

Behandling och profylax vid influensa - behandlingsrekommendation

BAKGRUNDSKUMENT | JUNI 2022

ANTIVIRALA LÄKEMEDEL MOT INFLUENSA

ANNA C. NILSSON

DOCENT, ÖVERLÄKARE
VO INFEKTIONSSJUKDOMAR,
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, MALMÖ

INFLUENSA HOS BARN

ANNA BERGGREN

MED DR, BARNLÄKARE
BARNLÄKARMOTTAGNINGEN, TIOHUNDRA/BARNINFEKTION,
ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

INFLUENSA HOS GRAVIDA OCH NYFÖRLÖSTA

ERICA GINSTRÖM ERNSTAD

MED DR, SEKTIONSCHEF, ÖVERLÄKARE
KVINNOSJUKVÅRDEN/OBSTETRIK,
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

SMITTSKYDD OCH VÅRDHYGIEN VID INFLUENSA

MARTINA SANSONE

MED DR, ÖVERLÄKARE, SPECIALIST I INFEKTIONSSJUKDOMAR
OCH VÅRDHYGIEN
INFEKTIONSKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

RESISTENS MOT ANTIVIRALA INFLUENSALÄKEMEDEL

EMMI ANDERSSON

MED DR, ÖVERLÄKARE
ENHETEN FÖR LABORATIV VIRUS- OCH VACCINÖVERVAKNING,
FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN, SOLNA

MIA BRYTTING

MED DR, ENHETSCHEF
ENHETEN FÖR LABORATIV VIRUS- OCH VACCINÖVERVAKNING,
FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN, SOLNA



Bakgrundsdocument

– Behandling och profylax vid influensa

Innehåll

1. Antivirala läkemedel mot influensa.....	3
1.1 Inledning	3
1.2 Neuraminidashämmare	3
1.3 Biverkningar	4
1.4 Dosering av neuraminidashämmare	4
1.5 Tid till insatt behandling.....	4
1.6 Kombinationsbehandling med olika neuraminidaspreparat	5
1.7 Interaktioner.....	5
1.8 Nytt influensaläkemedel - baloxavir	5
1.9 Ökad dödlighet med kortikosteroider.....	6
1.10 Övriga preparat	6
1.11 Profylax.....	6
2. Influensa hos barn	9
2.1 Inledning	9
2.2 Influenzaviruset	9
2.3 Infektioner hos barn	9
2.4 Infektioner hos barn i riskgrupp	10
2.5 Intrauterin infektion och infektion hos det prematura/nyfödda barnet	11
2.6 Behandling	11
3. Influensa hos gravida och nyförlösta	16
3.1 Inledning.....	16
3.2 Profylax och behandling	16
3.3 Graviditetsutfall	18
3.4 Barnutfall	18
3.5 Amning	19
4. Smittskydd och vårdhygien vid influensa	22
4.1 Inledning	22
4.2 Smittskydd	22
4.3 Vårdhygien	22
4.4 Vårdrelaterad influensa	23
4.5 Smittspridning av influensa	23
4.6 Effekt av läkemedelsbehandling	24
4.7 Profylax	24
4.8 Särskilda boenden.....	25
5. Resistens mot antivirala läkemedel mot influensa.....	28
5.1 Inledning	28
5.2 Epidemiologi	28
5.3 Klasser av antivirala läkemedel mot influensa	28
5.4 Neuraminidashämmare	28
5.5 Cap-beroende endonukleashämmare	30

1. Antivirala läkemedel mot influensa

FÖRFATTAT AV

ANNA C. NILSSON, DOCENT, ÖVERLÄKARE.

VO INFEKTIONSSJUKDOMAR, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, MALMÖ

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har neuraminidashämmarna oseltamivir och zanamivir dokumenterad effekt vid säsongsinfluensa hos i övrigt friska individer i form av begränsad förkortning av sjukdomsförloppet. Zanamivir har i observationsstudier bättre effekt mot influensa B än oseltamivir. Båda preparaten har dokumenterad effekt i form av förkortad sjukdomstid och retrospektiva observationsstudier har visat ökad överlevnad vid behandling av

svårt sjuka patienter på sjukhus. Baloxavir har i flera studier visat minst likvärdig effekt med oseltamivir vid behandling av såväl lindrig som svår influensasjukdom och behöver endast ges i engångsdos, vilket kan vara en praktisk fördel. Såväl neuraminidashämmare som baloxavir har god effekt vid profylaktisk behandling efter influensaexponering.

1.1 Inledning

Influensa orsakar årligen återkommande epidemier av luftvägsinfektion med ett brett spektrum av manifestationer från lindrig övre luftvägsinfektion till svår, i värsta fall livshotande, nedre luftvägsinfektion med pneumonit och respiratorisk insufficiens. Influensa är en vanlig orsak till infektionsorsakad försämring av kroniska lungsjukdomar som kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och astma vilket kan påverka livskvalitet och överlevnad. Influensa medför betydande samhällspåverkan i form av omfattande sjukfrånvaro, liksom risk för bestående restsymtom (1) och överdödlighet bland äldre eller på annat sätt sårbara individer.

Inflensavirus är ett stort RNA-virus med segmenterat genom som kan förändras via såväl antigendrift (*antigen drift*) som antigen skifte (*antigen shift*), vilket har betydelse både för möjligheten att infektera mottagliga individer i en population och för epidemiernas omfattning. Det finns flera typer av viruset men det är framför allt influensa typ A och B som orsakar behandlingskrävande sjukdom hos människa. Virusets livscykel erbjuder flera angreppspunkter för antiviral terapi.

1.2 Neuraminidashämmare

Under 1990-talet registrerades två neuraminidashämmare med direktverkande antiviral effekt på influensa i Sverige; oseltamivir och zanamivir. Neuraminidashämmare är sialinsyraanaloger som hämmar neuraminidas på influensavirusets yta, vilket förhindrar frisättning av viruspartiklar från den infekterade cellens yta (2, 3). Effekten blir att nybildade viruspartiklar bildar stora aggregat på cellytan och inte kan spridas vidare för att infektera omgivande celler. Båda substanserna har god antiviral effekt mot influensa A. Oseltamivir finns i peroral

beredning som kapsel eller lösning. Båda alternativen kan ges i sond med gott upptag även hos intensivvårdade patienter. Kapseln öppnas då och innehållet löses upp i vätska (4, 5). Zanamivir finns som inhalation och intravenös beredning.

En registreringsstudie av oseltamivir visade cirka ett dygns kortare symtomduration än vid placebobehandling om preparatet gavs inom 48 timmar från symtomdebut till patienter med influensa i öppenvården (6). Bättre behandlingseffekt observerades ju tidigare i sjukdomsförloppet behandling inleddes, vilket också verifierats i senare studier med upp till 3,5 dygns kortare sjukdomsperiod vid oseltamivirbehandling insatt inom 12–24 timmar från symtomdebut (7, 8). En initial registreringsstudie för zanamivir där patienter inkluderades om symtomdurationen var < 48 timmar visade att sjukdomstiden reducerades med tre dagar jämfört med placebo om behandling inleddes inom 30 timmar efter symtomdebut, jämfört med en dag kortare sjukdomsperiod om behandlingen initierades senare, det vill säga inom 48 timmar från symtomdebut (2). Zanamivir ges som intravenös behandling vid svår sjukdom (Dectova) och i andra fall som inhalation och har därför använts mer sällan än oseltamivir med dess enklare peroral beredning.

Flera systematiska utvärderingar av data för preparaten har gjorts vilka enbart påvisar begränsad förkortning av sjukdomsperioden vid behandling med neuraminidashämmare. Ett problem vid många äldre utvärderingar har varit att även patienter med så kallad *influenza-like illness*, hos vilka det med laboratoriediagnostik inte kunnat påvisas någon influensavirusinfektion i efterhand, inkluderats i *intention-to-treat*-analyser (9). En del av dessa

patienter har sannolikt haft andra infektioner där den direktverkande antivirala effekten på influensavirus inte har någon betydelse. I studier där endast patienter med laboratorieverifierad influensa utvärderats (*intention-to-treat infected*) har tydligare effekt av behandling med neuraminidashämmare påvisats (10, 11).

För influensa B förefaller zanamivir ha bättre effekt än oseltamivir. Direkta jämförande studier av de två preparaten saknas, men i en randomiserad placebokontrollerad studie med 484 patienter med influensa B och minst en riskfaktor för att utveckla komplikationer, var symtomdurationen jämförbar vid behandling med oseltamivir och placebo (12). En japansk öppen, icke-randomiserad studie med 1 113 patienter, där kliniskt ansvarig läkare valde behandlingsstrategi för den enskilde patienten, visade signifikant bättre effekt av zanamivir än oseltamivir vid influensa B, 45 % respektive 25 % av patienterna var feberfria efter ett dygn samt 80 % respektive 56 % efter två dygn ($p < 0,0001$). Ingen skillnad mellan preparaten sågs vid behandling av influensa A (13). I ytterligare en studie framstod oseltamivir som sämre vid influensa B jämfört med A. För 38 spädbarn hos vilka behandlingen initierades inom 48 timmar från symtomdebut förkortades sjukdomsperioden signifikant; från 235 timmar till 82 timmar ($p = 0,003$) för barn infekterade med influensa A och från 174 timmar till 110 timmar ($p = 0,03$) för de med influensa B (14).

” Det är mycket ovanligt med allvarliga biverkningar orsakade av antivirala läkemedel.

Några placebokontrollerade studier avseende effekt av zanamivir och oseltamivir är inte genomförda hos patienter med riskfaktorer för svår influensa. Av etiska skäl är det inte lämpligt att undanhålla dessa patienter en behandling som påvisats ha effekt hos individer utan riskfaktorer för svår influensa. Det finns en enda randomiserad kontrollerad studie som inkluderade sjukhusvårdade patienter med influensa där peramivir, en neuraminidashämmare som inte används i Sverige, studerats. I studien kunde 121 sjukhusvårdade patienter med peramivir + *standard of care* eller placebo + *standard of care* utvärderas avseende tid till förbättring. Några statistiskt signifikanta skillnader påvisades varken för de med < 48 timmar eller < 72 timmar sjukdomsduration (15). I retrospektiva studier av oseltamivir och zanamivir till patienter i riskgrupper för svår influensa, samt även vid svår influensa hos tidigare friska, finns stöd för en kliniskt relevant behandlingseffekt. Tidig insättning av behandlingen är viktig då det minskar risken för sjukhusvård, pneumoni och död (16–18).

1.3 Biverkningar

En ökad frekvens av illamående föreligger vid oseltamivirbehandling jämfört med placebo (19). Om preparatet intas tillsammans med föda kan risken för illamående minskas och drabbbar då ca 10 % av de behandlade (20). Det finns ett antal rapporter med fall av neuropsykiatriska biverkningar vid behandling med oseltamivir, framför allt hos yngre personer, men två retrospektiva genomgångar av biverkningar i amerikanska sjukförsäkringsdata har utrett frågan och inte kunnat påvisa någon ökad frekvens av neuropsykiatriska biverkningar vid oseltamivirbehandling jämfört med placebo (21, 22). I en koreansk sjukförsäkringsbaserad registerstudie av cirka 3,35 miljoner personer med diagnostiserad influensa påvisades en något lägre frekvens av neuropsykiatriska biverkningar hos de 1,27 miljoner oseltamivirbehandlade patienterna (23). Eftersom influensasjukdomen som sådan kan ha orsakat de rapporterade akut påkomna neuropsykiatriska symtomen är frekvensen av sådana biverkningar svårbedömd.

För inhalerat zanamivir har det efter godkännandet rapporterats fall med luftvägsbesvär, inkluderande bronkospasm hos patienter med astma eller KOL, varför zanamivirinhalationer bör undvikas till patienter med svår astma eller KOL (20).

1.4 Dosering av neuraminidashämmare

Normaldosering av oseltamivir är 75 mg x 2 i fem dagar och för zanamivir 5 mg 2 inhalationer x 2 i fem dagar, eller 600 mg x 2 i fem dagar vid intravenös behandling. Förlängd behandling kan behövas för immunsupprimerade patienter som inte svarar på behandlingen som förväntat (24). Under pandemin med influensa A(H1N1)pdm09 under åren 2009–2010 uppkom hypoteser huruvida dubbel dos av oseltamivir kunde ha bättre effekt än normaldos vid behandling av svårt sjuka patienter med influensa. Tidigt gjordes dock retrospektiva kohortstudier som inte kunde påvisa någon sådan effekt. Även randomiserade studier avseende dos är gjorda senare vilka heller inte kunnat påvisa ökad effekt med dubbel dos (25).

En studie har rapporterat att personer med övervikt och fetma samt även patienter med njurinsufficiens uppnår för låga initiala terapeutiska koncentrationer med aktuella dosrekommendationer och att initial dos bör ökas i proportion till vikt, men att efterföljande doser skall reduceras i förhållande till njurfunktion (26).

1.5 Tid till insatt behandling

Liksom vid andra akuta virusinfektioner är tidigt insatt behandling väsentligt för att påverka alla typer av utfall vid influensasjukdom. Det är rimligt eftersom virusreplikationen är mest intensiv tidigt under sjukdomsförloppet. Faktorer som kan påverka fördröjning av insättning av behandlingen på sjukhus har

studerats. I en studie noterades att av 23 sjukhusvårdade influensapatienter fick endast 18 % oseltamivir insatt vid inläggning. För övriga initierades behandlingen vid ankomst till en infektionsavdelning, i medeltal ett dygn senare. I studien rekommenderas ordination av läkemedlet på akutmottagningen redan vid misstanke om influensa (27).

Betydelsen av tidigt insatt oseltamivirbehandling hos svårt sjuka har studerats i flera retrospektiva studier. Utfall för 1 157 vuxna IVA-vårdade patienter med laboratorieverifierad influensa undersöktes retrospektivt. Total mortalitet var 47 %. Patienter med A(H3N2)-infektion hade lägre mortalitet (34–48 %; $p = 0,029$) om behandlingen inleddes inom 48 timmar efter symtomdebut. Median IVA-vårdtid för överlevande var tolv dagar jämfört med 15 dagar utan oseltamivirbehandling ($p = 0,003$). Vid A(H1N1)pdm09 och influensa B-infektion sågs inte dessa skillnader (28). Sannolikt är tid till behandlingsstart viktig vid alla typer av influensasjukdom hos patienter med riskfaktorer, även om inte skillnaden var signifikant i alla subgrupper i denna studie. Det finns data som visar att även behandling insatt senare än 48 timmar efter symtomdebut minskar mortaliteten. I en holländsk retrospektiv studie ($n=390$) hade de som fick oseltamivir inom 48 timmar efter inläggning (median tre dagar, *Interquartile range* (IQR) 2,0–4,1, efter symtomdebut) en signifikant minskad 30-dagarsmortalitet samt minskat behov av IVA-vård jämfört med dem som fick behandling senare eller ingen oseltamivirbehandling (29). I en retrospektiv registerstudie av 1 676 kritiskt sjuka patienter med influensa A(H1N1)pdm09, medianålder 37 år varav 80 % med riskfaktorer för svår influensa, överlevde 58 % obehandlade patienter jämfört med 75 % av de som fick oseltamivir. De som fick tidigast insatt behandling uppvisade en tendens till ökad överlevnad. I denna studie var behandling som påbörjades upp till fem dagar från symtomdebut associerat med ökad överlevnad jämfört med ingen antiviral behandling ($p < 0,05$) (30). Andelen patienter utan behandling var dock relativt liten och anledningen till att behandling avstods är okänd (30). Ytterligare data som stöder effekten av sent insatt neuraminidasbehandling beskrivs i en retrospektiv multicenterstudie av 715 sjukhusvårdade äldre influensapatienter. För patienter i åldern 64–74 år sågs reducerad mortalitet om antiviral behandling sattes in inom sju dagar från symtomdebut. Senare insatt behandling påverkade inte mortaliteten. För patienter över 74 år sågs ingen effekt på död eller behov av intensivvård av antiviral behandling (31).

1.6 Kombinationsbehandling med olika neuraminidaspreparat

Kombinationsbehandling med oseltamivir och zanamivir har studerats i viss utsträckning. I en prospektiv fransk studie visade kombinationen sämre effekt än oseltamivir

ensamt och likvärdig effekt med zanamivir när det gavs tidigt i förloppet till framför allt influensa A(H3N2)-infekterade vuxna patienter (32).

” Effekten av antivirala läkemedel ökar ju tidigare de sätts in.

1.7 Interaktioner

Några betydande interaktioner har inte observerats med oseltamivir eller zanamivir (33, 34).

1.8 Nytt influensaläkemedel – baloxavir

Under 2021 godkändes preparatet baloxavir marboxil (Xofluza) – en prodrug till baloxavir – i EU för behandling av okomplicerad influensa hos personer över tolv år. Preparatet hämmar cap-beroende endonukleas vilket blockerar initiering av viral mRNA-syntes och därmed förökning av influensavirus av både typ A och B (35). Initial symtomlindring påskyndas och tiden för virusutsöndring förkortas. Preparatet har lång halveringstid (49–91 timmar) och kan därför ges som engångsdos. Rekommenderad dos är 40 mg vid vikt < 80 kg och 80 mg vid vikt > 80 kg.

Doseringen fastställdes i en fas-II-studie med 389 tidigare friska personer i åldern 20–64 år med okomplicerad huvudsakligen influensa A(H1N1)pdm09 med symtomduration < 48 timmar. Mediantid till symtomlindring i baloxavirgrupperna var 54 timmar, 51 timmar samt 49,5 timmar för doser 10 mg, 20 mg samt 40 mg, vilket var signifikant kortare än vid placebobehandling (78 timmar). Biverkningar rapporterades i något lägre frekvens hos de baloxavirbehandlade (23–27 %) än de placebobehandlade (29 %). Biverkningar som rapporterades var likartade i de olika grupperna inklusive placebo (36) (37). I en prospektiv, placebo- och oseltamivirkontrollerad fas-III-studie med 1 064 huvudsakligen influensa A(H3N2)-infekterade patienter, 12–64 år, med symtom < 48 timmar lindrades symtomen för de baloxavir- respektive placebobehandlade efter 54 respektive 80 timmar ($p < 0,001$). Tid till feberfrihet var 24 timmar respektive 42 timmar ($p < 0,001$). Tid till symtomlindring var likvärdig vid baloxavir- (53,5 timmar) och oseltamivirbehandling (53,8 timmar). Den huvudsakliga skillnaden mellan baloxavir och oseltamivir var den snabbare virusnedgången med baloxavir. Patienterna i baloxavirgruppen uppvisade en snabbare nedgång i virusmängd jämfört med oseltamivirgruppen, men en relativt hög andel (10 %) av patienterna utvecklade behandlingsrelaterade mutationer på position 38 i PA-genen. Den kliniska betydelsen av detta är ännu inte fullständigt klarlagd. Mediantid till icke detekterbart virus vid behandling med baloxavir var 24 timmar, oseltamivir 72 timmar och placebo 96 timmar ($p < 0,001$) (37).

Betydelsen av behandling hos patienter med minst

en riskfaktor för svår influensa (exempelvis ålder > 65 år) studerades i en placebo- och oseltamivirkontrollerad fas-III-studie med 1 163 patienter i öppenvård. Infektionsagens var influensa A(H3N2) 48 %, influensa B 42 % och A(H1N1)pdm09 utgjorde 7 %. Tid till att endast lindriga influensasymtom kvarstod var med behandling med baloxavir 73 timmar, oseltamivir 81 timmar, och med placebo 102 timmar, (73,2 timmar [95 % konfidensintervall (KI): 67,2–85,1] gentemot 102,3 h [92,7–113,1]). Frekvensen av oönskade händelser var 25 %, 28 % respektive 30 %. Vid influensa A sågs inga större skillnader i resultat mellan baloxavir och oseltamivir, medan det vid influensa B sågs en signifikant kortare tid till förbättring med baloxavir än med oseltamivir, 27 timmar kortare [6,9–42,3]; $p = 0,025$. Risk för komplikationer till influensasjukdomen var likvärdigt för de som behandlades med baloxavir och oseltamivir, medan de som fick placebo hade en ökad risk för komplikationer som sinuit, bronkit eller andra tillstånd som behandlades med antibiotika (3 % gentemot 10 %, $p=0,001$) (12).

I en metaanalys av 22 studier avseende tidigare friska personer 12–65 år med påvisad, okomplicerad influensa noterades ingen signifikant skillnad i tid till symtomlindring jämfört med oseltamivir. Avseende zanamivir bedömdes resultaten som osäkra. Virusfrihet uppnåddes signifikant snabbare med baloxavir jämfört med både zanamivir och oseltamivir. Säkerhetsprofilen var likartad för patienterna i de olika behandlingsgrupperna (38). Baloxavir uppvisade även likvärdig effekt med neuraminidashämmare avseende symtomlindring för högriskpatienter med influensa i en metaanalys av sju studier (39). I studierna påvisas att nivåerna av influensavirus är signifikant lägre efter ett dygns baloxavirbehandling jämfört med oseltamivir eller placebobehandling (37). Skillnaden i tid för virusutsöndring bekräftades i ytterligare en studie där influensa kunde detekteras i 24 timmar vid behandling med baloxavir, i 72 timmar med oseltamivir och 96 timmar med placebo (40). En retrospektiv journalstudie av 790 sjukhusvårdade patienter visade ingen skillnad mellan baloxavir och oseltamivir avseende tid på sjukhus och 30-dagarsmortalitet (41).

En retrospektiv registerstudie av 330 007 huvudsakligen influensa A-infekterade personer med data från den japanska sjukvårdsförsäkringen visade en trend mot lägre incidens av sjukhusinläggningar dag 2–14 efter insatt baloxavirbehandling jämfört med oseltamivir, men skillnaden var inte signifikant. Baloxavirpatienterna hade däremot signifikant färre sjukhusinläggningar än de som behandlades med zanamivir (42).

1.9 Ökad dödlighet med kortikosteroider

En metaanalys vilken inkluderade 6 548 patienter som ingick i placebokontrollerade studier som undersökte effekt av kortikosteroidbehandling av patienter med influensa visade signifikant ökad dödlighet för dem som fick kortikosteroider ($p = 0,0002$) (43).

1.10 Övriga preparat

Ytterligare preparat med effekt på influensa finns men är för närvarande inte tillgängliga i Sverige. Favipiravir, en polymerashämmare med effekt på olika RNA-virus, är godkänd i Japan vid oseltamivirresistent influensa. I en studie avseende kritiskt sjuka influensapatienter antydde förbättrat resultat om oseltamivir och favipiravir kombinerades jämfört med enbart oseltamivirbehandling (44).

Laninivir och peramivir är neuraminidashämmare med likvärdig effekt, men de är inte godkända i Sverige. Amantadin, en M-jonkanalinhibitor med effekt på influensa A, var det första läkemedlet med effekt på influensa. Omfattande resistensutveckling har lett till att det inte längre har någon plats i behandlingsarsenalen och preparatet är avregistrerat i Sverige. Ytterligare ett preparat, pimodivir (en polymerashämmare) var under utveckling med långt gångna studier. Då det vid interimanalys i en stor global fas-III-studie inte kunde påvisas bättre effekt med pimodivir + oseltamivir än med placebo + oseltamivir, avslutades studien och utveckling avbröts.

1.11 Profylax

Neuraminidashämmarna oseltamivir och zanamivir används som profylaktisk behandling, oftast efter, men i vissa fall även före en sannolik influensaexponering. I två tidiga, randomiserade placebokontrollerade studier med totalt 1 559 ovaccinerade personer 18–64 år, som utfördes under sex veckors influensaepidemi, fastslogs att andelen som insjuknade med influensa av de som fick oseltamivir 75 mg x 1 eller 75 mg x 2 var 1,2 % respektive 1,3 % medan 4,8 % av de placebobehandlade insjuknade med influensa ($p < 0,0001$) (45). I en likartad randomiserad studie med 1 107 personer 18–64 år jämfördes andelen som insjuknade med influensa under en fyra veckors period med pågående influensaepidemi när de behandlades med inhalation zanamivir 10 mg x 1 eller placebo kontinuerligt. I en analys där 14 % exkluderades på grund av influensavaccination under den aktuella säsongen var oddskvoten (OR) för påvisad influensa 0,38 (KI 95 %, 0,17–0,80) och beräknad riskkvot (RR) 0,40 vilket kan översättas till en effektivitet på 60 % (KI 95 %, 24–80 %, $p = 0,009$) (46).

I en placebokontrollerad studie utvärderades säkerheten med 16 veckors intag av oseltamivir 75 mg x 1 alternativt zanamivir 10 mg x 1 eller placebo hos 390 patienter. Inga allvarliga biverkningar noterades. Båda preparaten bedömdes säkra att ge vid långtidsprofylax (47). Effekten av profylaktisk behandling med oseltamivir respektive zanamivir efter exponering utvärderades i en metaanalys vilken visade att oseltamivir skyddade 85 % från att få influensa. Även zanamivir var effektivt (RR = 0,21, 95 % CI 0,13–0,33) (48). Effekten av oseltamivirprofylax undersöktes i 277 hushåll med 298 indexfall varav 62 % hade verifierad influensa.

Hushållskontakterna randomiserades till tio dagars profylax eller fem dagars oseltamivirbehandling vid sjukdom. Skyddseffekten med profylax uppmättes till 63 % (95 % KI: 26–81 %) i totalpopulationen och till 59 % (95 % KI: 16–80 %) i hushåll med konfirmerad influensa hos indexfallet (49). Skyddseffekten av tio dagars zanamivirprofylax efter exponering för influensa i familjehushåll utvärderades i en randomiserad studie där index behandlades med zanamivir 10 mg x 2 i fem dagar och 837 hushållskontakter randomiserades till zanamivir 10 mg x 1 i tio dagar eller placebo. Andelen hushåll där minst en individ utvecklade influensa var lägre i zanamivirgruppen (4 % jämfört med 19 %, $p < 0,001$) (50). I en öppen randomiserad studie i sjukhusmiljö av patienter (medianålder 74 år) som vårdats tillsammans med patient som diagnostiserades med influensa A undersöktes effekt av fem respektive tio dagars oseltamivirprofylax. Risken för de exponerade patienterna att insjukna med influensa var låg: 2/110 respektive 0/110 fall vid fem respektive tio dagars oseltamivir som gavs 75 mg dagligen. Skillnaden var inte signifikant (51). Ytterligare en studie med 212 sjukhuspatienter (medianålder 48 år) som delat rum med patient som insjuknat med influensa påvisad med immunkromatografiskt test har rapporterats. Vid insjuknandet separerades patienterna och profylaktisk behandling gavs med oseltamivir 75 mg x 1 i tre dagar till studiepatienterna. Skyddseffekten var 93 % för alla influensatyper vilket är likvärdigt med effekten av oseltamivir 75 mg x 1 i 7–10 dagar (52). Det pågår dessutom ytterligare en prospektiv studie där effekten av tre dagars oseltamivir givet som profylaktisk behandling efter exponering utvärderas (53).

Preventiv behandling med baloxavir av hushållskontakter till personer med påvisad influensa har studerats i en placebokontrollerad studie med ca 750 personer där skyddseffekten uppmättes till 86 % (1,9 % jämfört med 13,6 % av de som fick placebo insjuknade; $p < 0,001$) (54).

Referenser

1. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(7):1260-7.
2. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, 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(13):874-80.
3. von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, Pegg MS, Dyason JC, Jin B, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature.* 1993;363(6428):418-23.
4. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Cmaj.* 2010;182(4):357-63.
5. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS One.* 2008;3(10):e3410.
6. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group. Jama.* 2000;283(8):1016-24.
7. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):123-9.
8. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):887-94.
9. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(4).
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza - review of recent systematic reviews and meta-analyses [Internet] Stockholm: ECDC; 2017 [3 mars 2022]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-opinion-neuraminidase-inhibitors-prevention-and-treatment-influenza-review>.
11. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet.* 2015;385(9979):1729-37.
12. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1204-14.
13. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect.* 2008;56(1):51-7.
14. Mattila JM, Vuorinen T, Waris M, Antikainen P, Heikkinen T. Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15(5):618-24.
15. de Jong MD, Ison MG, Monto AS, Metev H, Clark C, O'Neil B, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):e172-85.
16. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1568-75.
17. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One.* 2009;4(6):e6051.
18. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax.* 2010;65(6):510-5.
19. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: A systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72(11):2990-3007.
20. McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother.* 2001;35(1):57-70.

21. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2008;31(12):1097-114.
22. Smith JR, Sacks S. Incidence of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir or no antiviral treatment. *Int J Clin Pract.* 2009;63(4):596-605.
23. Huh K, Kang M, Shin DH, Hong J, Jung J. Oseltamivir and the Risk of Neuropsychiatric Events: A National, Population-based Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):e409-e14.
24. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):895-902.
25. Li L, Liu J, Qin K. Comparison of double-dose vs standard-dose oseltamivir in the treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(5):918-26.
26. Jones TE. Oseltamivir-Current Dosing Recommendations Reduce the Therapeutic Benefit in Patients With Mild to Moderate Renal Function and/or Large Body Mass: A Review of the Literature With Recommendations to Optimize Dosing, Including the Use of Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic drug monitoring.* 2021;43(1):103-7.
27. Martinot M, Gronwald A, Gerber V, Greigert V, Rosolen B, De Briel D, et al. Analysis of delays in the prescription of oseltamivir in hospitals and potential for improvement. *Medicine et Maladies Infectieuses.* 2019;49(1):59-62.
28. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, Bonovas S, Tsiodras S. Effect of Early Oseltamivir Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Different Types of Influenza: A Multiseason Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;69(11):1896-902.
29. Groeneveld GH, Marbus SD, Ismail N, de Vries JJC, Schneeberger P, Oosterheert JJ, et al. Effectiveness of oseltamivir in reduction of complications and 30-day mortality in severe seasonal influenza infection. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;56(5).
30. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1) pdm09. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1198-204.
31. Soldevila N, Toledo D, Ortiz de Lejarazu R, Tamames S, Castilla J, Astray J, et al. Effect of antiviral treatment in older patients hospitalized with confirmed influenza. *Antiviral Research.* 2020;178.
32. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, Mosnier A, Bouscambert-Duchamp M, Tibi A, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2010;7(11):e1000362.
33. Hill G, Cihlar T, Oo C, Ho ES, Prior K, Wiltshire H, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(1):13-9.
34. Daniel MJ, Barnett JM, Pearson BA. The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36 Suppl 1:41-50.
35. Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K, et al. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. *Antiviral Res.* 2018;160:109-17.
36. Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N, Kawaguchi K, Ishibashi T, Shishido T, et al. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. *Antiviral Research.* 2019;163:75-81.
37. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018;379(10):913-23.
38. Taieb V, Ikeoka H, Ma FF, Borkowska K, Aballéa S, Tone K, et al. A network meta-analysis of the efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza in otherwise healthy patients. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(8):1355-64.
39. Taieb V, Ikeoka H, Wojciechowski P, Jablonska K, Aballea S, Hill M, et al. Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients - a Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(2):225-44.
40. Portsmouth S, Hayden FG, Kawaguchi K, Ishibashi T, Kinoshita M, Shishido T, et al. Baloxavir Treatment in Adolescents With Acute Influenza: Subgroup Analysis From the CAPSTONE-1 Trial. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(4):477-84.
41. Shah S, McManus D, Bejou N, Tirmizi S, Rouse GE, Lemieux SM, et al. Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in patients hospitalized with influenza A. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;75(10):3015-22.
42. Kameda T, Takazono T, Hosogaya N, Miyazaki T, Ogura E, Iwata S, et al. Comparison of Hospitalization Incidence in Influenza Outpatients Treated with Baloxavir Marboxil or Neuraminidase Inhibitors: A Health Insurance Claims Database Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;73(5):E1181-E90.
43. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99.
44. Wang Y, Fan G, Salam A, Horby P, Hayden FG, Chen C, et al. Comparative Effectiveness of Combined Favipiravir and Oseltamivir Therapy Versus Oseltamivir Monotherapy in Critically Ill Patients with Influenza Virus Infection. *Journal of Infectious Diseases.* 2020;221(10):1688-98.
45. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1336-43.
46. 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(1):31-5.
47. Anekthananon T, Pukritayakamee S, Ratanasuwan W, Jittamala P, Werarak P, Charunwatthana P, et al. Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: A randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;68(3):697-707.
48. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect.* 2011;62(1):14-25.
49. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis.* 2004;189(3):440-9.
50. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1282-9.
51. Lepen L, Blagus R, Velušček M, Saletinger R, Petrovec M, Bajrovic FF, et al. Five-day vs 10-day postexposure chemoprophylaxis with oseltamivir to prevent hospital transmission of influenza: A noninferiority randomized open-label study. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(8).
52. Ishiguro N, Oyama T, Nasuhara Y, Yamada T, Miyamoto T, Imai S, et al. Three-day regimen of oseltamivir for postexposure prophylaxis of influenza in wards. *J Hosp Infect.* 2016;94(2):150-3.
53. Ishiguro N, Ito YM, Iwasaki S, Nagao M, Kawamura H, Kanai S, et al. Three-day regimen of oseltamivir for post-exposure prophylaxis of influenza in hospital wards: a study protocol for a prospective, multi-center, single-arm trial. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):887.
54. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med.* 2020;383(4):309-20.

2. Influensa hos barn

FÖRFATTAT AV

ANNA BERGGREN, MED DR, BARNLÄKARE.

BARNLÄKARMOTTAGNINGEN TIOHUNDRA/BARNINFEKTION, ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET.

Sammanfattning

Influensa är vanligt hos små barn men är i de flesta fall en mild och självläkande infektion. Trots det står influensainfektioner för en betydande del av den sjukhuskrävande vården hos barn, där barn i riskgrupp och spädbarn löper störst risk för svår influensainfektion. Det är vanligt med komplikationer till influensa, och pneumonier förekommer ofta hos sjukhusvårdade barn. Öroninfektioner ses i 20–50 % av fallen.

Den viktigaste åtgärden för att förhindra sjukdom är vaccin, som rekommenderas till riskgrupper. Neuraminidashämmare är godkänt från nyföddhetsperioden både som förebyggande behandling och behandling av infektion. Placebokontrollerade studier har visat god effekt

på virusutsöndring och dagar med symtom om behandlingen sätts in tidigt i förloppet. Flera observationsstudier har även visat minskad morbiditet och mortalitet. Läkemedlet tolereras väl och den vanligaste biverkningen är kräkningar. År 2021 godkändes även baloxavir för barn från tolv års ålder. Baloxavir har en snabbare effekt på virusutsöndring, tolereras väl och är lika effektivt som oseltamivir för att minska tiden med symtom. Data från studier på prematura barn är fortsatt begränsade och inkluderar bara oseltamivir. Där har man sett att oseltamivir även i denna grupp tolereras väl men mer data behövs.

2.1 Inledning

Barn är den grupp i samhället som oftast blir sjuka i influensa och står sannolikt för en stor del av smittspridningen. I de flesta fall är infektionen mild och självläkande, men i ett globalt perspektiv beräknas influensa stå för 3–7 % av alla nedre luftvägsinfektioner och för 4 % av dödsfallen i nedre luftvägsinfektion hos barn under fem år (1–3). I en studie från Stockholm under åren 1998–2014 sjukhusvårdades totalt 922 barn vilket motsvarar 22,5–24,2 barn per 100 000 barn och år (4). Det är framför allt små barn och barn med kända riskfaktorer som sjukhusvårdas. I Sverige rekommenderas vaccin till alla barn i riskgrupp.

Neuraminidashämmare är godkända för behandling av influensainfektioner hos barn från nyföddhetsperioden och baloxavir är godkänt från tolv år. Denna översikt innehåller bakgrundsfakta om influensainfektioner hos barn, definitioner av riskgrupper, läkemedel som används vid behandling och ett särskilt avsnitt om influensainfektion och behandling av prematura barn.

2.2 Influenzaviruset

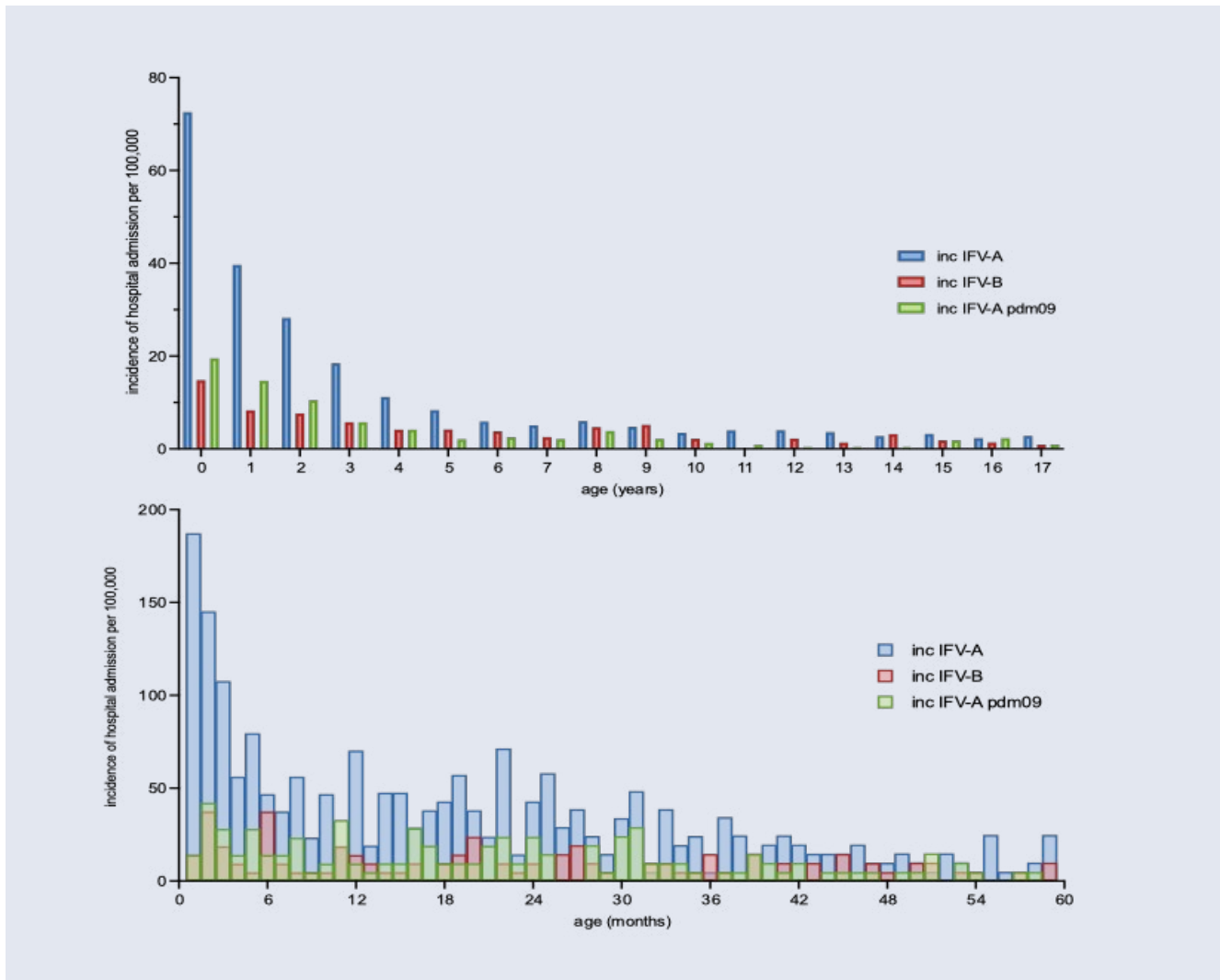
Influenzavirus är ett höljeförsett RNA-virus som tillhör familjen ortomyxovirus. Det finns tre varianter av influensa som benämns typ A, B och C. På influenzavirusens yta sitter ytproteinerna hemagglutinin (H) och neuraminidas (N) och det är mot H som antikroppar bildas efter

genomgången infektion medan N är ett enzym som hjälper till vid virusfrisättning. Hos både influensa typ A och B sker kontinuerligt små förändringar (mutationer) i viruset som gör att det blir svårare för immunförsvaret att känna igen. Detta kallas antigendrift (*antigen drift*). Antigent skifte (*antigen shift*), nya kombinationer av H och/eller N, sker bara hos typ A och kan leda till att en helt ny subtyp uppstår som i sin tur orsakar en pandemi. Både influensa A och B visar ett tydligt säsongsmönster med utbrott under den kalla årstiden i länder med tempererat klimat så som i Sverige. Båda typerna kan förekomma i olika grad under en säsong (5). Studier har visat att typ A är vanligare hos yngre barn och typ B i större andel hittas hos äldre barn (4, 6, 7). I **figur 1** ses fördelningen av de olika influensatyperna inklusive den senaste typ A-varianten, A(H1N1)pdm09 som orsakade den senaste pandemin, hos sjukhusvårdade barn i olika åldersgrupper under åren 1998–2016 i Stockholm (8).

2.3 Infektioner hos barn

Hur influensa presenterar sig kliniskt skiljer sig mellan vuxna och barn. De vanligaste symtomen hos barn med influensa är feber, hosta och snuva (9, 10). I en finsk studie inkluderades barn (0–13 år) med influensa under två säsonger i en öppenvårdskohort. Där kunde man se att snuva var vanligt, framför allt hos barn under tre år, vilket gör det svårt att särskilja från andra virala

Figur 1. Incidensen av sjukhusinläggningar grupperat på ålder 0–17 år (övre) och 0–59 månader (undre) under åren 1998–2016 i norra Stockholm. Blå färg visar influensa-A positiva, röd färg influensa-B positiva och grön färg influensa A(H1N1)pdm09.



luftvägsinfektioner (10). De äldre barnen (7–13 år) som kunde uttrycka sina symtom beskrev huvudvärk och muskelvärk i 39 % respektive 13 % av fallen, vilket skiljer sig mot den vuxna populationen, där dessa symtom är betydligt vanligare (10, 11). Symtom från mag-tarmkanalen i form av kräkningar och diarréer är inte heller ovanligt hos barn (10). Hos de allra yngsta barnen (< 6 mån) kan en influensainfektion ge en sepsisliknande bild med generell allmänpåverkan vilket bidrar till att de ofta genomgår en mer invasiv utredning jämfört med äldre barn (9, 12).

Influensainfektion utgör en viktig orsak till sjukhusvård hos barn. Incidensen av sjukhusinläggningar på grund av influensainfektion skiljer sig stort mellan åldersgrupper med en tydlig dominans det första levnadsåret (2–4, 6). Överrepresentationen av spädbarn kan delvis förklaras av att de oftare presenterar med en sepsisliknande bild men också att de läggs in för observation på grund av oklar feber (12, 13). I **figur 1** ses data på åldersfördelningen av barn inlagda på grund av influensainfektion i Stockholm under åren 1998–2016 (8).

Det finns flera komplikationer kopplade till influensainfektion hos barn och mortaliteten hos sjukhusvårdade barn är 0–1 % (4, 7, 14, 15). Cirka 9–14 % av de som sjukhusvårdas är i behov av intensivvård (4, 7, 14, 15). Den vanligaste komplikationen till influensainfektion är pneumoni och ses hos 13–28 % av sjukhusvårdade barn (4, 14, 15). Andra komplikationer är bakteriella sekundärinfektioner såsom exempelvis pleuraempyem, astmaskov, uttorkning, myokardit och njursvikt (4, 14, 15). Olika neurologiska symtom såsom feberkramper, encefalit och encefalopati ses i upp mot 10 % hos sjukhusvårdade barn och är vanligare hos barn med preexisterande neurologisk sjukdom. Tittar man på hela gruppen barn och inte bara de sjukhusvårdade så är mediaotit en vanlig komplikation efter influensainfektion och ses i 20–50 % av fallen hos barn under sex år (16, 17).

2.4 Infektioner hos barn i riskgrupp

När man studerar de grupper av barn som sjukhusvårdas för influensa har 26–61 % minst en underliggande sjukdom

som ökar risken för svår influensa (4, 7, 13, 15). De stora riskgrupperna är kronisk lungsjukdom, neuromuskulär sjukdom, kronisk hjärtsjukdom samt immunsuppression (4, 13, 15, 18). Folkhälsomyndigheten har definierat de riskgrupper som gäller för barn i Sverige, se **faktaruta 1** (19). För riskgrupper är förebyggande vaccin viktigt. Inaktiverat vaccin och levande försvagat vaccin mot influensa finns tillgängligt och är godkända från sex månader respektive två års ålder (20). En systematisk översikt och metaanalys av 28 studier från 2020 kunde visa att influensavaccination av barn sex månader till 17 år medförde ett skydd mot sjukhusinläggning på grund av influensa på 57,5 % (21).

Vaccinrekommendationer ser olika ut globalt. USA rekommenderar influensavaccin till samtliga barn mellan sex månader och 17 år (20). Sverige, liksom de flesta andra europeiska länder, rekommenderar sedan 2004 vaccin till barn i riskgrupp, **faktaruta 1** (19, 22). Trots denna rekommendation vet vi att täckningen i dessa grupper är låg i Sverige, < 5 % med en tillfällig ökning till 60 % under pandemin med H1N1 (4).

Faktaruta 1

Grupper av barn från sex månader som rekommenderas influensavaccin

- Kronisk hjärtsjukdom
- Kronisk lungsjukdom (till exempel svår astma)
- Andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller nedsatt hostkraft och sekretstagnation (till exempel extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller flerfunktionshinder)
- Kronisk lever- eller njursvikt
- Diabetes mellitus
- Tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling

2.5 Intrauterin infektion och infektion hos det prematura/nyfödda barnet

Det finns begränsad information om hur en maternell infektion påverkar fostret och varken smitta över placenta eller teratogena effekter på barnet har kunnat fastslås i större studier (23). I en nyligen publicerad meta-analys som inkluderade 17 studier och knappt 2,5 miljoner gravida kvinnor med influensainfektion kunde ingen ökad risk för prematur förlösning eller låg födelsevikt ses jämfört med en kontrollgrupp (24). Dock har svår influensainfektion hos modern visat sig vara kopplat till låg födelsevikt och i vissa fall prematur förlösning (23). Mer om detta finns att läsa i bakgrundsdokumentet

"Influenza hos gravida och nyförlösta". Det nyfödda och/eller prematura barnet riskerar i första hand att smittas från modern eller andra nära kontakter i samband med eller efter förlösningen.

Förekomsten av infektioner orsakade av vanliga luftvägsvirusinfektioner på neonatala intensivvårdsenheter har beskrivits med hög sjuklighet i flera studier (25–28). Det finns få studier som inriktar sig på enbart influensa och få utbrott på neonatala avdelningar finns beskrivna (29–34). I en av få större studier beskrivs 30 barn födda i vecka 26–37 med influensa där 22 hade milda till moderata symtom, åtta var asymtomatiska och inget barn dog (31). Nitton barn fick luftvägssymtom varav elva utvecklade andningspåverkan. Fyra barn fick gastrointestinala problem i form av matningssvårigheter, kräkningar och spänd buk (31). Under utbrottet med A(H1N1)pdm09 kom några fallrapporter som beskrev likande symtom med olika svårighetsgrad i form av övre luftvägssymtom, matningssvårigheter, apnéer och andningspåverkan med två fatala utgångar (30, 35–39).

2.6 Behandling

Antiviral behandling av influensa finns tillgänglig för barn och är godkänd från nyföddhetsperioden. En studie publicerad 2021 från Australien som sammanställt svåra influensakomplikationer hos barn under en tioårsperiod rapporterar att 36,1 % erhöll antiviral behandling (6). I två amerikanska studier såg man en stor skillnad i användning av antiviraler under utbrottet av A(H1N1)pdm09 jämfört med åren innan (69–78 % vs 20–21 %) (14, 40) men där behandlingen åter verkar minska (41).

Godkända antiviraler

Neuraminidashämmare är godkända för behandling och profylax av influensainfektion hos barn. Neuraminidashämmare verkar genom att blockera frisättning av viruspartiklar från värdcellen. De är verksamma mot både influensa A och B. Två läkemedel finns godkända; zanamivir (Relenza) som ges som oral inhalation samt oseltamivir (Tamiflu) som finns i beredningsformerna kapsel eller oral suspension, samt (Ebilfumin) kapsel. Zanamivir finns också tillgängligt som intravenös beredning (Dectova) till kritiskt sjuka patienter. Zanamivir för inhalation är godkänt från fem år för både behandling och profylax mot influensa A och B och den intravenösa beredningen från sex månader. Oseltamivir är godkänt från nyföddhetsperioden (fullgångna barn) som både profylax och behandling.

Sedan 2021 finns också baloxavir godkänt för behandling och profylax av barn från tolv år. Baloxavir verkar på det influensaspecifika enzymet CEN (cap-beroende endonukleas) och hämmar därigenom transkriptionen av influensavirusgenomet. Baloxavir säljs under namnet Xofluza.

Neuraminidashämmare

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier ligger till grund för godkännandet av oseltamivirbehandling hos barn (42, 43). I en studie på 456 tidigare friska barn i åldern 1–12 år med laboratoriebekräftad influensa och symtomdebut inom 48 timmar reducerade 2 mg/kg/dos två gånger per dag i fem dagar tiden med symtom med 36 timmar jämfört med placebogruppen (42). I tillägg så minskade risken att utveckla mediaotit med 44 % (42). I en senare studie på 98 barn med bekräftad influensa i åldern 1–3 år kunde man upprepa resultaten där tiden med symtom reducerades med 34 timmar (43). Här valde man att ge 30 mg två gånger dagligen i fem dagar till barn som vägde under 15,0 kg och 45 mg två gånger dagligen i fem dagar till barn som vägde 15–23 kg. När man gjorde en analys av gruppen barn som inte var vaccinerade såg man en minskning av dagar med symtom med 2,9 dagar (43). När man delade in barnen efter typ av influensa såg man att i gruppen med influensa A reducerades tiden med symtom med 3,5 dagar hos samtliga barn och med 4 dagar i den ovaccinerade gruppen. För barn infekterade med influensa B såg man ingen skillnad i duration av symtom jämfört med placebogruppen. I tillägg visade studien att risken för akut mediaotit reducerades med 85 % om man satte in behandling inom 12 timmar från symtomdebut. Dock sågs ingen skillnad om behandlingen startades mer än 12 timmar efter symtomdebut (43). I en tredje randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie inkluderades alla ålderskategorier (44). I en subanalys av barn 1–10 år skilde sig inte den oseltamivirbehandlade gruppen från placebogruppen avseende dagar med sjukdom, oavsett om de inkluderades inom eller efter 48 timmar sedan symtomdebut (44).

Av de potentiella biverkningar som rapporterades var kräkningar det enda som signifikant skilde sig åt mellan den behandlade gruppen och placebogruppen; 14,3 % i gruppen som fått oseltamivir att jämföra med 8,5 % i placebogruppen i första studien (42) och hos 29,2 % som fått oseltamivir och hos 18,6 % av dem som fått placebo i den andra studien. I den tredje studien, i vilken man rapporterade biverkningar hos barn 1–17 år, var det liksom i de andra två studierna endast kräkningar som skilde sig signifikant åt: 5,9% i oseltamivirgruppen mot 3,2 % i placebogruppen (44). Sällsynta neuropsykiatriska biverkningar har rapporterats i asiatiska populationer men genomförda studier har gett motsägelsefulla resultat (45–47). Dessutom har frekvensen av neuropsykiatriska biverkningar studerats retrospektivt i amerikanska och koreanska sjukförsäkringsdata och inte kunnat påvisa någon ökad frekvens av neuropsykiatriska biverkningar vid oseltamivirbehandling (48–50).

Behandlingseffekten av oseltamivir på barn under ett år är inte lika välstuderad då tidigare randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier enbart inkluderat barn över ett år. Dock visar flera mindre

studier att doser mellan 2–3 mg/kg administrerat två gånger per dag tolereras väl hos barn under ett år med godtagbara läkemedelskoncentrationer, biverkningar och effekt på kliniska symtom och virusnivåer (51–53). I en större, prospektiv, icke randomiserad fas-I/II-studie på 65 barn under ett år, kunde man även där se att 2–3 mg/kg i fem dagar var väl tolererat, hade bra effekt på virusnivåer och med godtagbara terapeutiska nivåer av läkemedlet (54). I en annan studie på 87 barn under två år där man studerade farmakodynamik, farmakokinetik och säkerhetsdata på oralt given oseltamivir, kunde man dra slutsatsen att dosen 3 mg/kg två gånger per dag i åldersgruppen 0–8 månader gav en optimal terapeutisk nivå medan man i åldersgruppen 9–11 månader behövde ge 3,5 mg/kg/dos (55).

” Bakteriella komplikationer till influensa såsom pneumoni och mediaotit är vanliga hos barn.

Det finns inga randomiserade placebokontrollerade studier avseende effekten av neuraminidashämmare på behov av sjukhusvård/vårdtid, intensivvård och mortalitet hos barn. Observationsstudier har visat att tidig användning av neuraminidashämmare kan korta vårdtiden på sjukhus, förebygga både behov av intensivvård samt minska risken för respiratorbehandling (13, 56–60). I en studie publicerad 2021, på både tidigare friska barn och barn i riskgrupp, kunde man se att insatt behandling med oseltamivir inom 48 timmar signifikant kortade vårdtiden jämfört med en obehandlad grupp (61). I gruppen som startade med behandling mer än tre dygn från symtomdebut sågs ingen effekt (61). I en annan studie på 287 tidigare friska barn kunde dock ingen skillnad ses avseende vårdtid, behov av intensivvård och mortalitet mellan den behandlade och obehandlade gruppen (62). Avseende oseltamivirs effekt på mortalitet visar flera studier att effekten av tidig behandling är god. Tre studier kunde visa att dödligheten minskade om behandling startades tidigt i förloppet (13, 63) och att risken för död ökade för varje dag som behandlingen fördröjdes (64). I en annan större studie på nästan 800 kritiskt sjuka barn var behandling initierad 48 timmar från symtomdebut förenat med bättre överlevnad (41).

Baloxavir

Baloxavir godkändes för behandling av okomplicerad akut influensainfektion med duration \leq 48 timmar för individer \geq 12 år i Japan respektive USA 2018 och för komplicerad infektion 2019. I Sverige godkändes läkemedlet 2021 för barn från tolv års ålder. Två dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade studier som inkluderade patienter från \geq 12 år i Japan, CAPSTONE-1

och CAPSTONE-2, låg till grund för godkännandet. Studierna kunde visa effekt av baloxavir på dagar med symtom jämfört med placebo, snabbare sjunkande virusnivåer jämfört med patienter som erhöll oseltamivir samt placebo och en godkänd säkerhetsprofil där inga oväntade händelser sågs i den behandlade gruppen jämfört med placebogruppen (65-67). Även effekten på mindre barn är studerad. I en dubbelblind, randomiserad, kontrollerad fas-3-studie (MiniSTONE-2) som inkluderade barn 1- < 12 år med influensa, randomiserades barn 2:1 att antingen få en enkel dos oralt baloxavir eller oralt oseltamivir två gånger dagligen i fem dagar. Dosen som gavs var baloxavir granulat (2 mg/kg för barn < 20 kg och 40 mg för barn > 20 kg). Primärt utfall var incidens, svårighet och tidsaspekt på biverkningar och sekundärt utfall var effekt på sjukdomssymtom. Baloxavir tolererades väl. Liksom tidigare studier var gastrointestinala symtom de vanligast rapporterade och skilde sig inte mellan baloxavir och oseltamivir. Ingen signifikant skillnad på symtomduration mellan baloxavir och oseltamivir sågs, men baloxavir minskade virusmängden signifikant snabbare jämfört med oseltamivir (68).

Två japanska studier har tittat på farmakokinetik, säkerhetsprofil, symtomduration och effekt på virusmängd av tablett och viktbaserad granulatberedning av baloxavir (69, 70). I den första studien inkluderade man 107 barn i åldern 1-11 år. Barn som vägde 5 till < 10 kg fick en halv tablett 10 mg, barn som vägde 10 till < 20 kg fick 10 mg, barn som vägde 20 till < 40 kg fick 20 mg och barn som vägde mer än 40 kg fick 40 mg (70). I den andra studien inkluderade man 33 barn från 2,5 kg till < 20 kg. Dosen som gavs var 1 mg/kg baloxavir (50 mg/kg av 2 % granulat) till barn med en vikt < 10 kg och barn med en vikt 10 till < 20 kg fick 10 mg baloxavir (500 mg av 2 % granulat) (69). Doserna tolererades väl i båda studierna och man såg bra effekt avseende symtomduration och virusmängd (69, 70).

Behandling av prematura barn

I samband med pandemin orsakad av A(H1N1)pdm09 exponerades prematura barn, vårdade på neonatala avdelningar, för smitta och frågan om behandling lyftes. Det är väl känt att prematura barn har en ännu inte fullt utvecklad njurfunktion och att detta i vissa fall kräver dosanpassningar av läkemedel (71).

I en första vägledande studie på 20 influensaexponerade prematura barn, med en median gestationsålder på 27,5 veckor och en median kronologisk ålder och vikt på 2,5 veckor respektive 1 648 g vid tidpunkten för läkemedelsadministration, valde man att ge oseltamivir två gånger per dag (72). Mediandosen som gavs var 1,79 mg/kg. Koncentrationen av oseltamivir och

oseltamivirkarboxylas mättes vid ett tillfälle efter att den femte dosen var given och resultaten jämfördes med en grupp barn under två års ålder. Forskarna kunde dra slutsatsen att en dos på 1 mg/kg/dos till de prematura barnen ger motsvarande nivåer av oseltamivirkarboxylas jämfört med barn under två år som erhåller dosen 3 mg/kg (72). I en senare studie på åtta prematura barn som erhöll 1 mg/kg två gånger per dag och där man samlade koncentrationsprover två gånger per dag kunde dessa resultat upprepas (73). I en studie på nio barn som vårdades på neonatal intensivvårdsavdelning under ett utbrott av H1N1 studerades farmakokinetiken (36). Fem av dessa nio barn var prematura med en gestationsålder vid födsel på 24-28 veckor och vid tiden för behandling 28-36 veckor erhöll oseltamivir i dosen 1 mg/kg två gånger dagligen. Alla fem fick det som förebyggande behandling efter att blivit utsatta för smitta, ingen utvecklade sjukdom eller fick några allvarliga biverkningar. Fyra koncentrationsprover togs och analyser visade att dosen 1 mg/kg ger motsvarande koncentrationer av oseltamivirkarboxylas jämfört med vuxna som erhåller dosen 75 mg (36). Flera fallbeskrivningar av prematura barn med olika gestationsålder som erhållit oseltamivir finns publicerade och rapporterar inga allvarliga biverkningar (29, 30, 32, 35, 74, 75). Sammantaget visar dessa studier att en anpassad dos till prematura barn tolereras väl och att förebyggande behandling och behandling vid sjukdom bör övervägas i denna känsliga grupp. Dock är data begränsade för specifika gestationsåldrar vilket bör beaktas, speciellt hos de extremt prematura barnen.

Referenser

1. Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, Widdowson MA, Byass P, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510.
2. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982–2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(3):e1001977.
3. Luksic I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age -- a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013;54(2):122–34.
4. Bennet R, Hamrin J, Wirtgartz BZ, Ostlund MR, Ortqvist A, Eriksson M. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998–2014. *Vaccine*. 2016;34(28):3298–302.
5. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol*. 2018;26(9):809–10.
6. Teutsch SM, Zurynski YA, Nunez C, Lester-Smith D, Festa M, Booy R, et al. Ten Years of National Seasonal Surveillance for Severe Complications of Influenza in Australian Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021:191–8.
7. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Incidence of influenza-related hospitalizations in different age groups of children in Finland: a 16-year study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):e24–8.
8. Hamrin J. Viral respiratory tract infections in children: Karolinska Institutet; 2021.
9. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355(1):31–40.
10. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):372–5.
11. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1166–9.
12. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Admission diagnoses of children 0–16 years of age hospitalized with influenza. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;31(3):225–31.
13. Louie JK, Gavali S, Acosta M, Samuel MC, Winter K, Jean C, et al. Children hospitalized with 2009 novel influenza A(H1N1) in California. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(11):1023–31.
14. Dawood FS, Chaves SS, Perez A, Reingold A, Meek J, Farley MM, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2014;209(5):686–94.
15. Rojo JC, Ruiz-Contreras J, Fernandez MB, Marin MA, Figueira L. Influenza-related hospitalizations in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(7):596–601.
16. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998;338(20):1405–12.
17. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of inter-pandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis*. 2002;185(2):147–52.
18. Doyle JD, Campbell AP. Pediatric influenza and illness severity: What is known and what questions remain? *Current Opinion in Pediatrics*. 2019;31(1):119–26.
19. Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot influensa. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated 2022-02-25. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/influensa/>.
20. Maldonado YA, O'Leary ST, Ardua MI, Banerjee R, Bryant KA, Campbell JD, et al. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2021–2022. *Pediatrics*. 2021;148(4).
21. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afriyie C, van Aalst R, Chit A, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(14):2893–903.
22. Folkhälsomyndigheten. Frågor och svar om barn och säsongsinfluensavaccin. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated 2022-02-25. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/fragor-och-svar/barn-och-sasongsinfluensavaccin/>.
23. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3 Suppl):S3–8.
24. Wang R, Yan W, Du M, Tao L, Liu J. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Infect Dis*. 2021;105:567–78.
25. Sanchez Garcia L, Calvo C, Casas I, Pozo F, Pellicer A. Viral respiratory infections in very low birthweight infants at neonatal intensive care unit: prospective observational study. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000661.
26. Poole CL, Camins BC, Prichard MN, Faye-Petersen O, Hutto C. Hospital-acquired viral respiratory infections in neonates hospitalized since birth in a tertiary neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2019;39(5):683–9.
27. Thwaites R, Piercy J. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in neonatal units in the United Kingdom. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93(444):23–5.
28. Sanchez Garcia L, Pellicer A, Lopez-Martinez C, Garcia-Garcia ML, Casas I, Pozo F, et al. Respiratory morbidity associated with viral respiratory infections during neonatal stage in premature infants. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(5):967–73.
29. Barak S, Kushnir A, Chulski E, Miron D. Influenza A/H1N1 virus in very low-birth-weight premature infant: case report. *Am J Perinatol*. 2010;27(7):513–5.
30. Stein A, Keller M, Ross S, Roggendorf M, Heitmann F, Hoehn T, et al. Pandemic A/H1N1(2009) influenza infections in very-low-birth-weight infants--a case series from the German Neonatal Network. *Klin Padiatr*. 2011;223(5):267–70.
31. Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, Rabella N, Sala P, Sierra M, et al. Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):196–200.
32. Pannaraj PS, Tam B, Akan D. Oseltamivir treatment and prophylaxis in a neonatal intensive care unit during a 2009 H1N1 influenza outbreak. *Journal of Perinatology*. 2011;31(7):487–93.
33. Munoz FM, Campbell JR, Atmar RL, Garcia-Prats J, Baxter BD, Johnson LE, et al. Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(9):811–5.
34. Martić J, Šavc N, Minic P, Pasić S, Nedeljković J, Janković B. Novel H1N1 influenza in neonates: From mild to fatal disease. *Journal of Perinatology*. 2011;31(6):446–8.
35. Tsagris V, Nika A, Kyriakou D, Kapetanakis I, Harahousou E, Stripeli F, et al. Influenza A/H1N1/2009 outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2012;81(1):36–40.
36. Standing JF, Nika A, Tsagris V, Kapetanakis I, Maltezou HC, Kafetzis DA, et al. Oseltamivir pharmacokinetics and clinical experience in neonates and infants during an outbreak of H1N1 influenza A virus infection in a neonatal intensive care unit. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(7):3833–40.
37. Milupi M, Madeo M, Brooke N, Ahmad SJ. Neonatal influenza A/H1N1/2009 outbreak in a UK district general hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2012;81(2):131–3.
38. Calvo C, Gonzalez-Carrasco E, Quevedo S, Garcia-Garcia ML, Rando A, Ledesma J, et al. Variability of influenza A(H1N1) infections in a neonatal unit in Spain. *Neonatology*. 2011;100(3):282–4.
39. Martić J, Šavc N, Janković B, Nedeljković J, Rakonjac Z, Pejić K, et al. Two seasons' experience with pandemic A H1N1 influenza infection in neonates. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2012;54(6):612–6.
40. Stockmann C, Byington CL, Pavia AT, Ampofo K, Wilkes J, Korgenski EK, et al. Limited and Variable Use of Antivirals for Children Hospitalized With Influenza. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):299–301.
41. Louie JK, Yang S, Samuel Dr MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1539–e45.
42. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):127–33.
43. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):887–94.
44. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(2):109–18.

45. Kang HR, Jang SC, Shin JY. Association between oseltamivir use and neuropsychiatric adverse events in influenza patients: a nationwide population-based cohort study. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2021;20(2):245-53.
46. Ohkusa Y, Sugawara T, Taniguchi K, Miyazaki C, Momoi MY, Okabe N. Inquiry into some gap among oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2018;12(6):381-3.
47. Fukushima W, Ozasa K, Okumura A, Mori M, Hosoya M, Nakano T, et al. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable? *Vaccine*. 2017;35(36):4817-24.
48. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, Chu T, Donner B, Thakrar B, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2008;31(12):1097-114.
49. Smith JR, Sacks S. Incidence of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir or no antiviral treatment. *Int J Clin Pract*. 2009;63(4):596-605.
50. Huh K, Kang M, Shin DH, Hong J, Jung J. Oseltamivir and the Risk of Neuropsychiatric Events: A National, Population-based Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):E409-E14.
51. Tahara T, Asano Y, Mitamura K, Nakamura H, Itoh S. Safety of oseltamivir in infants less than one year old: Prospective surveillance during the 2004-2005 influenza season in Japan. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2013;8(2):71-81.
52. Dixit R, Matthews S, Khandaker G, Walker K, Festa M, Booy R. Pharmacokinetics of oseltamivir in infants under the age of 1 year. *Clinical and Translational Medicine*. 2016;5(1).
53. Mattila JM, Vuorinen T, Waris M, Antikainen P, Heikkinen T. Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2021;15(5):618-24.
54. Rath BA, Brzostek J, Guillén S, Niranjan V, Chappey C, Rayner CR, et al. Safety, virology and pharmacokinetics of oseltamivir in infants with laboratory-confirmed influenza: A Phase I/II, prospective, open-label, multicentre clinical trial. *Antiviral Therapy*. 2015;20(8):815-25.
55. Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, Sánchez PJ, Ampofo K, Lang D, et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;207(5):709-20.
56. Coffin SE, Leckerman K, Keren R, Hall M, Localio R, Zaoutis TE. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: A retrospective cohort study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(11):962-6.
57. Launes C, García-García JJ, Jordán I, Martínez-Planas A, Selva L, Muñoz-Almagro C. 2009 influenza A H1N1 infections: Delays in starting treatment with oseltamivir were associated with a more severe disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(7):622-5.
58. Eriksson CO, Graham DA, Uyeki TM, Randolph AG. Risk factors for mechanical ventilation in U.S. children hospitalized with seasonal influenza and 2009 pandemic influenza A. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(6):625-31.
59. Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, et al. Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. *Pediatrics International*. 2013;55(6):714-21.
60. Marra F, Chong M, Henry B, Patrick DM, Kendall P. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in preventing hospitalization during the H1N1 influenza pandemic in British Columbia, Canada. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1397-406.
61. Campbell AP, Tokars JI, Reynolds S, Garg S, Kirley PD, Miller L, et al. Influenza antiviral treatment and length of stay. *Pediatrics*. 2021;148(4).
62. Bueno M, Calvo C, Méndez-Echevarría A, De José MI, Santos M, Carrasco J, et al. Oseltamivir treatment for influenza in hospitalized children without underlying diseases. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(10):1066-9.
63. Farias JA, Fernandez A, Monteverde E, Vidal N, Arias P, Montes MJ, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):1015-22.
64. Oner AF, Dogan N, Gasimov V, Adisasmito W, Coker R, Chan PK, et al. H5N1 avian influenza in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):26-32.
65. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, De Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(10):913-23.
66. Portsmouth S, Hayden FG, Kawaguchi K, Ishibashi T, Kinoshita M, Shishido T, et al. Baloxavir Treatment in Adolescents With Acute Influenza: Subgroup Analysis From the CAPSTONE-1 Trial. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021;10(4):477-84.
67. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1204-14.
68. Baker J, Block SL, Matharu B, Burleigh Macutkiewicz L, Wildum S, Dimonaco S, et al. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: A randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2). *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(8):700-5.
69. Yokoyama T, Sakaguchi H, Ishibashi T, Shishido T, Piedra PA, Sato C, et al. Baloxavir marboxil 2% granules in Japanese children with influenza: An open-label phase 3 study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(8):706-12.
70. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, Ishibashi T, Baba K, Omoto S, et al. Baloxavir Marboxil in Japanese Pediatric Patients With Influenza: Safety and Clinical and Virologic Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):971-81.
71. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67.
72. Acosta EP, Jester P, Gal P, Wimmer J, Wade J, Whitley RJ, et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J Infect Dis*. 2010;202(4):563-6.
73. McPherson C, Warner B, Hunstad DA, Elward A, Acosta EP. Oseltamivir dosing in premature infants. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(6):847-50.
74. Leick-Courtois C, Hays S, Basson E, Mory-Thomas N, Boibieux A, Picaud JC. Oseltamivir treatment for influenza does not increase digestive intolerance in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):e136-7.
75. Holgate SL, Bekker A, Rabie H, Cotton MF. Oseltamivir use in low-birth weight infants during the 2009 H1N1 influenza outbreak in the Western Cape, South Africa. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2012;58(2):102-6.

3. Influensa hos gravida och nyförlösta

FÖRFATTAT AV

ERICA GINSTRÖM ERNSTAD, MED DR, SEKTIONSCHEF, ÖVERLÄKARE.
KVINNOSJUKVÅRDEN/OBSTETRIK, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Sammanfattning

Gravida och nyförlösta utgör, på grund av fysiologiska och immunologiska förändringar under graviditeten, en riskgrupp för svår sjukdom vid infektion med influensavirus. Behovet av inläggande vård, intensivvård och maternell död är högre i jämförelse med icke-gravida i samma ålder. Riskökningen är som tydligast i den andra och tredje trimestern.

För att undvika smitta bör gravida under influensasäsongen undvika stora folksamlingar och därtill vara noga med sin handhygien. Samtliga gravida rekommenderas vaccination då studier har visat betydligt lägre risk för svår sjukdom hos vaccinerade gravida. Enbart inaktiverat vaccin rekommenderas. Tidigt,

inom 48 timmar, insatt antiviral behandling förbättrar prognosen men skall enbart ses som ett komplement till vaccination. De observationsstudier som gjorts indikerar ingen ökad risk för fostermissbildningar efter vaccination eller exponering för antiviral terapi.

Sammanfattningsvis är morbiditeten och mortaliteten ökad hos gravida som insjuknar i influensa. Vaccination och tidigt insatt antiviral terapi minskar riskerna avsevärt utan påvisbar ökning av missbildningar. Därtill kan vaccination, genom att minska risken för svår sjukdom, förbättra även barnutfallet. Samtliga gravida bör få adekvat information och rekommenderas vaccin.

3.1 Inledning

De flesta gravida som insjuknar i influensa får en mild sjukdom. Ett flertal studier visar dock att gravida har en ökad risk för svår sjukdom och död i jämförelse med åldersmatchade icke-gravida samt i jämförelse med populationen som helhet. Därtill förefaller riskökningen kvarstå två veckor postpartum (1-5). Fysiologiska och immunologiska förändringar under graviditeten tros ligga bakom den ökade risken. Dessa förändringar innefattar bland annat att hjärtfrekvensen, blodvolymen och således belastningen på hjärtat ökar, samtidigt som syrgasbehovet ökar, lungkapaciteten minskar och den cellmedierade immuniteten förändras.

Svårighetsgraden av infektionen varierar dels beroende på virusets subtyp, dels på graviditetens längd, och dels på om den gravida har övriga riskfaktorer för svår sjukdom. Det har genom åren visat sig att influensa, framför allt i sin pandemiska form (som Spanska sjukan (1918–1920), Asiaten (1957) och Svininfluensan (Influensa A (H1N1)pdm09, (2009)), ökar risken för svår sjukdom hos den gravida medan säsongsbunden influensa oftare ger ett mildare förlopp (6–9). Ett flertal observationsstudier har visat att en majoritet av de gravida med svår sjukdom varit gravida i den andra eller tredje trimestern (10–15). Mortalitätsrisken är högst i tredje trimestern (10, 16, 17). Risken att insjukna och vara i behov av inläggande vård i samband med

H1N1-influensa är ytterligare förhöjd hos gravida där även andra riskfaktorer för svår sjukdom föreligger, framför allt obesitas, diabetes mellitus, astma, hjärt-kärlsjukdom samt underliggande neurologisk sjukdom (7, 16, 18).

Symtomatologin skiljer sig inte från icke-gravida. De vanligaste symtomen är plötsligt påkommen hög feber, torrhosta, allmän sjukdomskänsla samt muskel- och huvudvärk (2, 5, 13). Diagnostiken skiljer sig heller inte åt mellan gravida och icke-gravida.

3.2 Profylax och behandling

Undvika smitta

Den gravida bör vidta försiktighet i perioder med samhällsspridning av influensa, framför allt vid pandemisk spridning, och undvika stora folksamlingar samt närkontakt med infekterade personer, inte minst barn.

Vaccination

Gravida ska enbart ges inaktiverat influensavaccin. Studier genomförda under och efter pandemin A(H1N1)pdm09 antyder ingen ökad risk för sämre graviditetsutfall, inkluderande missfall och missbildningar, efter vaccination. Innan pandemin 2009 publicerades endast ett fåtal studier om säkerheten och effekten av influensavaccin till gravida. Majoriteten av de inkluderade i vaccinstudierna är vaccinerade under den andra

och tredje trimestern, dock har observationsstudier på vaccinerade i den första trimestern inte heller visat på ökad risk för missbildningar (19–21). Vaccinet kan således ges under hela graviditeten men gravida som saknar övriga riskfaktorer för svår sjukdom, exempelvis hjärt- eller lungsjukdom, rekommenderas vaccination när de passerat graviditetsvecka 12. Detta baseras på att de studier som genomförts inte är kontrollerade och saknar statistisk styrka för ovanliga utfall, inklusive missbildningar.

En amerikansk, randomiserad, kontrollerad studie talar för att antikroppssvaret efter vaccination mot säsongsinfluensa ter sig lika kraftfullt och långvarigt för gravida som icke-gravida och att antikroppar går att finna i navelsträngsblod, men att mängden antikroppar sjunker relativt fort hos barnet under de sex första levnadsveckorna (21). I den aktuella studien har dock inte hänsyn tagits till antikropps nivåer i bröstmjolk och om barnet ammades eller inte.

Antivirala läkemedel för preventiv behandling efter exponering

Antivirala läkemedel kan vara ett komplement men ska inte ersätta vaccination. Före pandemin A(H1N1)pdm09 avråddes gravida i Europa och USA från neuraminidashämmare baserat på otillräckliga säkerhetsdata för fostret. Trots att några nya data inte var tillgängliga ändrades rekommendationerna i samband med pandemin 2009–2010. Anledningen var att nyttan för den gravida och hennes foster ansågs större än den eventuella risken med intag av neuraminidashämmare. Rekommendationen innefattade såväl profylaktisk behandling efter exponering som behandling vid sjukdom (22).

” Alla gravida rekommenderas vaccination med inaktiverat vaccin mot influensa. Antivirala läkemedel utgör ett komplement.

På grund av graviditetsinducerade fysiologiska förändringar i mag-tarmkanal, lever, njurar och en ökad plasmavolym, kan det finnas skäl att anta att ett läkemedels farmakokinetik är förändrad hos den gravida och att detta i sin tur kan påverka koncentrationen och således även den rekommenderade doseringen. Två prospektiva farmakokinetiska studier har undersökt koncentrationen av oseltamivirs aktiva metabolit, oseltamivirkarboxylas, hos gravida kvinnor. I den första studien inkluderades tio gravida per trimester där samtliga fick oseltamivir som behandling eller profylax i sedvanlig dosering 75 mg två gånger dagligen. Efter intag av oseltamivir mättes koncentrationen vid upprepade tillfällen. Studien indikerade inte någon

ändring i läkemedlets farmakokinetik utifrån trimester och författarna sammanfattade med att rekommendera gravida samma dos som icke-gravida (23). I den andra studien jämfördes koncentrationen av den aktiva metaboliten hos 29 gravida mot 35 icke-gravida individer och visade på ökad läkemedelsclearance samt efterföljande sänkt koncentration hos de gravida, vilket skulle kunna tala för att dosen bör ökas hos gravida (24).

Profylaktisk behandling efter exponering

Gravida med riskfaktorer utöver graviditeten bör erbjudas profylaktisk behandling efter exponering. Behandling med oseltamivir bör då initieras inom 36–48 timmar från förmodad exponering. Profylaktisk behandling efter exponering bör ges under minst sju till tio dagar, eller tills utbrottet i familjen är över (= sju dagar efter sista insjuknandet) (25). Gravida utan riskfaktorer rekommenderas i första hand tidig behandling med antivirala läkemedel vid symtomdebut (26, 27). **Tabell 1.** Hänsyn till vaccinationsstatus tas inte.

Behandling

Samtliga gravida rekommenderas antiviral terapi oavsett trimester och vaccinationsstatus. Rekommendationen sträcker sig fram till två veckor postpartum. Vid behandling önskas systemexponering för fullgod behandlingseffekt och således är förstahandsvalet idag oseltamivir 75 mg två gånger dagligen i fem dagar. Zanamivir kan övervägas i första trimestern till kvinnor utan annan riskfaktor om effektiv inhalation är möjlig och preparatet finns tillgängligt. **Tabell 1.** En högre systemexponering kan tänkas påverka fostret i högre grad men med tanke på att observationsstudier inte visat på ett sämre graviditetsutfall efter intag av oseltamivir anses nyttan överväga de eventuella riskerna för fostret. Någon dosjustering för gravida rekommenderas inte då kunskapsläget fortsatt är oklart kring läkemedlets farmakokinetik hos gravida (se stycket *Antivirala läkemedel för preventiv behandling efter exponering*). Behandling bör i möjligaste mån initieras inom 48 timmar från symtomdebut då detta minskar risken för svårare sjukdom samt död. Även senare insatt behandling har dock visat sig minska mortaliteten (7, 10, 12, 16, 28, 29). Gällande baloxavir finns otillräckliga säkerhetsdata och preparatet rekommenderas därmed inte till gravida.

Ett fåtal observationsstudier finns idag publicerade gällande neuraminidashämmare och neonatalt utfall, majoriteten med intag av oseltamivir peroralt. Då studier om intravenöst neuraminidashämmare hos gravida saknas, behöver således en risk-nytta värdering göras i varje enskilt fall vid behov av intravenös terapi och dosering ordineras som för icke-gravida.

I studier som undersökt antivirala läkemedels eventuella effekt på missbildningar har både exponering och typ av exponering (oseltamivir eller zanamivir) undersökts. Utifrån observationsstudier finns inget som talar för att

Tabell 1. Profylax och behandling till gravida med eller utan andra riskfaktorer.

	Profylaktisk behandling efter exponering Rekommenderad dos upp till tio dagar	Behandling vid sjukdom Rekommenderad dos i fem dagar
Gravida med andra riskfaktorer	<i>Oavsett trimester och fram till två veckor postpartum</i> oseltamivir 75 mg x 1	<i>Oavsett trimester och fram till två veckor postpartum</i> oseltamivir 75 mg x 2
Gravida utan andra riskfaktorer	Rekommenderas inte	<i>Oavsett trimester och fram till två veckor postpartum</i> oseltamivir 75 mg x 2 zanamivir 10 mg x 2 kan övervägas i första trimestern (se text ovan under kapitlet behandling)

antivirala läkemedel skulle öka risken för missbildningar hos fostret och några skillnader mellan läkemedlen har heller inte observerats (30–34). Studierna är dock små och den statistiska styrkan att undersöka ovanliga utfall är begränsad. Några randomiserade kontrollerade studier finns inte.

3.3 Graviditetsutfall

Som beskrivet ovan har gravida som insjuknar i influensa en ökad risk för sjukhusinläggning, intensivvårdskrävande sjukdom samt död. Ett fåtal studier har undersökt obstetriskt utfall vid influensa. I en retrospektiv studie från USA studerades obstetriskt utfall hos 959 gravida med H1N1. Dessa jämfördes mot 368 gravida med säsongsinfluensa samt mot drygt 100 000 gravida utan influensa. Studien visade inte på någon signifikant skillnad avseende placentakomplicationer eller hypertensiv sjuklighet. Däremot förelåg, i jämförelse med den icke-infekterade populationen, en ökad risk för fosterpåverkan (exempelvis misstanke om infektion hos fostret) vilket i sin tur påverkade handläggningen under graviditeten (7).

Hur och när den gravida skall förlösas behöver bedömas från fall till fall. Entydig evidens för att ett kejsarsnitt skulle förbättra prognosen finns inte. Dock är det viktigt att ha i åtanke att en stor livmoder påverkar diafragman och lungornas förmåga att expandera och att det således kan vara av värde att förlösa en fullgången gravid kvinna för att minimera den fysiologiska belastningen av graviditeten samt optimera behandlingen.

3.4 Barnutfall

I en nyligen publicerad meta-analys som inkluderade 17 studier och knappt 2,5 miljoner gravida kvinnor sågs ingen skillnad i frekvens av förtidsbörd (< 37 veckor), låg födelsevikt (< 2 500 gram) eller att födas liten för tiden (SGA – *small gestational age*) i jämförelse med en frisk kontrollpopulation. I en subgruppsanalys rörande A(H1N1)pdm09 kunde dock dubblad risk för låg födelsevikt ses (35). Ett antal observationsstudier har heller inte kunnat visa några signifikanta skillnader i risken för låg Apgar-poäng hos barn som exponerats för influensa intrauterint jämfört med friska kontroller (7, 11, 36, 37). I en indisk prospektiv studie sågs däremot en cirka trefaldigt ökad risk för förtidsbörd vid influensa i jämförelse med friska kontroller (36). Utifrån studien är det dock oklart om den ökade risken är spontan eller iatrogen orsakad. Dock skulle det neonatala utfallet kunna försämrats med ökande svårighetsgrad av sjukdomen hos den gravida (12, 37–40).

” Det finns inget som talar för att neuraminidashämmare ökar risken för missbildningar hos foster.

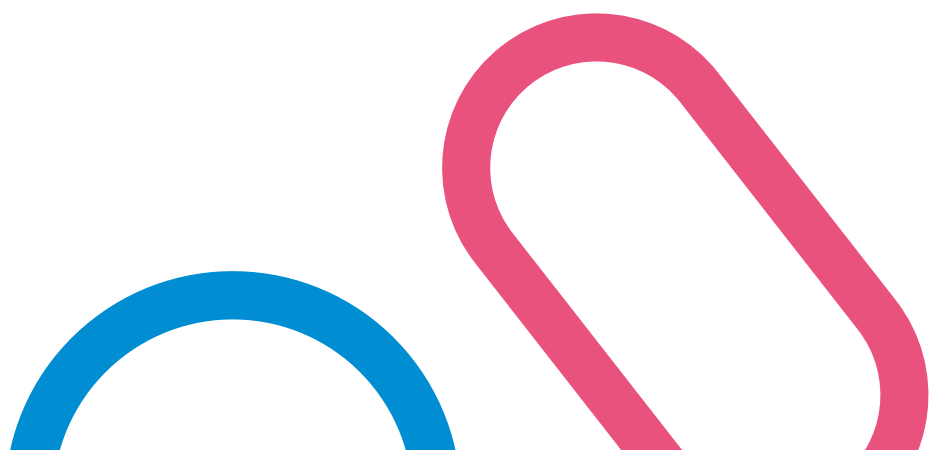
I en svensk registerbaserad studie jämfördes 86 gravida där fostret exponerats för neuraminidashämmare med 860 icke-exponerade. Kvinnor med intag av neuraminidashämmare upp till tre månader innan graviditet inkluderades. I en stor majoritet av fallen hade oseltamivir skrivits ut. Risken för hypoglykemi hos det nyfödda barnet var signifikant högre i den

exponerade gruppen, 4,7 % mot 1,2 % i den oexponerade gruppen. Samtliga gravida som födde barn med hypoglykemi intog läkemedlet i den första eller andra trimestern och den statistiska beräkningen utfördes på få absoluta fall, fyra respektive tio, och resultatet skall därmed tolkas med stor försiktighet. Inga signifikanta skillnader gällande övriga neonatala utfall kunde ses (34). I en stor multinationell registerbaserad studie i Europa analyserades utfallet hos 5 824 nyfödda barn exponerade för neuraminidashämmare, i en majoritet av fallen för oseltamivir under den andra och tredje trimestern. Jämförelse gjordes mot knappt 700 000 oexponerade nyfödda. I den exponerade gruppen sågs en ökad risk för låg födelsevikt och SGA medan någon signifikant skillnad för förtidsbörd eller låga Apgar-poäng inte förelåg (32). Slutligen har en nyligen publicerad meta-analys inkluderande nio kohortstudier inte visat att exponering för neuraminidashämmare är associerad med någon skillnad i risk för missbildningar, förtidsbörd eller låga Apgar-poäng (41).

Även om kontrollerade behandlingsstudier saknas finns således inget som talar för ett sämre utfall efter intag av neuraminidashämmare. Tvärtom torde det faktum att läkemedlen förhindrar svår sjukdom hos den gravida ge ett bättre utfall, exempelvis genom att minska risken att behöva förlösa i förtid.

3.5 Amning

Bröstmjolk anses inte kunna överföra influensavirus och amning uppmuntras. I en randomiserad kontrollerad studie inkluderande 340 gravida påvisades antikroppar av IgA-typ i bröstmjolk hos de kvinnor som vaccinerats mot influensa vid kontroll såväl sex veckor som sex månader postpartum. Ammade barn till dessa kvinnor visade även på en signifikant lägre risk för influensa under de sex första levnadsmånaderna (42). Däremot finns ytterst begränsad information om barn som ammats av mödrar som behandlats med neuraminidashämmare. De små studier som finns på oseltamivir indikerar att det passerar över i bröstmjolk i låg grad och att risken för barnet anses låg vid terapeutiska doser (43, 44). Baloxavir rekommenderas inte under amning då tillräckliga säkerhetsdata saknas.



Referenser

- Creanga AA, Kamimoto L, Newsome K, D'Mello T, Jamieson DJ, Zotti ME, et al. Seasonal and 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy: A population-based study of hospitalized cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(6):S38-S45.
- Dede FS, Celen S, Bilgin S, Ure G, Ozcan AO, Buzgan T, et al. Maternal deaths associated with H1N1 influenza virus infection in Turkey: A whole-of-population report. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;118(10):1216-22.
- Klein SL, Passaretti C, Anker M, Olukoya P, Pekosz A. The impact of sex, gender and pregnancy on 2009 H1N1 disease. *Biology of Sex Differences*. 2010;1(1):5.
- Lim C, Ang LW, Tey SH, James L, Kanagalingam D, Su LL, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 infection in pregnant and non-pregnant women hospitalized in Singapore, May - December 2009. *Public Health*. 2015;129(6):769-76.
- Özyer İ, Ünlü S, Çelen S, Uzunlar O, Saygan S, Su FA, et al. Pandemic influenza H1N1 2009 virus infection in pregnancy in Turkey. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;50(3):312-7.
- Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1959;78:1172-5.
- Hansen C, Desai S, Bredfeldt C, Cheetham C, Gallagher M, Li DK, et al. A large, population-based study of 2009 pandemic influenza A virus subtype H1N1 infection diagnosis during pregnancy and outcomes for mothers and neonates. *Journal of Infectious Diseases*. 2012;206(8):1260-8.
- HARRIS JW. INFLUENZA OCCURRING IN PREGNANT WOMEN: A STATISTICAL STUDY OF THIRTEEN HUNDRED AND FIFTY CASES. *Journal of the American Medical Association*. 1919;72(14):978-80.
- Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):10-8.
- Li F, Chen G, Wang J, Liu H, Wu J. A case-control study on risk factors associated with death in pregnant women with severe pandemic H1N1 infection. *BMJ Open*. 2012;2(4).
- Nieto-Pascual L, Arjona-Berral JE, Marín-Martín EM, Muñoz-Gomariz E, Ilich I, Castelo-Branco C. Early prophylactic treatment in pregnant women during the 2009-2010 H1N1 pandemic: Obstetric and neonatal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(2):128-34.
- Oboho IK, Reed C, Gargiullo P, Leon M, Aragon D, Meek J, et al. Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(4):507-15.
- Paño-Pardo JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Sánchez N, Víasus D, Fariñas MC, Leyes M, et al. Prognosis of 2009 A(H1N1) influenza in hospitalized pregnant women in a context of early diagnosis and antiviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2012;17(4):719-28.
- Singhal S, Sarda N, Arora R, Punia N, Jain A. Clinical profile & outcome of H1N1 infected pregnant women in a tertiary care teaching hospital of northern India. *Indian Journal of Medical Research*. 2014;139:454-8.
- Varner MW, Rice MM, Anderson B, Tolosa JE, Sheffield J, Spong CY, et al. Influenza-like illness in hospitalized pregnant and postpartum women during the 2009-2010 H1N1 pandemic. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;118(3):593-600.
- Ribeiro AF, Pellini ACG, Kitagawa BY, Marques D, Madalosso G, Fred J, et al. Severe influenza A(H1N1)pdm09 in pregnant women and neonatal outcomes, State of Sao Paulo, Brazil, 2009. *PLoS ONE*. 2018;13(3).
- Rojas-Suarez J, Paternina-Cañedo A, Cuevas L, Angulo S, Cifuentes R, Parra E, et al. Maternal mortality due to pandemic influenza A H1N1 2009 virus in Colombia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2014;42(1):19-26.
- Lim BH, Mahmood TA. Influenza A H1N1 2009 (swine flu) and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2011;61(4):386-93.
- Auffret M, Béné J, Gautier S, Moreau-Crépeaux S, Caron J. Pharmacovigilance monitoring of a cohort of pregnant women vaccinated against influenza A(H1N1) variant virus in the Nord-Pas de Calais region of northern France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):114-8.
- Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazanet C, Gras-Champel V, Lagarce L, et al. The PREGVAXGRIP study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of in utero exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf*. 2013;36(6):455-65.
- Munoz FM, Patel SM, Jackson LA, Swamy GK, Edwards KM, Frey SE, et al. Safety and immunogenicity of three seasonal inactivated influenza vaccines among pregnant women and antibody persistence in their infants. *Vaccine*. 2020;38(33):5355-63.
- Rasmussen SA, Kissin DM, Yeung LF, MacFarlane K, Chu SY, Turcios-Ruiz RM, et al. Preparing for influenza after 2009 H1N1: Special considerations for pregnant women and newborns. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(6):S13-S20.
- Greer LG, Leff RD, Rogers VL, Roberts SW, McCracken Jr GH, Wendel Jr GD, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(6):S89-S93.
- Pillai VC, Han K, Beigi RH, Hankins GD, Clark S, Hebert MF, et al. Population pharmacokinetics of oseltamivir in non-pregnant and pregnant women. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(5):1042-50.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(6):E1-E47.
- ACOG Committee Opinion No. 753: Assessment and Treatment of Pregnant Women With Suspected or Confirmed Influenza. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):e169-e73.
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
- Agrawal A, Agarwal S, Kumar V, Nawal CL, Mital P, Chejara R. A study of an influenza A (H1N1)pdm09 outbreak in pregnant women in Rajasthan, India. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2016;132(2):146-50.
- Figueiró-Filho EA, Oliveira MLG, Pompilio MA, Uehara SNO, Coelho LR, De Souza BA, et al. Obstetric, clinical, and perinatal implications of H1N1 viral infection during pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012;116(3):214-8.
- Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, Yates LM, Thomas SHL. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: A national prospective surveillance study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;121(7):901-6.
- Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, Clinch B, Kenwright A, Sørensen HT. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes 11 *Medical and Health Sciences* 1117 *Public Health and Health Services*. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1).
- Graner S, Svensson T, Beau AB, Damase-Michel C, Engeland A, Furu K, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *Bmj*. 2017;356:j629.
- Saito S, Minakami H, Nakai A, Unno N, Kubo T, Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;209(2):130.e1-e9.
- Svensson T, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(10):1030-4.
- Wang R, Yan W, Du M, Tao L, Liu J. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Infect Dis*. 2021;105:567-78.
- Abraham K, Abraham A, Regi A, Lionel J, Thomas E, Vijayaselvi R, et al. Maternal and perinatal outcomes of influenza in pregnancy after treatment with oseltamivir. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2021;13(1):20-6.
- Naresh A, Fisher BM, Hoppe KK, Catov J, Xu J, Hart J, et al. A multicenter cohort study of pregnancy outcomes among women with laboratory-confirmed H1N1 influenza. *J Perinatol*. 2013;33(12):939-43.
- Fell DB, Platt RW, Basso O, Wilson K, Kaufman JS, Buckeridge DL, et al. The Relationship Between 2009 Pandemic H1N1 Influenza During Pregnancy and Preterm Birth: A Population-based Cohort Study. *Epidemiology*. 2018;29(1):107-16.
- Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, Gessner BD, Katz MA, Knight M, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJog*. 2017;124(1):48-59.

40. Martin A, Cox S, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kulkarni A, Tepper NK. Respiratory illness hospitalizations among pregnant women during influenza season, 1998–2008. *Maternal and child health journal*. 2013;17(7):1325–31.
41. Lian J, Adilijiang M, Chang C, Jiang H, Zhang Y. Neonatal outcomes after neuraminidase inhibitor use during pregnancy: A meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2021.
42. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, McNeal MM, Roy E, Arifeen SE, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PLoS One*. 2013;8(8):e70867.
43. Greer LG, Leff RD, Rogers VL, Roberts SW, McCracken GH, Jr., Wendel GD, Jr., et al. Pharmacokinetics of oseltamivir in breast milk and maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):524.e1–4.
44. Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW. Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis*. 2008;12(4):451.

4. Smittskydd och vårdhygien vid influensa

FÖRFATTAT AV

MARTINA SANSONE, MED DR, ÖVERLÄKARE. SPECIALIST I INFEKTIONSSJUKDOMAR OCH VÅRDHYGIEN.
INFEKTIONSKLINIKEN, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Sammanfattning

Antivirala läkemedel mot influensa kan förutom att lindra enskilda individers sjukdomsförlopp och minska risken för insjuknande bidra till att förebygga smittspridning och begränsa konsekvenserna av utbrott. Genom att minimera smittspridningen av influensa inom vård och omsorg skyddas särskilt sårbara individer med hög risk för allvarlig influensasjukdom.

Det vetenskapliga underlaget för att motivera antiviral läkemedelsbehandling i syfte att *begränsa smittspridning* utgörs företrädesvis av studier med låg evidensgrad såsom observationsstudier, studier i laboratoriemiljö, modeller eller expertkonsens.

Noggranna överväganden gällande risk/nytta av antiviral läkemedelsbehandling bör primärt göras utifrån ett patientperspektiv.

4.1 Inledning

Smittskydd och vårdhygien arbetar gemensamt för att förebygga och minska spridningen av smittsamma sjukdomar till och mellan människor. Varje sjukvårdsregion har en egen fristående smittskyddsmyndighet vars arbete vilar på Smittskyddslagen och som samordnas nationellt via Folkhälsomyndigheten. De vårdhygieniska enheterna är däremot som regel placerade under sjukvårdsförvaltningarna och har som huvudsakligt fokus att minska uppkomsten av vårdrelaterade infektioner.

Läkemedelsbehandling utgör endast en liten del i arbetet mot smittspridning av influensa. Dock kan antiviral läkemedelsbehandling (såväl i form av behandling av redan sjuka som profylax) bidra till att förebygga smittspridning och begränsa konsekvenser av utbrott. Även om motivet för läkemedelsbehandling utgår från den enskilda patientens nytta föreligger därigenom även positiva sekundäreffekter för omgivningen. Eftersom behandlingsstudier för antivirala läkemedel primärt inte utformats med syfte att värdera preparatets effekt på smittspridning, är det vetenskapliga underlaget för behandlingsrekommendationer utifrån smittskydd/vårdhygieniskt perspektiv bristfälligt.

Hur man motverkar spridning av influensavirus inbegriper en mängd åtgärder på flera nivåer i såväl samhället som sjukvården (1). Observera att endast antiviral läkemedelsbehandling tas upp i detta bakgrundsdocument. Övriga betydelsefulla aspekter som tillgång till enkelrum och användning av skyddsutrustning ingår inte och inte heller bedöms olika åtgärders kostnadseffektivitet.

4.2 Smittskydd

Influensa är en anmälningspliktig sjukdom enligt smittskyddslagen. Positiva fall anmäls av analyserande laboratorium, men klinisk smittskyddsanmälan behöver inte utföras. Anmälningarna tillsammans med andra indikatorer och frivilliga rapporteringssystem gör att Folkhälsomyndigheten varje säsong kan följa influensans geografiska utbredning och förlopp.

Den mest effektiva förebyggande åtgärden för att skydda särskilt utsatta individer mot influensa är vaccination. Årlig influensavaccination rekommenderas därför till individer i medicinska riskgrupper, men även till personal inom vård och omsorg som arbetar nära patienter och omsorgstagare med ökad risk för allvarlig influensa, exempelvis på särskilda boenden och inom hemtjänst (2).

4.3 Vårdhygien

Vårdrelaterade infektioner (VRI) definieras i allmänhet som infektioner som förväras i samband med vård eller omsorg (3). Vårdhygieniskt arbete handlar om att begränsa uppkomsten av vårdrelaterade infektioner och innefattar strategier för både primärprevention och sekundärprevention, till exempel hantering av utbrott (4). Mycket av det vårdhygieniska arbetet internationellt och nationellt har fokuserat på endogena infektioner orsakade av bakterier (exempelvis kateterassocierade infektioner) och på vikten av basala hygienrutiner för att bryta smittspridning. VRI som orsakas av exogen smitta mellan individer av luftvägsvirus är betydligt mindre studerat. VRI innefattar även personal som smittas på arbetet, oavsett om smittkällan bedöms vara patient eller inte.

4.4 Vårdrelaterad influensa

Det saknas konsensus om vad som anses vara en vårdrelaterad influensainfektion. Förutom *healthcare-associated* (HCAI/HAI) används ofta likartade begrepp som *hospital-* respektive *healthcare-acquired*, *nosocomial* eller *hospital-onset influenza* i studier. Vad som krävs för att klassas som ett influensafall varierar också, där den tidigare symtombaserade definitionen *influenza-like illness* (ILI) i allt större utsträckning ersatts eller kompletterats med specifik virusdiagnostik. En review av 75 studier från 2017 specifikt inriktad på vårdrelaterad influensa fann att definitionen baserades på enbart kliniska fynd i 24 %, enbart virologiska fynd i 31 %, och en kombination av de båda i 45 %. Den vanligaste tidsmässiga avgränsningen för att klassas som vårdrelaterad var symtomdebut > 48 timmar efter inläggning med en spridning i tidsintervall på 24–96 timmar (5).

” Antiviral profylax kan bidra till att förebygga smittspridning och begränsa utbrott.

Utbrott definieras i epidemiologiska sammanhang som fler fall än förväntat i en population under en viss tidperiod. I allmänhet tolkas begreppet ofta som att själva smittspridningen också skett inom den aktuella populationen, trots att en anhopning av fall (till exempel på en vårdavdelning) kan ha sitt ursprung från multipla smittkällor i samhället. I vetenskapliga publikationer som beskriver utbrott i vården saknas ofta betydelsefull information om studiedesign, falldefinitioner och beskrivning av vårdform (6). Riktlinjer för utformning av utbrottsrapporter och interventionsstudier av vårdrelaterade infektioner publicerades 2007 men har fått litet genomslag (7, 8).

I studier av influensautbrott på vårdenheter används också olika typer av utbrottsdefinitioner, till exempel två fall av ILI varav minst ett konfirmerat inom tre dagar eller två konfirmerade fall inom fem dagar. Även om tydlig tidpunkt för sjukdomsdebut kan vara svårbedömd till följd av diffusa symtom, underlättas bedömningen av hur smittspridning skett av influensasjukdomens korta inkubationstid. Individer som insjuknar tidigt under ett vårdtillfälle (där smittotillfället kan ha skett såväl före som under själva vårdtiden) utgör dock en särskild utmaning gällande trolig exponering.

Utöver variation i vilka definitioner för vårdrelaterad influensa respektive utbrott som används i studier skiljer sig även handläggning, provtagning och fallrapportering åt. Tidig och träffsäker diagnostik ger förutsättningar för både effektiv behandling och vårdhygieniska åtgärder (9). Två prospektiva studier från 2015 fann en klinisk träffsäkerhet av laboratorieverifierad influensa

på akutmottagningar kring endast 30 % och därmed även låg följsamhet till rekommendationer (10, 11). Det saknas också kunskap om i vilken utsträckning influensa sprids i vårdmiljöer och hur ofta ett influensafall leder till sekundärfall. Sannolikt föreligger det i många fall ett mörkertal (1), vilket kan illustreras av en stor variation (0,4–35%) i hur stor andel influensapatienter på sjukhus vars infektion klassas som vårdrelaterad (12–15). En svensk studie av 435 sjukhusvårdade vuxna med influensa under säsongen 2016/2017 fann en frekvens av vårdrelaterad infektion på 26 % (16).

I en prospektiv multicenterstudie avseende förekomst av laboratorieverifierad influensa hos personal på äldreboenden 2016/2017 testade 62/278 positivt under säsongen, varav endast 11 % uppgav sig ha en symtomgivande infektion (17).

Det saknas studier som utvärderar effekt på vårdrelaterad smittspridning av influensa genom antiviral läkemedelsbehandling av personal. Det saknas även randomiserade studier som visar effekt om huruvida screeningprovtagning av patienter, personal eller besökare förhindrar spridning. Personal inom vård och omsorg som arbetar nära patienter och omsorgstagare med ökad risk för allvarlig influensa, exempelvis på särskilda boenden och inom hemtjänst, rekommenderar Folkhälsomyndigheten influensavaccination (2, 18). Det är upp till arbetsgivaren att bedöma om man vill erbjuda profylaktisk behandling efter exponering till personal.

4.5 Smittspridning av influensa

Influensa sprids liksom övriga luftvägsvirus genom en komplex kedja med stora variationer inom varje länk. Såväl virusegenskaper som individuella skillnader i virusutsöndring, mottaglighet hos den exponerade, kontaktmönster mellan individer samt omgivningsfaktorer har betydelse för om spridning sker (19). Inom vård och omsorg vistas ofta individer med hög risk för att drabbas av allvarlig influensa samtidigt som det finns goda fysiska förutsättningar för smittspridning med multipla och nära kontakter individer emellan. Konsekvenserna av smittspridning kan också variera stort mellan olika typer av vårdenheter. Influensa som drabbar patienter ineliggande på sjukhus har visat sig ha högre mortalitet jämfört med samhällsförvärd infektion (13, 20, 21).

Att influensa kan spridas via små droppar (aerosol) även på längre avstånd får anses välbelagt (22, 23), men i vilken utsträckning så sker är oklart. Varje individ följer dessutom en kurva där den största virusutsöndringen sker i nära anslutning till insjuknandet (24). Studier avseende smittspridning använder ofta utfallsmåttet *secondary attack rate* för hushållskontakter.

Vilka individer som ska klassas som exponerade för influensa är ofta en utmaning, särskilt i samband med utbrott. Vård/omsorgsmiljöer kan innefatta långt fler kontakter av varierande exponeringsgrad individer

emellan jämfört med hushåll. På vårdenheter har patienter som delat vådrum av vårdhygienisk tradition ofta likställts med hushållskontakter. En praktisk tillämpning av vilka övriga individer som kan klassificeras som "nära kontakt" har bland annat använts i samband med Covid-19-pandemin och utgår från en daglig sammanlagd vistelsetid på minst 15 minuter inom ett avstånd på 1–2 meter (25, 26).

Eftersom risken för att exponeras för influensavirus generellt är hög i samhället under pågående influensasäsong kan individer som vårdas ineliggande av andra skäl befinna sig inom inkubationstiden. Vid analys av utbrott kan primärfallet (det vill säga det fall som introducerar smitta i en population) vara okänt och omfattning och riktning av smittkedjan vara svår att kartlägga. Äldre patienter och vaccinerade kan ha diffusa symtom och i högre utsträckning sakna feber (27). Genom sekvensering av virus kan släktskap mellan olika virusstammar bedömas och utgöra stöd eller avfärda samband mellan patienter (28, 29). Vid en prospektiv studie av utbrottsförekomst på ett geriatriskt sjukhus kompletterades utredningen med virussekvensering. Man fann då fem olika kluster bland 73 verifierade fall och konkluderade att sjukhusspridning företrädesvis skedde via sekundärfall på plats än genom nya importfall från samhället (30).

4.6 Effekt av läkemedelsbehandling

Det primära målet med antivirala läkemedel för behandling av såväl aktuell influensasjukdom som profylax är att skydda den enskilde individen. Genom behandling kan tiden med symtom förkortas, och därmed minskar sannolikt också perioden individen är smittsam. Valet av antiviralt läkemedel baseras på godkända indikationer/kontraindikationer, åldersgränser och eventuell förekomst av resistent virusstammar. Det senast registrerade preparatet baloxavir är godkänt för behandling av okomplicerad influensa men även som singeldos för profylax och har visat signifikant minskad *attack-rate* för hushållskontakter jämfört med placebo (31). Preparatet bedöms likvärdigt med oseltamivir (32), men skyddseffekten är svårbedömd i utbrottsituationer där det finns risk för upprepade exponeringstillfällen. För ytterligare information hänvisas till bakgrundsdokumentet *Antivirala läkemedel mot influensa*.

Profylaktisk behandling ingår ofta som del i ett knippe av vårdhygieniska primär- och sekundärpreventiva åtgärder mot vårdrelaterad influensa. Om man tidigt identifierar och behandlar exponerade kontakter som kvalificerar sig för profylax minskar, förutom den exponerade individens risk att insjukna, i förlängningen också risken för ytterligare sekundärfall. Vetenskaplig evidens av hög kvalitet för vilka enskilda åtgärder som är effektiva för att begränsa smittspridning finns dock sällan. Lägre krav på evidens för en rekommendation är

dock rimligt i situationer när risken för allvarlig sjukdom eller omfattande smittspridning är hög. Det är viktigt att poängtera att läkemedelsbehandling är en medicinsk åtgärd som inte kan ordineras en individ utan samtycke utifrån syftet att begränsa smittspridning, genom att till exempel hänvisa till Smittskyddslagen.

Inom Europa finns data som visar på en stor variation i användningen av neuraminidashämmare mellan medlemsländer inom EU/EEA. Sannolikt föreligger en underförskrivning som kan bero på såväl diagnostiska och logistiska utmaningar som bristande evidens (33). I den av Cochrane publicerade metaanalysen av publicerade studier gällande oseltamivir och zanamivir (33, 34) är förmågan att förhindra smittspridning endast undersökt som primärt utfallsmått i form av profylaktisk behandling av exponerade kontakter. I vissa studier redovisas det sekundära utfallsmåttet *minskad virusutsöndring* vid behandling av individer med pågående sjukdom, vilket kan tolkas som en surrogatmarkör för den enskilda individens smittsamhet. Dock har flera andra situationsberoende faktorer betydelse för spridningsrisken (33).

” *Antivirala läkemedel har större effekt när de ges som profylax än när de ges som behandling.*

Bedömningen av antivirala läkemedels effekt på smittspridning baseras främst på observationsstudier och utbrottsanalyser inom hushåll eller olika former av boenden för äldre (35, 36). Multipla förväxlingsfaktorer kan dock föreligga och generaliserbarheten till svenska förhållanden är svårbedömd. Den vårdhygieniska vinsten med att behandla redan sjuka individer är i första hand att förkorta tiden till smittfrihet, även om det inte finns tillräckligt underlag för att ange hur många dagar en behandlad individ är smittsam. Det finns inga studier som studerar antiviral läkemedelsbehandling av okomplicerad influensa med det primära syftet att förebygga influensa bland hushållskontakter med hög risk för allvarlig sjukdom. En prospektiv randomiserad kontrollerad studie från Bangladesh 2015 redovisade dock en liten men signifikant minskning i antal sekundärfall bland friska hushållskontakter när indexfallet fick behandling (37), vilket tidigare även beskrivits i retrospektiva observationsstudier (31, 32, 38).

4.7 Profylax

Antivirala läkemedel är godkända som profylax efter exponering för en individ med influensa i smittsam fas och även som "pre-expositionsprofylax" under en längre tid i särskilt utvalda fall. Effekten är större när den ges som profylax än som behandling (39). Profylaktisk behandling

av neuraminidashämmare räknas som 70–90 % effektivt i att förebygga laboratoriekonfirmerad influensa i studier av exponerade hushållskontakter, oberoende av om indexpatienten får behandling eller inte (40, 41). Tidpunkten för när exponering i vården skett relaterat till behandlingsstart är avgörande för om medpatienter insjuknar och därmed kan bidra till fortsatt vårdrelaterad smittspridning (42, 43). I en öppen randomiserad studie i sjukhusmiljö av samvårdade exponerade patienter var risken att insjukna i influensa låg (2/110 respektive 0/112). Ingen statistisk signifikant skillnad påvisades mellan fem respektive tio dagars behandling med oseltamivir (44).

Både förlängd profylaktisk behandling efter exponering (> 10 dagar) och en utvidgad definition för exponering till inkludering av hela vårdenheter och inte bara kända nära kontakter har i retrospektiva studier av utbrott visat sig vara effektivt för att begränsa smittspridning (45, 46). Dock sker i samband med utbrott ofta vårdhygieniska tilläggsåtgärder som till exempel daglig monitorering för att upptäcka fall och ökad användning av skyddsutrustning. Eftersom det är svårt att säkert definiera exponering rekommenderar bland andra amerikanska smittskyddsmyndigheten (CDC) att man i utbrottsammanhang förlänger den profylaktiska behandlingen till sju dagar efter en vårdenhets senaste positiva fall (47).

4.8 Särskilda boenden

Olika former av boenden, i synnerhet för äldre med stort vårdbehov, är en särskilt utsatt miljö när det gäller både risk för smittspridning och allvarliga konsekvenser av influensa. Laboratoriediagnostik, medicinsk kompetens och läkemedel är sällan tillgängligt i samma utsträckning som inom akutsjukvården. Utbrott riskerar därför att uppmärksammas först när smittspridningen redan är utbredd. Högre andel vårdrelaterad influensa har rapporterats från särskilda boenden jämfört med sjukhus (48). Årlig influensavaccinering är därför en extra viktig åtgärd i dessa miljöer vilket stöds av flera observationsstudier som visat på färre utbrott på boenden med hög vaccinationstäckning (49, 50).

För äldre på särskilda boenden finns även tillgång till evidens från randomiserade kontrollerade studier. I Nederländerna jämfördes oseltamivirprofylax med placebo efter exponering under fyra säsonger utan att man fann några signifikanta skillnader i antal fall mellan grupperna, dock skedde totalt färre utbrott än förväntat under studieperioden (51). I en liknande studie från Australien minskade däremot förlängd profylaktisk oseltamivirbehandling under sex veckors tid antalet influensafall och antalet komplikationer till influensa jämfört med placebo (45). En randomiserad

multicenterstudie från Kanada fann att profylaktisk behandling med oseltamivir både minskade frekvensen av utbrott samt att utbrottsdurationen förlängdes med två dagar om oseltamivir gavs med en dags försening (52).

I en retrospektiv kohortstudie i Kanada av 108 influensautbrott bland långtidsboenden för äldre 2008–2014 fann man att 87 % fick behandling vid sjukdom men endast 40 % profylax efter exponering (36). I en stor kohortstudie från Australien som innefattade drygt 10 000 patienter/86 utbrott på äldreboenden fann man signifikant minskad risk för sjukdom hos profylaxbehandlade, i synnerhet på särskilt vårdkrävande enheter/demensboenden och att antivirala medel generellt tolererades väl (53). Trots att det finns stöd för positiva effekter används erfarenhetsmässigt antivirala läkemedel i liten utsträckning på särskilda boenden i Sverige.

Referenser

- Vanhems P, Bénét T, Munier-Marion E. Nosocomial influenza: Encouraging insights and future challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2016;29(4):366-72.
- Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot influensa. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated 2022-02-25. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/influensa/>.
- Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections – an overview. *Infect Drug Resist*. 2018;11:2321-33.
- Folkhälsomyndigheten. Patientsäkerhet och vårdrelaterade infektioner [Internet]. Stockholm:2020 [updated 2020-11-20. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittydd-beredskap/varhygien-och-vardrelaterade-infektioner/patientsakerhet-och-vardrelaterade-infektioner/>.
- Munier-Marion E, Benet T, Vanhems P. Definition of healthcare-associated influenza: A review and results from an international survey. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(5):367-71.
- Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):833-40.
- Wieland ML, Szostek JH, Wingo MT, Post JA, Mauck KF. Update in Outpatient General Internal Medicine: Practice-Changing Evidence Published in 2017. *Am J Med*. 2018;131(8):896-901.
- Wieland K, Chhatwal P, Vonberg RP. Outbreak reporting a decade after ORION: where do we stand? *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):476.
- Beard K, Brendish N, Malachira A, Mills S, Chan C, Poole S, et al. Pragmatic multicentre randomised controlled trial evaluating the impact of a routine molecular point-of-care 'test-and-treat' strategy for influenza in adults hospitalised with acute respiratory illness (FluPOC): Trial protocol. *BMJ Open*. 2019;9(12).
- Dugas AF, Valsamakis A, Atreya MR, Thind K, Alarcon Manchego P, Faisal A, et al. Clinical diagnosis of influenza in the ED. *Am J Emerg Med*. 2015;33(6):770-5.
- Miller MR, Peters TR, Suerken CK, Snively BM, Poehling KA. Predictors of Influenza Diagnosis Among Patients With Laboratory-Confirmed Influenza. *J Infect Dis*. 2015;212(10):1604-12.
- Cummings CN, O'Halloran AC, Azenkot T, Reingold A, Alden NB, Meek JI, et al. Hospital-acquired influenza in the United States, FluSurv-NET, 2011-2012 through 2018-2019. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2021:1-7.
- Godoy P, Torner N, Soldevila N, Rius C, Jane M, Martínez A, et al. Hospital-acquired influenza infections detected by a surveillance system over six seasons, from 2010/2011 to 2015/2016. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1).
- El Guerche-Seblain C, Amour S, Benet T, Henaff L, Escuret V, Schellevis F, et al. Incidence of hospital-acquired influenza in adults: A prospective surveillance study from 2004 to 2017 in a French tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2021;49(8):1066-71.
- Taylor G, Mitchell R, McGeer A, Frenette C, Suh KN, Wong A, et al. Healthcare-associated influenza in Canadian hospitals from 2006 to 2012. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(2):169-75.
- Sansone M, Andersson M, Gustavsson L, Andersson LM, Nordén R, Westin J. Extensive Hospital In-Ward Clustering Revealed by Molecular Characterization of Influenza A Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):E377-E83.
- Lansbury LE, Brown CS, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza in long-term care facilities. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2017;11(5):356-66.
- Thomas RE. Do we have enough evidence how seasonal influenza is transmitted and can be prevented in hospitals to implement a comprehensive policy? *Vaccine*. 2016;34(27):3014-21.
- Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(8):528-45.
- Naudion P, Lepiller Q, Bouillier K. Risk factors and clinical characteristics of patients with nosocomial influenza A infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(8):1047-52.
- Bischoff W, Petraglia M, McLouth C, Viviano J, Bischoff T, Palavecino E. Intermittent occurrence of health care-onset influenza cases in a tertiary care facility during the 2017-2018 flu season. *American Journal of Infection Control*. 2020;48(1):112-5.
- Cowling BJ, Ip DKM, Fang VJ, Suntarattiwong P, Olsen SJ, Levy J, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nature Communications*. 2013;4.
- Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface*. 2009;6 Suppl 6:S783-90.
- Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200(4):492-500.
- Centers for Disease Control and Prevention. Quarantine and Isolation Atlanta 2022 [updated 2022-03-24. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/quarantine-isolation.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance definitions for COVID-19 Stockholm2021 [updated 2021-03-15. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillance-definitions>.
- Falsey AR, Baran A, Walsh EE. Should clinical case definitions of influenza in hospitalized older adults include fever? *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9 Suppl 1(Suppl 1):23-9.
- Houlihan CF, Frampton D, Bridget Ferns R, Raffle J, Grant P, Reidy M, et al. Use of whole-genome sequencing in the investigation of a nosocomial influenza virus outbreak. *Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(9):1485-9.
- Roy S, Hartley J, Dunn H, Williams R, Williams CA, Breuer J. Whole-genome Sequencing Provides Data for Stratifying Infection Prevention and Control Management of Nosocomial Influenza A. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(10):1649-56.
- Pagani L, Thomas Y, Huttner B, Sauvan V, Notaridis G, Kaiser L, et al. Transmission and effect of multiple clusters of seasonal influenza in a swiss geriatric hospital. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(4):739-44.
- Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med*. 2020;383(4):309-20.
- Umamura T, Mutoh Y, Kawamura T, Saito M, Mizuno T, Ota A, et al. Efficacy of baloxavir marboxil on household transmission of influenza infection. *J Pharm Health Care Sci*. 2020;6:21.
- Penttinen P, Catchpole M. ECDC expert opinion on efficacy and effectiveness of neuraminidase inhibitors published for public consultation. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(3):152-3.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD008965.
- Rainwater-Lovett K, Chun K, Lessler J. Influenza outbreak control practices and the effectiveness of interventions in long-term care facilities: A systematic review. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2014;8(1):74-82.
- Cheng HY, Chen WC, Chou YJ, Huang AS, Huang WT. Containing influenza outbreaks with antiviral use in long-term care facilities in Taiwan, 2008-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(2):287-92.
- Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, et al. Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(6):654-62.
- Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, et al. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):707-14.
- Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*. 1999;282(13):1240-6.
- Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e113633.
- Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect*. 2011;62(1):14-25.
- Cazzorla F, Azzam O, Buet E, Gallouche M, Larrat S, Giner C, et al. Is it possible to hospitalize patients in multiple-bed room without increasing the risk of hospital-acquired influenza? Description of a pragmatic preventive strategy in a French university hospital. *American Journal of Infection Control*. 2021.

43. Hui DSC, Ng SSS. Recommended hospital preparations for future cases and outbreaks of novel influenza viruses. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020;14(1):41-50.
44. Lepen L, Blagus R, Velušček M, Saletinger R, Petrovec M, Bajrovic FF, et al. Five-day vs 10-day postexposure chemoprophylaxis with oseltamivir to prevent hospital transmission of influenza: A noninferiority randomized open-label study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(8).
45. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1025-31.
46. Goršek Mikšič N, Uršič T, Simonovič Z, Lusa L, Lobnik Rojko P, Petrovec M, et al. Oseltamivir prophylaxis in controlling influenza outbreak in nursing homes: a comparison between three different approaches. *Infection*. 2015;43(1):73-81.
47. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):e1-e47.
48. Dickinson DT, He J, Gussin G, Gravenstein S, Dembry LM, Huang SS. Quantifying influenza exposure within California hospitals and nursing homes using administrative data. *American Journal of Infection Control*. 2020;48(7):831-3.
49. Pop-Vicas A, Rahman M, Gozalo PL, Gravenstein S, Mor V. Estimating the Effect of Influenza Vaccination on Nursing Home Residents' Morbidity and Mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(9):1798-804.
50. Arden N, Monto AS, Ohmit SE. Vaccine use and the risk of outbreaks in a sample of nursing homes during an influenza epidemic. *Am J Public Health*. 1995;85(3):399-401.
51. van der Sande MA, Meijer A, Sen-Kerpelick F, Enserink R, Cools HJ, Overduin P, et al. Effectiveness of post-exposition prophylaxis with oseltamivir in nursing homes: a randomised controlled trial over four seasons. *Emerg Themes Epidemiol*. 2014;11:13.
52. Ye M, Jacobs A, Khan MN, Jaipaul J, Oda J, Johnson M, et al. Evaluation of the use of oseltamivir prophylaxis in the control of influenza outbreaks in long-term care facilities in Alberta, Canada: A retrospective provincial database analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7).
53. Dronavalli M, Lord H, Alexander K, Boonwaat L, Pal N, Fletcher-Lartey SM. Effectiveness of oseltamivir prophylaxis in influenza outbreaks in residential aged care. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2020;10(2):184-9.

5. Resistens mot antivirala läkemedel mot influensa

FÖRFATTAT AV

EMMI ANDERSSON, MED DR, ÖVERLÄKARE.

ENHETEN FÖR LABORATIV VIRUS- OCH VACCINÖVERVAKNING, FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN, SOLNA.

MIA BRYTTING, MED DR, ENHETSCHEF.

ENHETEN FÖR LABORATIV VIRUS- OCH VACCINÖVERVAKNING, FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN, SOLNA.

5.1 Inledning

När influensaviruset replikerar sker ständigt slumpmässiga förändringar i arvsmassan (mutationer). En del av dessa mutationer påverkar virusets känslighet mot antivirala läkemedel. Hos en individ som genomgår antiviral behandling får virus med resistensmutationer en överlevnadsfördel gentemot virus som är känsliga mot det givna läkemedlet.

Eftersom influensa är en akut virussjukdom där behandlingstiden med antivirala läkemedel i normalfallet är kort och virusreplikationen snabbt avtar över tid, är risken för resistensutveckling hos individer under pågående behandling liten. Undantaget är immunsupprimerade patienter, där virusreplikation kan pågå under längre tid, resistent virus kan selekteras fram och potentiellt ge upphov till behandlingssvikt.

5.2 Epidemiologi

Förekomst av resistens hos cirkulerande influensastammar är av stor betydelse för effekten av antiviral behandling. Resistensläget övervakas både nationellt och globalt med en kombination av metoder, såväl fenotypiska (undersökningar av virus i närvaro av läkemedel) som genotypiska (sekvensering eller PCR). Hur en viss mutation som orsakar resistens påverkar virusets förmåga att replikera (virusets *fitness*) har stor betydelse för om ett virus med en viss resistensmutation har potential att spridas. Virus som har god *fitness* trots resistensmutationer riskerar ge upphov till globalt spridd resistens. Andelen cirkulerande stammar av influensa A och B med nedsatt känslighet eller resistens mot influensaläkemedlen neuraminidashämmare har varit låg under perioden 2018–2020. De oseltamivirresistenta stammar som identifierats har huvudsakligen varit influensa A(H1N1)pdm09 med mutationen H275Y i neuraminidasgenen. Stammar med denna mutation har bevarad känslighet för zanamivir och baloxavir.

5.3 Klasser av antivirala läkemedel mot influensa

I Sverige finns idag två olika klasser av antiviraler som kan användas för både behandling och profylax efter exponering av influensa A och B, neuraminidashämmare och cap-beroende endonukleashämmare. Erfarenheten

av cap-beroende endonukleashämmare är begränsad då det första läkemedlet endast varit tillgängligt sedan våren 2021 och hittills använts i liten utsträckning. Amantadin, som tidigare använts för influensabehandling, är avregistrerat och i princip alla nu cirkulerande influensastammar uppvisar resistens mot amantadin.

5.4 Neuraminidashämmare

De neuraminidashämmare som finns tillgängliga i Sverige är oseltamivir (Tamiflu, pulver till oral suspension och kapslar, samt Ebilfumin, kapslar) och zanamivir (Dectova, infusionsvätska och Relenza, inhalationspulver). Oseltamivirfosfat är en prodrug till den aktiva metaboliten (oseltamivirkarboxylat).

Verkningsmekanism

Neuraminidas är ett glykoprotein hos influensavirus A och B med en enzymaktivitet som frisätter viruspartiklar från plasmamembranet hos infekterade celler. Neuraminidashämmare verkar extracellulärt och blockerar sialidasaktiviteten hos neuraminidas. Därmed hämmas frisättningen av smittsamma influensavirioner från epitelceller i luftvägarna.

Oseltamivir är en något större molekyl än det naturliga substratet för neuraminidas (sialinsyra), medan zanamivir har stora strukturella likheter med sialinsyra. Att substansen liknar enzymets naturliga substrat försvårar resistensutveckling mot zanamivir. Orsaken är att förändringar som ger upphov till resistens även påverkar enzymets effekt på sitt naturliga substrat.

Neuraminidashämmare är aktiva mot både influensa A och B. *In vitro* krävs dock högre läkemedelskoncentrationer för inhibition av influensa B än influensa A, det vill säga IC50 (inhibitoriska koncentrationen med 50 %) är högre för influensa B. Detta antas bero på strukturella skillnader hos neuraminidas mellan influensa A och B. Skillnaden är störst för oseltamivir, men föreligger även för zanamivir. Kliniska data talar för att effekten av neuraminidashämmare är lägre vid infektion med influensa B än influensa A. (1)

Resistensbestämning

Resistensbestämning för neuraminidashämmare utförs med både genotypiska metoder, det vill säga

påvisande av mutationer och andra genetiska förändringar, och fenotypiska metoder där IC50 fastställs. Vid fenotypisk resistensbestämning jämförs virusets känslighet för respektive neuraminidashämmare med referensstammar och delas in i grupper i enlighet med Världshälsoorganisationens (WHO:s) klassificering, se **tabell 1.** (2)

Vid genotypisk resistensbestämning undersöks förekomst av mutationer med känd koppling till resistens med sekvensering eller PCR. Olika mutationsmönster ger upphov till nedsatt känslighet för oseltamivir respektive zanamivir hos influensa A respektive B, samt hos de olika subtyperna av influensa A.

Mutationer som inducerar resistens mot oseltamivir respektive zanamivir hos A(H1N1)pdm09 är listade i **tabell 2.** Ytterligare mutationer som reducerar känsligheten hos oseltamivir respektive zanamivir finns också karakteriserade. (3) Den vanligast förekommande och mest välkarakteriserade mutationen som orsakar oseltamivirresistens är H275Y. (4)

Studier av resistens

Utveckling av oseltamivirresistens har främst betydelse vid behandling av immunsupprimerade individer. (5, 6) Resistenta virus uppstår dock även vid behandling av immunkompetenta. Det är vanligare

med resistensutveckling hos barn än hos vuxna. (4, 7) I en jämförande studie detekterades viralt RNA under något längre tidsperiod hos individer som utvecklat oseltamivirresistent virus jämfört med personer med känsliga virus. Behandlingseffekt och duration av influensasymtom påverkades dock inte negativt. (4) För de individer som primärt smittas med ett resistent virus, och där hela viruspopulationen är resistent redan vid behandlingsstart, påverkas dock effekten av behandlingen. (8) Oseltamivirresistens är vanligare för influensa A (speciellt för A(H1N1)) än för influensa B. (9)

Under säsongen 2007–2008 utvecklade säsongsinfluensa A(H1N1) oseltamivirresistens med mutation H275Y och efterföljande säsong var i princip alla A(H1N1)-stammar resistenta. (10) Den resistenta stammen spreds lika effektivt som vildtypsstammen utan mutation H275Y. Säsongsinfluensa A(H1N1) slutade dock cirkulera i samband med pandemin 2009 då A(H1N1)pdm09 ersatte A(H1N1). Sporadiska fall av oseltamivirresistent A(H1N1)pdm09 har sedan dess observerats hos obehandlade individer. (11) Att man även har påvisat ansamlingar av oseltamivirresistent A(H1N1)pdm09 med H275Y i Japan under 2013–2014 samt i samband med ett utbrott 2011 i Australien bland obehandlade patienter, visar att A(H1N1)pdm09 med mutation H275Y i neuraminidasgen kan ha spridningspotential. (12, 13)

Tabell 1. Klassificering av känslighet efter fenotypisk analys av neuraminidashämmare.

Typ	Känslig	Reducerad känslighet	Resistens
Influensa A	≤ 10-faldigt ökat IC50	10 till 100-faldigt ökat IC50	> 100-faldigt ökat IC50
Influensa B	≤ 5-faldigt ökat IC50	5-till 50-faldigt ökat IC50	> 50-faldigt ökat IC50

Tabell 2. Mutationer som inducerar resistens mot oseltamivir respektive zanamivir.

Substans	Mutation hos A(H1N1)pdm09	Mutation hos A(H3N2)	Mutation hos influensa B
Oseltamivir	H275Y N295S P458T	E119I/V R224K Del 245–248 Del 247–250 R292K N294S	G104E E117A/D/G/V P139S G140R R150K D197Y I221L/N R292K R374K
Zanamivir	E119D/G/V Q136K/R P458T	Q136K D151G/V/D R292K E119V+T148I E276D	G104E E117A/D/G H134N P139S G140R R150K A245T R374K

Det förekommer även nosokomiala utbrott med oseltamivirresistenta stammar. (14–17) Hittills har dock inte oseltamivirresistent A(H1N1)pdm09 fått en global spridning på samma sätt som oseltamivirresistent A(H1N1).

Influenza A(H3N2) har inte utvecklat oseltamivirresistens i samma utsträckning som A(H1N1)pdm09. (4) Det finns 11 olika neuraminidastyper som delas in i tre grupper. Grupp 1 består av N1, N4, N5, N8 och grupp 2 av N2, N3, N6, N7 och N9. N10 och N11 tillhör en egen grupp som hittills enbart påvisats hos fladdermöss. Eventuellt kan andra neuraminidaser inom grupp 1 utveckla oseltamivirresistens på samma sätt som N1, men det har ännu inte påvisats.

Zanamivirresistenta stammar har främst identifierats hos immunsupprimerade patienter. Ingen utbredd resistensutveckling har till dags dato rapporterats (18–20).

Enstaka fall av influensastammar som är resistenta mot både zanamivir och oseltamivir finns rapporterade. Denna typ av kombinerad resistens har uppstått när patienten efter uppkomst av resistens, vanligen mot oseltamivir, har bytt behandling till zanamivir och ytterligare mutationer tillkommit (21).

Övervakningsdata

Folkhälsomyndigheten sammanställer årsdata för antiviral resistens rörande influensa baserat på data från WHO:s sammanställningar för norra respektive södra halvklotet, amerikanska smittskyddsmyndigheten (CDC), samt europeiska smittskyddsmyndigheten (ECDC),

se **tabell 3**. I tabellen ser man att merparten av de resistenta stammarna är oseltamivirresistenta på grund av mutation H275Y i A(H1N1)pdm09 och att av undersökta A(H1N1)pdm09 för perioden 2018–2020 är det för samtliga år < 1 % av undersökta stammar som uppvisar resistens.

” *Risken för resistensutveckling hos individer är liten under pågående behandling.*

5.5 Cap-beroende endonukleashämmare

I nuläget finns endast en substans i denna läkemedelsklass, baloxavir (tablett Xofluza). I början av 2021 godkändes baloxavir i Europa, innan dess hade det använts i USA och i Japan under 2018–2020. Läkemedlet blev tillgängligt i Sverige våren 2021.

Verkningsmekanism

Baloxavirmarboxil är en prodrug som via hydrolys omvandlas till baloxavir, den aktiva form som har effekt mot influensa. Baloxavir verkar på det cap-beroende endonukleaset, ett influensavirus-specifikt enzym i PA-subenheten (*polymerase acidic subunit*) som är en av tre komponenter i virala RNA-polymeraskomplexet. Därmed hämmas transkriptionen av influensavirusgenomet, vilket resulterar i minskad influensavirusreplikering.

Tabell 3. Globala årsdata för antiviral resistens mot neuraminidashämmare vid behandling av influensa A och B för perioden 2018–2020.

Influensa samt år	Antal prover analyserade	Antal resistenta mot oseltamivir eller zanamivir	Antal med reducerad känslighet mot oseltamivir eller zanamivir*
2020			
A(H1N1)pdm09	3857	31 (främst H275Y)	3
A(H3N2)	2479	0	1
B	2546	0	10
2019			
A(H1N1)pdm09	7818	40 (alla H275Y)	9
A(H3N2)	4463	0	2
B	2164	0	18
2018			
A(H1N1)pdm09	3738	26 (alla H275Y)	2
A(H3N2)	3306	3	9
B	3739	4	26

* Olika mutationer orsakar reducerad känslighet för oseltamivir och/eller zanamivir hos A(H1N1)pdm09, A(H3N2) respektive B.

Måltavlan för baloxavir är en struktur som är väl konserverad hos både influensa A och B. Trots detta finns en skillnad i IC50 mellan influensatyperna, där högre koncentrationer krävs för att inhibera influensa B *in vitro*. Kliniska data avseende förekomst av skillnader mellan influensa A och B är begränsade än så länge, men talar hittills för god effekt även mot influensa B. (1)

Resistensbestämning

Resistens mot baloxavir kan analyseras med genotypiska och fenotypiska metoder. Resultaten från olika fenotypiska känslighetsmetoder har inte validerats globalt och konsensus saknas för definition av nedsatt känslighet för baloxavir. Tills vidare används gränsen trefaldig ökning av IC50-värdet gentemot referensstammar för influensa A respektive B som definition på nedsatt känslighet. (22, 23)

Aminosyra 23 och 38 i PA-genen är konserverade i både influensa A och B och förändring i dessa positioner leder ofta till resistens. Virus med mutationen PA/I38T/F/M/N/L/S visar nedsatt känslighet för baloxavir *in vitro* och/eller i kliniska studier. Utöver dessa mutationer så orsakar E23G/K, A36V, A37T, E119D/G resistens/reducerad känslighet för influensa A och/eller B. Den vanligaste och mest väldokumenterade resistensmutationen är I38T. (24).

Studier av resistens

Vid baloxavirbehandling har resistensmutationer i position 38 påvisats hos 2,2 %–23 % av behandlade individer, den högre andelen hos barn. Fynden är associerade till längre period av virusutsöndring men inte tydligt till försämrat kliniskt utfall. (25) Det är vanligast att A(H3N2) utvecklar resistens (13,2 %) följt av A(H1N1)pdm09 (4,3 %) och influensa B (0,9 %). (25) Smitta med baloxavirresistent virus till obehandlade individer finns beskrivet. (24)

Vilken influensatyp och vilken specifik resistensmutation det rör sig om har betydelse för replikationsförmågan. En del mutanter bibehåller god *fitness*. (26)

Baloxavir har effekt mot influensavirus som är resistent mot neuraminidashämmare. Kombinationsbehandling med baloxavir/oseltamivir har i en studie visat minskad risk för utveckling av oseltamivirresistens, men även enstaka fall av resistensutveckling mot både oseltamivir och baloxavir har noterats. (24)

Övervakningsdata

Folkhälsomyndigheten sammanställer årsdata för antiviral resistens rörande influensa baserat på data från WHO:s sammanställningar för norra respektive södra halvklotet, CDC och ECDC, se **tabell 4**. I tabellen ser man att resistens för baloxavir är mycket ovanligt bland undersökta stammar för perioden 2018–2020.

Tabell 4. Globala årsdata för antiviral resistens mot neuraminidashämmare vid behandling av influensa A och B för perioden 2018–2020.

Influensa samt år	Antal prover analyserade	Antal resistent mot baloxavir
2020		
A(H1N1)pdm09	3551	1
A(H3N2)	1587	1
B	1476	0
2019		
A(H1N1)pdm09	1342	3
A(H3N2)	1743	17
B	795	0
2018		
A(H1N1)pdm09	1350	4
A(H3N2)	3164	1
B	1687	0

Referenser

- Zaraket H, Hurt AC, Clinch B, Barr I, Lee N. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management. *Antiviral Res.* 2021;185:104970.
- World Health Organization. Meetings of the WHO working group on surveillance of influenza antiviral susceptibility – Geneva, November 2011 and June 2012. *Weekly Epidemiological Record.* 2012;39:369-74.
- World Health Organization. Summary of neuraminidase (NA) amino acid substitutions associated with reduced inhibition by neuraminidase inhibitors (NAIs): World Health Organization; 2020 [updated 2020-12-08. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-\(na\)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-\(nais\)](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-(na)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-(nais)).
- Lina B, Boucher C, Osterhaus A, Monto AS, Schutten M, Whitley RJ, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(2):267-78.
- Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1201-8.
- Graitcer SB, Gubareva L, Kamimoto L, Doshi S, Vandermeer M, Louie J, et al. Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):255-7.
- Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. *Antivir Ther.* 2007;12(4 Pt B):603-16.
- Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA. Understanding the impact of resistance to influenza antivirals. *Clinical Microbiology Reviews.* 2021;34(2):1-13.
- Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antiviral Therapy.* 2012;17(1):159-73.
- Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(4):552-60.
- Nguyen HT, Fry AM, Gubareva LV. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. *Antivir Ther.* 2012;17(1 Pt B):159-73.
- Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, Yokoyama M, Nakamura K, Shirakura M, et al. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 viruses cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013-2014 influenza season in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2015;59(5):2607-17.
- Wang B, Taylor J, Ratnamohan M, McPhie K, Kesson A, Dixit R, et al. Frequency of oseltamivir resistance in Sydney, during the Newcastle outbreak of community transmitted oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 virus, Australia, June to August 2011. *Eurosurveillance.* 2012;17(27).
- Moore C, Galiano M, Lackenby A, Abdelrahman T, Barnes R, Evans MR, et al. Evidence of person-to-person transmission of oseltamivir-resistant pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in a hematology unit. *Journal of Infectious Diseases.* 2011;203(1):18-24.
- Wolfe C, Greenwald I, Chen L. Pandemic (H1N1) 2009 and oseltamivir resistance in hematology/oncology patients. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(11):1809-11.
- Chen LF, Dailey NJM, Rao AK, Fleischauer AT, Greenwald I, Deyde VM, et al. Cluster of oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections on a hospital ward among immunocompromised patients – North Carolina, 2009. *Journal of Infectious Diseases.* 2011;203(6):838-46.
- Mandelboim M, Hindiyeh M, Meningher T, Mendelson E. Possible transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus with oseltamivir resistance. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(5):873-4.
- Hurt AC, Chotpitayasunondh T, Cox NJ, Daniels R, Fry AM, Gubareva LV, et al. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: Public health, laboratory, and clinical perspectives. *The Lancet Infectious Diseases.* 2012;12(3):240-8.
- Yates PJ, Raimonde DS, Zhao HH, Man CY, Steel HM, Mehta N, et al. Phenotypic and genotypic analysis of influenza viruses isolated from adult subjects during a phase II study of intravenous zanamivir in hospitalised subjects. *Antiviral Research.* 2016;134:144-52.
- Bai Y, Jones JC, Wong SS, Zanin M. Antivirals targeting the surface glycoproteins of influenza virus: Mechanisms of action and resistance. *Viruses.* 2021;13(4).
- Abed Y, Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx105.
- Takashita E, Kawakami C, Ogawa R, Morita H, Fujisaki S, Shirakura M, et al. Influenza A(H3N2) virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a polymerase acidic subunit I38T substitution detected from a hospitalised child without prior baloxavir treatment, Japan, January 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(12).
- Gubareva LV, Mishin VP, Patel MC, Chesnokov A, Nguyen HT, De La Cruz J, et al. Assessing baloxavir susceptibility of influenza viruses circulating in the United States during the 2016/17 and 2017/18 seasons. *Eurosurveillance.* 2019;24(3).
- Ison MG, Hayden FG, Hay AJ, Gubareva LV, Govorkova EA, Takashita E, et al. Influenza polymerase inhibitor resistance: Assessment of the current state of the art – A report of the isirv Antiviral group. *Antiviral Research.* 2021;194.
- Ince WL, Smith FB, O'Rear JJ, Thomson M. Treatment-Emergent Influenza Virus Polymerase Acidic Substitutions Independent of Those at I38 Associated With Reduced Baloxavir Susceptibility and Virus Rebound in Trials of Baloxavir Marboxil. *J Infect Dis.* 2020;222(6):957-61.
- Abed Y, Saim-Mamoun A, Boivin G. Fitness of influenza A and B viruses with reduced susceptibility to baloxavir: A mini-review. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2175.