

Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken *Bakgrundsdocumentation* är författarnas manuskript. Budskapet i dessa delar därför inte alltid av expertgruppen.

Samhällets beredskap för influensa

ANDERS LINDBERG

Bakgrund

Influensa är en luftvägsinfektion, orsakad av ett RNA-virus med tre serotyper; A, B och C. Det är influensa A och B som ger de välkända årliga vinter-epidemierna. Nya varianter av influensa A har dessutom potentialen att åstadkomma stora världsomfattande utbrott, s.k. pandemier. Influenzavirus sprids mellan människor främst genom aerosolbildning från luftvägarna hos infekterade individer.

Sjukdomens utbredning följer i stort två olika epidemiologiska mönster. Vanligast är en säsongvis uppträdande infektion beroende på spridning av virus med gradvist förändrade egenskaper (antigen drift), vilket innebär att många saknar immunologisk erfarenhet av den nya virusvarianten. Det ger förutsättningar för den anhopning av kliniska influensafall som på norra halvklotet ses under vinterhalvåret. Sådana epidemier börjar ganska plötsligt, ökar under två till tre veckor och ebbat ut efter fem till åtta veckor. Det är oklart varför nyinsjuknande därefter upphör, trots att det alljämt finns mottagliga individer kvar i populationen. Andelen sjuka i befolkningen varierar de flesta vintersäsonger mellan 2 och 15%.

Det andra epidemiologiska mönstret, som ses vid influensa A, är den globala spridning som kan följa efter uppkomsten av helt nya genetiska varianter av influenzavirus (antigen skifte). Sådana pandemier uppstår med många års oregelbundna intervall och medför hög sjuklighet (>20%) och ett ökat antal dödsfall. Under det senaste decenniet är det största utbrottet "Spanska sjukan" under åren 1918–1919, 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 2000–4000 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.

I samband med stora pandemier kan enligt WHO 25–30% av befolkningen under några veckor sjukna i influensa. Sex procent av de sjuka anges utveckla pneumoni, 1% kräver sjukhusvård och 0,6% dör (1). Översatt till svenska förhållanden skulle det betyda över 2 miljoner sjukdomsfall, drygt 130 000 fall av pneumoni, minst 20 000 patienter i behov av sjukhusvård och en ökad dödlighet med cirka 13 000 personer. Siffrorna påverkas dock mycket av erfarenheterna vid den "Spanska sjukan", senare pandemier har haft mindre dramatiska effekter (2).

Svårt att hindra influensa

Den korta inkubationstid (en till tre dagar) och stora smittsamhet som kännetecknar influensa innebär stora svårigheter att med traditionella smittskyddsmetoder förhindra sjukdomens utbredning. De strategier som i dag helt dominerar diskussionen är vaccination respektive bruk av antivirala medel. Under "Spanska sjukan", i en tid med nyvunnen kunskap om bakterier men ännu utan kunskap om virus, anbefalldes ofta allmänna hygienåtgärder, isolering, bruk av munskydd, inställda offentliga arrangemang, undvikande av folksamlingar etc. (3). Även om någon strikt vetenskaplig utvärdering av sådana åtgärder är svåra att genomföra, är det anmärkningsvärt att ämnet helt förbigås i moderna influensaplaner (4). I den senast utkomna internationella läroboken om influensa ägnas mindre än tjugo rader (av bokens mer än 560 sidor) åt annan prevention än den som kan åstadkommas med hjälp av

Samhällets beredskap för influensa

vaccination eller antivirala medel (5). I ett särskilt kapitel om pandemiplanering heter det: "It is unlikely that the spread of influenza can be greatly influenced. Spread can possibly be slowed by reducing inessential, especially international travel. Specific advice will be required about travel, curfews (for example, closing cinemas, theatres, clubs or sporting venues), and whether to close schools." I en färsk översiktsartikel om influensaprevention framkommer en likartad syn: "Although the prevention of the spread of virus by ill persons and the removal of virus in transit in the environment could theoretically contribute to the control of influenza, effective control requires the optimal use of vaccines and antiviral drugs" (6).

Samhällseffekter

En utbredd influensaepidemi får självklart stora sociala effekter. Belastningen ökar inom alla vårdformer. Antalet vårdsökande blir fler, såväl i öppensom slutenvård. Förutom den akuta influensasjukdomen ses främst sekundära pneumonier, men också försämring av ett flertal kroniska sjukdomar som hjärtsvikt, respiratorisk insufficiens och diabetes. Det akuta behovet av slutenvårdsplatser överstiger ofta tillgången redan under en ganska normal influensavinter, vilket gör det helt orealistiskt att vid en större epidemi räkna med tillräcklig kapacitet i form av infektionsklinikernas fåtaliga platser. Under massinsjuknande i influensa måste sjukvården således kunna ställa om för patientomhändertagande inom slutenvårdens alla discipliner.

Personalbrist genom sjukfrånvaro drabbar alla samhällets sektorer i samband med influensa. Inte minst personal inom vården kan komma att drabbas, vilket medför ökade vakanser och sänkt kapacitet inom alla vårdformer. Utöver andra samhällsviktiga funktioner inom transport, handel, information och säkerhet, har i en del epidemiplaner specifika nyckelfunktioner nämnts som direkt påverkas av influensans effekter, exempelvis begravningsentreprenörer.

Övervakning och tidig upptäckt

En viktig del av samhällets beredskap är att tidigt upptäcka och karaktärisera ett aktuellt influensahot. Genom ett internationellt nätverk av viruslaboratorier pågår en ständig jakt på nya virusvarianter. Fynd av nya virulenta stammar med spridningsförmåga kan på detta sätt ligga till grund för framställ-

ning av ett anpassat vaccin. Influensa är i Sverige inte en anmälningspliktig sjukdom, men de senaste åren har det skett en uppbyggnad av s.k. sentinelrapportörer, utvalda allmänläkare som under vintersäsongen rapporterar andelen fall med "influenسالiknande sjukdom" av veckans alla patienter. Systemet kan i bästa fall ge en bild av en influensaepidemis geografiska utbredning och intensitet.

Vaccination

Årlig vaccination mot influensa rekommenderas i de flesta utvecklade länder till sådana individer som löper en ökad medicinsk risk för allvarligt sjukdomsförlopp, främst i form av pneumoni, behov av sjukhusvård eller fatal utgång. I Sverige gav Socialstyrelsen 1997 ut allmänna råd, där sådana s.k. riskgrupper definieras (7). Det gäller främst personer med hjärt- och/eller lungsjukdom, samt personer som fyllt 65 år (8). Tillsammans utgör dessa grupper långt mer än 1,5 miljoner människor. Från en låg nivå har de senaste åren myndighetens råd fått en allt bättre följsamhet, inte minst genom smittskyddsläkarnas samordnade kampanjer inom varje lands-ting. Tillsammans med centraliserad upphandling av vaccin har möjligheten för vissa kategorier av sjuksköterskor, främst distriktssköterskor, att självständigt vaccinera haft stor betydelse för en fungerande logistik.

Ur beredskapssynpunkt kan den årliga vaccinationsaktiviteten visa sig vara en god övning för massvaccination av än större befolkningsgrupper. Inför en hotande pandemi kan nämligen indikationen komma att utvidgas. Vid en helt ny influensavariant är det fullt rimligt att förutsätta att även yngre och tidigare friska personer kan drabbas av allvarligt sjukdomsförlopp. De tidigare nämnda traditionella riskgrupperna torde även vid en pandemi löpa ökad risk för komplikationer och död, men det är inte säkert att risken väsentligt skiljer sig från den som övriga kategorier löper. Särskilt under influensan 1918–1919 sågs ett hastigt dödligt förlopp hos många unga friska individer. I en situation med god tillgång till ett relevant vaccin kan det således bli aktuellt att vaccinera hela, eller stora delar av landets befolkning.

Under en ny influensapandemi kommer – åtminstone i ett tidigt skede – tillgången på vaccin att vara begränsad. Eftersom det då dessutom rör sig om en ny subtyp av virus behövs troligen två doser för att uppnå gott skydd. Industrins förmåga att på kort tid producera stora mängder nytt influensavaccin ska

inte överskattas, problem föreligger ofta redan vid den väl planerade årliga ”normala” produktionen, låt vara att man vid ett pandemihot endast behöver ta med en ingående virustyp, inte som nu i regel tre. Vid en vaccinbristsituation kommer inte bara medicinska riskgrupper att ställas mot varandra, utan också mot kravet att säkra vitala samhällsfunktioner. Under ansträngda förhållanden ökar kravet på fungerande säkerhet, skydd, livsmedelsförsörjning, transporter och sjukvård. Till sådana prioriterade områden i samhället hör rimligen också den politiska ledningen. Det är uppenbart svåra avvägningar som måste göras och de bör göras i ett lugnt planerat skede, inte under en dramatisk pandemi. Även ekonomiska konsekvenser av olika strategier kan behöva beräknas (9).

Små länder utan egen produktion av influensavaccin måste genom samarbete och avtal skapa förutsättningar för säkra leveranser vid en hotande pandemi. Avtal med industrin bör också omfatta i vilken grad man kan snabbbehandla ansökan om godkännande, vilka krav på säkerhet som gäller, liksom regler för biverkningsregistrering och eventuella skadeståndsanspråk. Vid en vaccinbristsituation kan det dessutom behövas någon form av marknadsreglering, så att prioriterade grupper förses med vaccin. Vid en allvarlig pandemi finns risken att det uppstår en oreglerad eller illegal marknad för vaccin, där kvalitets- och säkerhetskrav sätts i bakgrunden för kommersiella intressen. Även dessa frågor bör belysas och förberedas av respektive myndigheter i ett lugnt skede.

Läkemedel

Vissa medel med antiviral effekt har dokumenterad effekt mot influensa, såväl vid behandling av redan sjuka, som vid bruk i förebyggande syfte. Inköp och beredskapslagring av sådana medel är en del av beredskapsplaneringen mot influensa. Detsamma gäller vikten av att säkra tillgången på antibiotika, huvudsakligen preparat som är ägnade att behandla bakteriella luftvägskomplikationer. Antivirala läkemedel behandlas närmare i annat avsnitt.

Slutsats

Under de senaste åren har samhällets beredskap för att hantera influensa förändrats. I Sverige nås de medicinska riskgrupperna i allt större utsträckning av årlig vaccination. Samtidigt har sjukvårdens utveckling lett till att man fått allt svårare att akut omhänderta en snabbt ökande mängd patienter. En influensaepidemi ställer därför stora samordningskrav mellan skilda huvudmän för vård och omsorg, detta i synnerhet med hänsyn till det ökande antalet äldre och de med kroniska sjukdomar. Även om logistiken kring massvaccinationer fungerar väl är försörjningen av vaccin inte säkerställd. Ett allvarligt hot är vissheten att vi förr eller senare åter kommer att drabbas av en världsomfattande influensavåg – en pandemi. En mängd medicinska, organisatoriska, juridiska och ekonomiska problem återstår att lösa innan man kan påstå att vår beredskap är god.

Referenser

1. McConell J. Ready for the next influenza pandemic? *Lancet* 2002;359:1133.
2. Mamelund SE, Iversen BG. Sykelighet och dødelighet ved pandemisk influensa i Norge. *Tidskr Nor Lægeforen* 2000;120:360–3.
3. Kolata G. FLU. The story of the great influenza pandemic of 1918 and the search for the virus that caused it. Macmillan, London 2000.
4. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. *MMWR* 2002;51:(RR-3):1–32.
5. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of Influenza*. Blackwell Science, Oxford 1998.
6. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. Review article. *N Eng J Med* 2000;343:1778–87.
7. Socialstyrelsens allmänna råd om vaccination mot influensa. SOSFS 1997:21 (M)
8. Linde A, Lindberg A. Varför bör vi vaccinera alla över 65 år mot influensa? *Läkartidningen* 1998;95 (43):4744–88.
9. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999;5: 659–71.

Är specifik diagnostik av värde vid influensa?

ANNIKA LINDE OCH BENITA WIRGART

Bakgrund

Influensa diagnostiseras nästan alltid kliniskt. Plötsligt insättande, hög feber, torrhosta, muskelvärk och påtaglig sjukdomskänsla är kardinalsymtom.

Om influensa laboratorieverifierats i samhället kan den erfarna/e klinikern ställa diagnosen med 80% säkerhet (1), men ofta är specificiteten av den kliniska diagnosen lägre (2). Att följa bestämda kliniska kriterier vid diagnosställande har heller inte visats vara överlägset den läkarens bedömning (3). Sjukdomsintensiteten vid influensa kan också variera hos olika personer. Inga eller mycket milda symptom kan ses hos cirka 50% av infekterade personer, om inte en helt ny subtyp av influensavirus dykt upp.

Även lindrig snuva kan alltså orsakas av influensa. Att ha kunskap om detta är av stor vikt för den äldre populationen, som drabbas svårast av sjukdomen. Dels måste man i influensatider tänka på att även en person med lindrig snuva kan vara smittspridare. Dels kan en äldre person med lindrigt insjuknade inte begränsa influensainfektionen. En åldring kan efter några dagar med snuva bli lika svårt sjuk som den som insjuknat med typisk influensa och lunginflammation, medan en ung människa som insjuknar med snuva oftast inte får ytterligare symptom.

Laborierediagnostik

Eftersom influensainfektion kan ge så varierande sjukdomsbild är sensitiviteten av den kliniska dia-

gnosen sämre än specificiteten. Klinikern misstänker inte influensa om insjuknandet inte är typiskt. Bristande specificitet är dock det som vi hittills mest fruktat. Om en annan, allvarlig, behandlingsbar sjukdom bedöms vara influensa kan det få livshotande konsekvenser. Enkla laboratorieparametrar som CRP (<100 vid influensa) och leucocyttal (<8000 vid influensa) kan ge vägledning. Snabb och specifik verifikation av infektiöst agens ger emellertid det bästa underlaget för adekvat behandling av patienten. Sedan länge finns bra diagnosmetoder vid de virologiska och mikrobiologiska laboratorierna (Tabell I).

Antigendetektion *in situ* med immunofluorescens är den mest använda metoden i Sverige. Svar kan ofta lämnas samma dag som provet kommer in. De stora virologiska laboratorierna kompletterar i många fall antigendetektionen med virusisolering. Influensa kan i de flesta fall påvisas med virusisolering efter tre dagar, men det kan ta längre tid. Ett negativt resultat brukar inte skickas ut förrän efter tio dagar. För den epidemiologiska uppföljningen av influensastammar, antiviral känslighet och vaccinval är det viktigt att virusisolering utförs, så att de aktuella epidemistammarna kan karakteriseras. Isolering är också känsligare än antigendetektion, framför allt för influensa B. Nukleinsyra-amplifikation med exempelvis PCR-teknik är den känsligaste metoden för att upptäcka influensa. Med nuvarande amplifieringsmetoder tar det ofta ett dygn innan undersökningen blir klar, men teknikerna blir allt snabbare och bättre. Om även priset går ned kommer de att vara de förhärskande inom några år.

Tabell I. Influenstatester som utförs vid de mikrobiologiska laboratorierna i Sverige

Analysmetod	Material	Tidsåtgång vid lab	Relativ sensitivitet*
Virusisolering	Sekret från övre luftvägarna**	2–10 dygn	100%
Nukleinsyradetektion med amplifikation	Sekret från övre luftvägarna**	1–2 dygn	100–150%
Antigendetektion <i>in situ</i>	Nasofarynxaspirat Nasofarynxutstryk***	1–2 timmar	60–90%
Serologi	Serum	1 dygn	70–90%

* isolering anses som referensmetod i denna tabell

** nasofarynxaspirat innehåller oftast mest virus, och ger därför bäst resultat, men även näs- och svalgprov kan användas.

*** ger något lägre känslighet; hur mycket är ej systematiskt utrett.

Patientnära snabbtester

Laboratoriediagnostik av influensa är ovärderlig för epidemiologisk övervakning och för handläggning av patienter på sjukhus, men den är ofta för tidsödande och kostsam som behandlingsvägledning i öppenvård. Diagnostiska snabbtester finns nu för många agens, och rätt använda anses de kunna bli av värde vid handhavandet även av influensapatienter (6). Ett snabbt, positivt influensasvar kan numera leda till korrekt insatt specifik behandling. Vikten av snabb diagnostik av influensa som ett medel att minska antibiotikaförbrukning hos barn har belysts i två nyliga studier (4,5).

Sammanlagt fem snabbtester avsedda för patientnära diagnostik har etablerats i USA och Europa, och genomgått relativt omfattande prövningar (Tabell II; 7,8,9,10,11).

Dessutom finns ett test som endast utvärderats i Japan. Ett av testerna (Roche) bör enligt producenten bara användas för epidemiologisk övervakning, och tillhandahålls inte för diagnostik. Directigen finns både för påvisande av bara influensa A och för påvisande med separation av influensa A och B. De övriga skiljer inte på influensa A och B.

Testerna bygger i allmänhet på immunologiska principer. På en fast fas, till exempel en sticka med ett absorberande membran, appliceras en antikropp mot influensa. Provmaterialet, som utgörs av någon form av sekret från luftvägarna, får reagera med

antikropparna. Om influensa-antigen finns närvarande fastnar det. Därefter appliceras en enzymmärkt antikropp mot influensa samt ett substrat. Antikroppen binder till influensa-antigenet, och enzymet ger ett färgomslag av substratet. På stickorna blir det ofta ett färgat band. I andra testsystem blir det en ring eller ett plustecken. I ett av testerna sker en optisk förändring av en blank yta. Ett annat test bygger på att influensavirus bär ett enzym, neuraminidas. Testet innehåller ett substrat som enzymet får påverka, varvid ett färgomslag uppkommer vid positivt utfall.

En sammanfattning av publicerade utvärderingar i såväl vetenskapliga tidskrifter som produktinformation av testerna ges i Tabell III.

Det framgår av denna att resultaten för samma KIT varierar mycket. Detta beror på många olika faktorer, bl.a. är sensitiviteten ofta lägre för influensa B. Om utvärderingarna utförts på laboratorier med stor erfarenhet av mikrobiologisk diagnostik blir resultaten bättre än om de gjorts patientnära av mindre erfaren personal. Olika provmaterial ger också olika utfall. Få länder förutom Sverige utsätter patienterna för nasofarynxaspiration. Istället används vanligen nässekret eller svalgprov vilka dock innehåller mindre virus än nasofarynxaspirat. Bäst utfall får man om man undersöker båda. Tidigt i sjukdomsförloppet utsöndras mest virus. Ju mer virus som finns i provet, desto större är chansen till

Tabell II. Patientnära influensatester

Namn och tillverkare	Ursprungsland	Typ av test	Tidsåtgång	Tillgänglig i Sverige
Directigen Flu A Directigen A/B Becton and Dickenson	USA	Membranadsorption EIA	15 min	ja
FLU OIA Biostar/Biota	Australien	Optisk immunoassay	15 min	ja
Z Stat Zyme Tx Inc	USA	Membranadsorption Enzymreaktion	30 min	nej
Dipstick Roche	Switzerland	Membran, kapillärflöde EIA	10 min	End. för epid studier
QuickVue Qidel/Metra	USA	Membran, kapillärflöde EIA	10 min	ja
Denka A/B Denka-Seiken	Japan	Membranadsorption, EIA	15 min	nej

Tabell III. Patientnära influensatester tillgängliga för kliniskt bruk; prestanda enligt produktinformation och studier

Namn	Antal undersökta prover*	Sensitivitet, %, (range)	Specificitet, %, (range)
Directigen Flu A	1 400	64–97	90–100
Directigen A/B	1 500	A:77–96, B:71–100	95**
FLU OIA	1 100	36–90	61–92
Z Stat	1 200	48–96	63–99
QuickVue	600	67–88	93–99

* Ungefärligt antal prover som undersökts i de publicerade studier och produktinformationer som de angivna sensitivitets- och specificitetstalen baseras på

** Data endast från produktinformation

ett positivt testresultat. Hur lång tid efter insjuknandet som förflutit innan patienten provtogs påverkar således också testresultatet. Slutligen är sensitiviteten och specificiteten beroende av vilken metod man använder som jämförelse. Fram till för några år sedan var det standard att jämföra andra metoder med virusisolering. DNA-amplifikation med exempelvis PCR-teknik är känsligare, och därmed blir det prövade testets känslighet lägre.

Vid Karolinska sjukhuset har under senare år flera snabbtester jämförts med virusodling och antigen-detektion med IF, men ingen har hittills visat sig vara överlägsen IF. Tester som utvärderats är Flu OIA, QuickVue och Directigen Flu A+B. Directigen Flu A+B utvärderades under säsongen 2001–2002 och fördelen är att den diskriminerar mellan influensa A och B. För inläggande patienter är detta väsentligt, eftersom endast patienter med samma typ av influensa kan samvårdas. Vid KS fann man att denna test är jämförbar med IF både vad beträffar sensitivitet och specificitet och är därför ett alternativ till IF. Testtiden är 15 min med många moment vilket innebär att testen måste utföras i laboratorium (Tabell IV).

Specificiteten för snabbtester är mycket viktig

varför studier även bör utföras under perioder med låg prevalens av influensavirus i samhället.

Eftersom en falskt positiv diagnos är det viktigaste att undvika bör man i första hand använda tester med hög specificitet. Även om alla snabbtester i någon studie når 90% är det endast Directigen och QuickVue som når över 90% i alla prövningar. Sensitiviteten är ett större problem, men varken Directigen eller QuickVue ligger i någon studie under 60%. Om man ska använda patientnära tester utgör dessa två sannolikt de bästa valen. Användarvänligheten ger QuickVue några extra pluspoäng, medan Directigen har fördelen att den skiljer mellan influensa A och B.

I en ännu opublicerad engelsk studie har alla tester i Tabell II jämförts beträffande användarvänlighet. Även medföljandeinstruktioner utvärderades. QuickVue ansågs bäst, tätt följd av Dipstick. På tredje plats kom Directigen för influensa A. Testet för influensa A och B undersöktes inte (Maria Zambon, personlig information). Man kan räkna med att kostnaderna för att köpa ett KIT för en undersökning ligger mellan 50 och 100 kr.

Tabell IV. Jämförelse mellan snabbtester för influensavirus och virusodling vid Karolinska sjukhuset

Namn	Analyserade Nph-aspirat	Sensitivitet Specificitet	Kommentar
Antigen-detektion IF	Ca 800 per år	80–90% 90–95%	Rutinmetod Diskriminerar mellan A och B
FLU OIA Biostar/Biota	105	46% 91%	Svåravläst Låg sensitivitet
QuickVue Quidel/Metra	28	67% 90%	Snabb, enkel att utföra Låg sensitivitet

När ska patientnära tester användas?

Med tanke på de patientnära testernas kostnad är det tveksamt om storskaligt bruk är lönsamt, åtminstone inte för den erfarne doktorn om det konstaterats att influensa cirkulerar i samhället. Klinikerns diagnostiska pricksäkerhet är då lika stor som eller större än testernas. Innan influensa konstaterats bör diagnosen laboratorieverifieras, och om det är långt till laboratoriet kan snabbtesterna vara värdefulla. För mindre erfarna doktorer kan testerna också öka den diagnostiska säkerheten och ha ett utbildningsvärde. De skulle säkert också vara bra vid vårdinstitutioner för att snabbt identifiera äldre, behandlingskrävande personer med atypisk influensasjukdom.

De patientnära testerna används relativt frekvent som stöd vid epidemiologisk övervakning. Det blir sannolikt billigare att screeningundersöka många patienter med dessa tester än att skicka alla prover till laboratoriet. Tillgången till patientnära diagnostik kan inspirera öppenvårdsläkare att undersöka flera fall, och därmed kan influensans närvaro i samhället upptäckas tidigare. Provtagningsmaterial som ger säsongens första positiva resultat bör naturligtvis skickas vidare till viruslaboratorium för verifikation och karakterisering, liksom selekterade prover under säsongens lopp. Under influensasäsongen kan andra infektioner som respiratoriskt syncytial virus (RSV) dyka upp. En kontinuerlig screening skulle visa när de flesta av de misstänkta influensafallen börja bli negativa, och vara ett incitament för kompletterande undersökningar.

Referenser

1. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T et al: Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40:42–8.
2. Zambon M, Hays J, Webster A et al: Diagnosis of influenza in the community: relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. *Arch Intern Med* 2001;161:2116–22.
3. van Elden IJ, van Essen GA, Boucher CA et al: Clinical diagnosis of influenza virus infection: evaluation of diagnostic tools in general practice. *Brit J Gen Pract* 2001;51:630–4.
4. Noyola DE, Demmler GJ: Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *Pediatr Infect Dis* 2000;19:303–7.
5. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD: Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:41–3.
6. Borriello SP: Science, medicine, and the future. Near patient microbiological tests. *Brit Med J* 1999;319:298–301.
7. Covalciuc KA, Webb, KH, Carlson CA: Comparison of four clinical specimen types for detection of influenza A and B viruses by optical immunoassay (FLU OIA test) and cell culture methods. *J Clin Microbiol* 1999;37:3971–4.
8. Herrmann B, Larsson C, Wirgart Zwegberg B: Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR: comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA). *J Clin Microbiol* 2001;39:134–8.
9. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG: Performance of virus isolation and DirectigenR flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999;14:191–7.
10. Noyola DE, Clark B, O'Donnell FT et al: Comparison of a new neuraminidase detection assay with an enzyme immunoassay, immunofluorescence, and culture for rapid detection of influenza A and B viruses in nasal wash specimens. *J Clin Microbiol* 2000;38:1161–5.
11. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM: Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:193–6.

Oseltamivir fosfat (Tamiflu®) – terapi, profylax och resistensutveckling

INGRID UHNOO

Bakgrund

Neuraminidashämmare är en helt ny klass av antivirala medel som har effekt både mot influensa A och B (1,2). Zanamivir (Relenza) som godkändes i februari 1999 var det första läkemedlet för behandling av influensa A och B hos vuxna. På grund av låg biotillgänglighet måste medlet ges via oral inhalation. I juni 2002 blev oseltamivirfosfat (Tamiflu), den andra neuraminidashämmaren, godkänt i Europa för behandling av influensa hos barn ≥ 1 år och vuxna samt för prevention av influensa hos vuxna. Medlet kan ges oralt och finns tillgängligt som kapslar och i suspension.

Neuraminidas (NA) är ett glykoprotein på influensapartikelns yta som har en enzymatisk funktion, spjälkning av sialinsyra, och är av betydelse i den virala replikationscykeln. Enzymet spelar en avgörande roll för frigörelsen av nybildade viruspartiklar från infekterade celler och för influensavirus spridning i luftvägar och i sekret. NA-hämmarna är sialinsyraanaloger som binds kompetitivt och selektivt till enzymet och blockerar därmed bortklyvningen av sialinsyran från virusytan och från den infekterade cellens membran. Detta i sin tur resulterar i att de nybildade virionerna klibbar ihop till stora aggregat som fastnar på cellytan utan möjlighet till vidare spridning. Substanserna har en extracellulär effekt och påverkar inte uttrycksnivån av cellassocierade virala antigener. Medlen har ingen eller obetydlig effekt på besläktade enzymer i bakterier eller humana celler.

I slutet på 1980-talet kartlades neuraminidasets tredimensionella struktur med hjälp av röntgenkristallografi och man kunde visa att enzymet hade en djup central ficka på sin yta vars väggar var klädda av konserverade aminosyrasekvenser. Fickan visades vara den enzymaktiva sialinsyraklyvande platsen och innehålla aminosyrasekvenser som var gemensamma för alla humana influensatyper och subtyper. På basen av dessa nya kunskaper öppnades möjligheter att skraddarsy enzymhämmare till att exakt passa in i det aktiva bindningsstället (3). Under 1990-talet utvecklades flera potentiella kandidater av neuraminidashämmare varav två, zana-

mivir (GG167) (4) och oseltamivirfosfat (GS4107) (5) nu är godkända läkemedel.

Flera besläktade substanser befinner sig i olika faser av prekliniska/kliniska prövningar. Hämmarna har lite olika bindningsställen i den aktiva fickan, varför antiviral aktivitet och resistensmekanismer kan skilja sig åt mellan olika preparat. Zanamivir har istället för en OH-grupp en stor positivt laddad guanidingrupp som binder till botten på fickan, medan oseltamivirfosfat innehåller en hydrofobisk grupp som binder till en annan region. Det är den laddade guanidingruppen som gör att zanamivir ej tas upp i tarmen, utan måste ges i inhalationsform direkt i luftvägarna. Oseltamivir har också låg biotillgänglighet och måste ges som en prodrog, i form av en etylester, som efter passage i tarmen till blodet omvandlas till aktiv substans.

Oseltamivir fosfat (GS4104)

Oseltamivir fosfat, ((3R,4R,5S)-4-acetylamino-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)l-cyclohexene-1-carboxylic acid, etylester, fosfat (1:1)) är högradigt vattenlöslig och en prodrog till den aktiva metaboliten, oseltamivir karboxylat (GS4071) (6). Oseltamivir karboxylat har en virostatisk effekt och hämmar influensa A och B neuraminidaser *in vitro* (7,8). Vid känslighetsbestämningar av kliniska virusisolat har enzymets IC_{50} värden för oseltamivir (koncentrationer som ger 50%-ig inhibition) för influensa A legat i intervallet 0.1nM–1.3nM och för influensa B på 2.6nM. Högre IC_{50} värden för oseltamivir mot influensa B, upp till en median på 8.5nM, har beskrivits i publicerade studier (9). *In vivo* har oseltamivir uppvisat antiviral aktivitet mot influensa A och B både i experimentella provokationsstudier hos friska försökspersoner och i flera djurmodeller (10–13).

Oseltamivirresistenta virusvarianter med mutationer lokaliserade både till NA och hemagglutininet (HA) eller båda, har i närvaro av läkemedlet selekterats fram i cellkultur, dock först efter multipla passager av virus (14). Mutationer i HA-genen medför en nedsatt affinitet till cellytereceptorerna och därmed ett minskat beroende av NA-funktionen. Inga HA-mutationer har identifierats i kliniska studier och betydelsen av dessa virusvarianter är oklar.

Oseltamivir fosfat (Tamiflu®) – terapi, profylax, och resistensutveckling

Mutationer i NA-genen lokaliseras till det enzymaktiva stället medförande en reducerad substratbindande förmåga, men också en nedsatt stabilitet av enzymet i sig. NA-mutanterna har i djurstudier också uppvisat nedsatt virulens (15,16).

För att detektera resistens användes regelmässigt en fenotypisk metod, NA inhibitionstest, och i vissa fall genotypning. Virusisolat från mer än 2500 individer har i det kliniska programmet undersökts för känslighet mot oseltamivir innan behandlingsstart och från 1500 individer under/efter behandlingens avslutande. I kliniska studier av naturligt förvärvad influensa A infektion har virusisolat med NA-mutationer med nedsatt känslighet för oseltamivir påvisats i frekvensen 0,34% (4/1177) hos ungdomar/vuxna och 4,5% (17/374) hos barn i åldern 1–12 år (17,18). Att barn har en högre frekvens kan sannolikt förklaras av att de utsöndrar virus längre tid än vuxna. I regel utvecklades resistensen sent i behandlingen vanligen dag fyra eller dag sex. Inga negativa effekter sågs såtillvida att virusutsöndringen ej förlängdes och inga atypiska kliniska symtom uppträdde. Tre olika NA-mutationer hos influensa A, varav två subtypspecifika, som medfört nedsatt känslighet för oseltamivir har identifierats, H274Y (endast hos H1N1), R292K och E119V (endast hos H3N2). Inga oseltamivirresistenta influensa B virusvarianter har hittills identifierats. Korsresistens mellan zanamivir och oseltamivir har observerats *in vitro*, men betydelsen av dessa influensamutanter vid klinisk användning av läkemedlen är idag inte känd. Den vanligaste mutationen vid oseltamivirbehandling, R292K, leder dock också till viss nedsatt känslighet också mot zanamivir. Ett globalt nätverk involverande WHO, CDC och en oberoende expertpanel har instiftats som noggrant övervakar resistensutveckling mot neuraminidashämmare.

Oseltamivir ges oralt och finns tillgängligt som kapslar och suspension (12 mg/mL). Vid behandling av akut influensasjukdom hos vuxna rekommenderas 75 mg två gånger dagligen i fem dagar och vid profylax 75 mg en gång dagligen i minst sju dagar. Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt (2 mg/kg x 2) enligt följande: ≥ 15 kg: 30 mg x 2, >15 –23 kg: 45 mg x 2, >23 –40 kg: 60 mg x 2 och till barn över 40 kg: 75 mg x 2. Behandlingen måste, för att ha effekt, påbörjas så tidigt som möjligt och senast inom två dagar efter symtomdebut. Profylaxindikationen är ej godkänd för barn yngre än 13 år.

Oseltamivirfosfat absorberas snabbt efter oral administrering och omvandlas i stor utsträckning av

esteraser i framför allt levern till den aktiva metaboliten oseltamivirkarboxylat (19). Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Minst 75% av given dos återfinns i cirkulationen som aktiv metabolit. Oseltamivirkarboxylat metaboliseras inte vidare utan elimineras fullständigt i urinen, både genom glomerulär filtration (40%) och aktiv tubulär sekretion (60%). Halveringstiden i plasma av den aktiva metaboliten ligger på sex till tio timmar. Oseltamivir distribueras till olika vävnader i kroppen inkluderande luftvägarna. Barn uppvisar en snabbare elimination av både prodrug och aktiv metabolit jämfört med vuxna. Därför krävs en högre dos per kg till barn för att ge en exponering av oseltamivirkarboxylat som är jämförbar med den som erhålls hos vuxna.

På grund av njurarnas avgörande betydelse för eliminationen av den aktiva metaboliten krävs särskilda rekommendationer för behandling av patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 mL/min). Vid kreatininclearance: ≤ 30 mL/min \rightarrow >10 mL/min krävs dosreducering, vid både behandling (75 mg en gång dagligen) och profylax (75 mg varannan dag). Oseltamivir rekommenderas ej till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (≤ 10 mL/min) eller till dialyspatienter. Vid nedsatt leverfunktion och till äldre personer (förutom vid tecken på nedsatt njurfunktion) krävs ingen dosjustering. Risken för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med oseltamivir är låg. Försiktighet bör främst iaktas då medlet ges tillsammans med andra läkemedel som utsöndras via anjonisk tubulär sekretion och som har ett snävt terapeutiskt fönster (t.ex. klorpropamid, metotrexat, fenylbutason).

Klinisk effekt

Oseltamivirs kliniska effekt har studerats i behandlingsstudier av barn och vuxna och i profylaxstudier av vuxna. Totalt inkluderades 11 675 patienter i det kliniska programmet varav 7 642 fick oseltamivir och 4 033 fick placebo. Alla effektstudier var randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblinda. Fyra studier evaluerade effekt och säkerhet av oseltamivir för influensabehandling av vuxna patienter; två studier hos tidigare friska individer 18–65 år, en hos äldre patienter ≥ 65 år och en hos riskpatienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom. Tidigare friska barn 1–13 år och barn med astma utvärderades i två separata studier. Därutöver utfördes ytterligare två kontrollerade behandlingsstudier hos vuxna personer. Tre provokationsstudier på fris-

ka volontärer evaluerade behandlingseffekt och dos-respons av osetamivir på experimentell influensa A och B infektion (12,13).

Effekten av osetamivir för prevention av influensasjukdom studerades i tre randomiserade placebo-kontrollerade dubbelblinda studier; en studie av post-expositionsprofylax i familjehushåll och två studier av säsongprofylax efter exposition i samhället. Ytterligare data kom från en säsongprofylaxstudie inkluderande 385 äldre individer >65 år och en japansk studie innefattande 308 vuxna personer. Två provokationsstudier utfördes också på friska volontärer och utvärderade profylaxeffekt och dos-respons av osetamivir på experimentell influensa A och B infektion.

Rekrytering till studierna initierades när influensa började cirkulera i samhället. För inkludering i studierna användes en standardiserad definition av influensaliknande sjukdom baserad på följande kliniska kriterier: 1) feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (eller $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ hos äldre patienter), 2) minst ett respiratoriskt symptom (hosta, nästäppa eller halsont) och 3) minst ett allmänsymtom (trötthet, frysningar/svettningar, muskelvärk eller huvudvärk). Falldefinitionen hos barn var: 1) feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ och 2) antingen hosta eller snuva. Den första dosen av studieläkemedlet gavs inom 36–48 timmar efter symptomdebut. Patienterna graderade varje symptom på en 4-gradig skala två gånger dagligen och bokförde alla kliniska data på ett dagbokskort. Primär effektvariabel utgjordes av mediantiden till försvinnande av alla sju symptomen: feberkänsla, myalgi, huvudvärk, halsont, hosta, allmän sjukdomskänsla, nästäppa eller rinnande näsa, kvarstående under de följande 24 timmarna. Sekundära effektmått innefattade (reduktion av symptompoäng ("allvarlighetsgraden") och duration av virusutsöndring. Ett flertal tertiära mått evaluerades också.

I profylaxstudierna användes samma definition av influensaliknande sjukdom som i behandlingsstudierna frånsett att kravet på feber var lägre ($\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ istället för $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$). Den primära effektparametern var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa. Barn yngre än 13 år har ej evaluerats för profylaxindikationen.

Två populationer definierades för effektanalysen, nämligen Intention-To-Treat (ITT) och den influensapositiva populationen, varav den senare utgjorde den primära populationen. Influensadiagnosen verifierades med positiv virusodling eller serologiskt med fyrfaldig stegring av antikroppstiter.

Behandling

Behandling av influensa hos vuxna och ungdomar äldre än 18 år (n=1355)

Två randomiserade placebokontrollerade studier (WV15670 och WV15671) utvärderade osetamivir i två doser, 75 mg x 2 och 150 mg x 2, givet under fem dagar för behandling av influensa hos tidigare friska vuxna (n= 1355 patienter) (17,20). I den primära effektvariabeln hos den influensapositiva populationen reducerade osetamivir 75 mg x 2 jämfört med placebo signifikant mediantiden till symtomlindring med 1,3 dagar (25% reduktion, 29,1 tim (95% KI 4,9–55,5); $p=0,017$) i den ena studien och med 1,3 dagar (30% reduktion, 31,8 tim (95% KI 16,5–50,79); $p<0,0001$) i den andra. I det sekundära effektmåttet, tiden till afebrilitet, observerades en signifikant reduktion, med 23,1 timmar (36%) respektive 29,9 timmar (40%). Även i andra sekundära variabler visades en positiv effekt av osetamivir jämfört med placebo. Ingen påtaglig skillnad i durationen av virusutsöndring kunde dock påvisas mellan behandlingsgrupperna. I ITT-populationen var terapieffekten mindre med nio timmar reduktion av sjukdomsdurationen i den första studien och 21 timmar i den andra studien. I de enskilda studierna kunde ingen signifikant effekt på incidensen av sekundära komplikationer påvisas i osetamivirgruppen jämfört med placebo. Den högre dosen 150 mg x 2 visades ur effektsynpunkt inte erbjuda några påtagliga fördelar utöver den rekommenderade dosen 75 mg x 2.

I en poolad analys av samtliga influensapositiva vuxna och ungdomar (n=2413) som ingick i behandlingsstudierna reducerades mediandurationen av influensasjukdomen med cirka en dag från 5,2 dagar (95% KI 4,9–5,5 dagar) i placebogrupper till 4,2 dagar (95% KI 4,0–4,4 dagar) ($p<0,0001$) i osetamivirgruppen. Motsvarande effekt i ITT-populationen var lägre, 0,7 dagar, men fortfarande signifikant. Virusmängden visades signifikant reduceras av osetamivir och durationen av utsöndringen förkortades något. Andelen patienter med komplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) reducerades i den influensapositiva populationen från 13% (135/1063) i placebogrupper till 9% (116/1350) i osetamivirgruppen ($p=0,0012$). I ITT-populationen var motsvarande siffror 12% respektive 9% ($p=0,005$).

Behandling av influensa hos barn (n =1033)

Två randomiserade behandlingsstudier (WV15758, WV15759) utfördes på barn med influensaliknande sjukdom. Den första studien inkluderade tidigare friska barn i åldrarna 1–12 år (medelålder 5,3 år) som hade feber ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) och hosta eller snuva (18). Av totalt 698 barn konfirmerades influensa hos 452 (65%), varav 303 (67%) som influensa A och 148 (33%) som influensa B. Den primära effektvariabeln, tid till symtomfrihet (definierad som återgång till normal hälsa/aktivitet och avklingande av feber, hosta och snuva) reducerades cirka 1,5 dagar (36 timmar) (95%KI 0,6–2,2 dagar, $p < 0,0001$) med oseltamivir i den influensapositiva populationen. I ITT-populationen var skillnaden mot placebogruppern mindre (21 tim; 95%KI 7,0–37,7 tim), men fortfarande statistiskt signifikant. Behandlingseffekten varierade ej med åldern och var lika hos barn 1–5 år som 6–12 år. Hos barn med influensa A var nyttan med oseltamivir störst (34% förkortning), medan de med influensa B hade en icke-signifikant reduktion (8,5%) av tiden till symtomfrihet. Virus-titrarna sjönk snabbare i oseltamivirgruppen men durationen av virusutsöndringen var inte signifikant skild från placebo. Incidensen av akut mediaotit reducerades med 40%, från 26,5% (53/200) i placebogruppern till 16% (29/183) hos oseltamivirgruppen ($p = 0,013$). Totalt 40 (6%) barn avbröt behandlingen, varav tio på grund av biverkningar (oseltamivir 6, placebo 4). Kräkningar rapporterades hos 14,3% av barnen behandlade med oseltamivir jämfört med 8,5% av placebogruppern.

Den andra studien innefattade 335 barn 6–12 år gamla med astma, av vilka 179 (54%) var influensapositiva. Cirka 14% hade vaccinerats mot influensa. Oseltamivir hade ingen statistiskt signifikant effekt på den primär effektvariabeln, tiden till symtomfrihet som förkortades endast med 10,3 timmar jämfört med placebo. På sista behandlingsdagen, dag 6, hade FEV₁ ökat med 10,8% i oseltamivirgruppen jämfört med 4,7% vid placebo ($p = 0,0143$). Sex barn, varav två behandlade med oseltamivir, avbröt terapin på grund av biverkningar.

Behandling av influensa hos medicinska riskgrupper*Äldre patienter >65 år (n=741)*

Tre identiska studier (WV15819/WV15876/WV15978) undersökte effekt och säkerhet av oseltamivir för behandling av influensa hos patienter >65

år. Totalt inkluderades 741 patienter med en medelålder av 73 år, 43% hade influensavaccinerats och 8% hade kroniskt obstruktiva luftvägsbesvär. Totalt var 64% (n=477) influensapositiva. Den primära effektvariabeln visade att sjukdomen förkortades icke-signifikant med 14% (24,9 timmar) i oseltamivirgruppen i jämförelse med placebo ($p = 0,43$). Tid till afebrilitet minskade dock signifikant med 22,6 timmar (25%) ($p = 0,0006$). Hos de äldre som var influensapositiva minskade oseltamivir signifikant incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna (framför allt bronkit behandlad med antibiotika) från 19% (52/268) i placebogruppern till 12% (29/250) i oseltamivirgruppen (95%KI 1,6–14,0%; $p = 0,016$). Åtta placebo och tre oseltamivirbehandlade patienter hospitaliserades under studien.

Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom (n=404)

I två studier (WV15812/15872) evaluerades effekt och säkerhet av oseltamivir hos influensapatienter ≥ 13 år med kroniska hjärt- lungsjukdomar (n=404). I den influensapositiva populationen (62%, n=251) var medianen till symtomlindring 151,1 timmar i oseltamivirgruppen mot 161 timmar i placebogruppern. Den observerade skillnaden var 9,5 timmar (6%) och ej statistiskt signifikant ($p = 0,77$). I en explorativ analys av durationen av febril sjukdom (feber, frysningar och myalgi) uppvisades en signifikant effekt i behandlingsgruppen vs placebo (medianduration 40,8 vs 57,9 timmar, 30% skillnad; $p = 0,0005$). Durationen av virusutsöndring minskade signifikant i oseltamivirgruppen jämfört med placebo (23,1 vs 63,5 timmar; $p = 0,004$). Sekundärkomplikationer i nedre luftvägarna (främst bronkit) behandlade med antibiotika rapporterades hos 14% (16/118) av patienter behandlade med oseltamivir och 17% (22/133) av patienter i placebogruppern ($p = 0,598$).

Poolad effektanalys av influensa B patienter (n=504)

På grund av ett begränsat antal fall med influensa B (1–33% av patienterna i de individuella studierna och 15% av den influensapositiva populationen) utvärderades effekten av oseltamivir i en poolad analys av alla kliniska studier (n=504). I oseltamivirgruppen förkortades sjukdomsdurationen med endast 15,8 timmar (0,7 dagar (95%KI 0,1–1,6 dagar)) jämfört med placebo. Durationen av feber,

hosta och snuva förkortades dock signifikant med en dag (95%KI 0,4–1,7 dagar). I övriga sekundära effektmått var magnituden av effekten liten i jämförelse med hela populationen.

Profylax

Postexpositionsprofylax i familjehushåll (n=962)

Postexpositionsprofylax studerades i en randomiserad familjestudie (WV15799) och inkluderade 962 kontakter till fall med influensaliknande sjukdom (21). Familjerna randomiserades innan influensasäsongen och först efter att epidemin startat ombads de ta kontakt med kliniken när fall av influensaliknande sjukdom inträffade i familjen. Indexfallet behandlades symtomatiskt, medan kontakterna fick osetamivir 75 mg x 1 eller placebo x 1 inom 48 timmar efter exponering under sju dagar. Totalt bekräftades influensa hos 163 (av 377) indexfall, hos 84 fick kontakterna osetamivir och hos 79 placebo. Åldern hos kontakterna varierade 12–85 år (medelålder 33 år) och 12,6% hade vaccinerats inför säsongen. Osetamivir reducerade incidensen av klinisk influensasjukdom hos kontakterna från 24/200 (12%) i placebogrupper till 2/205 (1%) i osetamivirgruppen (92% reduktion (95%KI 72–98); $p < 0,0001$) i familjer med ett influensapositivt indexfall. Arton i placebogrupper mot ingen i osetamivirgruppen hade influensa A (skyddseffekt 100%) medan influensa B bekräftades hos 13 respektive tre (skyddseffekt 67,5%). I hela populationen oavsett infektionsstatus hos indexfallet (ITT) inträffade 34/462 (7%) influensafall i placebogrupper mot 4/493 (1%) i osetamivirgruppen, resulterande i en skyddseffekt på 89% (95%KI 72–96). I ITT-populationen uppmättes skyddseffekten mot influensa B till 78%. NNT (Number Needed to Treat) av kontakterna till influensafall var nio (95%KI 9–12) i den influensapositiva populationen och 16 (95%KI 15–19) i ITT-populationen, d.v.s för att förhindra ett influensafall behövde man behandla tio respektive 16 individer.

Säsongsprofylax hos tidigare friska individer 18–65 år (n=1562)

Två separata randomiserade profylaxstudier (WV15673D, WV15697D) med en identisk design utvärderades i en förplanerad poolad analys (22). Tidigare friska ovaccinerade individer 18–65 år

gamla identifierades innan säsongen och vid start av influensaepidemin i samhället randomiserades de till tre grupper: osetamivir 75 mg x 1 (n=520), 75 mg x 2 (n=521) eller placebo x 2 (n=521) i sex veckor. I ITT-populationen (n=1559) var andelen laboratoriekonfirmerad klinisk influensa 1,2% i gruppen 75 mg x 1, 1,3% i gruppen 75 mg x 2 och 4,8% i placebogrupper. Incidensen av klinisk influensasjukdom i gruppen som fick osetamivir reducerades med 76% (95%KI 42–90; $p = 0,0006$) jämfört med de som fick placebo. NNT var 28 (95%KI 24–50) d.v.s för att förhindra ett influensafall behövde man behandla 28 individer.

Säsongsprofylax hos äldre patienter >65år (n=572)

En randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad profylaxstudie (WV15825), utfördes med äldre boende på vårdhem och omfattade 548 eva-luerbara patienter i åldrarna 64–96 år (medelålder 81 år) (23). Av patienterna hade 80% vaccinerats mot influensa och 14% hade kroniskt obstruktiva luftvägsbesvär. När influensa började cirkulera i samhället randomiserades patienterna till osetamivir 75 mg x 1 (n=276) eller placebo x 1 (n=272) under sex veckor. Incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensasjukdom reducerades från 4,4% (12/272) i placebogrupper till 0,4% (1/276) i osetamivirgruppen (92% reduktion (95%KI 37–99); $p = 0,0015$). NNT var 25 (95%KI 23–62) d.v.s. för att förhindra ett influensafall behövde man behandla 25 individer. I subgruppen som hade vaccinerats minskade incidensen av influensa med 91%. En reduktion av incidensen av influensaassocierade antibiotikakrävande luftvägsinfektioner sågs i osetamivirgruppen jämfört med placebo (0,4% vs 2,6%, $p = 0,037$).

Influensautbrott på sjukhus/sjukhem

Endast okontrollerade data på effekten av antiviral profylax vid influensautbrott på sjukhus/sjukhem finns tillgängliga från ett compassionate use program i Kanada. Samtliga tio utbrott rörde influensa A och inkluderade 747 patienter som fick osetamivir som profylax och 82 patienter som fick osetamivir som behandling. Majoriteten av patienterna var åldriga (medelålder mellan 78–88 år) och var vaccinerade inför säsongen (88–97%). I denna studie visades att smittspridningen upphörde efter det att antiviral profylax med osetamivir initierats. I fyra

utbrott hade amantadin prövats utan framgång. I gruppen som behandlades med oseltamivir reducerades frekvensen av sekundärkomplikationer hos patienter som fick tidig terapi i jämförelse med de där medlet insattes efter 48 timmar eller de där ingen behandling gavs. Biverkningar noterades hos 4% av patienterna som fick oseltamivirprofylax och två (0,3%) avbröt behandlingen.

Säkerhet

Behandling

Vuxna: Sammanlagt 2107 patienter deltog i fas III-studierna, varav 1057 behandlades med oseltamivir. De vanligaste förekommande biverkningarna i oseltamivirgruppen var illamående (7,9%), kräkningar (8%) och buksmärta (2,2%). Motsvarande siffror i placebogruppen var 5,7%, 3,0% respektive 2,0%. Huvudvärk var ovanligt i båda grupperna (1,6%). Biverkningarna inträffade vanligen en gång och försvann inom en till två dagar trots fortsatt behandling. Ingen skillnad i tolerabilitet kunde påvisas för den högre (150 mg x 2) eller lägre dosen (75 mg x 2).

Barn: Totalt 1032 barn i åldern 1 till 12 år (varav 334 med astma, i åldern 6–12 år) deltog i fas III-studierna. Totalt 515 barn fick oseltamivir och 517 fick placebo. Biverkningsprofilen var likartad hos barn med astma jämfört med i övrigt friska barn. Den vanligaste medicinska oönskade händelsen var kräkningar som rapporterades hos 15% av barnen som fick oseltamivir jämfört med 9,3% av de som fick placebo. Övriga biverkningar som var vanligare hos oseltamivirbehandlade patienter var buksmärta (4,7% vs 3,9%), näsblödning (3,1% vs 2,5%), öronsjukdom (1,7% vs 1,2%) och konjunktivit (1,0% vs 0,4%). Mediaotit var mer frekvent i placebogruppen 11,2% jämfört med 8,7%.

Profylax

I profylaxstudierna fick 1480 patienter oseltamivir och 1434 placebo i upp till sex veckor. Biverkningsprofilen skilde sig från den som observerats i behandlingsstudierna så tillvida att kräkningar rapporterades i lägre frekvens, medan illamående var lika vanligt. De biverkningar som var mer frekventa i oseltamivirgruppen jämfört med placebo var kräkningar (2,1% vs 1,0%), illamående (7% vs 3,9%), huvudvärk (20,1% vs 17,5%) och diarré (3,2% vs 2,6%). Biverkningarna varierade ej med åldern.

Oseltamivir tolererades i allmänhet väl i de klinis-

ka studierna och det var få patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Incidensen av allvarliga oönskade reaktioner var låg och inträffade i samma frekvens i oseltamivir som i placebogruppen. I majoriteten av fall bedömdes dessa biverkningar inte vara relaterade till behandlingen.

Post-marketing säkerhetsövervakning (USA)

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet i USA inkluderar hudutslag och mycket sällsynta rapporter av hepatit och förhöjda leverprover hos patienter med influensaliknande sjukdom. Dock är erfarenheten av oseltamivir än så länge begränsad och fortsatt noggrann observans för att upptäcka sällsynta allvarliga biverkningar är befogad, särskilt vad gäller längre tids exposition i samband med profylaxanvändning. Att notera är också att patienter med allvarliga underliggande sjukdomar inte har evaluerats i de kliniska studierna som refererats.

Graviditet och amning

Säkerheten av oseltamivir vid användning under graviditet är inte fastställd. Djurstudier har inte visat på några skadliga effekter på fertilitet eller fosterutveckling. Data om amning saknas hos människa, medan man i djurstudier visat att oseltamivir utsöndras i bröstmjolk. Oseltamivir bör därför användas under graviditet och amning endast om den potentiella nyttan för modern överväger potentiell risk för det ammande barnet.

Sammanfattning

Oseltamivirfosfat

1. Oseltamivir har effekt mot influensa A både hos barn och vuxna och vid akut behandling förkortas symtomtiden med i genomsnitt 1–1,5 dagar. Effekten mot influensa B, baserad på begränsad dokumentation, förefaller sämre och vid akut behandling förkortades symtomtiden endast med 0,7 dagar. Data tyder på att oseltamivir till viss del reducerar risken för sekundära komplikationer i nedre luftvägarna (framför allt bronkit) och antibiotikabehovet hos i övrigt friska vuxna. Hos barn reducerades frekvensen akut mediaotit signifikant. Effekter på smittspridning har ej dokumenterats.

2. I behandlingsstudier av de medicinska riskgrupperna uppvisade oseltamivir inte någon signifikant effekt på sjukdomsduration jämfört med placebo. Incidensen av komplikationer i nedre luftvägarna (framför allt bronkit) minskade signifikant hos gruppen äldre patienter >65 år, medan motsvarande reduktion ej kunde påvisas hos patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom.
3. I preventionsstudier visades oseltamivir, givet till vuxna patienter som post-expositionsprofylax i familjehushåll eller som säsongprofylax i samhället, resultera i en 76–92%-ig skyddseffekt mot laboratorieverifierad klinisk influensa sjukdom.
4. Säkerhetsprofilen för oseltamivir förefaller godartad med milda/moderata gastrointestinala symtom, framför allt kräkningar och illamående, som vanligaste rapporterade biverkan.
5. Begränsade data tyder på att incidensen av resistensutveckling är låg och med en något högre förekomst hos barn än hos vuxna.
6. Oseltamivir kan ges oralt i kapselform, vilket är en fördel jämfört med zanamivir som måste ges i inhalation.

Referenser

1. Calfee D, Hayden G. New approaches to influenza chemotherapy – Neuraminidase inhibitors. *Drugs*, 1998;56(4):537–53.
2. Gubareva LV, Kaiser L and Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355: 827–35.
3. Von Itzstein M, Wu-Y, Kok GB, Pegg MS, Dyason JC, Jin B et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*, 1993;363:418–23.
4. Dunn CJ and Goa KL. Zanamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 1999;58:761–84.
5. McClellan K and Perry MP. Oseltamivir-A review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61(2):263–83.
6. 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.
7. Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K and Webster RG. Comparison of efficacies of RWJ-27021, zanamivir and oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001;45:2723–32.
8. Bantia S, Parker CD, Ananth SL et al. Comparison of the anti-influenza activities of RWJ-270201 with those of zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001;45:1162–7.
9. Boivin G, Goyette N. Susceptibility of recent Canadian Influenza A and B isolates to three influenza neuraminidase inhibitors. Abstract ICACC 2002.
10. Sidwell R, Huffman JH, Barnard D, Bailey K, Wong M-H et al. Inhibition of influenza virus infections in mice by GS4104, an orally effective influenza virus neuraminidase inhibitor. *Antiviral Res* 1998;37: 107–20
11. Mendel DB, Tai CY, Escarpe PA et al. Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS4071, protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998;42:40–646.
12. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomised controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282(13):1240–6.
13. Hayden FG, Jennings L, Sciff G et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther* 2000;5 (3):205–13.
14. Tai C, Escarpe P, Sidwell R, Williams M, Lew W, Wu H et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS4071. *Antimicrob Agents Chemother*,1998;42:3234–41.
15. McKimm-Breschkin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors – a review. *Antiviral Research*, 2000;47:1–17.
16. Gubareva LV, Webster RG and Hayden FG. Comparison of activities of zanamivir, oseltamivir and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001;45:3403–8.
17. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor in the treatment of acute influenza: a randomised controlled trial *JAMA* 2000; 283 (8):1016–24.
18. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis, J* 2001;20:127–33.
19. Massarella JW, He GZ, Dorr A et al. The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (Ro64-0796/GS4104) in healthy adult and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2000;40(8):836–43.
20. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. Efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845–50.
21. Welliver R, Monto AS, Carewics O et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;13(1):60–4.

22. Hayden FG, Atmar RL, Schilling et al. Use of the selective oral neuraminidase oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999;341:1336–43.
23. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P et al. Long term use of oseltamivir for the prophylaxis of in-

fluenza in a vaccinated elderly population. *J Am Geriatr* 2001;49(8):1025–31.

Behandling och profylax mot influensa med amantadin, rimantadin och zanamivir

KARLIS PAUKSENS

Vid antiviral behandling av influensa A inom 48 timmar hos för övrigt väsentligen friska yngre individer verkar sjukdomsvinsten vara ungefär en dag med amantadin och rimantadin och likvärdig med de nya neuraminidashämmarna zanamivir och oseltamivir. Skyddseffekten av antiviral profylax mot samhällsförvärd influensa A och som postexpositionsprofylax inom hushållet om inte indexfallet behandlas, ligger i storleksordningen 60–90% för alla preparaten. De flesta behandlings- och profylaxstudier är utförda på väsentligen friska yngre individer och effektdokumentationen hos högriskpatienter är ännu begränsad. Det som begränsar användningen av amantadin och även rimantadin är avsaknad av effekt mot influensa B, och uppkomsten av en snabb resistensutveckling vid behandling av influensa A. För amantadin tillkommer dessutom centralnervösa biverkningar såsom konfusion, sömnsvårigheter och irritabilitet, som särskilt drabbar äldre individer. Samtidigt har för de nya neuraminidashämmarna mycket få biverkningar rapporterats (förutom vissa mycket ovanliga biverkningar för zanamivir). Vidare har medlen effekt mot influensa B och någon snabb resistensutveckling vid behandling har inte observerats. Med vår nuvarande kunskap om dessa preparat kommer användningen av amantadin och rimantadin sannolikt att bli begränsad. Nedan refereras en del studier som är gjorda med amantadin och rimantadin på olika indikationer mot influensa A samt mer nyligen genomförda studier med zanamivir. Vissa studier har även omnämnts i de tidigare rekommendationerna för antiviral behandling av influensa från Läkemedelsverket (1).

Amantadin och rimantadin

I Sverige finns två beredningar av amantadin tillgängliga, kapslar amantadinhydroklorid 50 mg i form av ex tempore beredning och licenspreparatet Symmetrel® på 100 mg.

Amantadin blev först godkänt 1966 som profylax mot influensa A H2N2 (Asiaten) i USA och 1976 för behandling och profylax mot alla influensa A typer (2). Studier hade visat effekt hos väsentligen friska yngre vuxna individer. Ett flertal doseringsstudier har sedan genomförts för att titrera ut den optimala dosen av amantadin för medicinska riskpatienter, såsom äldre individer och patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av det smala terapeutiska fönstret för amantadin har det ibland varit svårt att få fram en effektiv dos som samtidigt medför få biverkningar. De vanligaste biverkningarna är de centralnervösa störningarna som konfusion, sömnsvårigheter, irritabilitet, tremor och hallucinationer som särskilt drabbar äldre individer. Den rekommenderade doseringen av amantadin för barn från 14 års ålder och vuxna till 64 år är 100 mg x 2 dagligen och från 65 års ålder 50 mg x 2. Dosreduktion är, liksom för de äldre patienterna, även indicerad för personer med nedsatt njurfunktion. Samma dosering gäller för rimantadin som har liknande effekt men mindre biverkningar än amantadin. Rimantadin har tidigare använts mycket i det forna Östeuropa som profylax mot influensa A (3), men bruket har minskat, sannolikt beroende på att det föreligger korsresistens mellan amantadin och rimantadin.

Verkningsmekanism och resistens

Amantadin verkar på influensa A genom att blockera M2-proteinet varvid en konformationsförändring uppkommer i jonkanalen som förhindrar protontransfer genom virusmembranet eller endosomen

(4). Att amantadin och rimantadin inte har effekt på influensa B beror på att influensa B saknar M2-proteinet. Experimentellt har man både *in vitro*, och i djurförsök sett en snabb resistensutveckling mot amantadin (5,6). Man har även noterat att en komplett korsresistens föreligger mellan amantadin och rimantadin (7). I Berlin år 1981 under pågående influensa A epidemi fann man också 21 isolat som var naturligt resistent mot amantadin (8). Under pågående behandling av influensa har även en snabb och frekvent resistensutveckling mot dessa medel rapporterats (9,10). Med RNA-sekvensering av resistent virusvarianter har ett enkelt nukleotid utbyte i M2-proteinet påvisats som orsak till resistensutveckling.

Behandlingsstudier hos icke riskpatienter

Behandlingsstudier har utförts med både amantadin och rimantadin men totalt sett finns det mer dokumentation för amantadin. Behandlingsresultaten för de två preparaten är dock i huvudsak likvärdiga. De flesta studierna var placebokontrollerade, randomiserade och dubbelblinda och innefattade barn och väsentligen friska vuxna individer mellan 18–65 år som påbörjade behandlingen inom 48 timmar från sjukdomsdebut. Resultaten visade en snabbare normalisering av febern med cirka en dag och en förkortad duration av influensasymptomen i den behandlade gruppen jämfört med placebo (11). Man kunde även påvisa att virustitrarna i övre luftvägarna sjönk snabbare i den behandlade gruppen (12). I en annan studie jämfördes effekten av amantadin mot influensa A med aspirin (13). Även om aspirin lindrade influensasymptomen lika bra så såg man en snabbare utläkning av sjukdomssymptomen i amantadingroupen.

En av behandlingsstudierna med amantadin mot influensa A (H3N2) utfördes av Kitamoto (14). Studien var randomiserad dubbelblind och placebokontrollerad med 355 försökspersoner omfattande för övrigt friska barn och vuxna. Studiepatienterna inkluderades inom 48 timmar efter debut av influensasymptom och erhöll antingen amantadin (n=182) 200 mg/dag (med dosjustering för barn) eller placebo (n=173) i sju dagar. En signifikant reduktion av feber och sjukdomsförlopp från 4,7 dagar till 3,5 dagar för barn och till 4,0 för vuxna observerades. Inga allvarliga biverkningar noterades.

I en annan liknande studie med rimantadin 200 mg/dag jämfört med placebo hos vuxna med

verifierad influensa A (H3N2) hade man också en sjukdomsvinst på ungefär en dag. Det var ingen skillnad i biverkningar mellan grupperna (15).

Riskpatienter

Data på behandling av patienter tillhörande de medicinska riksgrupperna härrör framför allt från okontrollerade studier. I flera studier av influensa hos riskpatienter på institutioner har behandling och profylax givits samtidigt.

I en placebokontrollerad behandlingsstudie gavs ribavirin i dosen 300 mg/dag följt av 100 mg x 2 i sex dagar till 83 äldre individer mellan 65–100 år (16). Man såg en snabbare febersänkning och allmän förbättring av influensasymptomen i den behandlade gruppen inom 24 timmar. Signifikant symtomlindring mellan dag ett och tre observerades hos 50% av de behandlade patienterna jämfört med 30% hos de obehandlade ($p < 0,05$). Komplikationsfrekvensen var generellt låg och man såg ingen säker skillnad mellan grupperna. Två pneumonier rapporterades i den behandlade gruppen och fyra i placebogruppen.

Profylaxstudier

Profylax mot samhällsförvärd influensa

Ett flertal dubbelblinda och placebokontrollerade studier har utvärderat amantadin och rimantadin som profylax mot samhällsförvärd influensa A, givet under fyra till åtta veckor. Skyddseffekten mot influensainsjuknande har legat på mellan 60–90%. De flesta försökspersoner som inkluderats har varit väsentligen friska unga människor.

Dolin et al utförde en dubbelblind placebokontrollerad studie med rimantadin 100 mg/dag och amantadin 100 mg/dag under sex veckor som profylax mot samhällsförvärd influensa hos ovaccinerade friska vuxna (17). Studien visade att rimantadin gav en 85%-ig och amantadin en 91%-ig skyddseffekt mot att insjukna i influensa A jämfört med placebo. Av dem som erhöll amantadin avbröt 13% studien på grund av biverkningar jämfört med 6% för rimantadin och 4% för placebo.

Monto et al jämförde amantadin 200 mg/dag mot placebo hos 286 studenter vid ett universitet som profylax under sju veckor mot samhällsförvärd influensa A (H1N1) (18). Skyddseffekt mot att insjukna i influensa beräknades till 70,7% jämfört med placebo. Serologisk verifierad influensa sågs

Behandling och profylax mot influensa med amantadin, rimantadin och zanamivir

hos 8/136 personer som erhöll amantadin och hos 28/139 som fick placebo. I amantadiningruppen avbröt 6,2% av studiepatienterna behandlingen på grund av biverkningar.

Profylax mot influensa inom institution

Det finns endast begränsade data avseende användandet av amantadin och rimantadin som profylax mot influensa A under pågående epidemi hos riskpatienter som t.ex. äldre boende på sjukhem och liknande. Flertalet av dessa studier är okontrollerade och oftast har det rört massprofylax till alla patienterna. I dessa studier har man oftast kunnat stoppa en fortsatt spridning av influensa A och även reducerat mortaliteten. Det har dock funnits epidemier där man inte kunnat begränsa spridningen med dessa preparat (19,20,21). Även inom fängelsemiljö och hos barn på internatskolor har en skyddseffekt mellan 60–90% påvisats (22,23).

I en studie som utvärderade prevention av nosokomial influensa på ett sjukhus för medicinsk och neurologisk långtidsvård under en pågående epidemi med influensa A (H3N2) i samhället, inkluderades 50 patienter som erhöll amantadin 200 mg/dygn i cirka 15 dagar och 61 patienter som inte fick någon profylax (24). I gruppen som erhöll amantadin insjuknade två patienter i subklinisk influensa och i gruppen som inte behandlades fick sju klinisk influensa och fem subklinisk infektion. Skyddseffekten beräknades till 79,7%. Medelålder i de bägge grupperna var jämförbar (56–58 år). Skyddande HI-titrar var också lika fördelade mellan grupperna. Biverkningarna registrerades inte, men enligt författaren rapporterade inga sådana. Under denna tid var 30% av sjukhuspersonalen frånvarande från sitt arbetet.

Postexpositionsstudier inom familjer

Postexpositionsprofylax mot influensa A med amantadin/rimantadin inom hushållet där både indexfallet och de övriga kontaktfallen i familjen behandlas med samma preparat har visat sig otillräckligt (9,25). En snabb resistensutveckling har uppkommit och resistenta virus har sedan överförts till kontaktfallen som insjuknat i influensa.

När endast kontaktfallen fått profylax och indexfallet inte behandlats så har postexpositionsprofylaxen varit effektiv (26,27). Om det uppstår resistens under behandling av influensa A har detta inte påverkat sjukdomsförloppet vare sig vad gäller svår-

righetsgrad eller duration av sjukdomen hos den sjuke. Risken är dock att resistenta stammar överförs till kontakter varvid profylax eller behandling med amantadin/rimantadin är verkningslös. Hayden et al utförde en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad postexpositionsprofylaxstudie inom familjen där någon insjuknade med influensa A med rimantadin i dosen 200 mg/dag till vuxna, (med dosjustering för barn) (9). Man följde 366 familjer under två influensasäsonger. När någon familjemedlem insjuknade med influensa A behandlades både indexfallet och de övriga i familjen med rimantadin eller placebo i tio dagar. I hushåll med dokumenterad influensa A insjuknade minst ett kontaktfall med symtomatisk influensa i tio av 28 rimantadinfamiljer och i tio av 29 placebofamiljer. Asymtomatisk sekundär influensa A sågs i fem familjer med rimantadin och i fyra med placebo. Rimantadinresistenta A/H3N2 stammar med en mutation av en aminosyra i M2-proteinet sågs i åtta indexfall och i fem kontakter som behandlades med rimantadin. En uppenbar överföring av resistenta stammar sågs i sex kontaktfall med sekundärt insjuknande i fem familjer.

En motsvarande postexpositionsprofylaxstudie inom familjen har också utförts med amantadin jämfört med placebo (25) och ingen skyddseffekt mot influensa A (H3N2) kunde påvisas. Orsaken ansågs då kunna vara att en stor del av försökspersonerna hade låga HI-titrar mot den aktuella influensastammen och att vaccin och profylax skulle ha givits samtidigt för att uppnå bättre skyddseffekt.

Samtidigt utfördes en annan postexpositionsprofylaxstudie under pågående influensa A (H3N2) epidemi inom familjen där indexfallet inte erhöll någon behandling utan endast kontakterna randomiserades till amantadin eller placebo (26). I endast 3,6% av familjerna som erhöll amantadin insjuknade någon av kontakterna med influensa A jämfört med 14,1% för placebogruppen. Även i andra liknande studier har man sett en skyddseffekt på 70% och frånvaro av resistensutveckling (27).

Zanamivir

Behandlingsstudier, icke riskpatienter

Den första behandlingsstudien publicerades 1997, följd av tre fas III-studier (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002) med zanamivir 10 mg x 2 som inhalation i fem dagar. Studierna var dubbelblinda randomiserade placebokontrollerade och inkluderade

patienter som behandlats inom 48 timmar efter debut av influensasymptom (28,29,30,31). Majoriteten av försökspersonerna var tidigare väsentligen friska patienter i åldrarna (13)–18–65 år och få riskpatienter inkluderades. Studierna utfördes i Australien, Amerika och Europa. Sjukdomsvinsten av zanamivir låg på mellan 1–2,5 dagar i de olika studierna. Dessa studier har tidigare redovisats i detalj (1). Även poolade analyser av influensa B-infektioner har visat på en signifikant sjukdomsvinst.

Behandlingsstudier, riskpatienter

Totalt sett är det få riskpatienter som erhållit zanamivir i behandlingsstudierna.

I en poolad analys av tidigare behandlingsstudier med totalt 2751 patienter bedömdes 321 (12%) tillhöra medicinska riskgrupperna (32). Av dessa hade 227 (71%) verifierad influensa. I gruppen med verifierad influensa reducerades sjukdomstiden med 2,5 dagar ($p=0,015$). (KI 95% 0,5–4,5 dagar). Även i ITT-populationen uppmättes 2,5 dagar, som dock inte var statistiskt signifikant. Incidensen av komplikationer som krävde antibiotikabehandling reducerades med 43% ($p=0,045$). Majoriteten av patienterna (69%) hade kronisk lungsjukdom med astma som huvuddiagnos och 24% av patienterna var äldre än 65 år. Ingen skillnad i biverkningar sågs i zanamivirgruppen jämfört med placebo.

Det finns en dubbelblind randomiserad, placebo-kontrollerad studie med zanamivir som inkluderat patienter med astma och/eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (33). 525 patienter som var äldre än 12 år inkluderades och 313 (60%) hade verifierad influensa, varav 160 patienter erhöll zanamivir och 153 placebo. Influensasjukdomen förkortades med 1,5 dagar från 7,0 till 5,5, (KI 95% 0,5–3,25 dagar) ($p=0,009$) i zanamivirgruppen. Man hade en icke signifikant 58%-ig minskning av antibiotikaförbrukningen i den behandlade gruppen ($p=0,064$), och en reduktion av influensa symptomscore under dag 1–5 ($p=0,004$). Ingen försämring av lungfunktionen sågs i den behandlade gruppen mätt med FEV₁. Biverkningarna skilde sig inte från placebo. Majoriteten av patienterna som inkluderades i studien hade dock lindrig astma och få patienter med KOL ingick.

Profylax mot samhällsförvärd influensa med zanamivir

I en dubbelblind placebokontrollerad studie av Monto et al evaluerades zanamivir 10 mg/dag som profylax mot samhällsförvärd influensa A hos 1107 försökspersoner med en medelålder på 29 år (range 18–69 år) i två mindre universitetsstäder (34). Av dessa erhöll 554 placebo och 553 zanamivir under fyra veckor vid en influensa A epidemi i samhället. I zanamivirgruppen insjuknade 11/553 (2%) och i placebogruppen 34/554 (6%) med kliniskt och laboratorieverifierad influensa. Skyddseffekten beräknades till 67% (95% KI, 39–83%, $p<0,001$). Inga biverkningar sågs jämfört med placebo. Allmän kommentar var att influensaaktiviteten var låg denna säsong. I en annan postexpositionsprofylaxstudie mot förmodad influensasmitta i samhället gavs zanamivir som behandling i fem dagar intranasalt eller som inhalation. Ingen signifikant effekt jämfört med placebo observerades (35). Intranasal behandling med zanamivir var otillräcklig, medan i gruppen med inhalationsbehandling halverades antalet influensafall jämfört med placebo.

Postexpositionsprofylax inom sjukvårdinrättningar med zanamivir

En öppen studie med zanamivir utfördes för att försöka bryta en influensa A epidemi som fortgick trots amantadinprofylax. Studien ägde rum i Kanada på ett hem med 176 bäddar för långtidsvård av äldre där 90% av dem var vaccinerade mot influensa (21). När ett utbrott med influensa A konstaterades på hemmet infördes allmänna skyddsåtgärder samt amantadinprofylax, men trots detta fortsatte smittspridningen. Ett interventionsförsök inleddes då med zanamivir 10 mg x 1 i profylaxdos, samt behandling med 10 mg x 2 hos dem som hade symptom. Av de boende accepterade 129/140 (92%) zanamivir och under de följande två veckorna insjuknade endast två nya patienter med övre luftvägssymptom, där dock influensa inte kunde verifieras. Svårigheter med inhalation förelåg hos vissa hjälpbehövande patienter och hos dem med nedsatta mentala funktioner. Inga biverkningar noterades.

Under hela epidemin fann man 13 definitiva och 66 sannolika fall av influensa A. Tolv (15%) patienter utvecklade pneumoni, sju (9%) togs in på sjukhus och två (2,6%) avled. De tolv influensastammarna som isolerades var A/Sydney/H3N2-lik stam som även fanns i vaccinet. Tre virusstammar som isole-

Behandling och profylax mot influensa med amantadin, rimantadin och zanamivir

rades före amantadinprofylaxen var alla känsliga för preparatet, medan de nio stammar som isolerades efter insatt profylax alla var resistenta mot amantadin. I en annan studie med utbrott av influensa A på en vårdavdelning där 51 patienter insjuknade gavs zanamivir dels som massprofylax och dels som behandling till patienter med symptom (36). Skyddseffekten beräknades till cirka 90% jämfört med andra vårdavdelningar där zanamivir ej gavs.

I en randomiserad oblandad studie jämfördes zanamivir med rimantadin under 14 dagar vid utbrott av influensa A och mot placebo vid influensa B på ett vårdhem med 735 bäddar (37). Av dem som erhöll zanamivir var det ingen som insjuknade i influensa A eller B. Som profylax mot influensa A var zanamivir och rimantadin likvärdigt. Två randomiserade dubbelblinda studier på äldreboende/vårdhem finns också redovisade som abstracts där skyddseffekten av zanamivir låg på 30–60% (38,39). I den ena studien fann man att zanamivir var effektivare än rimantadin som profylax. Rimantadinresistenta influensastammar påvisades hos 8/25 patienter där profylaxen misslyckades. Ingen resistensutveckling mot zanamivir noterades (38).

Postexpositionsprofylax inom familjen

En studie är hittills publicerad avseende postexpositionsprofylax inom familjen där någon insjuknat med influensasymptom (40). Studien var randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad där indexfallet med influensa erhöll behandling med zanamivir (n=163) 10 mg x 2 i fem dagar eller placebo (n=158) och de övriga familjemedlemmarna erhöll profylax med zanamivir (n=414) 10 mg x 1 i tio dagar eller placebo (n=423). Proportionen av familjer där åtminstone ett kontaktfall insjuknade i influensa var avsevärt lägre i den zanamivirbehandlade gruppen jämfört med placebo (4% vs 19%, p<0,001), motsvarande en reduktion på 79%. Man såg ingen överförd resistens eller resistensutveckling när indexfallet behandlades samtidigt med att de övriga erhöll postexpositionsprofylax med zanamivir.

Övriga antivirala medel

Studier med ribavirin har tidigare omnämnts i detalj i tidigare bakgrundsdokumentation. Eftersom ribavirin inte för närvarande har någon plats i behandling eller profylax vid influensa, förutom för

vissa transplantationspatienter, medtages det ej i denna redogörelse (1).

Sammanfattning

- Få kontrollerade studier är utförda på riskpatienter vid behandling och profylax av influensa, vilket gäller både amantadin/rimantadin och de nya neuraminidashämmarna.
- Vid behandling av influensa A med amantadin/rimantadin förkortas influensasjukdomen med cirka en dag hos för övrigt friska individer. Effekten förefaller vara likvärdig med de nya neuraminidashämmarna.
- Vid profylax mot samhällsförvärd influensa A verkar amantadin/rimantadin ha liknande skyddseffekt, på cirka 60–90%, som de nya neuraminidashämmarna.
- Zanamivir är hittills inte registrerat på profylaxindikation.
- De nya neuraminidashämmarna har fördelar i och med att de har effekt både mot influensa A och B, att säkerhetsprofilen är godartad och att resistensutveckling endast sker i ringa omfattning.
- Som profylax mot influensa A inom institutioner är oftast amantadin/rimantadin tillräckligt, även om det finns enstaka misslyckanden.
- Vid postexpositionsprofylax och behandling inom familjen/hushållet förefaller de nya neuraminidashämmarna mera effektiva.

Referenser

1. Behandling av influensa med antivirala medel, rekommendationer och bakgrundsdokumentation. Information från Läkemedelsverket 1999;10(8):7–36.
2. Center for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51: No.RR-3:1–32.
3. Ayoki FY, Amantadine and Rimantadine. Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998:457–76.
4. Wang C, Takeuchi K, Pinto LH, Lamb RA. Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of amantadine block. J Virol 1993;67:5585–94.
5. Cochran KW, MaassabHF, Tsunoda A, Berlin BS. Studies on the antiviral activity of amantadine hydrochloride. Ann NY Acad Sci 1965;130:432–2.
6. Oxford JS, Logan LS, Potter CW. In vitro selection of an influenza A2 strain resistant to amantadine, Nature, London 1970;226:82–3

7. Belshe RB, Burk B, Newman F, Cerrutti RL, Sim IS. Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance. *J Infect Dis* 1989;159: 430–5.
8. Heider H, Adamczyk B, Presber Hw, Schroeder C, Feldblum R, Indulen MK. Occurrence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A virus strains during the 1980 epidemic. *Acta Virol* 1981; 25:395–400.
9. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989;321:1696–702.
10. Hall C.B, Dolin R, Gala CI et al. Children with influenza A infection. Treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987;80:275–82.
11. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Cochrane, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
12. Knight V, Fedson D, Baldini J, Douglas RG, Couch RB. Amantadine therapy of epidemic influenza A2 (Hong Kong). *Infect Immun* 1970;1:200–4.
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 Chemother* 1983;23:577–82.
14. Kitamoto O. Therapeutic effectiveness of amantadine hydrochloride in influenza A2. Double blind studies. *Jap J Tubercul* 1968;15:17–26.
15. Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrobial Agents Chemother* 1986;29:339–41.
16. Betts RF, Treanor JJ, Graman PS, Bentley DW, Dolin R. Antiviral agents to prevent or treat influenza in the elderly. *J Respi Dis* 1987; 8(suppl): S56–9.
17. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982;307: 580–4.
18. Monto AS, Gunn Ra, Bandyk MG, King CL. Prevention of Russian influenza by amantadine. *JAMA* 1979;241:1003–7.
19. Staynor K, Foster G, McArthur M, McGeer A, Petric M, Simor AE. Influenza A outbreak in a nursing home: the value of early diagnosis and the use of amantadine hydrochloride. *Canad J Infect Control* 1994;9:109–11.
20. Libow LS, Neufeld RR, Olson E, Breuer B, Starer P. Sequential outbreak of influenza A and B in a nursing home: efficacy of vaccine and amantadine. *J Am Geriatr Soc* 1996;44 1153–7.
21. Lee C, Loeb M, Phillips A, Nesbitt J, Smith K, Fearon M et al. Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:700–4.
22. Wendel HA, Synder Mt, Pell S. Trial of amantadine in epidemic influenza. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7:38–42.
23. Payler DK, Purdham PA. Influenza prophylaxis with amantadine in a boarding school. *Lancet* 1984; 502–4.
24. O'Donoghue JM, Ray CG, Terry DW Jr, Beaty HN. Prevention of nosocomial influenza infection with amantadine. *Am J Epidemiol* 1973;97:276–85.
25. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Watson GI. Study of 1-adamantamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong influenza epidemic in the family environment. *Bull WHO* 1969;41: 677–82.
26. Galbraith AW, Oxford JS, Schild GC, Watson GI. Protective effect of 1-adamantamine hydrochloride on influenza A2 infections in the family setting. *Lancet* 1969;ii,1026–8.
27. Bricaire FC, Hannoun C, Boissel JP. Prevention of influenza A: effectiveness and tolerance of rimantadine hydrochloride. *Presse Med* 1990;19:69–72.
28. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:874–80.
29. 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.
30. Makela MJ, Pauksens K, Rostila T et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000;40:42–8.
31. Lalezari J et al. The efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treatment of otherwise healthy and "high risk" individuals in North America. Abstract 789. 21st ICC Birmingham July 1999.
32. Lalezari J, Champion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;161:212–7.
33. Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, Stein WJ, Tellier G, Watts R et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2000;20:337–49.
34. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of

- influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31–5.
35. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000;30:587–9.
 36. Hirji Z, O'Grady S, Bonham J, Mak M, Takata-Shewchuk J, Hawkins K et al. Utility of zanamivir for chemoprophylaxis of concomitant influenza A and B in a complex continuing-care population. *Can Commun Dis Rep* 2001;27:21–4.
 37. Schilling M, Povinelli L, Krause P et al. Efficacy of zanamivir for chemoprophylaxis of nursing home influenza outbreaks. *Vaccine* 1998;16:1771–4.
 38. Gravenstein S, Drinka P, Osterwiel D et al. A multicenter prospective double-blind randomized controlled trial comparing the relative safety and efficacy of zanamivir to rimantadine for nursing home influenza outbreak control. Abstract 1155 p 270. 40th Interscience. Conference. Antimicrobial. Agents and Chemotherapy. (ICAAC), Toronto, Canada 2000.
 39. Ambrozaitis A, van Essen G, Rubinstein E, Balciuiene L, Stikleryie A, Gravenstein S et al. Inhaled zanamivir versus placebo for the prevention of influenza outbreaks in an unvaccinated long-term care population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:S130–1.
 40. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1282–9.

Influensa hos barn

MARGARETA ERIKSSON

Influensa hos barn har ägnats stort intresse i USA under lång tid och mycket av den information vi i dag har kommer ifrån studier utförda där. Från vårt eget land finns mycket lite publicerad erfarenhet. Det är dock viktigt att inse att all information från USA inte utan vidare kan appliceras på svenska förhållanden.

Tidigt utfördes i USA såväl familje- som kohortstudier där man följde en grupp barn under lång tid. I en studie från Houston, Texas, följde man 209 spädbarn (0–1 år) under åren 1976–1984 och identifierade 69 fall av influensa (1). Detta utgjorde således en tredjedel av barnen. Hos 70% verifierades diagnosen genom virusisolering, och hos 30% genom antikroppsstegring. Kliniska symtom förelåg hos hälften av barnen d.v.s. 18% av hela barngruppen. Andningsbesvär rapporterades hos 5%. Under studieperioden förekom ett dödsfall i bronkiolit. Behovet av sjukhusvård angavs ej i övrigt. Riskfaktorer i denna studie var flera syskon, kronisk sjukdom samt lägre socioekonomisk status. I en kohortstudie från Tennessee studerade man 1665 barn yngre än fem år under 25 år, 1974–1999, varav 95 insjuknade i verifierad influensa (2). Sju av dessa barn behövde sjukhusvård, samtliga var yngre än två år. Baserat på dessa siffror har man beräknat behovet av sjukhusinläggning vid influensa till två till tre per 1 000 barn.

Under senare år har man i stället utfört register-

studier där man identifierat vissa diagnoser som föranlett sjukhusinläggning under influensaperiod respektive övriga delar av året. I en retrospektiv studie avseende medicaid-patienter åren 1973–1993 fann man en översjuklighet hos friska barn under två år med huvuddiagnos akut lung- eller hjärtsjukdom, både jämfört med sjukhusinläggningar under sommarperioden men också under övriga delar av året då RSV dominerade (3). Man fann även en ökning av antalet öppenvårdsbesök samt antalet antibiotikaföreskrivningar under denna period. I en annan studie avseende sjukvårdskooperativet Kaiser Permanente under en femårsperiod 1992–1997 fann man också en översjuklighet som dock var signifikant enbart hos barn under två år (4). Dessutom observerade man, vilket överensstämmer med vår erfarenhet, att perioder då RSV dominerade förekom fler sjukhusinläggningar än under perioder med influensa, dock i båda fallen mer frekvent än under sommarmånaderna. Båda registerstudierna har senare kompletteras med undersökning av samma populationer med specifik inriktning på barn med vissa underliggande kroniska sjukdomar (5). En översjuklighet konstaterades i denna grupp som var ännu högre än den hos för övrigt friska barn. Det är viktigt att påpeka att man i dessa båda senare studier ej undersökt indikationen för sjukhusvård, om det var influensa, försämringen av grundsjukdomen eller det faktum att hela samhället inklusive föräldrarna var drabbade av influensa.

Det framgår också klart att huvudsyftet med studierna var att utvärdera nyttan av vaccinationer.

Vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus har vi kontinuerligt följt barn som sjukhusvårdats med influensa under de senaste tio åren (cirka 300 barn). De senaste fem åren har vi ansvarat för norra Stockholm med en födelsekohort på 10 000 barn. Sammanlagt vårdades 84 barn yngre än två år, vilket motsvarar en frekvens på 0,8/1000. Barn med komplikationer efter genomgången influensa där virus ej påvisats har ej inkluderats. Cirka hälften av barnen hade riskfaktorer där de vanligaste var neuromuskulär sjukdom med andningsbesvär samt kronisk lungsjukdom utan annat handikapp. Liksom i studien från Kaiser Permanente var dock behovet av sjukhusinläggning för de yngsta barnen betydligt högre under RSV-säsonger då cirka 5/1000 barn yngre än två år sjukhusvårdas.

När det gäller arten av *kliniska symtom* är detta beroende av barnets ålder, men också i viss utsträckning av typ av virus (6). Ju yngre ett barn är ju mer ensartad är sjukdomsbilden oberoende av utlösande orsak. Många gånger kan en infektion som influensa A vara det som får en underliggande sjukdom, t.ex. hjärtfel eller ämnesomsättningssjukdom, att manifesteras sig. Den åldersspecifika symtomfloran gör att många olika diagnoser ofta måste misstänkas samtidigt, vilket leder till behov av utredning och observation på sjukhus.

Matningsproblem med svårigheter att tillföra vätska är ofta ett stort problem hos små barn, där dehydrering snabbt kan uppträda. Dehydrering utgör den vanligaste orsaken till sjukhusinläggning förutom som ovan nämnts behov av utredning och observation. I åldersgruppen 0–3 månader dominerar slöhet, matningssvårigheter, apnéattacker samtidigt som feber kan förekomma. Hos det lite äldre spädbarnet är kräkningar, hosta, andningsbesvär och diarréer mera framträdande. Hos förskole- och det yngre skolbarnet ses ofta varierande kombinationer av symtom med feber (feberkramper), hosta, snuva, kräkningar och diarréer. I allmänhet uppvisar barnet en lindrigare allmänpåverkan än den vuxne individen i familjen som nästan alltid är sjuk samtidigt. Hos äldre skolbarn och ungdomar förekommer mera klassiska influensasyntom med feber, sjukdomskänsla, muskelsmärter samt varierande grad av luftvägsbesvär.

I tabell I visas den preliminära inläggningsdiagnosen hos barn som sjukhusvårdats under de senaste tre åren (cirka 100).

Tabell I. Preliminär inläggningsdiagnos hos 100 barn som sjukhusvårdats för verifierad influensainfektion 1999–2002

Diagnos	%
Neonatal sepsis Viros – sepsis Feberkramp (13)	50
Pseudokrupp Obstruktiv bronkit Pneumoni RSV (12)	30
Gastroenterit	10
Encefalit	3
Myosit	1

Feberkramper förelåg ofta hos de lite äldre barnen och hade också en lite längre duration än vad man normalt brukar bedöma som okomplicerad feberkramp. Kruppsymtomen var ofta svårare och krävde längre vårdtid än de som normalt brukar förekomma vid infektioner med parainfluensa. Gastroenteritliknande symtom med feber var under denna period svåra att avgränsa från rotavirusutlöst sjukdom.

Hos 15% av barnen noterades bakteriella komplikationer i form av otit, etmoidit och pneumoni under tiden då influensavirus fortfarande kunde detekteras. Hos några barn förekom samtidigt fynd av pneumokocker i blododling. Som tidigare nämnts inkluderades ej barn där ett samband mellan bakteriell komplikation och genomgången influensa sannolikt förelåg, men där virus inte längre var påvisbart.

När det gäller antiviral behandling av influensa hos barn finns i dag, en publicerad studie vardera på de registrerade preparaten zanamivir och oseltamivir (7,8). Båda studierna var placebokontrollerade och utfördes på friska barn i öppenvård. I studien av zanamivir inkluderades 224 barn i åldrarna, 5–12 år och i oseltamivirstudien deltog 217 barn i åldrarna 1–12 år. Influensa kunde verifieras hos 73 respektive 65% av barnen. I grupperna som fick oseltamivir eller zanamivir förkortades sjukdomsdurationen med 1,5 dygn i jämförelse med placebo. Antibiotikaförskrivningen för misstänkt bakteriell komplikation sjönk från 23 till 15% i zanamivirstudien respektive från 41 till 31% i oseltamivirstudien. Om dessa fynd överensstämmer med svensk erfarenhet är en öppen fråga. Får i Sverige i dag verkligen upp till en tredjedel av friska barn med verifie-

rad influensa och tillgång till kontinuitet i sjukvårds-kontakter antibiotikabehandling?

Astrid Lindgrens Barnsjukhus deltog i en av behandlingsstudierna, men preparaten har inte använts i klinisk praxis för behandling av influensa hos barn. Ett problem är att de svårast sjuka grupperna där indikationen för behandling sannolikt är större ännu ej inkluderats i studier. Det finns inte heller någon dokumentation på att behandling förebygger allvarliga komplikationer. Internationellt saknas ännu rekommendationer för antiviral behandling av influensa hos barn.

När det gäller profylaktisk behandling av influensa med oseltamivir eller zanamivir finns det data från två familjestudier (9,10). I den ena studien inkluderades utöver de vuxna i hushållet barn över tolv år, och i den andra studien barn över fem år. En reducering av risken att insjukna i klinisk influensa på 89 respektive 72% i familjer med verifierad influensa hos indexfallet kunde visas.

I en översikt i *Pediatric Infect. Disease Journal* (december 2001) framhålls att vaccination är det bästa och billigaste sättet att förebygga svår influensa och att förhindra spridning (11). Hos tidigare exponerade individer räknar man med att skyddseffekt uppnås två veckor efter vaccinationstillfället.

Tänkbara användningsområden för antiviral profylax innefattar patienter med överkänslighet mot vaccin liksom vid brist på vaccin eller under säsong med dålig överensstämmelse mellan epidemityp och vaccinstammar. Annan tänkbar profylax-indikation är patient eller vårdare med tät patientkontakt under tvåveckorsperioden efter vaccination då skyddseffekt ej ännu uppnåtts. Exempel på högriskpatienter kan vara de med grav immunsuppression eller patienter under vänteperioden inför t.ex. hjärtoperation.

Referenser

1. W P Glezen, L H Taber, A L Frank, W C Gruber, P A Piedra. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:1065–8.
2. K M Neuzil, Y Zhu, M R Griffin et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: A 25 year prospective study. *J Infect Dis*, 2002;185:147–52.
3. K Maletic Neuzil, B G Mellen, P F Wright, E F Mitchel, M R Griffin. The effect of influenza on hospitalisations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–31.
4. Izurieta Hector S, Thompson William W, Kramarz Piotr et al. Influenza and the rates of hospitalisation for respiratory disease among infants and young children. *N Eng J Med*, 2000;342:232–39.
5. K Maletic Neuzil, P F Wright, E F Mitchel, M R Griffin. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *Pediatr*, 2000;137:856–64.
6. W Paul Glezen. Consideration of the risk of influenza in children and indications for prophylaxis. *Rev Infect Dis*, 1980;2:408–20.
7. R J Whitley, F G Hayden, K S Reisinger et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.
8. J A Hedrick, A Barzilai, U Behre et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomised controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19:410–7.
9. F G Hayden, L V Gubareva, A S Monto et al. Inhaled Zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med*, 2000;343:1282–9.
10. R Welliver, A S Monto, O Carewicz. Effectiveness of Oseltamivir in preventing influenza in household contacts. *JAMA*, 2001;285:748–54.
11. H Cody Meissner. Antiviral drugs for prophylaxis and treatment of influenza. *Pediatr Infect Dis* 2001;1165–67.