

Behandling och profylax vid influensa

BEHANDLINGSREKOMMENDATION | JUNI 2022



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Behandling och profylax vid influensa

– Behandlingsrekommendation

Innehåll

1	Huvudbudskap.....	3
2	Inledning	4
3	Introduktion.....	4
3.1	Epidemiologi	4
3.2	Definition, typer och subtyper av influensa	4
3.3	Riskgrupper	5
3.4	Symtombild, sjukdomsförlopp och komplikationer till influensa	5
3.5	Diagnostik.....	5
4	Läkemedelsbehandling.....	6
4.1	Substanser och beredningsformer	6
4.2	Överväganden inför behandling	6
4.3	Indikation för behandling i öppenvård	6
4.4	Behandling i slutenvård	6
4.5	Överväganden med hänsyn till säsong och tillgång till diagnostik.....	6
4.6	Biverkningar	6
4.7	Dosering	7
4.8	Behandlingsmål och utvärdering av effekt	7
4.9	Steroidbehandling vid influensa	8
4.10	Förebyggande åtgärder vid influensa	8
4.10.1	Vaccination	8
4.10.2	Profylaktisk behandling efter exponering för influensa.....	8
5	Särskilda patientpopulationer	8
5.1	Barn	8
5.2	Gravida och nyförlösta	10
5.3	Amning	10
6	Smittskydd och vårdhygien	10
6.1	Samhällsaspekter	10
6.2	Vårdrelaterad influensa	11
6.2.1	Sjukhus.....	11
6.2.2	Särskilda boenden.....	11
6.2.3	Personalfrågor	11
7	Resistensutveckling.....	11
7.1	Epidemiologi	12
7.2	Resistens mot neuraminidashämmare	12
7.3	Baloxavir	12
7.4	Korsresistens	12
7.5	Resistensbestämning	12
8	Miljöaspekter	12
9	Biverkningsrapportering	12
10	Evidensgradering.....	12
11	Deltagarlista.....	14

Huvudbudskap

Övergripande

- Årlig vaccination av medicinska riskgrupper är viktig för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa.
- Antiviral behandling ersätter inte vaccination.
- PCR-baserade metoder rekommenderas för diagnostik.

Läkemedelsbehandling

- Tre substanser med likvärdig effekt är godkända för behandling av influensa: oseltamivir och zanamivir (båda neuraminidashämmare) samt sedan 2021 baloxavir (cap-endonukleashämmare).
- Tidigt insatt antiviral behandling minskar tiden med symtom, utsöndrad mängd virus och risken för komplikationer till influensasjukdom.
- Antiviral behandling påbörjas så tidigt som möjligt under sjukdomsförloppet, oberoende av vaccinationsstatus.
 - Rekommenderas till personer i medicinsk riskgrupp, se **Faktaruta 2**.
 - Rekommenderas till personer med influensasjukdom som kräver slutenvård eller orsakar kraftig allmänpåverkan.
 - Bör övervägas till personer som insjuknar med symtom förenliga med influensa under pågående slutenvård eller omsorg.
 - Kan övervägas till personer i nära kontakt (exempelvis hushållskontakter) med personer som tillhör medicinsk riskgrupp.

Profylax

- Samma substanser som används för behandling kan användas som profylax, med god och likvärdig effekt.
- Profylaktisk antiviral behandling efter exponering för influensasmitta påbörjas så tidigt som möjligt, oberoende av vaccinationsstatus.
 - Rekommenderas till personer i medicinsk riskgrupp, se **Faktaruta 2**.
 - Bör övervägas till samtliga personer som vårdas på enheter i slutenvård eller omsorg med pågående smittspridning.
 - Kan övervägas till personer i nära kontakt (exempelvis hushållskontakter) med personer som tillhör medicinsk riskgrupp.

2 Inledning

Under vintern 2022 genomförde Läkemedelsverket ett digitalt expertmöte om antiviral behandling vid influensa för att uppdatera de tidigare behandlingsrekommendationerna från 2011. Ett av flera skäl till uppdateringen är att ett nytt läkemedel för behandling av influensa har godkänts.

Expertgruppen bestod av kliniskt verksamma läkare inom olika specialiteter, aktiva forskare och experter från Läkemedelsverket. Uppdateringen av rekommendationen har gjorts i samråd med Folkhälsomyndigheten samt Referensgruppen för AntiViral terapi (RAV).

Huvudsyftet med rekommendationerna är att ge sjukvården ett kunskapsstöd för antiviral behandling av influensa. Behandlingsrekommendationen vänder sig främst till förskrivare och är avsedd som vägledning vid val och utformning av läkemedelsbehandling.

Rekommendationerna är framtagna genom konsensus i expertgruppen och är baserade på vetenskapliga publikationer, godkänd produktinformation och samlad erfarenhet. Värdering av läkemedelskostnader har inte ingått i bedömningarna.

Som underlag till uppdateringen har fem bakgrundsdocument (se lista nedan) med fördjupad information om den vetenskapliga dokumentationen inom olika ämnesområden författats av deltagare i expertgruppen.

Strukturerade sökningar för att identifiera vetenskaplig dokumentation genomfördes under hösten 2021 i databaserna Embase och Cochrane Library.

Bedömning av evidensnivå och rekommendationsklass har utförts för de rekommendationer som ryms inom huvudbudskapen, se avsnitt 10. Evidensgraderingssystem, se **Tabell 8** på sidan 13.

Bakgrundsdocument

- Antivirala läkemedel mot influensa
- Influensa hos barn
- Influensa hos gravida och nyförlösta
- Smittskydd och vårdhygien vid influensa
- Resistens mot antivirala läkemedel mot influensa

3 Introduktion

3.1 Epidemiologi

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. Risken för sekundära bakteriella infektioner i samband med influensainfektion är relativt hög. Influensa är en vanlig orsak till försämring av lungsjukdomar som kroniskt

obstruktiv lungsjukdom (KOL) och astma, vilket kan påverka livskvalitet och överlevnad. Influensa har betydande samhällspåverkan i form av omfattande sjukfrånvaro och belastning på sjukvården, liksom överdödlighet bland äldre och andra sårbara personer. Den huvudsakliga användningen av antivirala läkemedel sker inom slutenvården.

3.2 Definition, typer och subtyper

Det finns flera olika typer av influensavirus, av vilka endast typ A och B orsakar behandlingskrävande sjukdom hos människa. Dessutom finns ytterligare indelning i subtyper vilka definieras av kombinationen av virusens ytstrukturer: hemagglutinin (H) och neuraminidas (N), exempelvis A(H1N1), A(H3N2) etcetera. Kontinuerliga mutationer i genomet hos såväl influensa A som B skapar variationer i ytstrukturerna H och N. Därmed minskar med tiden det immunologiska skydd som tidigare influensainfektioner ger. När immuniteten mot aktuellt säsongsinfluensavirus är låg i befolkningen blir smittspridningen av influensa mer omfattande. Vaccinens effektivitet varierar dessutom från säsong till säsong beroende på hur väl de virusstammar som ingår i vaccinet överensstämmer med de som cirkulerar.

För influensa B finns inte lika stora skillnader i ytstrukturerna som för influensa A. Influensa B indelas istället i två så kallade "linjer", B/Victoria och B/Yamagata, baserat på olikheter i genen för hemagglutinin.

De subtyper av influensa A som finns hos vilda fåglar eller andra djur smittar normalt inte människor. Fågelinfluensa (hemagglutinin-varianterna H5, H7 och H9) kan smitta människor som har nära kontakt med infekterade tama eller vilda fåglar, men de varianter som hittills beskrivits smittar inte mellan människor. Fågelinfluensa berörs inte specifikt i detta dokument. Influensa förekommer även hos andra djur, exempelvis tamsvin. Svininfluensa kan liksom fågelinfluensa överföras zoonotiskt till människor vid nära kontakt med infekterade djur. Den viktigaste humanmedicinska aspekten av influensa hos djur är att influensa A från exempelvis fågel eller svin genom rekombination med humanpatogena virus kan bilda nya virustyper som kan infektera och smitta mellan människor.

Faktaruta 1.

Influensatyper som kan orsaka symtomatisk infektion och smittar mellan människor.

- A(H1N1)pdm09 debuterade under pandemin 2009
- A(H3N2)
- B/Victoria
- B/Yamagata
- A(H1N1) (cirkulerar inte sedan 2009)

3.3 Riskgrupper

För personer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsåtgärd för att skydda mot influensa. Vaccination rekommenderas även till personal inom vård och omsorg som arbetar nära patienter och omsorgstagare med ökad risk för allvarlig influensa. Även nära kontakter, exempelvis hushållskontakter, till personer med kraftigt nedsatt immunförsvar rekommenderas vaccination för att minska smittrisen.

För personer som tillhör riskgrupp men som av olika skäl inte kan vaccineras, och för personer med nedsatt immunförsvar med förväntad låg/ingen skyddseffekt av vaccinet, rekommenderas försiktighetsåtgärder såsom att undvika närkontakt med misstänkt smittsamma personer, i synnerhet under influensasäsong.

Personer som tillhör riskgrupp bör erbjudas profylaktisk behandling efter exponering vid influensasmitta inom samma hushåll eller motsvarande, oavsett vaccinationsstatus. (I/A) I utvalda fall kan profylaktisk behandling erbjudas till personer i riskgrupp och deras hushållskontakter under en längre tidsperiod, så kallad säsongprofilax.

3.4 Symtombild, sjukdomsförlopp och komplikationer

Typiskt influensainsjuknande hos vuxna kännetecknas av snabbt insättande hög feber, sjukdomskänsla, huvudvärk och muskelvärk. Karaktäristisk torrhosta, ofta med smärta bakom bröstbenet, hör till sjukdomsbilden. Även snuva och halsont förekommer. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är det akuta sjukdomsförloppet över efter fem till sju dagar. I sällsynta fall kan en snabbt progredierande viruspneumoni med allvarlig prognos uppstå. Kliniska symtom vid influensa liknar många andra luftvägsinfektioner varför det epidemiologiska läget i samhället utgör ett viktigt stöd i bedömningen.

Hos äldre och immunsupprimerade personer är symtombilden ofta atypisk och mer diffus. Febern kan stiga långsammare och blir inte lika hög, hostan kan vara

mindre uttalad och allmän sjukdomskänsla och/eller förvirring kan dominera.

Barn uppvisar delvis en annan symtombild än vuxna. De vanligaste symtomen hos barn med influensa är feber, hosta och snuva. Äldre barn beskriver huvudvärk och muskelvärk i högre utsträckning, dock inte lika ofta som vuxna. Kräkningar och diarréer är relativt vanligt hos barn. Spädbarn kan insjukna med en sepsisliknande sjukdomsbild dominerad av allmänpåverkan, vilket sannolikt delvis förklarar den höga andelen sjukhusvårdade i denna grupp. Av de barn som sjukhusvårdas har en stor andel minst en riskfaktor för svår influensa.

I samband med influensa är sekundära infektioner, främst bakteriell pneumoni, vanliga och drabbar cirka 5 % av vuxna. Pneumoni kan utvecklas redan efter några få dagar och utgör huvudorsak till influensarelaterad mortalitet. Etiologin domineras av pneumokocker och *H. influenzae*, men även *S. aureus* förekommer hos svårt sjuka patienter. Eventuella sekundära infektioner är särskilt viktigt att vara uppmärksam på för patienter i riskgrupp.

Sekundära bakteriella infektioner är vanliga också hos barn. Upp till var fjärde barn som sjukhusvårdas för influensa drabbas av sekundär pneumoni och cirka 20–50 % av alla barn under sex år utvecklar mediaotit. Även andra mer ovanliga komplikationer ses.

Svår influensa hos gravida har visat sig vara kopplat till låg födelsevikt hos det nyfödda barnet och i vissa fall prematur förlösning.

3.5 Diagnostik

Diagnosen influensa fastställs genom analys av prov taget från luftvägarna, (oftast nasofarynx) med PCR-baserade metoder. (I/A) De flesta PCR-metoder ger inte information om subtyp men kan skilja mellan influensa A och B. Tillgängligheten till PCR-baserad snabbdiagnostik som inkluderar influensa, RS-virus och SARS-CoV-2 är numera god och används i stor utsträckning vid sjukhusens akutmottagningar.

Faktaruta 2. Riskgrupper för svår influensa enligt Folkhälsomyndigheten.

Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper – Folkhälsomyndigheten (folkhalsomyndigheten.se)

- Personer över 65 år.
- Gravida, framför allt i andra och tredje trimestern, samt nyförlösta upp till två veckor postpartum.
- Vuxna och barn med följande sjukdomar eller tillstånd (i text benämnda riskfaktorer):
 - kronisk hjärtsjukdom
 - kronisk lungsjukdom, såsom KOL och svår astma
 - andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (till exempel extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller flerfunktionshinder)
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - diabetes mellitus typ 1 och 2
 - tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling.

Antigentester används inte för diagnostik av influensa då de har otillräcklig prestanda. Serologi kräver akut- och konvalescensprov och är inte lämpligt för diagnostik av akut influensasjukdom.

CRP är i regel < 100 mg/L och den vita blodbildningen normal eller visar måttlig leukopeni. Vid samtidig bakteriell sekundärinfektion kan värdena dock vara förhöjda.

Diagnostik med PCR rekommenderas alltid:

- i de fall en laboratorieverifierad influensadiagnos har betydelse för den kliniska handläggningen.
- vid misstanke om pågående smittspridning inom slutenvård och särskilda boenden.
- vid sjukhusinläggning av patienter med influensaliknande symtom i syfte att minska vårdrelaterad smittspridning.

Det finns vetenskapligt stöd för att snabb och träffsäker PCR-baserad virusdiagnostik i samband med sjukhusinläggning ger ökad möjlighet att tidigt identifiera patienter med influensa och därmed även till effektiv läkemedelsbehandling.

4 Läkemedelsbehandling

4.1 Substanser och beredningsformer

Neuraminidashämmare har under flera år varit de enda i Sverige tillgängliga preparaten med effekt på influensavirus. I gruppen ingår två substanser, oseltamivir och zanamivir.

- Oseltamivir (Tamiflu och Ebilfumin) tillhandahålls i beredningsformerna kapsel (i doserna 30, 45 och 75 mg) och som pulver till oral suspension (6 mg/ml). Kapslarna kan öppnas och innehållet lösas upp i vätska och, liksom lösningen, ges i sond. Tillräckligt upptag ses även hos intensivvårdade patienter.
- Zanamivir finns i inhalationsberedning (Relenza, 5 mg/dos) samt infusionslösning (Dectova, 10 mg/ml).

2021 godkändes i Sverige och övriga EU den nya substansen baloxavir (Xofluza) som är ett antiviralt preparat med effekt på influensa. Verkningsmekanismen är cap-beroende endonukleashämning vilket påverkar virusets polymerasaktivitet. Preparatet har likvärdig effekt som de tidigare godkända neuraminidashämmarna.

- Baloxavir tillhandahålls som tabletter för engångsdos (20 och 40 mg).

4.2 Överväganden inför behandling

Eftersom den huvudsakliga virusreplikationen sker i början av sjukdomsförloppet har direktverkande antiviral behandling bättre effekt ju tidigare den ges. (I/A) De initiala registreringstudierna av neuraminidashämmarna genomfördes på tidigare friska personer utan riskfaktorer för svår influensa. En sammanfattande bedömning är att sjukdomsförloppet minskar med cirka ett dygn hos i övrigt friska personer om behandling inleds vid sjukdomsduration

kortare än 48 timmar. Vid ännu tidigare insatt behandling minskar den totala sjukdomsdurationen ytterligare, upp till 3–3,5 dygns kortare sjukdomsperiod. (I/A)

Tyvärr utfördes inga randomiserade studier på patienter med svår influensasjukdom innan behandling blev *standard of care* även för denna grupp. Retrospektiva studier har visat ett statistiskt samband mellan antiviral behandling och minskad risk för utveckling av svår sjukdom och död, men denna studiedesign gör att positiva störfaktorer sannolikt påverkat resultatet.



Direktverkande antiviraler har bättre effekt ju tidigare de ges

4.3 Indikation för behandling i öppenvård

Patienter med risk att utveckla svår influensa eller som har insjuknat i svår influensa bör erbjudas antiviral behandling så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet, oberoende av vaccinationsstatus. (I/A)

4.4 Behandling i slutenvård

För patienter med influensasyntom som kräver sjukhusvård bör antiviral behandling påbörjas så snart misstanke om influensa uppkommit, oberoende av vaccinationsstatus och sjukdomsduration. (I/B)

Det är viktigt att beakta att bakteriella komplikationer kan ligga bakom allvarliga symtom tidigt i sjukdomsförloppet, progredierande eller sent uppträdande försämring av symtom samt försämring efter initial förbättring vid influensasjukdom.

4.5 Överväganden med hänsyn till säsong och tillgång till diagnostik

Vid välgrundad misstanke om influensa under pågående säsong bör behandling påbörjas redan under väntan på provsvar, såvida inte svar på PCR-baserad diagnostik kan fås inom cirka en timme. Vid misstanke om influensa utanför säsong är virusdiagnostik av större värde, men vikten av tidigt insatt behandling kvarstår och behandling i väntan på provsvar bör övervägas vid stark misstanke. Detta gäller vid behandling i såväl öppen- som slutenvård.

Tidigt insatt behandling ger bättre resultat. (I/A)

Personer som bor på särskilda boenden för äldre har i allmänhet risk för svår influensa och utgör dessutom en smittrisk för personal och övriga boende, varför tidig diagnostik och behandling är av stor vikt. (IIa/C)

4.6 Biverkningar

Allvarliga biverkningar av neuraminidas- och endonukleashämmare är mycket ovanliga. En betydande andel av patienterna upplever emellertid illamående vid

behandling med oseltamivir. Om tabletterna intas med föda minskar risken för illamående.

4.7 Dosering

För standarddosering av antivirala läkemedel se **Tabell 1**. Högre dos av oseltamivir har studerats hos svårt sjuka personer men ingen förbättrad effekt har kunnat påvisas.

Vid njurfunktionsnedsättning ger sedvanlig behandlingsdos med oseltamivir och zanamivir infusion onödigt höga läkemedelskoncentrationer varför doseringen bör minskas enligt **Tabell 2** (oseltamivir) och **Tabell 3** (infusion av zanamivir).

För baloxavir är ingen dosjustering vid nedsatt njurfunktion nödvändig.

4.8 Behandlingsmål och utvärdering av effekt

Ordinarie behandlingstid för neuraminidashämmare är fem dagar.

För immunsupprimerade och/eller mycket svårt sjuka personer i intensivvård kan perioden med aktiv virusreplikation vara förlängd. Utökad behandlingstid kan tänkas vara av värde, även om vetenskapligt underlag saknas. Vid utebliven behandlingseffekt och misstanke om resistens mot antiviraler, kan prov skickas till Folkhälsomyndigheten för kartläggning med sekvensering av eventuella resistensmutationer mot oseltamivir, zanamivir och baloxavir. Svarstid är upp till en vecka.

Tabell 1. Översikt med standarddosering av läkemedel godkända för behandling av influensa hos vuxna.

Substans, beredningsform	Godkänt läkemedel	Åldersgrupp	Dosering	Duration
Oseltamivir, tablett	Ebilfumin, Tamiflu	Vuxna, barn från 13 år	75 mg x 2	5 dagar
Zanamivir, inhalation	Relenza	Vuxna, barn från 5 år	10 mg x 2	5 dagar
Zanamivir, infusion	Dectova	Vuxna	600 mg x 2	5 till 10 dagar
Baloxavir, tablett	Xofluza	Vuxna, barn från 12 år	< 80 kg; 40 mg x 1 ≥ 80 kg; 80 mg x 1	Engångsdos Engångsdos

Tabell 2. Dosering av oseltamivir vid nedsatt njurfunktion och dialys.

Kreatininclearance (ml/min)	Rekommenderad dos vid behandling
> 60	75 mg x 2
> 30 till 60	30 mg (suspension eller kapslar) x 2
> 10 till 30	30 mg (suspension eller kapslar) x 1
≤ 10	Rekommenderas ej (inga data finns tillgängliga)
Hemodialyspatienter	30 mg efter varje hemodialysbehandling
Peritonealdialyspatienter*	30 mg (suspension eller kapslar) enkeldos

* Data inhämtade från studier hos patienter med kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) visar att clearance av oseltamivirkarboxylat förväntas bli högre när automatiserad peritonealdialys (APD) används. Behandlingssätt kan bytas från APD till CAPD om en nefrolog bedömer det som nödvändigt.

Tabell 3. Start- och underhållsdoser för vuxna och barn (som är fem år eller äldre och väger minst 50 kg) vid infusion med zanamivir och nedsatt njurfunktion.

Kreatininclearance eller CLCRRT (ml/min eller ml/min/1,73m ²) *	Startdos	Underhållsdos	Underhållsdosschema
50 till < 80	600 mg	400 mg x 2	Påbörjas 12 timmar efter startdosen
30 till < 50	600 mg	250 mg x 2	Påbörjas 12 timmar efter startdosen
15 till < 30	600 mg	150 mg x 2	Påbörjas 24 timmar efter startdosen
< 15	600 mg	60 mg x 2	Påbörjas 48 timmar efter startdosen

* Kreatininclearance eller CLCRRT i ml/min för personer ≥ 13 år eller i ml/min/1,73m² för barn 6–13 år.

4.9 Steroidbehandling

Behandling med perorala eller intravenösa steroider är inte indicerad på grund av influensa. Systemisk kortisonbehandling vid influensa har i retrospektiva studier kopplats till högre mortalitet, förlängt behov av intensivvård samt fler sekundära bakteriella infektioner.

4.10 Förebyggande åtgärder

4.10.1 Vaccination

Den viktigaste åtgärden för att förebygga influensa i befolkningen är årlig vaccination av riskgrupper. Vaccinet anpassas utifrån vilka stammar som förväntas cirkulera under kommande säsong, men effektiviteten varierar både mellan säsonger och patientgrupper. Vaccination skyddar i första hand mot allvarlig sjukdom och död. Skyddseffekten är i genomsnitt 60 % och avtar efter några månader. Även vaccinerade personer kan därmed insjukna.

4.10.2 Profylaktisk behandling efter exponering för influensa

Neuraminidashämmare ger gott skydd mot att insjukna i influensa när preparatet ges som profylax, och det tolereras vanligen väl. Profylaktisk behandling efter exponering rekommenderas så tidigt som möjligt till personer som tillhör riskgrupp, oavsett vaccinationsstatus. (I/A)

” Skyddseffekten av behandling efter exponering för influensa är hög

Profylaktisk behandling kan ges med oseltamivir 75 mg x 1 eller inhalation av zanamivir 10 mg x 1. Godkänd behandlingstid är tio dagar. Studier som påvisar god effekt av kortare behandlingstid (ned till 3–5 dagar) har publicerats och ytterligare studier pågår.

Även baloxavir kan användas för profylax efter exponering. En studie av baloxavir i behandlingsdos till hushållskontakter över tolv år som exponerats för influensa visade likvärdig effekt jämfört med neuraminidashämmare. Vid längre period med potentiellt upprepad exponering

bör man tänka på att den antivirala effekten av engångsdos baloxavir avtar efter cirka fyra dygn.

Under perioder med risk för upprepade exponeringstillfällen kan profylaktisk behandling under längre tid än tio dagar (pre-expositionsprofylax) övervägas om läkemedlet tolereras väl. Kontinuerlig profylax mot influensa under hela influensasäsongen (säsongprofylax) rekommenderas i utvalda fall till personer med allvarliga bakomliggande riskfaktorer för svår influensa.

5 Särskilda patientpopulationer

5.1 Barn

Den viktigaste åtgärden för att förhindra svår sjukdom till följd av influensa är vaccination vilket också rekommenderas till alla barn i riskgrupp, se **Faktaruta 2**.

” Bakteriella komplikationer till influensa är vanliga hos barn

Influensa är vanligt hos de yngsta barnen men är i de flesta fall en mild och självläkande infektion. I ett globalt perspektiv står influensa för 3–7 % av alla nedre luftvägsinfektioner och för 4 % av dödsfallen i nedre luftvägsinfektion hos barn under fem år. Det är framför allt spädbarn och barn med kända riskfaktorer som kräver sjukhusvård. 9–14 % av de som sjukhusvårdas behöver intensivvård och i gruppen sjukhusvårdade barn ses pneumonier hos upp till en tredjedel. Neurologiska symtom såsom feberkramper och encefalopati/encefalit är också relativt vanliga och ses hos upp till 10 % av de barn som behöver sjukhusvård. Bakteriella komplikationer som pneumoni och mediaotit är vanliga hos barn med influensa.

För barn i riskgrupp och barn som vårdas på sjukhus för influensa bör antiviral behandling initieras så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet. Neuraminidashämmare är godkända från nyföddhetsperioden för behandling och profylax av influensainfektion. Baloxavir är godkänt för behandling och profylax av barn från tolv år. För behandling se **Tabell 5** på sidan 9, för dosering vid profylax se **Tabell 4**.

Tabell 4. Dosering till vuxna och barn vid profylaktisk behandling efter exponering för influensa.

Substans, beredningsform	Godkänt läkemedel	Åldersgrupp	Dosering	Duration*
Osetamivir, tablett	Ebilfumin, Tamiflu	Vuxna, barn från 13 år	75 mg x 1	10 dagar
Zanamivir, inhalation	Relenza	Vuxna, barn från 5 år	10 mg x 1	10 dagar
Baloxavir, tablett**	Xofluza	Vuxna, barn från 12 år	< 80 kg; 40 mg x 1 ≥ 80 kg; 80 mg x 1	Engångsdos Engångsdos

* Studier som påvisar god effekt av kortare behandlingstid (ned till 3–5 dagar) har publicerats, ytterligare studier pågår.

** Vid längre period med potentiellt upprepad exponering bör man beakta att den antivirala effekten av engångsdos baloxavir avtar efter cirka fyra dygn.

Tabell 5. Dosering av antivirala läkemedel vid behandling av influensa hos barn.

Substans, beredningsform, styrka	Ålder/vikt	Dosering	Behandlingstid
Oseltamivir, oral susp 6 mg/ml	Nyfödda (fullgångna)	3 mg/kg x 2	5 dagar
Oseltamivir, oral susp 6 mg/ml	Barn 1 till 12 mån	3 mg/kg x 2	5 dagar
Oseltamivir, oral susp 6 mg/ml	Barn från 1 år, 10–15 kg	5 ml x 2	5 dagar
Oseltamivir, oral susp 6 mg/ml	Barn från 1 år, 15–23 kg	7,5 ml x 2	5 dagar
Oseltamivir, oral susp 6 mg/ml	Barn från 1 år, 23–40 kg	10 ml x 2	5 dagar
Oseltamivir, oral susp 6 mg/ml	Barn från 1 år, >40 kg	12,5 ml x 2	5 dagar
Oseltamivir, kapsel 30 mg	Barn från 1 år, 10–15 kg	30 mg x 2	5 dagar
Oseltamivir, kapsel 45 mg	Barn från 1 år, 15–23 kg	45 mg x 2	5 dagar
Oseltamivir, kapsel 30 mg	Barn från 1 år, 23–40 kg	60 mg x 2	5 dagar
Oseltamivir, kapsel 75 mg	Barn från 1 år, >40 kg	75 mg x 2	5 dagar
Zanamivir, inhalation 5 mg/dos	Barn från 5 år	10 mg x 2	5 dagar
Zanamivir, intravenös beredning 10 mg/ml	Barn 6 mån till 6 år	14 mg/kg x 2	5 till 10 dagar
Zanamivir, intravenös beredning 10 mg/ml	Barn/ungdom från 6 år	12 mg/kg x 2 upp till högst 600 mg x 2	5 till 10 dagar
Baloxavir, tablett 20 mg	Barn från 12 år, < 80 kg	40 mg x 1	Engångsdos
Baloxavir, tablett 40 mg	Barn från 12 år, > 80 kg	80 mg x 1	Engångsdos

Dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade studier har visat att tidigt insatt behandling med neuraminidashämmare har effekt på tiden med symtom samt virusutsöndring hos barn över ett år. Motsvarande effekt har setts i studier av baloxavir på barn över tolv år. Data för baloxavir finns även för barn 1–12 år, men substansen är inte godkänd för den åldersgruppen i EU.

Effekt av antiviral influensabehandling på barn 0–1 år har inte undersökts i några dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade studier, men andra studier av oseltamivir visar godtagbara läkemedelskoncentrationer, biverkningar och effekt på kliniska symtom och virusnivåer.

Observationsstudier pekar på att tidigt insatt behandling med neuraminidashämmare kan förkorta vårdtiden på sjukhus, förebygga behov av intensivvård och minska risken för respiratorbehandling och död. Både neuraminidashämmare och baloxavir tolereras vanligen

väl. Kräkningar har rapporterats som biverkan hos barn som behandlas med neuraminidashämmare. Denna biverkan kan minskas genom samtidigt intag av föda.

Prematura barn är en riskgrupp för svår influensa. Smittspridning av influensa på neonatala intensivvårdsavdelningar är ovanligt men förekommer. Det finns inga godkända antiviraler för prematura barn, men mindre farmakokinetiska studier på oseltamivir har visat att en reducerad dos (1 mg/kg x 2) tolereras väl och ger läkemedelskoncentrationer jämförbara med vuxna som får dosen 75 mg eller barn < 2 år som får dosen 3 mg/kg. Behandlande läkare bör göra en individuell nytta/risk-bedömning inför behandling eller profylax av barn med en gestationsålder på 28–38 veckor, samt vid behov diskutera med en infektionskunnig neonatolog. För de extremt prematura barnen finns ytterst begränsade data.

5.2 Gravida och nyförlösta

Gravida och nyförlösta till och med två veckor postpartum riskerar i högre grad att bli svårt sjuka, behöva inläggande vård eller dö vid influensa, jämfört med icke-gravida. Riskökningen är som störst i andra och tredje trimestern och hos de som utöver graviditet har andra riskfaktorer, se **Faktaruta 2**. Även om de flesta gravida, med eller utan riskfaktorer, får en mild sjukdom kan influensa även påverka graviditetsutfallet. Detta gäller inte minst vid svår sjukdom då risken att kvinnan behöver förlösas i förtid ökar, vilket kan ge konsekvenser för barnet på sikt.

Vaccin mot influensa rekommenderas idag till alla gravida. Enbart inaktiverat vaccin rekommenderas. Vaccination kan ges under hela graviditeten, men för gravida som saknar andra riskfaktorer rekommenderas i första hand vaccination efter graviditetsvecka 12. Neuraminidashämmare ersätter inte vaccination.

Observationsstudier indikerar samstämmigt att tidigt insatt behandling med neuraminidashämmare till gravida i andra och tredje trimestern medför en lägre risk för svår sjukdom och död. Behandling med neuraminidashämmare bör initieras inom 48 timmar från symptomdebut, oberoende av vaccinationsstatus, och vid klinisk misstanke redan innan konfirmerande provsvar.

Båda neuraminidashämmarna oseltamivir och zanamivir kan användas vid graviditet. En stor mängd data från observationsstudier tyder sammantaget på att det inte finns någon ökad risk för oönskade effekter på fostret eller det nyfödda barnet efter exponering för neuraminidashämmare under graviditet. Utifrån en möjlig risk för sämre lungdistribution av inhalerat zanamivir på grund av minskad vitalkapacitet under graviditeten, rekommenderas oseltamivir i första hand i andra och tredje trimestern se **Tabell 6**. Gällande baloxavir är säkerhetsdata otillräckliga och läkemedlet rekommenderas för närvarande inte till gravida.

Profylaktisk behandling efter exponering rekommenderas till gravida med riskfaktorer utöver graviditeten. Behandling med oseltamivir bör då initieras 36–48 timmar från förmodad exponering och bör ges på samma sätt som till andra patienter, se **Tabell 4** på sidan 8.

Gravida utan riskfaktorer som exponerats för influensa

rekommenderas i första hand tidig behandling vid symptomdebut, se **Tabell 6**. Hänsyn till vaccinationsstatus tas ej.

5.3 Amning

Oseltamivir och zanamivir kan ges till ammande kvinnor. Baloxavir rekommenderas inte under amning på grund av otillräckliga säkerhetsdata.

6 Smittskydd och vårdhygien

Smittspridning av influensavirus sker genom en komplex kedja där virusegenskaper, individuella skillnader i virusutsöndring, mottaglighet hos den exponerade, kontaktmönster och omgivningsfaktorer har betydelse. Antiviral profylax kan bidra till att förebygga smittspridning och begränsa utbrott.

Läkemedelsbehandling utgör endast en liten del i arbetet mot smittspridning av influensa, men kan i situationer som till exempel utbrott i vård/omsorgsmiljöer ha stor betydelse. Det vetenskapliga underlaget för rekommendationer utifrån smittskydd och vårdhygienperspektiv är bristfälligt då behandlingsstudier för antiviraler primärt inte är utformade för att bedöma läkemedlets förmåga att begränsa smittspridning.

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

6.1 Samhällsaspekter

Under pågående influensasäsong är risken för att exponeras för influensavirus hög och en betydande andel av Sveriges befolkning insjuknar årligen. Influensa är en av våra vanligaste dödsorsaker. Under kraftigare influensaepidemier, framför allt vid dominans av influensa A/H3N2, ses i regel en signifikant överdödighet i befolkningen.

Antiviral läkemedelsbehandling kan i vissa fall erbjudas till personer i syfte att skydda tredje part, till exempel till individer i hushåll där det finns andra medlemmar

Tabell 6. Antivirala läkemedel vid graviditet, med eller utan riskfaktorer, oavsett trimester och till och med två veckor postpartum.

Graviditet med eller utan riskfaktorer	Profylaktisk behandling efter exponering <i>Rekommenderad behandlingstid upp till tio dagar</i>	Behandling <i>Rekommenderad behandlingstid fem dagar</i>
Gravid med andra riskfaktorer	oseltamivir 75 mg x 1	oseltamivir 75 mg x 2
Gravid utan andra riskfaktorer	Rekommenderas ej	oseltamivir 75 mg x 2 zanamivir 10 mg x 2 kan övervägas i första trimestern

med hög risk att drabbas av allvarlig influensa. (IIb/C)
Individuella strategier för att skydda riskpatienter bör utformas i samråd med patientansvarig läkare och specialist i infektionssjukdomar.

6.2 Vårdrelaterad influensa

Nosokomiala, sjukhusförvärvade eller vårdorsakade infektioner har i allt större utsträckning ersatts av begreppet *vårdrelaterade infektioner*. Den vanligaste definitionen av vårdrelaterad influensa är när symtomdebut sker minst 48 timmar efter inläggning eller inom 48 timmar efter utskrivning.

När en person insjuknar under pågående vårdtid är det stor risk för smittspridning eftersom virusutsöndringen är som högst tidigt i sjukdomsförloppet. Om smittkällan dessutom är okänd finns risk att fler medpatienter och vårdpersonal utan kännedom exponerats och löper risk att insjukna. Eftersom tidpunkten för exponering kan vara svår att bedöma vid influensautbrott, där både okända fall och okända nära kontakter kan förekomma, rekommenderas att profylaktisk behandling kvarstår sju dagar efter senast konstaterade fall på vårdenheten.

6.2.1 Sjukhus

I sjukhusmiljö vårdas ofta patienter ur de medicinska riskgrupperna samtidigt som vården i sig innebär många kontakter av olika närhetsgrad mellan såväl patienter som vårdpersonal. Pågående smittspridning kan vara svår att identifiera när vårdtiderna är korta, omflyttningar sker löpande och personalomsättningen är hög. Vid misstanke om smittspridning på en vårdenhets bör enheten för vårdhygien kontaktas för stöd i utbrottshantering. De kan till exempel hjälpa till med bedömning av vilka personer som kan betraktas som exponerade och därmed bli aktuella för profylaktisk behandling, bedöma omfattning av provtagning eller behov av vårdhygieniska tilläggsåtgärder.

6.2.2 Särskilda boenden

Särskilda boenden, exempelvis kommunala boenden för äldre, utgör en riskmiljö när det gäller såväl smittspridning som allvarliga konsekvenser av influensa. Laboratoriediagnostik, medicinsk kompetens och läkemedel är inte tillgängliga i samma utsträckning som för sjukvården. Därför rekommenderas redan vid klinisk misstanke om influensa under pågående säsong att behandling av symtomatiska personer och profylax till exponerade kontakter sätts in. (IIa/C)

Virologisk diagnostik är önskvärt för konfirmering, men behöver inte nödvändigtvis utföras på alla personer i samband med utbrott. Det sämre immunsvaret på vaccin hos äldre kan ytterligare motivera användning av antiviraler i denna grupp. Sannolikt underutnyttjas antiviraler för både behandling och profylax på särskilda boenden.

6.2.3 Personalfrågor

Vårdrelaterade infektioner innefattar även personal som smittas på arbetet. All personal inom vård och omsorg som arbetar nära patienter och omsorgstagare med ökad risk för allvarlig influensa, exempelvis på särskilda boenden och inom hemtjänst, rekommenderas influensavaccination. Ytterligare åtgärder kan vara aktuella på arbetsplatser med hög risk för exponering och/eller allvarliga konsekvenser för arbetstagare eller patienter/omsorgstagare. Se bakgrundsdokumentet *Smittskydd och vårdhygien vid influensa* för mer information.

7 Resistensutveckling

När influensaviruset replikerar sker ständigt slumpmässiga förändringar i arvsmassan (mutationer). En del av dessa mutationer påverkar virusets känslighet mot antivirala läkemedel. När en person genomgår antiviral behandling får virus med resistensmutationer en överlevnadsfördel gentemot de virus som är helt

Tabell 7. Rekommenderad strategi för ställningstagande till profylax på vårdenheter.

Målgrupp för profylax	När en person läggs in med misstänkt eller känd influensa i smittsam fas	När en person insjuknar i influensa på en vårdenhets
Samvårdade	GE PROFYLAX men den smittsamma patienten bör i första hand vårdas på eget rum eller med andra verifierade fall av samma influensatyp.	GE PROFYLAX och försök att klargöra smittkedjan. (I/A)
Hela vårdenheten	NEJ	PROFYLAX KAN ÖVERVÄGAS i synnerhet vid flera fall, oklara smittkedjor eller på enhet som vårdar personer med hög risk för allvarlig influensa. (IIa/C)
Personal	NEJ	PROFYLAX KAN ERBJUDAS efter särskilt övervägande, i synnerhet om förekomst av misstänkt smittspridning även inom personalgruppen.

känsliga mot det givna läkemedlet.

Influensa är en akut virussjukdom där behandling med antivirala läkemedel normalt är kortvarig och virusreplikationen snabbt avtar över tid. Betydelsen av resistensutveckling hos personer under behandling är därför liten. Eftersom viruset inte stannar kvar i kroppen är det ingen risk för framtida resistensproblematik hos den behandlade personen. Det är en avgörande skillnad mot antibiotikabehandling där utveckling av resistens hos bakterier i normalfloran utgör ett problem. Undantaget är immunsupprimerade patienter, där virusreplikation kan pågå under längre tid och resistent virus kan selekteras fram och ge upphov till behandlingssvikt och eventuellt förlängd smittsamhet.

” *Betydelsen av resistensutveckling under behandling är liten*

7.1 Epidemiologi

Andelen cirkulerande stammar av influensa A och B med nedsatt känslighet eller resistens mot antivirala substanser i kliniskt bruk har varit låg 2018–2020. De oseltamivirresistenta stammar som identifierats har huvudsakligen varit influensa A(H1N1)pdm09 med mutationen H275Y. Stammar med denna mutation har bevarad känslighet för zanamivir och baloxavir.

7.2 Resistens mot neuraminidashämmare

Det är huvudsakligen skilda mutationer som ger upphov till resistens mot oseltamivir respektive zanamivir. Risken för resistensutveckling är större mot oseltamivir än mot zanamivir eftersom oseltamivirresistens inte påverkar virusets replikationsförmåga i samma grad. Zanamivirresistenta stammar har hittills främst identifierats hos immunsupprimerade personer.

7.3 Baloxavir

Baloxavir är ett nytt läkemedel och betydelsen av resistens kliniskt såväl som epidemiologiskt är fortfarande oklar. Under pågående baloxavirbehandling i studier selekteras resistensmutationer hos upp till en fjärdedel av behandlade personer. Utfallet av behandlingen verkar inte påverkas av resistensutveckling hos immunkompetenta patienter. Smitta av resistent virus mellan personer finns beskrivet, men i vilken utsträckning resistent stammar riskerar spridas är ännu inte känt.

7.4 Korsresistens

Neuraminidashämmare och baloxavir har olika verkningsmekanismer och på grund av det förekommer ingen korsresistens mellan dem. Korsresistens mellan oseltamivir och zanamivir finns beskrivet hos immunsupprimerade patienter.

7.5 Resistensbestämning

Resistensbestämning av influensa görs huvudsakligen inom epidemiologiska övervakningsprogram för att undersöka förekomst av resistens bland cirkulerande influensatyper. Genotypiska (sekvensering) och fenotypiska (undersökning av virus i närvaro av läkemedel) metoder används parallellt.

Vid behandlingssvikt hos immunsupprimerade personer kan resistensbestämning vara av värde.

8 Miljöaspekter

Beroende på ett läkemedels egenskaper och hur omfattande användningen förväntas bli (exempelvis storleken på patientpopulation, maximal dos) så krävs antingen en begränsad ("Fas I") eller en fullständig ("Fas II") miljöriskbedömning vid ansökan om godkännande för försäljning. Gällande de tre berörda läkemedlen saknas tillräckliga data för att direkt jämföra risk för miljöpåverkan. Miljöriskbedömningar har genomförts för baloxavir (Fas II) och zanamivir (Fas I), men ej för oseltamivir (utifrån att godkännandet gjordes innan dylika krav infördes) och en miljörisk kan därför inte uteslutas för den senare. Det bedöms osannolikt att baloxavir utgör en miljörisk i samband med användning, men läkemedlet är svärnedbrytbart och kan möjligen ansamlas i miljön över tid. Även för zanamivir bedöms en miljörisk i samband med användning osannolik.

9 Biverkningsrapportering

För att öka kunskapen om riskerna med läkemedelsanvändning hos barn och vuxna är det viktigt att dokumentera och rapportera alla misstänkta läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket. Det gäller även biverkningar som uppstått till följd av fel i läkemedelshantering, överdosering, missbruk, exponering i arbetet eller biverkningar som inträffat av läkemedel som används utanför godkänd indikation. Hälso- och sjukvården respektive patienten kan själv rapportera elektroniskt via Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se/rapportera. Även vissa journalsystem ger möjlighet att rapportera direkt.

10 Evidensgradering

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer ingår en gradering av den evidens som ligger till grund för innehållet, samt en gradering av rekommendationernas styrka. Graderingen avser experternas bedömning av styrkan i rekommendationerna för läkemedlets plats i terapin i ett nationellt perspektiv. Gradering av evidensnivå och rekommendationsklass utgår från European Society of Cardiology (ESC).

Tabell 8. Evidensgraderingssystem*.

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nyttan, lämpligheten och effektiviteten av given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägande vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nyttan/effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens/opinion talar mer till fördel av nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nyttan/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.
Evidensnivå	Definition
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och eller små studier, retrospektiva studier, registerdata.

* European Society of Cardiology. Recommendations for Guidelines Production. https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf

Deltagarlista

Emmi Andersson

Med dr, överläkare. Enheten för laborativ virus- och vaccinövervakning, Folkhälsomyndigheten, Solna.

Malin Bengné

Docent, smittskyddsläkare. Smittskydd Vårdhygien, Region Jönköpings län.

Anna Berggren

Med dr, barnläkare. Barnläkarmottagningen Tiohundra/ Barninfektion, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset.

Mia Brytting

Med dr, enhetschef. Enheten för laborativ virus- och vaccinövervakning, Folkhälsomyndigheten, Solna

Elin Dahlén

Med dr, apotekare, utredare. LäkeMedelsverket, Uppsala.

Carin Ekström

Projektadministratör. LäkeMedelsverket, Uppsala

Maria Furberg

Projektledare, med dr, överläkare, utredare. LäkeMedelsverket, Uppsala

Erica Ginström Ernstad

Med dr, sektionschef, överläkare. Kvinnosjukvården/ Obstetrik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Susanne Gustafsson

Informationssökningspecialist. LäkeMedelsverket, Uppsala

Karl Högström

Apotekare, utredare. LäkeMedelsverket, Uppsala

Lotta Lundkvist

Projektadministratör. LäkeMedelsverket, Uppsala

Anna C. Nilsson

Docent, överläkare. VO infektionssjukdomar, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Ulf Olsson

Biträdande projektledare, apotekare, utredare. LäkeMedelsverket, Uppsala

Martina Sansone

Med dr, överläkare. Specialist i Infektionssjukdomar och Vårdhygien. Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Gabriel Westman

Docent, utredare. Specialist i infektionssjukdomar. LäkeMedelsverket, Uppsala

Johan Westin

Professor, överläkare. Avdelning för infektionssjukdomar, Göteborgs Universitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset