer med andra ord att betala läkemedlet själva helt och hållet, utan rabatt.

Ett sätt att inom detta område helt undgå läkemedelsutgifter för samhället vore att tillåta att de nya neuraminidashämmande läkemedlen skulle kunna köpas **utan recept**. Detta skulle sannolikt inledningsvis medföra en betydande överanvändning till följd av att influensa är ett så svårt begrepp/en så svår diagnos att ställa. Besvikelsen hos allmänheten över utebliven effekt vid behandling på felaktig indikation, skulle då bli stor och vi riskerade bakslag, vilket skulle kunna leda till låg användning, möjligen tom underanvändning.

## Referenser

1. Persson Ulf, Riktlinjer för utvärdering av läkemedel. Är det något för Sverige? Läkartidningen 1997:24,2289-92
2. Karlsson, G, Johannesson, M. The Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. Pharmacoeconomics 1996 Feb 9(2) 113-20
3. Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation Pharmacoeconomics 1998 Apr 13( 4) 397-409
4. Hälsoekonomi för läkemedelskommittéer. Kursmaterial för kurs av Handelshögskolan i Stockholm i samarbete med Landstingsförbundet. 1998.
5. Läkemedelsmonografi Relenza (zanamivir). Läkemedelsverket 1999
6. "Vill ni ha influensa? Kom till vårdcentralen!" 'Ett Ögonblick', Södra Läkemedelskommittén Stockholm 1998 nr 6.
7. Läkemedelsstatistik från Apoteket AB 1999.

---

## Laborierediagnostik av influensavirus

---

### Benita Zweyberg Wirgart

Laborierediagnostik av influensavirus infektioner skall vara till nytta för patienten och ge värdefull information till den behandlande läkaren. Om laboriet kan tillhandahålla ett snabbt resultat tidigt i sjukdomsforloppet kan patienten behandlas med antivirala medel och en eventuell spridning av virus till andra personer förhindras. Det är viktigt att förhindra spridning av influensavirus till äldre patienter, immunsupprimerade patienter och patienter med underliggande hjärt- och kärlsjukdomar. En snabb identifiering av utbrott på sjukhus och institutioner är viktigt för att förhindra spridning.

Flera olika laborieremetoder finns tillgängliga för diagnostik av influensavirusinfektioner. Snabbmetoder som bygger på detektion av virusantigen eller nukleinsyra kan användas när ett snabbt svar är nödvändigt. Oftast används en kombination av någon snabbmetod för antigenpåvisning och konventionell virusodling i cellkultur.

Laborierediagnostik, främst odling, av influensavirusinfektioner är grunden för den globala övervakningen av influensa. Kliniska isolat av influensavirus karaktäriseras i speciallaboratorier och

spridningen av nya antigena varianter kan därmed följas genom ett globalt nätverk. Genom denna globala övervakning kan adekvata virusstammar som skall ingå i årets vaccin väljas ut.

## **Provtagning**

Adekvat provtagning, förvaring och transport av provet är väsentligt för ett optimalt laboratorieresultat. Kliniska prov bör helst tas inom tre dagar efter insjuknandet. Nasofarynxaspirat, bronksköljvätska och trakealsekret kan användas för både snabbdiagnostik och virusodling. För nasofarynxaspirat används en slemsamlare (trakealsugset) och en sugkateter (t ex baby-feeding tube nr 8). Koppla sugkatetern till det lilla munstycket på slemsamlaren och en vakuumsug till det stora munstycket. För in sugkatetern längs nässkiljeväggen tills spetsen når nasofarynx bakvägg. Sug med vakuumsugen tills nasofarynxsekret syns i sugkatetern. Upprepa eventuellt proceduren på andra sidan. Genomsjola katetern med 2-3 ml fys NaCl.

Svalgskölvätska används sällan. För virusodling kan även pinnprov från nasofarynx eller svalg användas. Prov för virusodling bör tas i rör som innehåller virustransportmedium. Prov förvaras i 4°C i avvaktan på transport till laboratoriet som bör ske snarast. Ett snabbt omhändertagande av provet på laboratoriet är nödvändigt.

## **Isolering av influensavirus i cellkultur**

Tidigare användes befruktade hönsägg och primära apnjureceller för odling av influensavirus. Numera används oftast en etablerad cellinje, Madin-Darby canine kidney (MDCK) (American Type Culture Collection, Rockville, Md) för diagnostik av influensa A, B och C virus (1). Trypsin i uppehållsmediet (1-2µg trypsin per ml) underlättar virusreplikationen (2). Influensavirus orsakar oftast cytopatogen effekt (CPE) i cellmattan inom 1-7 dagar efter inokulation. Cellkulturer som ej uppvisar CPE kan testas med hemadsorption (HAD) eller hemagglutinationstest (HA) (3) eftersom influensa A och B agglutinerar erythrocyter från människa (typ 0), marsvin, kalkon och kyckling. Odlad virus kan identifieras och typas med specifika antikroppar och immunofluorescens (IF) eller immunoperoxidas färgning. Andra hemagglutinerande virus är parotit och parainfluensavirus. Rutinmässigt subtypas inte alla influensavirus isolat men hemadsorptionsinhibitionstest (HAI) med specifika antisera kan användas för typning, subtypning och ytterligare antigen karaktärisering av influensavirus (3).

Blindpassage av negativa cellkulturer efter 10-14 dagars odling kan ge ökad känslighet.

## **Detektion av influensavirus med korttidsodling**

Tidig diagnostik av influensavirus, innan CPE uppträder, är möjlig med hjälp av immunologisk färgning av infekterad cellkultur med specifika antikroppar. MDCK celler odlas direkt i 24-håls cellkultur plattor eller på glas som placeras i plaströr (shell-vials) (1). Kliniska prov ympas i duplikat och cellkulturerna centrifugeras 700 x g i 30-60 min och inkuberas i 36°C i 5% CO<sub>2</sub> miljö. Efter 18-72 timmar tvättas cellerna i PBS och fixeras i aceton eller metanol. Virusantigen påvisas med immunofluorescens eller immunoperoxidas färgning med typspecifika antikroppar. Sensitiviteten för korttidsodling varierar mellan 60-100% jämfört med konventionell virusodling (4).

## **Direktpåvisning av influensavirusantigen**

Direktpåvisning av influensavirusantigen i epitelceller från respiratoriska prov med hjälp av monoklonala antikroppar och immunofluorescensfärgning är en snabb och känslig metod. Epitelcellerna tvättas fria från slem, fixeras och färgas med kommersiellt tillgängliga, specifika



välkarakteriserade monoklonala antikroppar (5). Provsvar kan lämnas inom cirka två timmar efter att provet inkommit till laboratoriet. Metodens känslighet är hög 80-90% jämfört med virusodling, under förutsättning att provtagningen är korrekt, att provet förvarats i kyl i avvaktan på transport till laboratoriet, att epitelcellerna hanterats varsamt vid preparatframställningen på laboratoriet och att avläsningen sker i ett bra fluorescensmikroskop och utförs av erfaren avläsare.

Antigenpåvisning med EIA-teknik för att snabbt påvisa influensavirusantigen i kliniska prov har ofta visat sig ha en lägre känslighet jämfört med virusodling. Fördelen med dessa metoder är att prov som förlorat sin infektivitet pga felaktig förvaring eller lång transport kan bli positiva. Principen för kommersiellt tillgängliga EIA-tester är ofta att influensavirusantigen i provet fastnar på ett membran med typspecifika monoklonala antikroppar. Efter tillsats av konjugat och substrat kan positivt resultat avläsas inom ca 20-30 min som en färgad triangel eller + tecken på membranet (6).

Flera nya snabbmetoder för att påvisa influensavirusproteiner är under utveckling (7). En ny optisk EIA metod (FLU OIA, BioStar) som snabbt kan detektera men inte skilja på influensa A och B virus kärnproteinantigen har nyligen lanserats på marknaden. Metoden möjliggör en direkt visuell detektion av en fysikalisk förändring av den optiska tjockleken av en mikroskopiskt tunn film. Förändringen är ett resultat av antigen-antikroppsbindning på en optisk yta (silikonskikt). När extraherat provmaterialet placeras på silikonskiktet binder de specifika immobiliserade antikropparna till influensaantigenet i provet. Efter tvätt och tillsats av konjugat och substrat ökar skiktets tjocklek. Silikonskiktets ökade tjocklek förändrar det reflekterande ljusets bana och detta uppfattas visuellt som en färgförändring. Ett positivt resultat framträder som en lilafärgad cirkel mot en gyllene bakgrund. När influensavirus antigen ej finns i provet sker ingen bindning. Den optiska tjockleken förblir därmed oförändrad och ytan behåller sin gyllene färg vilket indikerar ett negativt resultat. Metoden är snabb, cirka 20 min, och enkel att utföra men resultatet kan vara svårt att avläsa varför rätt belysning (lysrör) och grundlig träning är absolut nödvändig. Metodens känslighet verkar i preliminära studier vara lägre än med konventionell odling men möjligen likvärdig eller något lägre än med IF med monoklonala antikroppar under förutsättning att provet tas enligt leverantörens anvisningar och att avläsaren är mycket vältränad. Ytterligare utvärdering av testen behövs innan den tas i allmänt bruk.

I USA är ett nytt snabbtest, Rapid Vue Influenza (Quidel, San Diego), som nyligen fått FDA godkännande under utprovning.

### **Molekylära metoder (PCR) för detektion av influensavirus**

Reverse transcriptase PCR (RT-PCR) är en ny viktig metod för att påvisa influensavirus i kliniska prov och för genetisk karaktärisering av influensavirus isolat. Virus nukleinsyra extraheras från kliniska prov och komplementärt DNA (cDNA) syntetiseras genom omvänd transkription av virus RNA. Komplementärt DNA amplifieras med specifika primers och DNA polymeras. För detektion av den amplifierade produkten finns många olika metoder t ex gelelektrofores eller hybridisering. Primersekvenser från olika genregioner har använts i olika studier och sensitiviteten är i de flesta studier högre än med direktpåvisning med IF och jämförbar med virusodling (8). Nyligen har även en multiplex RT-PCR utvärderats på kliniska prov. Denna metod verkar lovande för att analysera både typ och subtyp av cirkulerande influensavirus i större prov serier (9). Med PCR erhålls resultat inom 1-2 dagar.

### **Serologiska metoder**

Influensavirus kan sällan diagnostiseras med serologiska metoder under pågående infektion. Däremot kan man med serologi ställa diagnosen senare om andra metoder misslyckats. EIA test komplementbindningstest, HAI eller neutralisationstest (NT) kan används för att fastställa

influensavirusdiagnos efter genomgången infektion eller för seroepidemiologiska studier (10).  
Influensavirus IgM (och IgA) antikroppar i serumprov taget tidigt i sjukdomsförloppet är diagnostiskt för influensavirusinfektion.

## Konklusion

Varje laboratorium måste utarbeta säkra metoder som passar de dagliga rutinerna. Metoder som kontinuerligt används i ett laboratorium och som utförs enligt särskilt utarbetade rutiner med avseende på kvalitet är de mest pålitliga. Standardiserade reagenser bör användas för att uppnå hög reproducerbarhet. När ett snabbt svar är nödvändigt för kliniska eller epidemiologiska frågeställningar används metoder för antigen- eller nukleinsyrepåvisning. För att snabbt upptäcka nya antigena varianter eller helt nya subtyper av influensavirus och för övervakning av spridningen av dessa bland befolkningen är det nödvändigt att laboratorierna fortsätter att utföra virusodling och att isolaten skickas till speciallaboratorier för antigen och genetisk karakterisering. Tidig diagnos av influensavirus är nödvändig för tidigt insättande av antiviral behandling och för att snabbt kunna isolera infekterade patienter.

Ett intensivt arbete pågår för att utveckla nya snabba tester för att påvisa influensavirus.

För patientnära övervakning på vårdcentraler behövs ett snabbtest typ "dip-stick" som ännu inte finns tillgängligt i Sverige. På länssjukhusnivå kan direktpåvisning med IF eller annan snabbtest utföras om personalen skickas för utbildning till viruslaboratorium och under förutsättning att adekvat utrustning införskaffas. För att vara säkra på att diagnostiken fungerar är det viktigt att i början av varje influensasäsong skicka ett antal kliniska prov för odling till ett viruslaboratorium för att kontrollera att snabbtestresultaten överensstämmer med odling. På viruslaboratorier utförs oftast någon snabbtest i kombination med virusodling. Viruslaboratorierna bör delta i kvalitetssäkringsprogram för influensavirus.

## Referenser

1. Reina J, Fernandez-Baca V, Blanco I, Munar M. Comparison of Madin-Darby canine kidney cells (MDCK) with a green monkey continuous cell line (Vero) and human lung embryonated cells (MRC-5) in the isolation of Influenza A virus from nasopharyngeal aspirates by shell vial culture. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1900-1.
2. Meguro H, Bryant J.D, Torrence A.E, Wright P.F. Canine kidney cell line for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1979; 9:175-9.
3. Swenson P. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, (editor H.D Isenberg) 1992 pp 8.8.1-8.12.11 Vol 2, American Society for Microbiology, Washington DC.
4. Stokes C.E, Bernstein J.J, Kyger S.A, Hyden F.G. Rapid diagnosis of influenza A and B by 24-h fluorescent focus assay. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1263-6.
5. Shen K, Zhaori G, Zwegyberg Wirgart B, Ying M, Grandien M, Wahren B, Linde A. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal secretions with immunofluorescence technique for multiplex screening - an evaluation of the Chemicon assay. *Clin Diagn Virol* 1996; 6:147-54.
6. Todd S.J, Minnich L, Waner J.L. Comparison of rapid immunofluorescence procedure with TestPack RSV and Directigen FLU-A for diagnosis of respiratory syncytial virus and influenza A virus. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1650-1.

7. Cox N.J, Subbarao K. Influenza. The Lancet 1999; 354: 1277-82.
8. Claas E.C.J, van Milaan A.J, Sprenger M.J.W, Ruiten-Stuiver M, Arron G.I, Rothbarth P.H, Masurel N. Prospective application of reverse transcriptase polymerase chain reaction for diagnosing influenza infections in respiratory samples from a children's hospital. J Clin microbiol 1993; 31: 2218-21.
9. Ellis J.S, Fleming D.M, Zambon M.C. Multiplex reverse transcription-PCR for surveillance of influenza A and B viruses in England and Wales in 1995 and 1996. J Clin Microbiol 1997; 35: 2076-82.
10. Vikerfors T.G, Lindegren G, Grandien M, van der Logt J. Diagnosis of influenza A virus infection by detection of specific immunoglobulins M, A and G in serum. J Clin microbiol 1989; 27: 453-8.

---

### Neuraminidashämmare

#### Zanamivir (Relenza) och oseltamivir fosfat (Tamiflu) – terapi, kliniska data och resistensutveckling

---

Ingrid Uhnöo

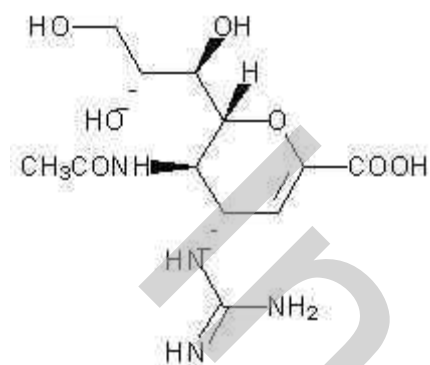
Neuraminidashämmare är en helt ny klass av antivirala medel för behandling och profylax av influensa. Neuraminidas är ett ytprotein på influensapartikelns yta och verkar som ett enzym som spjälkar sialinsyra. Enzymet spelar en avgörande roll för frigörelsen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler och för virus spridning i luftvägar och i sekret. Neuraminidashämmarna är analoger till sialinsyra och binds kompetitivt och selektivt till neuraminidas. Enzymet är av betydelse sent i den virala replikationscykeln och hämningen sker genom blockad av processer som äger rum extracellulärt. Substanserna har ingen effekt på uttrycksnivån av cellassocierade virala antigener. Medlen har ingen signifikant effekt på besläktade enzymer i bakterier eller humana celler.

Neuraminidashämmarna utvecklades som ett resultat av kristallografiska studier, vilka visade att neuraminidaset hade en djup central ficka på sin yta vars väggar var klädda med aminosyrasekvenser som var konserverade. Fickan visades vara det aktiva sialinsyre-klyvande platsen för neuraminidaset och de exakta aminosyrasekvenserna har identifierats och visats vara gemensamma för alla humana influensa typer och subtyper. Därmed fanns förutsättningen för ett universellt läkemedel mot alla influensavirus. Mot bakgrund av dessa kunskaper designades potentiella neuraminidashämmare och av flera lovande substanser har två, zanamivir (GG167) och oseltamivir fosfat (GS4107) (Fig. 1), hitintills utvecklats vidare till läkemedel. Medlen har olika angreppspunkter i det aktiva bindningsstället på neuraminidaset; zanamivir har istället för en OH grupp en stor positivt laddad guanidingrupp som starkt binder till botten på fickan, medan oseltamivir fosfatet innehåller en hydrofobisk grupp som binder till en motsvarande hydrofobisk region. Zanamivir kan på grund av den laddade guanidingruppen ej tas upp i tarmen, utan måste

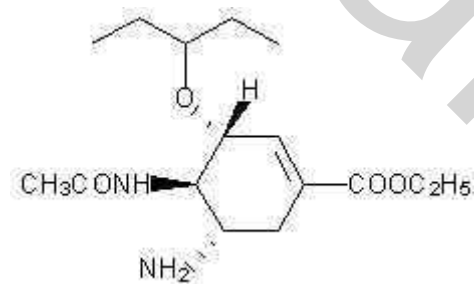
ges i inhalationsform direkt i luftvägarna. Oseltamivir fosfat, som är en prodrog, kan ges oralt i kapselform, vilken efter passage i tarmen till blodet de-estifieras till aktiv drog (GS 4104).

Figur 1

#### Zanamivir



#### Oseltamivir



Zanamivir (Relenza) godkändes 1999-02-09 för behandling av influensa A och B i Sverige, som första land i världen, och därefter också i Europeiska Unionen, Australien, Schweiz och nyligen i USA. För oseltamivir fosfat pågår för närvarande godkännandeprocessen i EU och USA och endast begränsade data från kliniska och virologiska studier finns tillgängliga.

#### Zanamivir (Relenza)

Zanamivir (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetyl neuraminic acid) är en analog till sialinsyra och en helt ny kemisk substans som saknar strukturell likhet med i Sverige tidigare registrerade antivirala läkemedel. Medlet föreligger som den rena (1S,2R,4S,5R,6R)-enantiomeren i Relenza. Zanamivirs effekt är virostatisk. Bindningsaffiniteten är väsentligen likvärdig för influensa A och B (1-3). Hämmningen ses vid mycket låga zanamivir koncentrationer (50% inhibition (IC<sub>50</sub>) vid 0.64-5.6 nmol/l för influensa A stammar och vid 0.79-7.9 nmol/l för influensa B stammar). *In vitro* har zanamivir visat sig vara aktivt mot alla nio subtyper av influensa A (inklusive "fågelinfluensan" H5N1) (1,4) och mot kliniska isolat från olika geografiska regioner och olika tidsperioder. *In vivo*, i djurmodeller och i humana experimentella studier, hämmar zanamivir i likvärdig grad infektioner av influensa A/Texas/36/91, A/Singapore/1/57, A/Stockholm/24/90, A/Mississippi/1/85 och B/Victoria/102/85 (3,5,6). Sammantaget har aktivitet *in vivo* visats mot

H1N1, H2N2, H3N2, H5N1 och influensa B, vilket väl motsvarar resultaten som uppnåtts *in vitro*. Jämfört med ribavirin och amantadin reducerade zanamivir virustitrarna i lungorna på influensa-inokulerade möss 100-1000 gånger mer effektivt. Kombinationer av zanamivir med rimandatin, ribavirin eller deoxyfluoroguanosine har i cellkultur uppvisat additiva effekter.

Resistens mot zanamivir kan utvecklas *in vitro* i cellkultur, dock först efter multipla passager av virus i närvaro av läkemedlet. Virusvarianterna som selekterades fram hade aminosyreförändringar antingen i hemagglutininet (H), neuraminidaset (N) (E119G, R292K, och R152K), eller i båda. Virusvarianterna uppvisade olika grad av nedsatt känslighet för zanamivir, men multipla mutationer medförde mer uttalad resistens. Mutationer i hemagglutininet påvisades i den receptorbindande regionen, vilket resulterade i en nedsatt affinitet för cellytereceptorerna och därmed ett minskat beroende av neuraminidasfunktionen. Dessa mutanter uppvisade dock ingen nedsatt känslighet *in vivo* i djurmodell, med undantag för varianter med mutationer i både H och N. Alla *in vitro* mutationer i neuraminidaset inträffade i eller nära det enzymaktiva stället vilket resulterade i en nedsatt enzymaktivitet. Inga mutationer har inträffat i immunologiskt aktiva regioner varför det hitintills inte finns några indikationer på att zanamivir skulle påverka `antigenic drift` av neuraminidaset. Inga naturligt resistenta isolat har identifierats.

Kliniska data avseende resistensutveckling mot zanamivir är mycket begränsade, men studier pågår för att belysa detta (7). Ett internationellt övervakningsnätverk planeras att träda i funktion när medlet får en mer vidsträckt användning för att noga följa upp eventuell resistensproblematik. Med nuvarande kunskaper bedöms incidensen av resistens mot zanamivir vara låg. Endast en influensa B stam med nedsatt känslighet mot zanamivir har påvisats hos en immunsupprimerad patient (8). Hos denna patient uppkom under en förlängd behandlingsperiod sekventiellt mutationer i den receptorbindande regionen av hemagglutininet (198Thr --> Ile) och därefter i den enzymaktiva regionen av neuraminidas genen (152 Arg --> Lys). Influensa B mutanten uppvisade dock i djurmodell nedsatt virulens jämfört med vildvirus.

Relenza är ett inhalationspulver bestående av zanamivir och laktos förpackat i blisters (dosskivor). Relenza ges i oral inhalation och varje avdelad dos innehåller 5 mg zanamivir. Den rekommenderade dosen är 2 inhalationer (2x5 mg) 2 gånger per dag under 5 dygn, vilket ger en daglig inhalerad dos på 20 mg. Behandlingen måste, för att ha effekt, påbörjas så tidigt som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut.

Efter inhalering av zanamivir sker den omedelbara depositionen i munhålan från vilken huvuddelen av dosen eliminerar via mag-tarmkanalen. Cirka 10-20% av dosen beräknas nå lungorna (9). Lokala koncentrationer av zanamivir i perifera luftvägarna är mycket höga och direkt efter inhalation ca 1400 gånger över neuraminidas IC<sub>50</sub> värdena. Den systemiska biotillgängligheten varierar från 10 till 15%, vilket medför plasmakoncentrationer som är många gånger lägre än de som uppnåtts och tolererats väl efter systemisk administration. Zanamivir metaboliseras inte utan elimineras fullständigt som oförändrad substans via njurarna. Distributionsvolymen (17L) tillsammans med den låga proteinbindningsgraden (<10%) indikerar att zanamivir huvudsakligen distribueras i extracellulärvätskan. Efter oral inhalation är medelhalveringstiden 2,5 timmar.

Zanamivir visades, i en interaktionsstudie med influensavaccin, ej påverka antikroppssvaret (mätt med hemagglutinationstest) efter vaccination.

## Klinisk effekt

### *Akut behandling*

Zanamivirs kliniska effekt vid behandling av influensa A och B har utvärderats i nio kliniska studier, varav tre var fas III-studier (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002). Dessa inkluderade 455 (10), 777 respektive 356 (11) patienter (totalt n=1588), vilka randomiserades till zanamivir 10 mg x 2 i 5 dagar alternativt till placebo (25 mg laktos) i inhalation. I tre fas II-studier inkluderande 971 patienter randomiserades patienterna till zanamivir 10 mg x 2 x 5 dagar i inhalation, zanamivir 10 mg x 2 i inhalation kombinerat med zanamivir intranasalt 6,4 mg x 2 i 5 dagar eller till placebo (12). I tre sekundära studier inkluderande 1372 patienter jämfördes huvudsakligen kombinerad behandling med tillförsel via inhalation och intranasal spray med placebobehandling. Alla studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenter studier med parallellgruppsdesign. Valet av doseringen i de pivotala studierna byggde på resultat från dos-titreringstudier i fas I och II. I fas II-studierna framkom att det inte var någon tilläggs effekt av intranasal administrering till inhalationstillförsel.

Alla patienterna försågs också med läkemedel för symtomatisk behandling (paracetamol och hostdämpande läkemedel). Patienten följdes regelbundet med kontroller och förde dagbokskort över utvecklingen av feber och symtom två gånger dagligen i upp till 14 dagar. Inklusionskriterierna baserades på epidemiologiska och kliniska fynd och därutöver användes snabbdiagnostiska test för influensa i en studie. Rekrutering till studierna initierades när influensa började cirkulera i samhället. Inklusionskriterierna bestod av influensaliknande sjukdom, som definierades som feber  $\geq 37,8$  ° C (över 37,2 ° C för patienter över 65 år) och/eller symtom på feber och minst två av följande fyra symtom: huvudvärk, muskelvärk, hosta och/eller halsont. Den första dosen av studieläkemedlet gavs inom 36 timmar eller i några studier inom 48 timmar eller 1-2 kalenderdagar. Barn yngre än 12 år och patienter med instabil kronisk sjukdom exkluderades. Demografiska karakteristika var jämförbara mellan studierna och behandlingsgrupperna och åldern på patienterna varierade mellan 12-86 år med en medelålder på 30-35,6 år. Högriskpopulationen var begränsad inkluderande totalt 441 patienter, varav 118 var över 65 år och 271 hade en respiratorisk åkomma. Av riskpatienterna behandlades totalt 283 med zanamivir.

Primärt effektmått var mediantid till försvinnande av kliniskt signifikanta influensasyntom. Detta definierades som frånvaro av feber och/eller feberkänsla och endast mild eller ingen huvudvärk, muskelvärk, halsont eller hosta som skulle bestå de följande 24 timmarna. Bland sekundära effektmått ingick tid till försvinnande av individuella symtom, tid till återgång till normal aktivitet, användning av symtomatisk behandling samt incidens av komplikationer. Virologiska analyser av virusmängd och av virusutsöndringstid samt känslighetstester utfördes i några studier.

Två studiepopulationer definierades för effektanalysen, Intention-to-treat (ITT) och influensapositiv (IP) population, dvs patienter med laboratoriemässigt verifierad influensa (positiv virusodling eller serokonversion ( $\geq 4$ -faldig titerstegring med hemagglutination-inhibitions test). I några studier konfirmerades diagnosen med polymeras-kedjereaktion (PCR) eller snabbdiagnostiska tester (immunofluorescens och ELISA). Av ITT populationen i de primära studierna randomiserades 1133 till inhalerat zanamivir och 1102 till placebo. IP-populationen inkluderade 1777 patienter (69%). Av dessa hade 84% influensa A, 15% influensa B. I de sekundära studierna bestod IP-populationen av 1372 patienter, varav 711 patienter hade influensa A och 47 hade influensa B.

I den influensapositiva populationen var mediantiden till symptomens försvinnande i placebo-gruppen 4,5-7,5 dygn, medan den var 3,0-5,0 dygn i gruppen som erhöll zanamivir (Tabell I). Skillnad i mediantid varierade mellan 1-2,5 dygn, vilket representerar 25-33% reduktion av sjukdomsduration. I den största studien (NAIA3002), som utfördes i USA, var emellertid skillnaderna mellan placebo och zanamivir ej signifikanta. I gruppen IP-patienter med feber vid

inklusion var effekten större liksom hos dem som behandlades inom 30-36 timmar. Behandling med zanamivir påverkade inte influensasymtomen hos patienter med afebril sjukdom.

Effekten i ITT-populationen var likartad den i den IP-populationen förutom i två studier, där skillnaden mellan placebo och zanamivir endast var 0,5 dagar.

**Tabell I. Jämförelse av mediantid (dagar) till lindring av influensasymtom: Influensapositiv population**

Studie	Placebo	Zanamivir 10 mg inhalation två ggr dagligen	Skillnad i dagar	(95% CI) p-värde
<b>NAIB3001</b>	n=160	n=161	1,5	
	6,0	4,5		(0,5, 2,5)
				0,004
<b>NAIA3002</b>	n=257	n=312	1,0	
	6,0	5,0		(0,0, 1,5)
				0,078
<b>NAIB3002</b>	n=141	n=136	2,5	
	7,5	5,0		(1,0, 4,0)
				<0,001
<b>Kombinerad <u>analys av</u> <u>NAIB3001, NAIA3002 and</u> <u>NAIB3002</u></b>	n=558	n=609		
	6,5	5,0	1,5	(1,0, 2,0)
				<0,001

I en kombinerad analys av alla patienter med influensa B (n=309) påvisades två dagars skillnad till fördel för zanamivir jämfört med placebo (p=0,036).

Resultaten på ett antal sekundära effektmått var signifikant bättre hos patienter behandlade med zanamivir än med placebo, såsom tid till upphörande av feberkänsla, hosta, myalgi och svaghet. Tid till återgång till normal aktivitet var 1.5 till 2 dagar kortare i zanamivir-gruppen i vissa studier (13), medan den ej var signifikant skild från placebo i andra. De vanligaste komplikationerna var bronkit, sinusit och otit som förekom i låg frekvens i enskilda studier (15-24% av zanamivirpatienter vs. 22-33% av placebo). Totalt sett i fas III-studierna var komplikationsfrekvensen 20-30% lägre och användningen av antibiotika 20% lägre hos patienter behandlade med zanamivir jämfört med placebo.

I högriskpopulationen i fas III-studierna (n=217) var tiden till symtomlindring hos influensapositiva patienter i genomsnitt 2,5 dagar (variation: 2,25-3,25 dagar) kortare hos zanamivirbehandlade än

hos placebo. I den största studien sågs dock ingen skillnad mellan grupperna. I subgruppen äldre personer >65 år med influensa (n=58) förkortades sjukdomen från 9,5 dagar i placebo till 4,5 dag i zanamivirgruppen. För patienter med astma och kronisk bronkit (totalt n=94) sågs dock ingen säker terapivinst av zanamivir. Frekvensen sekundärkomplikationer reducerades med cirka en tredjedel från 39% i placebo till 26% i zanamivirgruppen. Antibiotikaförbrukningen minskade från 26% till 18%. Inga specifika säkerhetsproblem observerades i högriskpopulationen. Att notera är att antalet riskpatienter var begränsat och därför uppnåddes ingen statistisk signifikans i analyserna. Inga patienter med allvarlig obstruktiv lungsjukdom som svår astma har studerats och risken för bronkospasm efter inhalation av zanamivir är ej utvärderad. Definitiva slutsatser om effektiviteten av zanamivir i riskgrupperna får invänta resultat från pågående studier.

Virologiska analyser var begränsade men visade att virusmängden minskade snabbare och att virus utsöndrades kortare tid i den zanamivirbehandlade gruppen. I en studie var 8% (11/137) av aktivt behandlade patienter viruspositiva dag 3 jämfört med 15% (17/112) av placebo-patienter. Inga data finns huruvida sekundärsmittan reducerades bland nära kontakter till patienter som behandlades med zanamivir.

Från de kliniska studierna kan konkluderas att hos för övrigt friska unga vuxna med laboratorieverifierad influensa reducerar zanamivir durationen av influensasymtom ca 25% (1-2,5 dagar) dvs en relativt begränsad effekt. Terapivinsten hos högfebrila patienter var större liksom i högriskpatienter. I fas III-studierna förkortades sjukdomen i genomsnitt med 2,5 dagar i riskgrupperna och hos patienter äldre >65 år upp till 5 dagar, men patientmaterialet var litet. Sekundärkomplikationer och antibiotikakonsumtionen reducerades till viss grad. Ett viktigt effektmått som ej alls undersökts är mortalitet i influensa. I studierna användes strikta kliniska inklusionskriterier och baserat på typisk symtombild visades cirka 70% av patienterna ha verifierad influensa. I allmän klinisk praxis med mindre väl definierade kriterier kommer således en inte oansenlig överbehandling att ske. Tillgänglighet av riktigt snabbdiagnostiska test, som är under utvärdering, skulle kunna begränsa användningen till patienter med verifierad influensa.

### ***Effekt av intravenös zanamivir***

I en nyligen publicerad dubbelblind studie (14), inkluderande 15 friska försökspersoner som inokulerades med influensa A/Texas/36/91 (H1N1) virus, evaluerades effekt och säkerhet av zanamivir givet intravenöst (i.v.) i dosen 600 mg x 2 under 5 dagar (n=7) jämfört med placebo (koksalt) (n=8). Administrering av placebo/zanamivir påbörjades 4 timmar efter virusinokulationen. I zanamivirgruppen noterades en signifikant reduktion av virusmängden (AUC), av antalet patienter som utsöndrade virus (0% vs. 100% i placebo) och av antalet patienter som serokonverterade (14% vs. 100%). Kliniskt visades att zanamivir reducerade febern (14% vs. 88%) och övre luftvägssymtomen (0% vs. 100%) (undantaget hosta). Inga säkerhetsproblem eller specifika biverkningar identifierades. Studien visar att zanamivir administrerat parenteralt har effekt och att medlet distribueras till luftvägarna. Detta var dock en experimentell studie och kliniska studier av allvarlig influensainfektion hos patienter krävs för att utvärdera den intravenösa beredningens plats i terapin.

### ***Profylax***

Zanamivir är ej godkänd för profylax mot influensa A och B, men nyligen har en stor dubbelblind placebo-kontrollerad profylaxstudie publicerats (15). Zanamivir gavs under influensasäsongen 1997-98 på två amerikanska universitet inkluderande 1107 individer med en medelålder av 29 år. Av dessa fick 554 zanamivir inhalation i dosen 10 mg x 1 och 553 placebo inhalation x 1 under 4 veckor. Influensa verifierades med virusisolering i samband med kliniska symtom, men också med serokonversion på parade sera tagna före start och efter avslutande av studien. Influensa A (H3N2) inträffade i signifikant lägre frekvens hos zanamivirpatienter (2%; n=11) än hos placebo



(6%; n=34) ( $p < 0.001$ ). Detta representerade en skyddseffekt på 67% (95% konfidensintervall 39%-83%) mot symptomatisk influensa. Om laboratoriekonfirmerad influensa med feber beaktades ökade effekttestimatet till 82%. Emellertid var incidensen av influensa i studien låg och beräkningen av effektstorleken rymmer en osäkerhetsfaktor. Inga säkerhetsproblem med tillförsel av zanamivir under 4 veckor identifierades. Profylaxeffekten av zanamivir mot influensa B finns ännu inte undersökt. Även prevention av intrafamiljär smitta har undersökts varvid en skyddseffekt på 79% uppmättes (16). Pågående studier evaluerar zanamivirprofylax för kontroll av utbrott på institutioner för äldre patienter.

## Säkerhet

I säkerhetspopulationen, som bestod av 6138 vuxna patienter exponerade för zanamivir behandlades 1132 patienter med den dosering som godkänts för behandling av influensa. Totalt sett sågs ingen skillnad i typ eller frekvens av "adverse events" i grupperna som behandlades med zanamivir respektive placebo. Den lokala toleransen av inhalerat zanamivir var jämförbar med den av laktos, som användes som placebo. Säkerhetsdatabasen avseende speciella grupper som äldre patienter, högriskpatienter, patienter med instabil sjukdom och allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom eller svår astma är förhållandevis begränsad, varför pågående studier inkluderar säkerhetsaspekter hos dessa patientgrupper. Dokumentation saknas för barn yngre än 12 år .

## Oseltamivir fosfat (GS4104)

GS4104 som är en etylester och prodrog till den aktiva substansen GS4071 ((3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylic acid) (17), är den andra neuraminidashämmaren som testas i fas III-studier för behandling och profylax av influensa A och B. Medlet kan ges oralt i kapselform och är således lättare att administrera än zanamivir. Ett fåtal publicerade artiklar rörande antivirala effekter *in vitro* och i djurmodeller finns i litteraturen (18). Inga kliniska studier finns ännu publicerade och tillgängliga data, som endast föreligger i form av abstracts och översikter, får betraktas som preliminära.

GS4104 har visats ha effekt mot både influensa A och B *in vitro* och i samma storleksordning som zanamivir. Farmakokinetik och antivirala effektiviteten har dokumenterats på olika djurslag. Biotillgängligheten på människa uppskattas till cirka 80%. Oral administrering av GS4014 till virusinokulerade möss visade på signifikanta effekter med förbättrad överlevnad och kraftig hämning av virustillväxt i lungorna (19). Behandlings- och profylaxstudier av experimentell influensa på friska försökspersoner har visat att GS4104 utövar signifikanta effekter på virala och kliniska parametrar. Huvudvärk och övergående moderata/milda gastrointestinala biverkningar i form av illamående och kräkningar observerades.

Endast begränsade data finns rörande resistensutveckling mot GS4071. Virusvarianter med mutationer i hemagglutinet och neuraminidaset (R292K) med nedsatt känslighet mot GS4104 har selekterats fram *in vitro* efter multipla passager (20). Virusvarianter innehållande R292K uppvisade reducerad tillväxt i cellkultur och kraftigt nedsatt virulens i musmodellen. En resistent mutant (E119G) som selekterats fram mot zanamivir hade fortfarande full känslighet för GS4104, men de flesta andra virusvarianter uppvisar korsresistens av varierande grad. Incidensen och den kliniska betydelsen av resistensutveckling mot GS4104 återstår att evaluera. Preliminära data tyder på att resistensutveckling är ovanligt och i de kliniska studierna rapporterades den ligga omkring 1%.

## **Klinisk effekt**

### ***Akut behandling***

Två placebokontrollerade fas III-studier finns rapporterade (ICAAC kongressen 1998 och 1999), den ena utförd i USA omfattande över 600 patienter, och den andra utförd i Canada, Europa och Kina inkluderande mer än 700 patienter (21). Cirka 60% av patienterna hade konfirmerad influensa och behandlades med GS4104 i två dagliga doser eller placebo inom 36 tim efter symtomdebut. Patienterna som fick GS4104 hade 30%-ig reduktion av sjukdomsdurationen och 40%-ig reduktion av allvarlighetsgraden på symtomen jämfört med placebo. Av biverkningar noterades gastrointestinala symtom i form av illamående och kräkningar i ökad frekvens hos aktivt behandlade patienter jämfört med placebogruppen (22).

### ***Profylax***

I profylaxstudier har skyddseffekten av GS4104 i en daglig dos givet under 6 veckor studerats i samband med utbrott av influensa i samhället (21,22). Studierna inkluderade mer än 1500 friska personer i åldern 18-65 år. Den relativa skyddseffekten beräknades till 74-84%, men incidensen av influensa var låg, även i placebogruppen.

## **Sammanfattning**

### **Zanamivir**

1. Zanamivir har effekt mot både influensa A och B och vid akut behandling förkortas symtomtiden med i genomsnitt 1,5 dagar. Begränsade data antyder att zanamivir reducerar risken för sekundära komplikationer och minskar behovet av antibiotikabehandling. Effekter på smittspridning har ej dokumenterats.
2. Effektiviteten av zanamivir i de medicinska riskgrupperna har endast dokumenterats i begränsad omfattning.
3. Zanamivir ges i inhalation vilket är en administrationsväg som kan innebära svårigheter för patienter i de högsta och lägsta åldrarna samt för svårt sjuka patienter.
4. Behandlingen måste för att ha effekt inledas senast inom 48 tim efter symtomdebut, vilket skapar praktiska problem för sjukvården.
5. Begränsade data tyder på att incidensen av resistensutveckling är låg.
6. Säkerhetsmässigt föreligger inga problem och inga specifika biverkningar har identifierats.
7. Zanamivir har visat lovande resultat i en profylaxstudie med 67-82% skyddseffekt mot laboratoriekonfirmerad influensa.

### **Oseltamivir fosfat**

1. Preliminära data tyder på att oseltamivir fosfat har likartad klinisk effekt mot influensa som zanamivir.
2. Oseltamivir fosfat kan ges oralt i kapselform, vilket är en fördel.
3. Biverkningar i form av övergående milda/moderata gastrointestinala symtom har rapporterats.

## Referenser

1. Woods JM, Bethell RC, Coates JAV, Healy N, Hiscox SA, Pearson BA et al. 4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid is a highly effective inhibitor both of the sialidase (neuraminidase) and of growth of a wide range of influenza A and B viruses in vitro. *Antimicrob Chemother* 1993; 37: 1473-9.
2. Hart GJ, Bethell RC. 2,3-didehydro-2,4-dideoxy-4-guanidino-*N*-acetyl-D-neuraminic acid (4-guanidino-Neu5Ac2en) is a slow-binding inhibitor of sialidase from both influenza A and influenza B virus. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1995; 36: 695-703.
3. Von Itzstein M, Wu-Y, Kok GB, Pegg MS, Dyason JC, Jin B et al. Rational design of potent sialidasebased inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993; 363: 418-23.
4. Gubavera LV, Penn CR, Webster RG. Inhibition of replication of avian influenza viruses by the neuraminidase inhibitor 4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid. *Virology* 1995; 212: 323-30.
5. Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG167 in experimental human influenza. *JAMA* 1996; 275: 295-9.
6. Ryan DM, Ticehurst J, Dempsey MH. GG167 (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid) is a potent inhibitor of influenza virus in ferrets. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2583-4.
7. Barnett J, Dempsey M, Tisdale M, Rothbarth PH, de Groot R, Osterhaus ADME. Susceptibility monitoring of influenza virus clinical isolates to the neuraminidase inhibitor zanamivir (GG167) during phase II clinical efficacy trials (Abstract). 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 27 Sept-1 Oct, Toronto, Canada 1997.
8. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza virus. *J Infect Dis* 1998; 178: 1257-62.
9. Newman S, Brown J, Pickford M, Fayinka S, Cass L, Bye A. Deposition pattern in the respiratory tract of the neuraminidase inhibitor zanamivir; a gamma scintigraphic study (Abstract). 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 27 Sept-1 Oct, Toronto, Canada, 1997.
10. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) study group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-81.
11. Fleming D, Makela M, Pauksens K, Man CY, Webster A, Keene ON. "High risk" and otherwise healthy patients demonstrate alleviation of influenza symptoms 2.5 days earlier following inhaled zanamivir treatment; European study, Winter 1997/98 (Abstract). Annual meeting of the Infectious Disease Society of America (ISDA), 12-15<sup>th</sup> November, Denver, CO, USA 1998.
12. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80.
13. Silagy CA, Griffin AD, Lacey LA, Edmundson S on behalf of MIST. Impact of zanamivir on health status, productivity and health care resource in patients with influenza (Abstract).

Annual meeting of the Infectious Disease Society of America (ISDA), 12-15<sup>th</sup> November, Denver, CO, USA 1998.

14. Calfee D, Peng W, Casse L, Lobo M, Hayden F. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1616-20
15. Monto S, Robinson P, Herlocher L, Hinson J, Elliot M, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA* 1999;282: 31-5
16. Hayden F, Gubareva L, Klein T, Elliott MJ, Hammond J, Ossi M, Sharp S, Monto AS. Inhaled zanamivir for preventing transmission of influenza in families. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), abstr LB-2, 26-29 Sept San Francisco, USA, 1999.
17. Li W-X, Escarpe PA, Eisenberg, et al. Identification of GS4104 as an orally bioavailable prodrug of the influenza neuraminidase inhibitor GS4071. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998;42:647-53
18. Calfee D, Hayden G. New approaches to influenza chemotherapy - Neuraminidase inhibitors. *Drugs* 1998;56(4):537-53
19. Sidwell R, Huffman J, Barnard D, Bailey K, Wong M-H, Morrison A, Syndergard T, Kim C. Inhibition of influenza virus infections in mice by GS4104, an orally effective influenza virus neuraminidase inhibitor. *Antiviral Res* 1998;37: 107-20
20. Tai C, Escarpe P, Sidwell R, Williams M, Lew W, Wu H, Kim C, Mendel D. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3234-41
21. Stephensen J. Progress treating, preventing influenza. *JAMA* 1998;280: 1729-30
22. Hayden F. Influenza neuraminidase inhibitors. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Symposium 106A, 26-29 Sept San Francisco, USA, 1999.

---

### Ribavirin- samt amantadinterapi

---

Per Ljungman

Ribavirin, amantadin och rimantadin är alla gamla läkemedel där effekten gentemot influensa har studerats i mer än 15 års tid. Amantadin är registrerat i Sverige på indikationen profylax och tidig behandling av influensa A medan rimantadin ej är registrerat i Sverige. Ribavirin aerosol är registrerat i Sverige på indikationen RSV men inte för behandling av influensa.

#### Ribavirin

Ribavirin (1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) är en nukleosid närmast analog med guanosin. Den har antiviral aktivitet *in vitro* mot många båda DNA- och RNA-virus inklusive både influensa A och B, parainfluensa och RSV. Verkningsmekanismen mycket diskuterad är oklar men kräver fosforylering och den första fosforyleringen utförs av ett adenosinkinase medan de därpå följande utförs av cellulära kinaser. När det gäller den antivirala effekten mot influensa så har det föreslagits att den fosforylerade molekylen verkar via en blockad av det virala polymeraset.

Ribavirin är teratogent hos flera olika djurslag t ex kanin, hamster och mus och är därför kontraindicerat hos gravida kvinnor.

Ribavirin kan ges antingen som aerosol, intravenöst eller peroralt. Ett praktiskt viktigt problem för behandling med ribavirinaerosol är risken för exposition av sjukvårdspersonal. De studier som finns där blodnivåer har uppmätts hos sjukvårdspersonal som handhaft patienter med som behandlats med ribavirinaerosol antyder att expositionen är låg och därmed riskerna för skador små. Dock är det viktigt att vid behandling med ribavirinaerosol minska expositionen till omgivningen så mycket som möjligt.

Samtliga administrationsformer har studerats vid influensa. De ursprungliga studierna av ribavirins effekt mot influensa hos i övrigt friska barn eller unga vuxna utfördes i början på 1980-talet. Studierna är samtliga placebokontrollerade och dubbelblinda och sammanfattas i Tabell I nedan.

I ingen av dessa studier noterades några skillnader i biverkningsfrekvens mellan patienter och kontroller. Ribavirin lagras upp i erythrocyter men inte i någon av studierna uppmättes skillnader i hemoglobinvärden, retikulocytantal eller andra hematologiska laboratorieparametrar mellan patienter och kontroller.

**Tabell I**

Referens	Antal	Influensa typ	Ribavirin	Resultat
Mc Clung et al. (1)	21	B	Aerosol	Feber * Allmänsymtom * Virusutsöndring *
Gilbert et al. (2)	38	A	Aerosol	Feber * Allmänsymtom * Virusutsöndring *
	15	B	Aerosol	Feber (*) Allmänsymtom NA Virusutsöndring NA
Wilson et al. (3)	54	A	Aerosol	Feber * Allmänsymtom (* ) Virusutsöndring =
Rodriquez et al. (4)	62	A eller B	Aerosol	Feber * Allmänsymtom NA Virusutsöndring NA
Bernstein et al. (5)	20	B	Aerosol	Feber = Allmänsymtom = Virusutsöndring =
Stein et al. (6)	25	A eller B	Oralt	Feber * Allmänsymtom * Virusutsöndring *

\* innebär att symtomen minskar

## Ribavirinbehandling av immunosupprimerade patienter

Influensa är en potentiellt allvarlig sjukdom hos immunosupprimerade patienter och dessutom svarar dessa patienter oftast dåligt på vaccination. Whimbey et al. rapporterade en dödlighet i influensa av 25% hos stamcellstransplanterade patienter . I en ännu inte publicerad studie av European Blood and Marrow Transplantation Group var dödligheten cirka 10% (Per Ljungman, opublicerade data). Det finns inga kontrollerade studier beträffande behandling av influensa hos transplantationspatienter. De enda publicerade data som finns beskriver små grupper av patienter som behandlats med antingen intravenöst ribavirin givet som kontinuerlig infusion, intermittenta infusioner eller en kombination av intravenöst och aerosoliserat ribavirin . Dessa studier rapporterar att ribavirin har effekt på kliniska symtom och/eller virusutsöndring men pga den okontrollerade naturen hos dessa studier är det svårt att dra några säkra slutsatser beträffande allvarliga komplikationer och mortalitet.

### Dosering av ribavirin

Den vanligaste doseringen av ribavirin är 2 g över 2 timmar 3 gånger dagligen givet som aerosol eller 10 mg/kg intravenöst eller peroralt två gånger dagligen.

### Amantadin/rimantadin

Amantadin (1-adamantanamin hydrochloride) och rimantadin (α-Methyl-1-adamantanamin hydrochloride) är närbesläktade substanser bägge baserade på samma modersubstans adamantan. Endast amantadin finns tillgängligt i Sverige men denna översikt kommer att inkludera studier som genomförts med bägge substanserna även om farmakokinetiken skiljer sig väsentligt i och med att amantadin utsöndras via njurarna medan rimantadin metaboliseras i levern. Detta ger amantadin en dubbelt så lång halveringstid och en risk för ackumulation hos patienter med nedsatt njurfunktion. Amantadin har ett antiviralt spektrum *in vitro* som inkluderar influensa A, parainfluensa och RSV. Däremot är influensa B resistent mot bägge substanserna. *In vivo* har effekt av amantadin endast visats mot influensa A. Verkningsmekanismen verkar vara multipel med påverkan på flera nivåer dock verkar det vara viktigt att amantadin finns på plats tidigt i virusets replikationscykel. Studier av resistentastammar har visat att resistens medieras av mutationer i ett protein som kallas M2.

### Behandling

Behandling av influensa A med amantadin/rimantadin har studerats i ett flertal kontrollerade studier varav ett urval refereras nedan. Hayden et al. utförde en randomiserad dubbel-blind, placebokontrollerad studie och visade att 200 mg rimantadin givet under fem dagar reducerade virusutsöndring, virustitar, feberduration och symtom . Younkin et al. jämförde i en randomiserad studie amantadin med acetylsalicylsyra och visade att patienterna som fick acetylsalicylsyra blev feberfria fortare medan allmänsymtomen minskade snabbare hos patienter som fick amantadin . Thomson et al. utförde en liknande studie hos barn som randomiserades till rimantadin eller acetaminofen . I denna studie var det ingen skillnad i symtomduration men virusutsöndringen minskade signifikant i amantadiningruppen.

En sammanfattning av existerande studier visar att amantadin givet inom 48 timmar från symtomdebut leder till förkortning av sjukdomstiden med cirka. 50% jämfört med ingen behandling eller placebo.

## Profylax

Ett stort antal profylaxstudier har utförts med både amantadin och rimantadin varav ett urval refereras nedan. Dolin et al. jämförde i en dubbel-blind studie amantadin, rimantadin och placebo hos 450 i övrigt friska patienter. Bägge läkemedlen reducerade signifikant risken för influensa jämfört med placebo (9% amantadin, 14% rimantadin, 41% placebo;  $p < 0.001$  för bägge substanserna mot placebo). Reuman et al. jämförde olika doser av amantadin som profylax mot experimentellt inducerad influensa. De visade att amantadin i samtliga studerade doser (50, 100 och 200 mg) var effektivare än placebo med skyddseffekter av 66%, 74% och 82% för respektive dosnivå. En sammanfattning av existerande studier visar att amantadin/rimantadin givet som profylax har en skyddseffekt mot influensa A varierande mellan 50-90% och att effekten är bättre om amantadin/rimantadin ges till vaccinerade individer.

Amantadin är associerat med biverkningar i första hand från CNS. I den ovan nämnda studien av Dolin et al. så var amantadin associerat med en högre frekvens av biverkningar som resulterade i att behandlingen avbröts oftare jämfört med både rimantadin och placebo. Reuman et al. jämförde 100 och 200 mg/dag av amantadin i en randomiserad studie omfattande 476 patienter. De patienter som behandlades med 100 mg amantadin/dag hade signifikant färre biverkningar än den grupp som erhöll 200 mg amantadin/dag. Degelau et al. fann att i en patientgrupp med en medelålder av 87 år att amantadin 100 mg/dag gav biverkningar hos 22% av patienterna. Biverkningarna var associerade med högre dos beräknat som mg/kg/dag och med höga amantadinnivåer i serum. En slutsats från denna studie var att dosen av amantadin bör reduceras hos gamla patienter. Rekommenderad dos i Sverige är 200 mg/dag med en dosreduktion hos äldre patienter (>65 år) till 100 mg/dag.

## Resistensutveckling

Resistensutvecklingen mot amantadin/rimantadin är snabb och uppstår hos cirka 30% av patienter behandlade för influensa. Detta kan hämma användbarheten av dessa läkemedel i vissa situationer. Hayden et al. behandlade dels indexfallet i en familj med rimantadin och studerade sedan effektiviteten av rimantadin som profylax för övriga familjemedlemmar. Resultaten av studien visade att rimantadin var ineffektivt som sekundärprofylax inom familjer och att andra familjemedlemmar infekterades med rimantadinresistenta virus. I en uppföljningsstudie visades att resistens ofta uppstår redan efter två dygns behandling. Houck et al. visade att amantadinresistenta virusstammar kan isoleras även från patienter utan någon känd exposition för amantadin. Det är troligt att resistensutveckling är mer vanligt hos immunosupprimerade patienter eventuellt baserade på att dessa patienter har högre titrar och utsöndrar virus under längre tid än immunokompetenta patienter.

## Sammanfattning

1. Ribavirin har idag ingen plats i behandlingen av i övrigt friska patienter med influensa. Trots att övertygande kontrollerade data saknas så kan ribavirinbehandling övervägas vid svår influensa hos immunosupprimerade patienter.
2. Amantadin reducerar sjukdomstiden av influensa A om behandling inleds inom 48 timmar från insjuknandet.
3. Amantadin givet som profylax har en skyddseffekt varierar mellan 50-90% och är mer effektivt om det ges till tidigare vaccinerade individer.
4. CNS biverkningar är relativt vanliga vid amantadinbehandling och förekommer oftare hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion.



## Referenser

1. McClung HW, Knight V, Gilbert BE, Wilson SZ, Quarles JM, Couch RB, et al. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection. *Transactions of the Association of American Physicians* 1983;96:284-93.
2. Gilbert BE, Wilson SZ, Knight V, Couch RB, Quarles JM, Dure L, et al. Ribavirin small-particle aerosol treatment of infections caused by influenza virus strains A/Victoria/7/83 (H1N1) and B/Texas/1/84. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1985;27:309-13.
3. Wilson SZ, Gilbert BE, Quarles JM, Knight V, McClung HW, Moore RV, et al. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1984;26:200-3.
4. Rodriguez WJ, Hall CB, Welliver R, Simoes EA, Ryan ME, Stutman H, et al. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1994;125:129-35.
5. Bernstein DI, Reuman PD, Sherwood JR, Young EC, Schiff GM. Ribavirin small-particle-aerosol treatment of influenza B virus infection. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1988;32:761-4.
6. Stein DS, Creticos CM, Jackson GG, Bernstein JM, Hayden FG, Schiff GM, et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1987;31:1285-7.
7. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, Lo W, Williams L, Champlin RE, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1994;13:437-40.
8. Aschan J, Ringdén O, Ljungman P, Andersson J, Lewensohn FI, Forsgren M. Influenza B in transplant patients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1989;21:349-50.
9. Sparrelid E, Ljungman P, Ekelof-Andstrom E, Aschan J, Ringden O, Winiarski J, et al. Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19:905-8.
10. Ray CG, Icenogle TB, Minnich LL, Copeland JG, Grogan TM. The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *Journal of Infectious Diseases* 1989;159:829-36.
11. Hayden F, Sable C, Connor J, Lane J. Intravenous ribavirin by constant infusion for serious influenza and parainfluenza infection. *Antiviral Therapy* 1996;1:51-56.
12. Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1986;29:339-41.
13. Younkin SW, Betts RF, Roth FK, Douglas RG, Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1983;23:577-82.
14. Thompson J, Fleet W, Lawrence E, Pierce E, Morris L, Wright P. A comparison of acetaminophen and rimantadine in the treatment of influenza A infection in children. *Journal of Medical Virology* 1987;21:249-55.

15. Dockrell DH, Prada J, Jones MF, Patel R, Badley AD, Harmsen WS, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 following liver transplantation is a marker of cytomegalovirus disease. *Journal of Infectious Diseases* 1997;176:1135-40.
16. Reuman PD, Bernstein DI, eefers MC, Young EC, Sherwood JR, Schiff GM. Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A. *Antiviral Research* 1989;11:27-40.
17. Dolin R, Reichman R, Madore P, Maynard R, Linton P, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *New England Journal of Medicine* 1982;307:580-4.
18. Degelau J, Somani S, Cooper SL, Irvine PW. Occurrence of adverse effects and high amantadine concentrations with influenza prophylaxis in the nursing home. *Journal of the American Geriatrics Society* 1990;38:428-32.
19. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *New England Journal of Medicine* 1989;321:1696-702.
20. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1991;35:1741-7.
21. Houck P, Hemphill M, LaCroix S, Hirsh D, Cox N. Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use. *Archives of Internal Medicine* 1995;155:533-7.
22. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, Kantarjian H, Atmar RL, Tarrand J, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:1418-24.
23. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *Journal of Infectious Diseases* 1995;172:1352-5

---

### **Antibiotikaanvändning vid influensainfektion**

---

**Mats Kalin**

Influensa drabbar människor i alla åldrar, såväl tidigare helt friska som dem med någon underliggande sjukdom. Risk för allvarligt förlopp med behov av sjukhusvård samt framför allt risk för död föreligger emellertid främst för gamla människor och människor med vissa underliggande kroniska sjukdomar.

CDC i USA har sedan mitten av 1900-talet registrerat dödlighet i influensa och pneumoni tillsammans. Variationerna i dessa dödstal beror nästan uteslutande på influensaaktiviteten enligt virologiska/epidemiologiska studier (1-3). Dödstalen är varje år betydligt högre på vintern än på sommaren. Mer än vartannat år föreligger en överdödlighet **jämfört med den förväntade vintertoppen** med cirka 20 000 personer eller fler – i de stora epidemierna betydligt fler.

Såväl amerikanska som svenska och andra undersökningar har visat att influensavirus cirkulerar så gott som varje vinter. Vid senare års analyser av orsakerna till död i luftvägsinfektioner hos vuxna har visats att den ökade dödligheten under normala vintrar sannolikt till största delen beror på influensa (4,5). Överdödligheten till följd av influensa skulle alltså vara betydligt större än vad som ovan angivits. Också klassificeringstekniska problem med registreringen tycks bidra till ett underskattande av dödligheten (1).

Trots att influensaaktivitet förekommer så gott som årligen även i Sverige, talar de mortalitetsdata som föreligger för att överdödlighet i influensa endast förekommit under tre vintrar sedan 1970, något mer frekvent före 1970 (6). Dessutom föreligger i svenska data en kompensatorisk "underdödlighet" månaderna efter en epidemi – något som trots noggrann statistik inte kunnat observeras i USA. I Danmark har man haft en överdödlighet i influensa betydligt mer frekvent än i Sverige och man har heller inte kunnat notera någon påtaglig "underdödlighet" efter epidemierna (7).

Alla undersökningar visar att äldre människor löper mycket större risk att dö till följd av influensa (6). I USA inträffar drygt två tredjedelar av dödsfallen bland personer över 65 års ålder. I svenska och danska studier har 80-90% av dem som drabbas av dödlig influensasjukdom uppnått denna ålder. Flera amerikanska undersökningar visar att 80-90% av dem som dör i influensa har underliggande sjukdomar, framför allt kroniska hjärt- och lungsjukdomar (1-3). Andra sjukdomar av viss betydelse för risken att avlida i influensa är immunsuppressiva sjukdomar, diabetes mellitus samt kroniska njursjukdomar och kronisk anemi. Hos personer över 65 års ålder med två eller flera av dessa "högrisk"-sjukdomar kan risken att dö under en influensaepidemi närma sig 1%. Ett viktigt faktum är att hälften av patienterna med kroniska underliggande sjukdomar som dött i influensa bedömts som medicinskt stabila före insjuknandet: de har bott hemma och klarat sig själva; endast kontinuerlig medicinering och regelbunden läkarkontakt har karakteriserat deras kroniska sjukdom (1).

Dödsfall i influensa beror främst på komplicerande pneumoni och ökad total mortalitet i samhället inträffar med maximum 1-2 veckor efter influensaaktivitetsmaximum vid svårare epidemier (3).

Flera amerikanska undersökningar har påvisat det stora behovet av sjukhusvård till följd av influensa (5, 8). Under epidemiår (mer än vartannat) blir i USA i storleksordningen 170 000 personer inlagda på sjukhus till följd av influensa med eller utan komplikationer. Precis som när det gäller risken att avlida har ålder och underliggande sjukdomar stor betydelse – dock inte lika stor: mer än två tredjedelar av alla vårdtillfällen i USA behövs för personer under 65 års ålder och bara 25% har underliggande hjärt- eller lungsjukdomar. Dock, medan risken att behöva läggas in på sjukhus med luftvägsjukdom under en influensaepidemi oftast är klart mindre än 0,1% för personer under 65 år, är den för personer över 65 år 0,3-0,6%. Hos personer över 65 år med samtidig kronisk lungsjukdom är risken 1% Lungsjukdom förefaller vara den faktor som framför allt predisponerar för behov av sjukhusvård. Den vanligaste orsaken till inläggning på sjukhus pga influensa förefaller vara sekundär pneumoni (9-11).

Betydelsen av sekundär pneumoni efter influensa etablerades 1918-19 (12,13) och har sen bekräftats under ett flertal influensaepidemier (9, 14-16). Pneumoni kan orsakas av influensavirus i sig men oftare sekundärt av bakterier (3,9,14,16) på grund av skador på respirationsvägsepitelet och kanske också på grund av nedsättning av det cellulära immunförsvaret och fagocytfunktioner

(17). Pneumoniincidensen ökar under influensaepidemier med en fasförskjutning av 1-2 veckor (3,9,14,16). Pneumoniincidensen varierar under olika influensaepidemier, men är ofta 2-3 gånger högre än den normala incidensen. Såväl pneumoni med som utan association till influensavirusinfektion drabbar främst äldre personer och speciellt dem med underliggande sjukdomar, framför allt kroniska hjärt-lungsjukdomar.

*Streptococcus pneumoniae* är den dominerande orsaken till samhällsförvärd pneumoni generellt och också till sekundär bakteriell pneumoni efter influensa (14). I motsats till förhållandet mellan epidemier har under flera svåra epidemier *Staphylococcus aureus* visats vara en betydande patogen vid pneumoni sekundärt till influensa - ansvarig för upp till en fjärdedel av fallen (3,12,18,19). Den etiologiska diagnosen baseras oftast på sputumodlingar, vilket innebär viss risk för falskt positiva (och negativa) resultat. I dessa äldre undersökningar har dock oftast Gramfärgning av sputum använts tillsammans med odling, vilket ökar specificiteten avsevärt; resultaten måste därför bedömas som tillförlitliga. *S.aureus* pneumoni förefaller vara vanligt endast under vissa influensaepidemier och då också med viss geografisk variation (3,12,14). Även andra bakterier som *Haemophilus influenzae*, Gramnegativa enterobakterier och *Pseudomonas aeruginosa* har beskrivits som dominerande eller framträdande agens vid sekundär influensapneumoni i vissa epidemier (16,20). *H.influenzae* beskrevs ju första gången i anslutning till influensaepidemi och då som sannolik orsak till klinisk influensa (21).

Patienter med influensa och stafylokockpneumoni är ofta yngre och förloppet är ofta fulminant från början med snabbt progredierande sjukdom med nekrotiserande lungförändringar (3,14). I motsats till detta uppvisar patienter med annan etiologi till sekundär pneumoni ofta ett två-fasigt insjuknande med en viss förbättring mellan den initiala influensasjukdomen och den sekundära pneumoniinsjuknandet med produktiv hosta och ibland pleurala hållsmärtor.

Betydelsen av pneumoni, speciellt pneumokockpneumoni, som komplikation till influensa illustreras av en nyligen publicerad undersökning i vilken inläggning på sjukhus och död kunde reduceras med såväl influensavaccination som pneumokockplysakaridvaccination och med en additiv effekt med användning av båda vaccinerna (Tabell I) (11).

**Tabell I. Skyddseffekt mot sjukhuskrävande pneumoni och mot död av influensa- och pneumokockvaccination var för sig och i kombination**

	Reduktion av sjukhuskrävande pneumoni	Reduktion av mortalitet
	% (95% CI)	% (95% CI)
Influensa vaccin	52 (18 - 72)	70 (57 - 89)
Pneumokock-vaccin	27 (13 - 52)	34 (6 - 54)
Influensa- och pneumokockvaccin	63 (29 - 80)	81 (68 - 88)

Det är viktigt att inse att antibiotikabehandling vid pneumoni sekundärt till influensa initialt blir empirisk. Ibland kan influensavirus påvisas med immunofluorescens eller ELISA, men bakterieidentifikation sker tidigast efter 1-2 dygn och i de flesta fallen av pneumoni inte alls. Behandlingen måste därför alltid vara effektiv mot den viktigaste patogenen, *S.pneumoniae*. Cirka 4% av pneumokocker isolerade i Sverige uppvisar nedsatt känslighet mot penicillin. Stammar med MIC  $\geq$  2 mg/l är dock mycket ovanliga. Parenteralt penicillin G är därför ett helt säkert alternativ vid behandling av pneumokockpneumoni. Vid peroral penicillinbehandling är marginalen något

mindre, men fullt tillräcklig för praktisk behandling; om patienten är svårt sjuk skall ju parenteral behandling användas. Alla perorala cefalosporiner har sämre effekt mot pneumokocker än penicillin, medan amoxicillin har något bättre effekt än penicillin V. Penicillin G och V och amoxicillin har ingen effekt mot S.aureus, som i >80% av fallen bildar betalaktamas. Bensylpenicillin och amoxicillin har god effekt mot de av svenska H.influenzae-stammar som inte bildar betalaktamas (88%), men ingen effekt mot de återstående 12%. Peroralt penicillin V har otillräcklig effekt mot H.influenzae vid behandling av pneumoni. Sammanställning av effekten av olika antibiotika vid behandling av pneumoni sekundärt till influensa framgår av Tabell II.

**Tabell II. Effekt av olika antibiotika av betydelse vid val av behandling för pneumoni sekundärt till influensa**

Preparat	God effekt mot	Otillräcklig effekt mot
Penicillin V	S.pneumoniae	S.aures H.influenzae Gramneg tarmbakterier Pseudomonas [Legionella, Mykoplasma, Chlamydia]
Penicillin G	99% av S.pneumoniae	S.aures
Amoxicillin	88% av H.influenzae	Betalaktamaspos. H.influenzae (12%) Gramneg tarmbakterier Pseudomonas [Legionella, Mykoplasma, Chlamydia]
Cefuroxim	S.pneumoniae S.aureus H.influenzae (Gramneg tarmbakterier)	Vissa Gramneg tarmbakterier Pseudomonas [Legionella, Mykoplasma, Chlamydia]
Ceftazidim	96% av S.pneumoniae (S.aureus)	4% av S.pneumoniae [Legionella, Mykoplasma, Chlamydia]

	H.influenzae	
	Gramneg tarmbakterier	
	Pseudomonas	
Imipenem	S.pneumoniae	Vissa Pseudomonas
	S.aureus	[Legionella, Mykoplasma, Chlamydia]
	H.influenzae	
	Gramneg tarmbakterier	
	Pseudomonas	
Ciprofloxacin	H.influenzae	S.pneumoniae
	Gramneg tarmbakterier	S.aureus
	Pseudomonas	Vissa Pseudomonas
	Legionella	

Till svårt sjuka patienter, framför allt äldre och patienter med underliggande sjukdomar av betydelse, bör preparat med aktivitet mot S.aureus, H.influenzae och möjligen Gramnegativa enterobakterier och pseudomonas övervägas. Vid allvarlig samhällsförvärd pneumoni sekundärt till influensa blir förstahandsvalet i allmänhet cefuroxim, som har god aktivitet mot pneumokocker, S.aureus och H.influenzae. Till mycket svårt sjuk patient kan ett cefalosporin med pseudomonaseffekt behöva övervägas och då i allmänhet i kombination med en aminoglykosid. Troligen räcker cefuroxim plus aminoglykosid dock i de flesta fall av svår pneumoni. En annan möjlighet är att ge cefuroxim plus ciprofloxacin, som har mycket god effekt mot aktuella Gramnegativa bakterier. Härigenom täcker man även in Legionella som är en inte ovanlig orsak till svår pneumoni; om patienten verkligen har en pneumoni sekundärt till influensa kan ju långt ifrån alltid klarläggas. Vid val av bredare cefalosporinpreparatet är det viktigt att inse att ceftazidim, som är det preparat som har bäst effekt mot pseudomonas, har begränsad effekt mot penicillinokänsliga pneumokocker och kanske även mot S.aureus. Karbapenem eller piperacillin/taqzobactam är alternativ med säkrare pneumokockaktivitet.

## Konklusion

Sekundär bakteriell pneumoni är en vanlig komplikationen till influensa och huvudorsaken till att influensaepidemier leder till en betydande mortalitetsökning i samhället. Adekvat behandling av sekundär pneumoni är därför en viktig åtgärd för att reducera denna mortalitet. Behandlingen blir initialt alltid empirisk och måste vara effektiv mot den viktigaste patogenen, S.pneumoniae. Frånsett enstaka extrema pneumokockstammar förekommer inte resistens mot penicilliner av klinisk signifikans för pneumonibehandling i Sverige – och inte någonstans i världen om man väljer parenteral behandling. Perorala cefalosporiner har alltid sämre effekt än penicillin och mot makrolider, klindamycin, tetracykliner och trimetoprim-sulfa föreligger höggradig resistens i flera procent. Hos svårt sjuka patienter måste förutom pneumokocker även S.aureus och H.influenzae beaktas, hos patienter med svåra underliggande sjukdomar i viss mån även Gramnegativa

enterobakterier. Till en patient med en måttligt svår pneumoni som komplikation till influensa är således peroralt penicillin i allmänhet ett fullgott alternativ. Vid allvarlig pneumoni är cefuroxim med god aktivitet mot pneumokocker, S.aureus och H.influenzae ett logiskt förstahandsval. Till mycket svårt sjuk patient kan ett cefalosporin med bättre Gramnegativ effekt eller piperacillin/tazobactam behöva övervägas, eventuellt i kombination med en aminoglykosid.

## Referenser

1. Barker WH & Mullooly JP. Underestimation of the role of pneumonia and influenza in causing excess mortality. *Am J Public Health* 1981;71:643-5.
2. Barker WH & Mullooly JP. Pneumonia and influenza deaths during epidemics. Implications for prevention. *Arch Intern Med* 1982;142:85-9.
3. Schwarzmans SW, Adler JL, Sullivan RJ, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med* 1971;127:1037-41.
4. Couch RB, Kasel JA, Glezen WP et al. Influenza: its control in persons and populations. *J Infect Dis* 1986;153:431-40.
5. Marine WM. Influenza prevention - The key to reduction in morbidity and mortality from acute respiratory disease (ARD). *Am Rev resp Dis* 1987;136:546-7.
6. Grandien M, Nilsson Å, Hambraeus L. Influenzan och döden. Inte bara de stora epidemierna skördar många dödsoffer. *Läkartidningen* 1991;88:854-8.
7. EPI-NYT 1993/uge38, 1994/40, 96/39, 97/39
8. Barker WH. excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States 1970-78. *Am J Public Health* 1986;76:761-5.
9. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979;241:253-8.
10. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am rev Resp Dis* 1987;136:550-5.
11. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccination during seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17:S91-3.
12. Chickering HI, Park JH. Staphylococcus aureus pneumonia. *JAMA* 1919; 72:617-26.
13. Opie EL, Freeman AW, Blake FG et al. Pneumonia following influenza (at Camp Pike, Ark) *JAMA* 1919; 72:556-65.
14. BisnoAL, Griffin JP, Van Epps KA, Niell HB, Rytel MW. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sciences* 1971;261:251-63.
15. Louri DB, Blumenfeld HL, Ellis JT et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959;38:213-65.

16. Lindsay M, Herrmann EC, Morrow GW, Brown AL. Hong Kong influenza. Clinical, microbiological, and pathological features in 127 cases. JAMA 1970;214:1825-32.
17. Couch RB. The effects of influenza on host defenses. J Infect Dis 1981;144:284-91.
18. Finland M, Peterson OL, Srauss E. Staphylococci pneumonia during an epidemic of influenza. Arch Intern Med 1942;70:183-205.
19. Oseasohn R, Adelson L, Kaj M. Clinicopathological study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. N Engl J Med 1959;260:509-18.
20. Feldmann PS, Cohan MA, Hierholzer WJ. Fatal Hong Kong influenza: A clinical, microbiological and pathological analysis of nine cases. Yale J Biol Med 1972;45:49-63.
21. Pfeiffer R. Vorläufige Mitteilungen über den Erreger der Influenza. Deutsch Med Wschr 1892;18:28.