

Behandling av och profylax mot influensa med antivirala medel

– uppdaterad rekommendation

Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har vid ett expertmöte den 13 april 2011 uppdaterat tidigare rekommendation för behandling och profylax av influensa med antivirala medel från år 2007. Årlig vaccination är fortfarande den viktigaste åtgärden för att begränsa följderna av influensa i medicinska riskgrupper. Antivirala läkemedel ses som komplement.

I den uppdaterade rekommendationen ges information om nya riskgrupper för influensa A(H1N1)2009 (virus som orsakade pandemin 2009/2010), ny indikation för oseltamivir (Tamiflu) vid behandling av barn yngre än ett år med A(H1N1)2009-influensa, nya intravenösa beredningar av neuraminidashämmare för behandling av livshotande influensa

och riktlinjer för användningen av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor.

Vidare innehåller rekommendationen uppdatering om antiviral resistens och om behandlingseffekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa och pandemisk influensa.

Kliniska studier indikerar att antiviral terapi som initieras även mer än 48 timmar efter sjukdomsdebut kan vara effektiv hos sjukhusvårdade patienter med svår sjukdom orsakad av influensavirus.

För behandling av fågelinfluensa A(H5N1) hänvisas till tidigare rekommendation 2007, www.lakemedelsverket.se – Influensaprofylax med antivirala medel.

Huvudbudskap

Övergripande

- Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av säsongsinfluensa och A(H1N1)2009-influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna enligt Socialstyrelsens rekommendation från 1997 (SOSFS 1997:21[M]).
- Antivirala läkemedel är ett komplement och ersätter inte vaccination. Läkemedlen kan användas såväl profylaktiskt som terapeutiskt.

Riskgrupper

Följande grupper löper ökad risk att bli allvarligt sjuka av säsongsinfluensa enligt Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1997:21):

- Personer över 65 års ålder.
- Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom.

I de allmänna råden framhålls dessutom att personer med andra kroniska sjukdomar kan ha ökad risk för allvarlig sjukdom och som exempel nämns:

- instabil diabetes mellitus
- gravt nedsatt infektionsförsvar (av sjukdom eller medicinering).

Till kroniska sjukdomar och grupper med ökad risk för allvarligt förlopp vid influensa kan även räknas följande sjukdomar som angetts medföra ökad risk för allvarligt förlopp vid infektion med A(H1N1)2009, det virus som orsakade influensapandemin 2009 och som fortfarande cirkulerar (<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer/2010/2010-9-8>):

- kronisk lever- eller njursvikt
- astma (för barn och ungdom gäller svår astma (grad 4) med funktionsnedsättning)
- extrem fetma (störst risk vid BMI > 40) eller neuromuskulära sjukdomar som påverkar andningen
- neuromuskulära funktionshinder hos barn
- gravida kvinnor (även 2 veckor post partum).

Forts. nästa sida.

Huvudbudskap, forts.

Antiviral behandling

- Antiviral behandling rekommenderas till patienter med misstänkt eller konfirmerad influensa:
 - som tillhör medicinska riskgrupper enligt ovan, med risk för allvarlig sjukdom och komplikationer
 - patienter med svår sjukdom som behöver sjukhusvård.
- Antiviral behandling bör sättas in så tidigt som möjligt och som regel senast inom två dygn efter symtomdebut. Antiviral behandling kan sättas in även senare (efter två dygn) hos patienter med allvarlig sjukdom orsakad av influensavirus som kräver sjukhusvård, inklusive gravt immunsupprimerade patienter.

Antiviral profylax

- Den viktigaste målgruppen för antiviral postexpositionsprofylax efter nära kontakt med influensasjuk person är de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn.
- I lågrisksituationer för smitta eller vid mindre grav medicinsk risk hos patienter förordas övervakning och **tidig** behandling vid första symtom på influensa istället för antiviral profylax.
- Antiviral profylax mot samhällssmitta givet under längre tid bör endast användas i undantagsfall.

Antivirala läkemedel

- Två neuraminidashämmare, oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza), finns godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B.
- Intravenösa beredningar av neuraminidashämmarna finns tillgängliga på licens för behandling av *livshotande* influensa.
- Val av preparat och beredningsform styrs av patientens ålder, njurfunktion, influensasjukdomens allvarlighetsgrad och resistenssituationen.
- Under senare år har en utbredd oseltamivirresistens hos säsongsinfluensa A(H1N1)* utvecklats. Kontinuerlig övervakning av resistensläget är viktig.

*se definitioner, nedan.

Definitioner

Typer och subtyper av influensa

Det finns två helt skilda typer av influensavirus, typ A och B. Typ A har sjöfåglar som naturlig värd, och hos dessa finns över 80 olika subtyper. En subtyp definieras av kombinationen av virus ytstrukturer: hemagglutinin (H) och neuraminidas (N). Det finns 16 olika varianter av H och 9 olika varianter av N beskrivna och de kan förekomma i olika kombinationer. De flesta subtyper som finns hos vilda fåglar smittar inte människor. Vissa subtyper (H1N1, H2N2 och H3N2) har anpassats till att infektera celler i människans övre luftvägar. När dessa subtyper en gång började spridas var de nya för en stor del av världens befolkning och orsakade därmed världsomfattande influensautbrott, s.k. pandemier. Influensa B finns bara hos människor.

A(H1N1) från 1918 var ett fågelvirus som anpassades att smitta människa och grisar. Det gav upphov till spanska sjukan, den svåraste influensapandemi vi haft i modern tid. Vi har därefter drabbats av ytterligare tre pandemivirus (se Faktaruta 1). Dessa virus har alla innehållit genetiskt material från spanska sjukans virus, men åtminstone genen för den viktiga ytstrukturen H har bytts ut genom att grisar samtidigt infekterats med virus från människor och fåglar.

I grisens dubbelinfekterade celler har nya virusvarianter blandats till. Efter den pandemiska spridningen har de nya subtyperna fortsatt att cirkulera som säsongsinfluensa. Kontinuerliga mutationer, både i influensa A och B, har skapat variationer i ytstrukturerna H och N som gjort virus delvis nya för vårt immunsystem. Därmed har även utbrott av säsongsinfluensorna ibland blivit omfattande.

Influensa A-virus med hemagglutininvarianterna H5 och H7 som smittat från änder till hönsfåglar kan hos dessa mutera och bli mycket aggressiva, så kallade högpatogeta influensavirus. Dessa virus kan vid närkontakt, som ger stor smittdos, infektera celler i människors lungor och då ge upphov till en mycket allvarlig lunginflammation. Dessa så kallade högpatogeta influensavirus har ännu ingen pandemisk potential.

För influensa B finns inte lika stora skillnader i ytstrukturerna och man indelar denna typ i två så kallade ”linjer” (B/Victoria/2/1987 och B/Yamagata/16/1988) baserat på olikheterna i hemagglutinin.

Faktaruta 1. Influenساتyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor.

- **A(H1N1)** har orsakat epidemier bland människor i flera decennier. Det har sitt ursprung i spanska sjukans virus från 1918. Under pandemin 2009 blev denna subtyp utkonkurrerad av A(H1N1)2009 och den har för närvarande mycket begränsad spridning i världen. De säsongsinfluensavirusstammar av A(H1N1) som analyserats under senare år är helt resistenta mot oseltamivir.
- **A(H3N2)** innehåller komponenter från spanska sjukans virus. Det har cirkulerat bland människor sedan pandemin 1968 (Hong Kong-pandemin). Det är mycket variationsbenäget, och den största orsaken till influensadöd bland äldre.
- **A(H1N1)2009** orsakade pandemin under 2009/2010. Det innehåller en blandning av gener från två olika svininfluensor, fågelinfluensa och humaninfluensa, och hade cirkulerat bland grisar innan den spreds till människor. Majoriteten av stammar tillhörande A(H1N1)2009 är känsliga för oseltamivir.
- **A(H5N1)**: I rekommendationstexten syftas på ett influensa A-virus som förändrats till en högpatoget variant som ger hög dödlighet bland fåglar och människor. A(H5N1) och muterade varianter har cirkulerat bland fåglar och orsakat cirka 500 svåra sjukdomsfall bland människor sedan 1997. Denna typ är en av dem som ibland kallas för fågelinfluensa.
- **B-virus** cirkulerar endast bland människor och kan därför inte få nya ytgener från fåglar som gör att de kan orsaka en pandemi. De olika linjetyperna orsakar epidemier varje år.

Rekommendationer för antiviral behandling av influensa**Poliklinisk behandling**

Kontrollerade kliniska studier har visat att zanamivir och oseltamivir kan reducera durationen av okomplicerad, laboratoriekonfirmerad säsongsinfluensa med i genomsnitt en dag om terapin startar inom 48 timmar efter symtomdebut (Evidensgrad 1a). Övertygande evidens för att behandling med neuraminidashämmare reducerar influensarelaterade komplikationer hos polikliniskt behandlade patienter saknas.

I övrigt friska individer får i flertalet fall en mild, självbegränsande influensasjukdom. Antalet sådana patienter som måste behandlas med antivirala läkemedel för att undvika en influensarelaterad komplikation ("number needed to treat") är mycket stort. Antiviral terapi bör därför reserveras för patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna med ökad risk för komplikationer och för patienter med allvarlig influensasjukdom med hög feber och påverkat allmäntillstånd som kräver sjukhusvård (Se Faktaruta 2). Behandlingen bör insättas så tidigt som möjligt, och senast inom två dygn efter symtomdebut. Start av antiviral behandling till svårt sjuka patienter bör inte försenas i väntan på laboratoriekonfirmation av diagnosen.

I enstaka fall kan en tidig, lindrig sjukdomsbild snabbt övergå till ett livshotande tillstånd. Detta gäller framför allt vid A(H1N1)2009-infektion. Patienter med influensa bör därför tillrådas att ta förnyad kontakt med sjukvården vid försämring.

Sjukhusvårdade patienter

När det gäller sjukhusvårdade patienter med livshotande sjukdom, orsakad av såväl säsongsinfluensa som A(H1N1)2009, har data från ett flertal publicerade, observationella studier indikerat att tidigt insatt oseltamivirbehandling är associerad med en signifikant minskad risk för fatal utgång (Rekommendationsgrad B). Även sent insatt antiviral behandling (> 48 timmar efter symtomdebut) har, hos patienter med svår, progredierande influensaorsakad sjukdom, visats reducera mortaliteten (Rekommendationsgrad C).

Beroende på kliniskt förlopp kan förlängning av behandlingen till mer än fem dagar övervägas. (Rekommendationsgrad C). Vid *livshotande* influensa där patienten inte svarat på eller inte kan inta peroral läkemedel rekommenderas intravenösa beredningar av neuraminidashämmare (för doseringsrekommendationer se nedan) (Rekommendationsgrad C).

Antivirala läkemedel

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreligga rekommenderas neuraminidashämmare (Rekommendationsgrad A). Två neuraminidashämmare, oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza), finns godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B (för detaljerad beskrivning av läkemedel, se separat avsnitt Antivirala läkemedel sid 24). Val av preparat styrs av patientens ålder, njurfunktion, influensans allvarlighetsgrad och resistensläget. Endast oseltamivir är godkänt till barn yngre än fem år, och doseras efter kroppsvikt. Oseltamivir har en fördel eftersom det kan ges oralt som tablett medan zanamivir inhaleras. Zanamivir förordas dock framför oseltamivir vid influensa B-epidemier (Rekommendationsgrad B) och vid misstänkt eller visad resistens mot oseltamivir.

Vid svår influensa där systemexponering för läkemedlet är önskvärd rekommenderas i första hand oseltamivir (Rekommendationsgrad D). I fall med konfirmerad oseltamivirresistent influensa eller då utbredd cirkulation av oseltamivirresistenta virusvarianter i samhället identifierats rekommenderas zanamivir som förstahandsmedel (Rekommendationsgrad C). För *livshotande* sjukdom hos patient med oseltamivirresistent stam finns intravenös formulering av zanamivir tillgänglig på licens. Information om cirkulerande influensastammar och resistensläget finns på www.smittskyddsinstitutet.se.

Oseltamivir är godkänt för vuxna och barn från ett års ålder (för dosering se Tabell I och II). På basen av begränsade farmakokinetiska data godkändes oseltamivir år 2009 för behandling av influensa A(H1N1)2009 hos spädbarn yngre än ett år med dosering efter ålder och vikt (se Tabell III).

Zanamivir är godkänt för behandling av vuxna och barn från fem års ålder (för dosering se Tabell I). Vid ordination av zanamivir är det viktigt att patienten får noggranna instruktioner om inhalationsteknik och hur diskhalern ska användas. Vid lindrig till måttlig astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom bör bronkdilaterande medicinering administreras före inhalation av zanamivir. Hos patienter med en svår astma i samband med influensa bör zanamivir inte användas.

Graviditet och amning

Neuraminidashämmare kan ges under graviditet efter beaktande av tillgänglig säkerhetsinformation, virulensen hos cirkulerande influensastammar och den gravida kvinnans underliggande allmäntillstånd. Begränsade kliniska data och djurstudier indikerar inte några skadliga effekter på graviditet eller foster, men kontrollerade studier av användning av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor saknas.

Hos gravida med andra riskfaktorer än graviditet för allvarlig influensa rekommenderas antiviral behandling oavsett trimester. Oseltamivir är förstahandsmedel då systemexponering är önskvärd vid manifest sjukdom. Vid behandlingsindikation hos i övrigt friska gravida rekommenderas i första hand zanamivir under första trimestern om effektiv inhalation är möjlig. Efter första trimestern bör oseltamivir i första hand användas (Rekommendationsgrad D).

För gravida finns inga säkerhetsdata för de intravenösa beredningarna av neuraminidashämmarna varför individuell nytta/riskanalys alltid måste göras.

Mycket begränsad information finns tillgänglig om barn som ammas av mödrar som tagit oseltamivir och om utsöndring av oseltamivir i bröstmjolk. Administrering av neuraminidashämmare i samband med amning kan övervägas om stor potentiell nytta finns för den ammande modern.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Dokumentation saknas rörande behandlingseffekt och säkerhet av antivirala läkemedel för immunsupprimerade patienter. Då det sannolikt föreligger högre virusnivåer samt längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms den potentiella behandlingens vinst kunna vara större än för andra grupper. För dessa patienter kan finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut och att där det bedöms indicerat ge längre behandling än fem dagar (Rekommendationsgrad D). Risken för resistensutveckling vid behandling av immunsupprimerade patienter måste beaktas.

Amantadin

Det första läkemedlet som utvecklades mot influensa var amantadin. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Medlet har för närvarande ingen plats i behandlingen och är numera avregistrerat i Sverige. Amantadin kan dock förskrivs på licens (för dosering se nedan), och nya behandlingsindikationer kan uppkomma i framtiden.

Faktaruta 2. Rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antivirala läkemedel.

Antiviral terapi bör övervägas till:

- Patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn (se Huvudbudskap).
- Gravida kvinnor med andra riskfaktorer för allvarlig influensa. Om influensa A(H1N1)2009 cirkulerar i landet och infektion med säsongsinfluensa av annan virusstyp inte kan säkerställas rekommenderas antiviral terapi även till friska gravida.
- Patienter som inte tillhör medicinska riskgrupperna, om symtomen bedöms som allvarliga inom 48 timmar. Hos vuxna är behov av sjukhusvård ett kriterium för allvarlig influensaorsakad sjukdom.

Förutsättningar som måste vara uppfyllda:

- Symtombild talande för influensa.
- Laboratorieverifierad influensainfektion hos patienten **eller** lokal influensaepidemi som är virologiskt verifierad **eller** annat epidemiologiskt samband.
- Annan allvarlig infektion beaktad.
- Behandlingsstart tidigt i förloppet, helst inom 48 timmar efter symtomdebut.

Rekommendationer för antiviral *profylax* mot influensa

Den viktigaste profylaktiska åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna (Rekommendationsgrad A), undvikande av närbildkontakt med influensasjuka individer och god handhygien. Antivirala läkemedel kan vara ett komplement, men ersätter inte vaccination. Läkemedlen interfererar inte med immunsvaret mot inaktiverade influensavacciner.

Antivirala läkemedel är godkända för förebyggande behandling av influensa – som postexpositionsprofylax efter nära kontakt med en influensasmittad person och som säsongprofylax under exceptionella omständigheter vid ett influensautbrott i samhället.

I randomiserade, kontrollerade profylaxstudier i samhället, i hushåll och i särskilda boenden har zanamivir och oseltamivir uppvisat en skyddseffekt mot laboratorieverifierad klinisk influensa på 70–90 %. För postexpositionsprofylax har en behandlingstid av tio dagar använts.

För säsongprofylax har en behandlingstid av fyra veckor (zanamivir) och sex veckor (oseltamivir) utvärderats i placebokontrollerade randomiserade studier (1–3).

Trots att randomiserade kontrollerade studier har visat god effekt, har effekten av neuraminidashämmare som postexpositionsprofylax ifrågasatts (4). När det vidare begreppet influensaliknande sjukdom (ILI) användes som primärt utfallsmått i en metaanalys av antiviral postexpositionsprofylax, konkluderades att neuraminidashämmare inte har bevisad profylaxeffekt (4). Detta resultat är dock förväntat eftersom ILI också orsakas av ett flertal smittämnen förutom influensa, mot vilka behandling med neuraminidashämmare inte har effekt.

Utbredd eller rutinmässig användning av antiviral profylax rekommenderas inte eftersom data indikerar att risken för resistensutveckling är högre än om läkemedlen används för behandling (Rekommendationsgrad D). Vidare bör antiviral postexpositionsprofylax inte ges om det har gått mer än 36–48 timmar sedan individen exponerades för influensasmitta (Rekommendationsgrad A). Säsongprofylax bör endast användas i ytterst selekterade fall.

Om indikation för profylaxbehandling bedöms föreligga rekommenderas oseltamivir eller zanamivir (Rekommendationsgrad A).

Målgrupp för postexpositionsprofylax

Den viktigaste målgruppen för antiviral postexpositionsprofylax är vuxna såväl som barn i de medicinska riskgrupperna, där vaccination inte varit möjlig eller patientens immunsvår gör att vaccinet kan ha suboptimal effekt (för speciella situationer se nedan). I situationer där expositionen för smitta bedöms som osäker eller låg eller vid mindre uttalad medicinsk risk hos patienten förordas övervakning och **tidig** behandling vid första symtom på influensa (Rekommendationsgrad D).

Gravida

Postexpositionsprofylax till gravida som tillhör medicinska riskgrupper rekommenderas när influensa A(H1N1)2009 cirkulerar och kvinnan genom nära kontakt exponerats för influensa som inte säkert visats vara laboratorieverifierad influensa av annan virustyp. Oseltamivir rekommenderas i första hand under andra och tredje trimestern, medan zanamivir förordas under första trimestern då medlet ger låg systemexponering (Rekommendationsgrad D). För friska gravida kvinnor rekommenderas i första hand **tidig** behandling vid första symtom på influensa (Rekommendationsgrad D).

Patienter med nedsatt immunförsvar

Det finns begränsad dokumentation rörande profylaxeffekt och säkerhet av oseltamivir hos immunsupprimerade patienter. Inga kontrollerade postexpositionsprofylaxstudier finns publicerade. En placebokontrollerad studie av antiviral säsongprofylax given under 12 veckor till immunsupprimerade patienter (193 oseltamivir, 195 placebo) visade att biverkningsprofilen liknade den som setts i andra patientpopulationer.

Incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa var låg i båda studiegrupperna – 2,9 % i placebo och 2,1 % i oseltamivirgruppen – och ingen signifikant effekt kunde visas (95 % KI -2,3 – -4,1 % ([p = 0,772]) (5). Generellt bör profylax med antivirala läkemedel användas restriktivt i denna grupp, då det föreligger en högre risk för resistensutveckling än i andra patientpopulationer. Till gravt immunsupprimerade patienter som exponerats för influensasmittad person är antiviral postexpositionsprofylax indicerad. För att motverka resistensutveckling kan dosökning övervägas genom att läkemedlen ges två gånger dagligen som vid behandling (Rekommendationsgrad D). Till övriga immunsupprimerade patienter är övervakning och **tidig** in-

sättning av antiviral behandling vid första kliniska symtom, tillsammans med aktiv immunisering av omgivningen, ett alternativ (Rekommendationsgrad D).

Hantering av influensaprofylax i speciella situationer

De viktigaste målgrupperna för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna. Indikationen för att ge profylax med antivirala medel bör bedömas från fall till fall beroende på omständigheter och population som behöver skyddas. I speciella situationer, till exempel nosokomiala influensautbrott, kan profylax med antivirala medel till riskgrupperna vara viktigt. Nedan följer beskrivning av speciella situationer där profylax med antivirala medel kan övervägas.

Influensautbrott på sjukhus och särskilda boenden för äldre och andra patientkategorier

- Vid misstänkt influensautbrott på sjukhus och i särskilda boenden för äldre patienter rekommenderas virologisk diagnostik på de första fallen för att verifiera influensa, typbestämma stammen och identifiera eventuell antiviral resistens.
- Vid verifierat influensautbrott rekommenderas, efter individuell bedömning, profylax med oseltamivir eller zanamivir och vaccination av eventuella ovaccinerade (Rekommendationsgrad C). Om antiviral profylax anses indicerad bör den helst ges till alla patienter/boende, oberoende av vaccinationsstatus, och fortgå upp till 14 dagar eller till cirka sju dagar efter det att det sista konfirmerade fallet av influensa inträffat. Andra viktiga åtgärder för att minska smittspridningen är isolering av sjuka patienter, begränsning av antalet besökare, skärpta hygienrutiner och sjukskrivning av personal med symtom.
- Patienter på sjukhus som sannolikt blivit utsatta för influensasmitta bör erbjudas antiviral profylax (Rekommendationsgrad C). Vid fall av influensa på högriskavdelningar på sjukhus, som t.ex. transplantationsavdelningar, kan profylax till alla patienter bli aktuell (Rekommendationsgrad B). Även ovaccinerad sjukvårdspersonal bör då erbjudas antiviral profylax och vaccination.

Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- För personer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsåtgärd (Rekommendationsgrad A). Om vaccinationen sker sent och en influensaepidemi redan startat kan vid behov antiviral postexpositionsprofylax ges innan skyddseffekt uppnåtts, det vill säga under 10–14 dagar efter vaccinationstillfället.
- För individer som tillhör medicinska riskgrupper och av olika skäl inte kan vaccineras, och för individer med nedsatt immunförsvar med förväntad låg/ingen skyddseffekt av vaccinet, rekommenderas i första hand försiktighetsåtgärder såsom att undvika närkontakt med infekterade individer. I sällsynta fall kan långtidsprofylax vara indicerad till patienter med mycket hög risk för allvarlig sjukdom vid influensasmitta. I lågrisksituationer för smitta eller vid mindre grav medicinsk risk förordas övervakning och **tidig** behandling vid första symtom på influensa (Rekommendationsgrad D).

Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Vid influensasmitta i en familj där någon familjemedlem i riskgrupp bedömts som *extra* sårbar vid influensasmitta bör antiviral postexpositionsprofylax övervägas till riskpatienten oavsett vaccinationsstatus, och i särskilda fall till alla inom hushållet (Rekommendationsgrad D). Detta kan t.ex. gälla patient i riskgrupp med allvarliga underliggande sjukdomar eller gravt nedsatt allmäntillstånd av annan anledning. Behandlingen bör ges under minst sju till tio dagar eller tills utbrottet i familjen är över (= 7 dagar efter sista insjuknandet). Profylaxen bör sättas så snart som möjligt och senast inom 36–48 timmar från misstänkt smittotillfälle (Rekommendationsgrad A).

Doseringsrekommendationer för perorala beredningar och inhalationsberedningar

Dosering av oseltamivir för spädbarn yngre än 12 månader för behandling av och profylax mot influensa A(H1N1)2009

Administrering av oseltamivir till spädbarn yngre än ett år ska ske efter individuell bedömning av behandlande läkare, där den potentiella nyttan av behandling vägs mot den potentiella risken.

Den rekommenderade dosen hos spädbarn yngre än ett år (Tabell III) baseras på begränsade farmakokinetiska data som tyder på att exponeringen blir jämförbar med den exponering som visats effektiv hos äldre barn och vuxna.

Tabell I. Doseringsrekommendation av antivirala läkemedel för behandling av och profylax mot influensa.

Läkemedel	Åldersgrupper (år)				
	1–5	> 5–9	10–12	13–64	> 65
Zanamivir					
Behandling	Ej godkänd	10 mg × 2	10 mg × 2	10 mg × 2	10 mg × 2
Profylax	Ej godkänd	10 mg × 1	10 mg × 1	10 mg × 1	10 mg × 1
Oseltamivir #					
Behandling	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	75 mg × 2	75 mg × 2
Profylax	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	75 mg × 1	75 mg × 1
Amantadin					
Behandling	Ej godkänd**	Ej godkänd**	100 mg × 2***	100 mg × 2***	50 mg × 2
Profylax	Ej godkänd**	Ej godkänd**	100 mg × 2***	100 mg × 2***	50 mg × 2

*Dosering efter kroppsvikt, se Tabell II.

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

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

För dosmodifiering vid nedsatt njurfunktion (Se Tabell IV).

Tabell II. Dosrekommendation av oseltamivir till barn > 1 år baserad på kroppsvikt.

Kroppsvikt	Behandling	Profylax
	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar
< 15 kg	30 mg × 2/dag	30 mg × 1/dag
> 15 kg till 23 kg	45 mg × 2/dag	45 mg × 1/dag
> 23 kg till 40 kg	60 mg × 2/dag	60 mg × 1/dag
> 40 kg	75 mg × 2/dag	75 mg × 1/dag

Det finns inga kontrollerade data som stödjer att dubbel dos av oseltamivir till fall med svår influensa har bättre behandlingseffekt än den godkända doseringen. Studier pågår och data väntas.

Tabell III. Dosrekommendation av oseltamivir till barn < 1 år baserad på ålder.

Ålder	Behandling	Profylax
	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar
> 3 mån till 12 mån	3 mg/kg × 2/dag	3 mg/kg × 1/dag
> 1 mån till 3 mån	2,5 mg/kg × 2/dag	2,5 mg/kg × 1/dag
0 till 1 mån*	2 mg/kg × 2/dag*	2 mg/kg × 1/dag

* Inga tillgängliga data finns för administrering av oseltamivir till spädbarn yngre än en månad.

Tabell IV. Dosrekommendation för oseltamivir vid nedsatt njurfunktion*.

Kreatininclearance	Rekommenderad dos vid behandling	Rekommenderad dos vid profylax
> 60 mL/min	75 mg × 2/dag	75 mg × 1/dag
> 30–60 mL/min	30 mg × 2/dag	30 mg × 1/dag
> 10–30 mL/min	30 mg × 1/dag	30 mg varannan dag
≤ 10 mL/min	Rekommenderas ej	Rekommenderas ej
Patienter med intermittent hemodialys	30 mg efter varje hemodialyssession	30 mg efter varannan hemodialyssession
Patienter med peritonealdialys (CAPD)	30 mg, singeldos	30 mg en gång per vecka

*Denna uppdaterade dosrekommendation för oseltamivir antogs av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i juni 2011.

När en passande formulering inte finns tillgänglig bör en apoteksberedd formulering i första hand användas. Dossprutan som idag medföljer i förpackningen för Tamiflu 12 mg/mL pulver till oral suspension (med mg-markeringar) är inte lämplig att använda vid dosjusteringar och kommersiellt tillgängliga sprutor (med mL-markeringar) kan leda till felaktiga doser.

En ny formulering med lägre koncentration av oseltamivir 6 mg/mL och med en anpassad dosspruta (i mL) har utvecklats och är för närvarande under bedömning för godkännande i Europa.

För detaljerad beskrivning av apoteksberedning och eventuell beredning av suspension i hemmet och doseringsrekommendationer för spädbarn, barn och vuxna, var god se Produktresumé/FASS.

Prematura barn

Det finns inga data till stöd för en doseringsrekommendation av oseltamivir för prematura barn. I en publicerad studie har man på basen av modellering identifierat att en dos om 1 mg/kg 2 gånger dagligen till prematura barn gav motsvarande oseltamivirkoncentrationer som 3 mg/kg 2 gånger dagligen till äldre barn (6). Den empiriska basen utgörs dock av enstaka mätningar hos 18 individer med en median gestationsålder på 27,5 veckor (24–38 veckor) och en ålder av 1,5–17,5 veckor, som erhållit 1,33–2,55 mg/kg × 2. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. Sammantaget är data på prematura barn för begränsade för att tjäna som bas för en solid doseringsrekommendation.

Dosering av oseltamivir vid nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas för vuxna med nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i Tabell IV nedan. Där evidensbaserad dosrekommendation saknas (exempelvis patienter med CrCL < 10 mL/min som ej erhåller hemodialys, patienter med akut försämrad njurfunktion och vid CVVH (Continuous Venovenous Hemofiltration), hänvisas till Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) hemsida (www.SFAI.se) för dosförslag.

Doseringsrekommendationer för intravenösa beredningar av neuraminidashämmare

Det europeiska läkemedelsverket (EMA) gav 2010 ett positivt yttrande angående villkor för användning, förskrivning och säkerhetsuppföljning av intravenöst zanamivir och oseltamivir under ett ”compassionate use program” (se www.ema.europa.eu). Detta program kan användas som underlag för beslut om licensanvändning i Sverige och i andra EU-länder. Endast begränsade farmakokinetiska, prekliniska och kliniska data finns tillgängliga för de intravenösa läkemedelsberedningarna. Effektdata inväntas från pågående studier.

Neuraminidashämmare för intravenöst bruk är endast avsedda för att behandla vuxna och barn med en *livshotande* misstänkt eller bekräftad influensasjukdom som uppfyller följande kriterier:

1. Patienter som inte svarat på godkända antivirala läkemedel givet oralt eller inhalerat.

2. Patienter där endast intravenös administration av läkemedel är praktiskt möjlig.

Zanamivir och oseltamivir för intravenöst bruk finns ännu endast tillgängligt i mycket begränsad mängd för behandling av *livshotande* influensasjukdom. En så kallad beredskapscens har beviljats (2010) och läkemedlen kan endast beställas från Apoteket CW Scheele i direkt anslutning till pågående patientbehandling.

Doseringsrekommendationer för intravenöst zanamivir

Behandling med intravenöst zanamivir ska inledas så snart som möjligt vid *livshotande* sjukdom orsakad av misstänkt eller bekräftad influensa.

Tabell V. Dosrekommendation för intravenöst zanamivir.

Vuxna ≥ 18 år	Standarddosen är 600 mg två gånger dagligen
Barn och tonåringar under 18 år	
< 1 månad	8 mg/kg två gånger dagligen
1 månad till < 3 månader	10 mg/kg två gånger dagligen
3 månader till < 6 månader	12 mg/kg två gånger dagligen
6 månader till < 6 år	14 mg/kg två gånger dagligen
≥ 6 år (om < 50 kg)	12 mg/kg två gånger dagligen
≥ 6 år (om ≥ 50 kg)	600 mg två gånger dagligen

Intravenöst zanamivir administreras som infusion med konstant hastighet under cirka 30 minuter två gånger dagligen (Tabell V). För prematura spädbarn finns inga dosrekommendationer.

Patienter med njurfunktionsnedsättning ska ha samma initialdos som patienter med normal njurfunktion följt av en **anpassad dos** (se www.lakemedelsverket.se) utifrån beräknad kreatininclearance. Instruktion finns i den information som tillhandahålls tillsammans med produkten. För barn under sex månader med njurfunktionsnedsättning finns för närvarande inga dosrekommendationer.

Doseringsrekommendation för intravenöst oseltamivir

Behandling med intravenöst oseltamivir ska inledas så snart som möjligt vid livshotande sjukdom orsakad av misstänkt eller bekräftad influensa i fall där peroral terapi ej kan genomföras.

Intravenöst oseltamivir administreras som infusion med konstant hastighet under två timmar två gånger dagligen (Tabell VI).

För barn 0–1 år finns i villkor för användning endast information om vilka **dos** (se www.lakemedelsverket.se) som ska studeras i en planerad klinisk studie.

Tabell VI. Dosrekommendation för intravenöst oseltamivir.

Vuxna och tonåringar över 13 år	100 mg två gånger dagligen
Barn 1–12 år	
Vikt ≤ 23 kg	3 mg/kg två gånger dagligen
Vikt > 23 till 40 kg	2,5 mg/kg två gånger dagligen
Vikt > 40 kg	100 mg två gånger dagligen

Sjukdomsförlopp och klinisk diagnostik

Influensasjukdomens klinik varierar från lindrig övre luftvägsinfektion till allvarlig systemsjukdom. Många ungdomar och vuxna får den klassiska influensabilden som karakteriseras av ett plötsligt insjuknande med allmän sjukdomskänsla, frysningar och snabbt stigande feber (39–40°C), varefter kraftig huvudvärk och svår muskelvärk tillkommer (se Faktaruta 3). Redan vid sjukdomsdebuten har flertalet patienter luftvägssymtom som successivt ökar de närmaste dagarna. Torrhosta är särskilt framträdande. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Andra sjukdomar kan ge en influensaliknande bild, speciellt hos barn, vilket försvårar identifiering av patienter som bör erbjudas antivirala läkemedel.

Hos barn och äldre personer är symtombilden vid influensa mer okarakteristisk. I en nylig finsk studie har visats att intagningsdiagnoserna varierar mycket hos barn med slutlig influensadiagnos (7). Exempelvis fick 52 % av barn < 6 månader och 7–16 % av äldre barn intagningsdiagnosen sepsis. Svår sjukdom som kan kräva intensivvård orsakas hos barn både av influensa A och B. Gastrointestinala symtom är vanliga hos barn, liksom matningsproblem med åtföljande dehydrering. Äldre patienter har ofta lägre feber och mindre uttalad hosta än yngre och medelålders vuxna.

Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras inom 48 timmar efter insjuknandet måste man ofta lita till den kliniska diagnostiken. Virologisk verifikation av diagnosen kan ändå vara av värde. I de stora kliniska behandlingsstudierna med neuraminidashämmare var den diagnostiska träffsäkerheten för influensa baserad på enbart kliniska symtom under en epidemi i medeltal 60–70 % hos i övrigt friska personer i arbetsför ålder. Om det inte föreligger en epidemisk situation är den betydligt lägre.

I de medicinska riskgrupperna är sekundära komplikationer, framför allt bakteriell pneumoni (cirka 5 %), vanliga. De kan uppkomma redan efter några få dagar och är den viktigaste orsaken till influensarelaterade dödsfall vid säsongsinfluensa.

I samband med pandemier är allvarlig pneumoni orsakad av ett kraftigt immunsvår mot influensareplikationen i lungceller en vanligare komplikation än vid säsongsinfluensa. Även tidigare friska personer har drabbats. Antalet intensivvårdade, influensasjuka patienter i Sverige under pandemi-toppen 2009 uppskattas efter samanalys av två oberoende register till 133 personer (ca 1,3/100 000 invånare), och dessa utgjorde en stor belastning på landets intensivvårdsavdelningar. Ungefär 15 % av de intensivvårdade behövde extrakorporal syresättning (ECMO), och behandlingstiderna blev ofta mycket långa. Mellan 30 och 40 personer avled.

Flera observationella studier har indikerat att tidig antiviral behandling av svår influensa eller influensa hos riskgrupperna gör att andelen som progredierar till andningsinsufficiens kan minskas.

Andra ovanliga men allvarliga manifestationer vid alla typer av influensa är myokardit och encefalit.

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos hos patienter med den typiska kliniska symtombilden, speciellt några dygn efter symtomdebut. Differentialdiagnoser bör dock alltid övervägas. Man bör särskilt tänka på allvarliga sjukdomar såsom primär bakteriell pneumoni, sepsis och malaria. Framför allt hos äldre patienter och småbarn är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Man bör också tänka på att influensa kan förekomma utanför epidemitider, speciellt hos resenärer.

Faktaruta 3. Symtom som bör inge misstanke om influensa.

Symtombild hos barn

Slöhet, feber, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet, feberkramper

Kräkningar (ibland hematemes), diarré, matnings-svårigheter (dehydrering)

Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom, inklusive trakeitbild med hosta och andningssvårigheter

Myosit med gångsvårigheter

Ofta ses mindre allmänpåverkan än hos vuxna

Symtombild hos ungdomar och vuxna

Plötsligt insjuknande

Frysningar, hög feber 38–40°C

Påtaglig sjukdomskänsla

Huvudvärk och muskelvärk

Luftvägssymtom ofta inkluderande torrhosta

Smärta bakom bröstbenet

Nasala symtom och halsont

Feber + hosta har högst prediktivt diagnostiskt värde

Symtombild hos äldre

Ofta atypisk och mer diffus klinisk bild

Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre

Allmän sjukdomskänsla

Förvirring

Tecken på allvarlig influensasjukdom

Subjektiv andnöd

Förhöjd andningsfrekvens i relation till kroppstemperaturen

Cyanos (sänkt syrgassaturation)

Feber > 40°C

Hemoptys

Konfusion

Cirkulatorisk kollaps med njursvikt

Laborierediagnostik

Laborierediagnostik med CRP och LPK kan i vissa fall vara av värde. CRP är i regel < 100 mg/L och den vita blod-bilden normal eller visar leukopeni.

Virologisk diagnostik

Referensmetod för påvisande av influensainfektion är nukleinsyraamplifiering (NAT, t.ex. PCR-teknik), som har hög analytisk känslighet och specificitet. Idag använder de flesta svenska laboratorier PCR-påvisning av influensa A och B samt specifikt PCR-test för influensa A(H1N1) 2009. Prover från övre (nasofarynxaspirat eller med svalg- eller nässekret) och nedre (bronsköljvätska, alternativt trakealsekret) luftvägarna kan användas. Det är viktigt att diagnostiken sker i samarbete mellan kliniker och laboratorieläkare.

Vid analys av ett stort antal prover är PCR-tekniken relativt snabb eftersom flera prover kan analyseras samtidigt. Dock är antigenpåvisning av influensa A och B med immunofluorescens (IF)-test eller kommersiella antigenester (snabbtester) snabbast om endast ett fåtal prover skall analyseras. Provmaterial är nasofarynxaspirat eller svalg- eller nässekret enligt tillverkarnas rekommendationer. Den analytiska känsligheten är lägre för dessa metoder än för PCR. Snabbtester utförda av erfarna undersökare har i studier visat hög specificitet (> 90 %), men relativt låg sensitivitet (20–70 % och ned till 11 % för vissa tester med avseende på influensa A(H1N1)2009) (8–12). Lägst är sensitiviteten för vuxna medan man får något högre känslighet vid analys av prover från barn eftersom barn ofta har högre koncentration av influensavirus i övre luftvägarna (13–14).

Resultatet av antigenestning eller PCR kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboriet eller dagen efter. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken. Odling används inte längre som diagnostisk metod i Sverige, men det är viktigt att man fortsätter att odla influensavirus då virus behövs för framtagande av vaccinstammar och vidare karakterisering.

När bör virologisk laborierediagnostik utföras?

Provtagning rekommenderas på indexfall för att säkerställa influensaförekomst i samhället och vid utbrott på institutioner, till exempel äldreboenden, samt för att undvika nosokomial smitta på sjukhus. Virologisk diagnostik bör även fortsättningsvis ske vid atypisk sjukdom, hos inläggningsfall och hos svårt sjuka och personer inom de medicinska riskgrupperna. Diagnostik kan även fortsättningsvis vara värdefull för handläggning av enskilda patienter.

Vid antiviral behandling utan klinisk förbättring bör följsamhet till behandling undersökas och prov tas för resistensanalys (se stycket om resistenstestning längre fram). Speciellt hos immunsupprimerade patienter finns risk för resistensutveckling. Influensapatienter som behandlas i respirator kan vara PCR-positiva i bronksköljvätska eller trakealsekret under lång tid. Detta beror ofta på att låga koncentrationer av avdödat virus finns kvar trots att virusreplikationen upphört. En bestämning av virusnivån kan vara av värde. För patienter som har höga viruskoncentrationer under längre tid trots antiviral

behandling bör resistens misstänkas. Det är dock problematiskt att använda kvantitativ PCR för att monitorera behandlingseffekten då provmaterialen är svåra att standardisera. Det krävs stora skillnader (> 10-faldiga) för att identifiera en säker förändring i virusmängd.

Epidemiologisk övervakning med typning av virus

Influenzavirus cirkulerar vanligen under cirka sex till 16 veckor varje vinter. Epidemiutvecklingen är olika år från år. De flesta sjukdomsfallen inträffar inom fem till tio veckor efter det att inhemsk influensaspridning konstaterats, varefter aktiviteten avtar. Ju längre tid det tar för en årlig epidemi att komma igång, desto mindre blir den totala omfattningen av epidemin (15).

Den epidemiologiska anamnesen är väsentlig vid diagnostik av influensa. Övervakning av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är därför viktig. Data samlas in både från vårdgivare och från delar av populationen. Nationell information uppdateras veckovis på Smittskyddsinstitutets webbplats, och information om influensaspridningen i världen finns på de nationella smittskyddsinstitutets webbplatser med sammanfattningar på WHO:s och europeiska smittskyddsinstitutets (ECDCs) webbplatser.

Även typningen av influenzavirus är av stor betydelse, särskilt i början av en epidemi. Att karaktärisera aktuella virusisolat avseende vaccinlikhet och antiviral resistens är en viktig beredskapsåtgärd, för att så tidigt som möjligt kunna ändra preventionsstrategier om nya eller resistenta stammar dyker upp. Typningen sker i samarbete mellan SMI och landstingslaboratorierna.

Resistensutveckling

Metoder för resistensbestämning

Metoder för övervakning av resistensutveckling i samhället och vid kliniska frågeställningar finns på SMI. Genom sekvensering av neuraminidas- samt M2-genen kan kända mutationer som ger resistens mot neuraminidashämmare respektive amantadin identifieras. SMI har också ett test som mäter neuraminidashämmarnas effekt på enzymaktiviteten (16).

Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion, men bör diskuteras med SMI i speciella situationer. Gravt immunosupprimerade patienter är en riskgrupp där noggrann övervakning av antiviral resistens är indicerad.

Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som samordnas nationellt och internationellt. Årligen analyserar SMI ett representativt urval av de influensastammar

som cirkulerar i Sverige. Både WHO och ECDC gör sammanställningar av resistensläget i världen och i Europa (Tabell VII).

Klinisk resistensutveckling

Osetamivir

Före år 2007 rapporterades resistensutveckling mot neuraminidashämmarna i låg omfattning. Tidigare studier visade att mutationer som orsakar resistens mot neuraminidashämmarna reducerar virusets transmission/replikation. Under säsongen 2007–2008 noterades dock en kraftig ökning av osetamivirresistent A(H1N1) (säsongsinfluensa). Genom kompensatoriska mutationer i neuraminidasgenen kvarstod replikationsförmågan trots uppkomsten av resistensmutation (18). Det fanns ingen korrelation mellan antiviral användning och resistensutveckling. Sjukdomsbilden skiljde sig inte mellan dem som smittats av resistent virus och dem som smittats av känsligt virus. Via analys av arvsmassan för dessa virusvarianter visades att resistensen hade uppstått i flera olika stammar och gemensamt för dem alla var att de hade de kompensatoriska mutationerna. Den vanligaste förekommande resistensmutationen för osetamivir (H275Y) förändrar inte känsligheten för zanamivir.

De osetamivirresistenta stammarna spreds snabbt globalt och hösten 2009 var 99,6 % av A(H1N1)-stammarna (säsongsinfluensa) resistenta. På grund av pandemin har cirkulationen av den resistenta säsongsinfluensan nästan upphört och under säsongen 2010–2011 har endast ett fåtal resistenta isolat påvisats i världen (i Europa endast ett fall).

För influensa B, A(H3N2) samt A(H1N1)2009-influensan är resistensutvecklingen mot osetamivir fortfarande låg och det är främst vid behandling av immunosupprimerade patienter som resistens rapporterats (19). Merparten av osetamivirresistensen hos A(H1N1) (både säsong- och pandemisk) är orsakad av en specifik mutation (H275Y), men även andra mutationer kan orsaka resistens mot osetamivir och/eller zanamivir (20). Dock är det få mutationer som orsakar korsresistens mot osetamivir och zanamivir. Sammantaget visar erfarenheten att det är viktigt att kontinuerligt övervaka antiviral resistensutveckling hos influenzavirus.

Före pandemin 2009 var få (< 0,5 %) av de analyserade A(H1N1)2009-stammarna resistenta mot osetamivir eller zanamivir, medan alla var resistenta mot amantadin. Under pandemin ökade användningen av neuraminidashämmare kraftigt. Dock har endast 465 resistenta pandemiska A(H1N1)2009-isolat påvisats (WHO-sammanställning 2011-04-20) (18). Alla dessa är resistenta mot osetamivir

Tabell VII. Resistensläget för olika influensa A- och B-stammar insamlade säsongen 2010–2011 (17).

Läkemedel	Pandemisk A(H1N1)2009	Säsong A(H3N2)	Säsong A(H1N1)	Influensa B
Amantadin	Resistent	Resistent	Känslig	Resistent
Osetamivir	Känslig	Känslig	Resistent	Känslig
Zanamivir	Känslig	Känslig	Känslig	Känslig

och känsliga för zanamivir. Totalt 85 % av de resistenta stammarna har påvisats hos patienter under behandling, varav 36 % hos immunosupprimerade patienter. Mycket begränsad nosokomial spridning av resistenta stammar har observerats (21). I samhället har det varit mycket liten spridning av resistenta pandemistammar (22). Den rapporterade incidensen av resistens mot oseltamivir varierar från 0,01 till 3,1 % beroende på region. Skillnaden beror troligen på att fokus i vissa regioner har varit att studera stammar från behandlade patienter medan man i andra regioner haft en generell övervakning (23–24).

Zanamivir

Resistensutveckling mot zanamivir har kvarstått på låg nivå sedan medlet registrerades i slutet av 1990-talet. Zanamivir-resistenta stammar har endast identifierats hos immunosupprimerade patienter (25) och ingen utbredd resistensutveckling har rapporterats.

Korsresistens

Enstaka fallbeskrivningar av influensastammar som är korsresistenta mot neuraminidashämmare finns rapporterade. Dessa har uppstått när patienten efter resistensuppkomst, vanligen mot oseltamivir, har bytt behandling och ytterligare mutationer skett (26).

Amantadin

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig och uppträder snabbt hos cirka 30 % av behandlade patienter. Resistenta isolat kan spridas från person till person och orsaka sjukdom på samma sätt som vildtypsvirus. Utbredd global resistens mot amantadin bland A(H3N2)-stammar utvecklades under säsongen 2005–2006 och har därefter kvarstått (27). Säsongens A(H1N1)-stammar har fortsatt varit känsliga för medlet fram till A(H1N1)2009 dök upp. A(H1N1)2009 är resistent mot amantadin (28). Av de nu cirkulerande stammarna av influensa A och B i Sverige är ingen känslig för amantadin.

Klinisk handläggning av antiviral resistens med terapivikt

Vid val av terapi bör resistensläget tas i beaktande. Om utbredd resistens mot oseltamivir föreligger i samhället rekommenderas zanamivir i första hand. I det enskilda patientfallet bör orsak till terapivikt utredas såsom följsamhet till behandling, eventuella underliggande sjukdomar som kan försvåra intag eller absorption av läkemedlet och antiviral resistens. Hos patienter med grav njursvikt eller extrakorporeal behandling kan oseltamivirkoncentrationer bestämmas för att säkerställa adekvat dosering (se nedan). Immunosupprimerade patienter och svårt sjuka patienter som intensivvårdas har ofta långvarig virusutsöndring och bör övervakas noggrant avseende resistensutveckling.

Om antiviral resistens identifieras bör terapibyte göras. Zanamivir är i majoriteten av fallen verksamt mot oseltamivirresistenta virusvarianter. I fall av korsresistens mot neuro-

minidashämmarna finns inga godkända terapialternativ och specialistläkare bör konsulteras. Kombinationsbehandling med läkemedel ur olika klasser och alternativa framtida vägar till behandling av svårt sjuka patienter med multiresistenta influensavirusvarianter beskrivs nedan.

Koncentrationsbestämning av oseltamivir

Oseltamivir är en prodrug som snabbt omvandlas till aktiv oseltamivirsyra (oseltamivirkarboxylat) av esteraser i tarmvägg, lever och plasma. Oseltamivirkarboxylat elimineras enbart renalt. Indikation för plasmakoncentrationsbestämning (29) är säkerställande av adekvata koncentrationer vid påtagligt avvikande njurfunktion, såsom grav njursvikt eller olika former av extrakorporeal behandling.

Analysen utförs vid Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Prov bör tas som dalprov (före nästa ordinarie dos). Vid intermittent hemodialys bör prov tas både före och efter dialysbehandling. Vid andra dialysformer, speciella frågeställningar eller önskemål om AUC-bestämning rekommenderas kontakt med klinisk farmakologi före provtagningen.

Framtidsperspektiv och nya läkemedel under utveckling

Inget talar för att säsongsinfluensorna kommer att försvinna. Vi kommer inte heller att kunna förhindra att nya fågel- eller grisinfluensavirus anpassas så att de kan infektera människors övre luftvägar, och därmed kan skapa nya pandemier. Om detta sker genom rekombination med redan cirkulerande virus blir de resulterande pandemierna sannolikt mildare än om ett intakt fågelvirus anpassas. Säkra influensavaccin som kan produceras på kort tid och effektiva antivirala medel behövs för att vi ska kunna hantera såväl svåra säsongsinfluensor som framtida pandemier på ett bra sätt.

Det finns ett stort behov av nya antivirala läkemedel med andra verkningsmekanismer och resistensprofiler än dagens neuraminidas- och M2-hämmare. Emellertid är de två nya läkemedel som kommit längst i klinisk utveckling båda neuraminidashämmare. Det ena preparatet (peramivir) har en ny administrationsväg (intravenöst) och det andra (laninamivir) har långtidsverkande effekt, som möjliggör dosering i singeldos.

Peramivir är en ny neuraminidashämmare som administreras intravenöst och är godkänd i Japan för behandling av säsongsinfluensa hos vuxna i engångsdos (300–600 mg × 1). En barnindikation är under bedömning i Japan. Kliniska behandlingsstudier av peramivir givet i flerdos mot svår influensa hos hospitaliserade patienter pågår. Medlet finns ännu inte tillgängligt i Europa. I USA fick intravenöst peramivir temporärt godkännande under pandemin 2009–2010 för behandling av livshotande influensa hos hospitaliserade patienter. Erfarenheten av behandling av influensa A(H1N1) 2009 hos 31 hospitaliserade patienter i USA har nyligen publicerats och data tyder på att peramivir reducerade mortaliteten och var väl tolererat (30). Denna observationella studie gav också de första data på användning av intravenöst peramivir hos barn, gravida kvinnor och patienter med njursvikt.

I kliniska behandlingsstudier av tidigare friska vuxna med okomplicerad säsongsinfluensa har effektstorleken av peramivir varit jämförbar med den som dokumenterats för oseltamivir/zanamivir (för sammanfattning av studier se 31). Den vanligaste orsaken till oseltamivirresistent A(H1N1) (säsong och 2009) är mutation H275Y som även medför viss korsresistens mot peramivir. Varianter med H275Y har nedsatt känslighet för peramivir, dock i mindre grad än för oseltamivir (32). Den kliniska betydelsen av den nedsatta känsligheten är ännu ofullständigt belyst, men gör att peramivir inte rekommenderas som ett förstahandsmedel mot oseltamivirresistent influensa. Ett fåtal kliniska fall av resistensutveckling mot peramivir har rapporterats (33). Endast ett fåtal mutationer inducerar korsresistens mot alla tre neuraminidashämmarna (peramivir, oseltamivir och zanamivir) (20). Dessa mutationer är mycket ovanliga.

Laninamivir octanoate är en ny långverkande neuraminidashämmare som kan ges i engångsdos och liksom zanamivir administreras via inhalation. Medlet är godkänt i Japan för behandling av säsongsinfluensa, men finns ännu ej tillgängligt i Europa. I behandlingsstudier på barn och vuxna med okomplicerad säsongsinfluensa har effekten av en engångsdos av laninamivir varit jämförbar med den efter femdagarsbehandling med oseltamivir två gånger per dag (34). Medlet har också visats vara effektivt mot oseltamivirresistent influensa, både kliniskt och i cellkultur.

Kombinationsbehandling med läkemedel ur olika klasser eller med två neuraminidashämmare är en tänkbar strategi för att snabbt få kontroll över virusreplikationen och reducera resistensutvecklingen. *In vitro*-studier och djurförsök har indikerat additiva och synergistiska effekter av kombinationer av oseltamivir med rimatadin och/eller amantadin (35–37). En trippelkombination (amantadin + ribavirin + oseltamivir) som *in vitro* visat synergistiska effekter mot amantadin- och oseltamivirresistent virus studeras nu i kliniska prövningar (38). Kombinationen av två neuraminidashämmare har i försök i cellkultur givit varierande resultat från additiva till antagonistiska effekter. I en nylig placebo-kontrollerad studie på vuxna (n = 541) visades att kombinationsbehandling med oseltamivir + zanamivir var mindre effektiv mot A(H3N2)-infektion både ur virologisk och ur klinisk synpunkt än monoterapi med respektive medel (39).

Nya kunskaper om mekanismer involverade i influensavirus replikationscykel har visat på nya möjliga angreppspunkter såsom polymerashämmare och adsorptionshämmare (40). En polymerashämmare, favipiravir (T-705) (41) och en fusionshämmare (receptorförstörande sialidas; DAS181) (42) utvärderas i kliniska fas 2-prövningar för behandling mot influensa A och B. Med tillgång till flera olika medel med olika verkningsmekanismer skulle en mer optimal kombinationsbehandling kunna tillämpas än som är möjligt idag.

Alternativa framtida vägar till behandling av svårt sjuka patienter med multiresistenta influensavirusvarianter innefattar heterosubtypspecifika monoklonala antikroppar (43), och hyperimmunglobulin. Data från en nylig studie indikerar att behandling med konvalescentplasma från patienter med genomgången influensa A(H1N1)2009 reducerade mortaliteten hos patienter med livshotande influensa-sjukdom (44). Enstaka fallbeskrivningar och djurstudier

indikerar att immunsupprimerande terapi i kombination med antiviral terapi kan minska symtomen genom att hämma den cytokinstorm man ibland ser vid svår influensa (45). Ingen av dessa alternativa behandlingsstrategier finns dokumenterade i kontrollerade randomiserade studier.

Referenser

Referenser ges för uppdaterad information. För övrigt hänvisas till www.lakemedelsverket.se där referenslistor från tidigare behandlingsrekommendationer publicerade 2000, 2002 och 2007 finns.

1. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(1):31–5.
2. LaForce C, Man C, Henderson F, et al. Efficacy and safety in the prevention of influenza in community-dwelling high-risk adult and adolescent subjects; A 28-day, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Therapeutics* 2007;8:1579–90.
3. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336–43.
4. Jefferson T, Jones M, Del Mar. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf
6. Acosta EP, Jester P, Gal P, et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J Infect Dis* 2010;202:563–6.
7. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, et al. Admission diagnoses of children 0–16 years of age hospitalized with influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Jun 4.
8. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:77–84.
9. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009;48:e89–92.
10. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, et al. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007;39:132–5.
11. Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA, et al. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:162–6.
12. Kok J, Blyth CC, Foo H, et al. Comparison of a rapid antigen test with nucleic acid testing during cocirculation of pandemic influenza A/H1N1 2009 and seasonal influenza A/H3N2. *J Clin Microbiol* 2009;48:290–1.
13. Steininger C, Redlberger M, Graninger W, et al. Near-patient assays for diagnosis of influenza virus infection in adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:267–3.
14. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007;119:e6–11.
15. Andersson E, Kuhlmann-Berenzon S, Linde A, et al. Predictions by early indicators of the time and height of the peaks of yearly influenza outbreaks in Sweden. *Scand J Public Health* 2008;36(5):475–82.
16. Zambon M, Hayden FG. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Res* 2001;49:147–56.
17. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Morbidity & Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries* 2011;60(1):1–24.
18. Bloom JD, Gong LI, Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science* 2010;328(5983):1272–5.
19. http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_04_21_weekly_web_update_oseltamivir_resistance.pdf
20. Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Dec;21(6):626–38. Review.

21. Chen LF, Dailey NJ, Rao AK, et al. Cluster of oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections on a hospital ward among immunocompromised patients—North Carolina, 2009. *J Infect Dis* 2011 Mar 15;203(6):838–46.
22. Renaud C, Kuypers J, Englund JA. Emerging oseltamivir resistance in seasonal and pandemic influenza A/H1N1. *J Clin Virol* 2011 June 16, doi:10.1016/j.jcv.2011.05.019
23. Hurt AC, Deng YM, Ernest J, et al. Oseltamivir-resistant influenza viruses circulating during the first year of the influenza A(H1N1)2009 pandemic in the Asia-Pacific region, March 2009 to March 2010. *Euro Surveill.* 2011 Jan 20;16(3).
24. Ujike M, Ejima M, Anraku A, et al; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and characterization of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17(3):470–9.
25. Thorlund K, Awad T, Boivin G, et al. Systematic Review of Influenza Resistance to the Neuraminidase Inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011;11(1):134.
26. van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2010;363(14):1381–2.
27. Bright RA, Medina M, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1995 to 2005: a cause of concern. *Lancet* 2005;366:1175–81.
28. Update: Influenza activity—United States, August 30–October 31, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1236–41.
29. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:471–84.
30. Hernandez JE, Adiga R, Bezan J, et al. Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under an emergency IND program in the United States. *Clin Infect Dis* 2011;52:695–706.
31. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125127.htm
32. Hayden F, deJong M. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis* 2011;203:6–10.
33. Memoli M, Hrabal R, Hassantoufighi A, et al. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant H1N1 virus during therapy of 2 immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2010;50:1252–5.
34. Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection, *Antimicrobial Agents and Chemother* 2010;54:2575–82.
35. Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG, et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006;70:121–31.
36. Govorkova EA, Fang HB, Tan M, et al. Neuraminidase inhibitor-ri-mantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza effects in MDCK cells. *Antimicrob Agents and Chemother* 2004;48:4855–63.
37. Ilyushina NA, Hoffman E, Salomon R, et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antiviral Therapy* 2007;12:363–70.
38. Nguyen J, Hoopes J, Le M, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin and oseltamivir is highly active and synergistic against drug-resistant influenza virus strains in vitro. *PLoS ONE* 2010;5(2):e9332.
39. Duval X, Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7:e1000362.
40. Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold? *Clin Infect Dis* 2009;48 (Suppl 1):3–13.
41. Sleeman K, Mishin V, Deyde V, et al. In vitro activity of favipiravir (T705) against drug-resistant influenza and 2009 (A(H1N1) viruses. *Antimicrob Agents and Chemother* 2010;54:2517–24.
42. Malkhov MP, Aschenbrenner LM, Smec DF, et al. Sialidase fusion protein as a novel broad-spectrum inhibitor of influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1470–9.
43. Corti D, Voss J, Gamblin SJ, et al. A neutralizing antibody selected from plasma cells that binds to group 1 and group 2 influenza A hemagglutinins. www.sciencexpress.org / 28 July 2011 / Page 1 / 10.1126/science.1205669J.
44. Hung I, To K, Lee C-K, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A(H1N1)2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):510–9.
45. Walsh K, Teijaro J, Wilker P, et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *PNAS* 2011, 29 June, doi/10.1073/pnas.1107024108

Referenslista för avsnittet Antivirala läkemedel finns på sid 28.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2011 finns på www.lakemedelsverket.se



Antivirala läkemedel

Antivirala läkemedel mot influensa kan användas på två sätt: endera profylaktiskt för att förhindra ett insjuknande i symptomgivande influensa eller terapeutiskt för att reducera allvarlighetsgraden och durationen av sjukdomen.

Två klasser av läkemedel finns godkända för behandling eller profylax av influensa, neuraminidashämmare och M2-hämmare (Tabell I). Neuraminidashämmare är sialinsyreanaloger och hämmar virusenzymet neuraminidas som är av betydelse för frisättningen av nybildade influensaviruspartiklar från den infekterade cellen (1). Medlen gör att nybildade viruspartiklar bildar stora aggregat som fastnar på cellytan och inte kan spridas vidare till andra celler samt förhindrar penetration av virus genom luftrörssekret. Neuraminidashämmarna är verksamma både mot influensa A och B. Två läkemedel finns godkända, zanamivir (Relenza) ges som oral inhalation och oseltamivir (Tamiflu) som kapsel eller oral suspension. Båda läkemedlen är godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B. Under pandemin 2009 godkändes en ny doseringsrekommendation för oseltamivir för behandling av A(H1N1)2009-influensa hos spädbarn yngre än ett år. Sedan år 2010 finns intravenösa beredningar av oseltamivir och zanamivir tillgängliga för licensförskrivning (efter ansökan via apoteket Scheele) till patienter med *livshotande* influensasjukdom.

För detaljerad information om respektive neuraminidashämmare var god se EPAR (European Public Assessment Report) och separata dokument om intravenösa beredningar (www.ema.europa.eu) samt monografier på Läkemedelsverkets hemsida (www.lakemedelsverket.se).

Det första läkemedlet som utvecklades mot influensa var amantadin. Medlet verkar genom att blockera jonkanalfunktionen av influensavirus matrixprotein M2. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Medlet har för närvarande ingen plats i behandlingen och är numera avregistrerat i Sverige. Amantadin kan dock förskrivas på licens, och nya behandlingsindikationer kan uppkomma.

Då indikation för behandling med antivirala läkemedel bedöms föreligga måste hänsyn tas till patientens ålder, vikt och njurfunktion vid doseringen liksom till eventuella underliggande sjukdomar och till potentiella läkemedelsinteraktioner.

Sammanfattning – behandlingseffekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa i kliniskt bruk

Läkemedlet mot influensa har effekt på virusreplikationen och inte direkt på kliniska symtom som orsakas av kroppens immunsvär. Influensavirus förökar sig framför allt under de första dagarna (1–3 dagar) efter symtomdebut, varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Det är därför viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. Hos immunsupprimerade patienter och hos svårt sjuka, hospitaliserade patienter kan dock virusförökningen pågå längre tid varför behandling kan insättas även senare. I flertalet kliniska studier gav neuraminidashämmarna snabbare reduktion av

virusutsöndring i näs/svalgprov än placebo. Virusmängden minskade signifikant redan inom 24 timmar efter påbörjad terapi (2). För influensa A(H1N1)2009 finns data på förkortning av virusutsöndringen om oseltamivirbehandling initierades inom tre dagar efter symtomdebut (3).

Studier på barn och vuxna har visat att ju tidigare behandlingen inleds mot säsongsinfluensa desto större är terapivinsten. Om behandlingen med oseltamivir påbörjades inom 12–24 timmar efter symtomdebut förkortades sjukdomstiden med 3,1–3,5 dagar jämfört med placebo (4,5). Tidig behandling ledde också till kortare feberduration, lindrigare symtom och snabbare återgång till normal aktivitet. Liknande studier för zanamivir visade att sjukdomstiden reducerades med tre dagar om medlet insattes inom 30 timmar efter symtomdebut jämfört med en dag om behandlingen startades senare (6). Ingen effekt i jämförelse med placebo kunde påvisas om den antivirala terapin sattes in efter mer än 48 timmar efter symtomdebut hos tidigare friska patienter med influensa.

Underlaget för godkännandet av neuraminidashämmare inkluderade huvudsakligen studier som utförts på tidigare friska vuxna och barn med okomplicerad influensa (se sid. 26). Om antiviral behandling påbörjas inom 48 timmar efter sjukdomsdebut minskar allvarlighetsgrad och duration av symtomen med en till två dagar (7). Huvuddelen av effektdata på neuraminidashämmare baseras på influensa A-virusinfektioner. Data från ett par kliniska studier talar för att oseltamivir är mindre effektivt mot influensa B än influensa A (se sid. 26 Tamiflu).

Data till stöd för att neuraminidashämmare reducerar influensarelaterade bakteriella komplikationer är begränsade. I en poolad analys av tio studier fann man att risken för sekundär bakteriell pneumoni minskade med 50 % hos patienter med laboratoriekonfirmerad influensa som fick oseltamivirbehandling jämfört med placebo, men för hospitalisering var det för få patienter för att tillåta några slutsatser (8). En nylig re-analys av de tio studierna plus ytterligare en studie fann att oseltamivir reducerade risken för antibiotikakrävande nedre luftvägsinfektioner med 37 % (95 % KI 18–52) hos patienter med konfirmerad influensa (9). En första Cochranerapport år 2006, som analyserade behandlings- och profylaxstudier hos vuxna, drog slutsatsen att neuraminidashämmarna förkortar sjukdomstiden och att oseltamivir minskar risken för influensarelaterade komplikationer i form av nedre luftvägsinfektion (10). En uppdaterad Cochrane-analys år 2009 där striktare kriterier för inklusion av granskade studier användes kom till motsatt slutsats (11). Baserat på ett fåtal randomiserade kontrollerade studier konkluderade författarna att det för närvarande saknas evidens för att antiviral behandling hos tidigare friska vuxna reducerar komplikationsfrekvensen. För att kunna besvara denna fråga behövs oberoende randomiserade studier som är dimensionerade för att utvärdera neuraminidashämmarnas effekt på influensarelaterade komplikationer.

En likande metaanalys av effekten av neuraminidashämmare på komplikationer har utförts på kliniska studier av barn med säsongsinfluensa (12). Konklusionen var att anti-

Tabell I. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa.

Egenskaper	Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)	Amantadin (Licens)
Verkningsmekanism	Neuraminidashämmare	Neuraminidashämmare	M2-hämmare
Aktivitetsspektrum	Influensa A och B	Influensa A och B	Influensa A
Godkända indikationer	Profylax och behandling av influensa A och B hos vuxna och barn > 1 år För A(H1N1)2009-influensa barn < 1 år	Profylax och behandling av influensa A och B hos vuxna och barn > 5 år	Profylax och behandling av influensa A hos vuxna och barn > 10 år
Formulering	Kapslar, pulver till oral lösning (På licens: IV-beredning)	Inhalationspulver (På licens: IV-beredning)	Tablett
Kontraindikationer	Överkänslighet	Överkänslighet	Överkänslighet Epilepsi Psykos Grav psykisk sjukdom Svåra hjärt-, lever- och njursjukdomar
Varningar/försiktighet	Dosjustering hos patient med nedsatt njurfunktion (KrCl < 30 mL/min)	Svår astma Bronkdilaterare bör inhaleras före zanamivir vid KOL/astma (Gäller inhalationspulver)	Dosjustering hos patient med nedsatt njurfunktion (KrCl < 50 mL/min) och hos äldre > 65 år Prostatahypertrofi Glaukom Tidigare psykisk sjukdom, kramper Nedsatt lever- och njurfunktion
Biverkningar	<i>Vanliga:</i> Illamående, kräkning, huvudvärk <i>Sällsynta:</i> Anafylaxi, allvarliga hudreaktioner, hepatit, neuro-psykiatriska symtom, gastro-intestinal blödning	<i>Sällsynta:</i> Bronkospasm och/eller nedsatt lungfunktion. Neuropsykiatriska symtom	<i>(Mindre) vanliga:</i> Centralnervösa symtom (konfusion, oro, hallucinationer, insomni) illamående, kräkningar <i>Sällsynta:</i> Hjärtrytmrubbningar, kramper
Resistens	I kliniska studier: Sällsynt vuxna (0,3 %), vanligare hos barn (4–18 %) I kliniskt bruk: Utbredd resistens hos säsongsinfluensa A(H1N1) från år 2008	Ingen resistens rapporterad hos immunkompetenta individer	Vanlig (vid behandling ~ 30 %) I kliniskt bruk: Utbredd resistens hos säsongsinfluensa A(H3N2) från år 2006

viral behandling förkortar sjukdomstiden hos barn och förhindrar transmission av influensa i familjehushåll, men att evidens saknas för att behandlingen reducerar incidens av komplikationer i nedre luftvägarna. När det gäller akut mediaotit har en reduktion av incidensen visats för oseltamivir i två randomiserade kontrollerade behandlingsstudier hos barn. I en studie minskade incidensen av mediaotit från 26,5 % i placebogruppen till 16 % i oseltamivirgruppen ($p = 0,013$) (13) och i en annan studie med 85 %, men bara i fall där antiviral behandling initierades inom 12 timmar efter symtomdebut (5). I en stor retrospektiv studie av barn i medicinska riskgrupper fann man att oseltamivir var associerad med reducerad risk för influensarelaterade komplikationer i form av luftvägssjukdomar (ej pneumoni), akut mediaotit och hospitalisering (14).

Effekten av antivirala läkemedel mot allvarlig livshotande säsongsinfluensa har inte utvärderats i kontrollerade studier och är inte en formellt godkänd indikation. Emellertid indikerar data från flera observationella studier att oseltamivir

reducerar mortaliteten hos hospitaliserade patienter med svår influensa och även hos dem med sent insatt behandling (> 48 tim efter sjukdomsdebut). I en prospektiv kanadensisk studie innefattande 327 hospitaliserade vuxna patienter med livshotande influensa var oseltamivirbehandling associerad med en signifikant minskad risk för död (odds ratio (OR) = 0,2 (95 % KI: 0,1–0,8)) (15). I en retrospektiv thailändsk studie av hospitaliserade patienter med laboratoriekonfirmerad influensa visades en signifikant reduktion av mortalitet i gruppen som behandlades med oseltamivir (OR = 0,13 (95 % KI: 0,04–0,4)) (16). I ytterligare en prospektiv studie av 754 sjukhusvårdade patienter med laboratoriekonfirmerad influensa konkluderades att oseltamivirbehandling inom fyra dagar från symtomdebut var associerad med ökad överlevnad (17). Terapistart med oseltamivir inom två dagar gav störst nytta med reduktion av mortalitet, syrgasbehov och vårdtid på sjukhus. Ett par mindre studier pekar i samma riktning som de ovan refererade.

Sammanfattning – behandlingseffekt av oseltamivir mot influensa A(H1N1)2009

Influensa A(H1N1)2009 ger, som beskrivits tidigare, ibland svår virusorsakad pneumonit. Det överaktiva immunsvaret som orsakar pneumoniten är beroende av pågående virusreplikation. Därför bör tidig antiviral behandling vara av värde för att förhindra att influensainfektionen progredierar till lunginflammation. Klinisk rapportering och deskriptiva studier stöder nästan undantagslöst dessa hypoteser med signifikant minskade OR för allvarlig utgång hos patienter som behandlats tidigt (18–24). Trots avsaknad av placebo-kontrollerade studier råder därför nationell och internationell samstämmighet kring att personer som tillhör riskgrupp ska behandlas så fort influensa A(H1N1)2009 misstänks, oavsett influensans svårighetsgrad (Socialstyrelsen, (<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-9-8>). Vid misstänkt pneumonit bör antiviral behandling sättas in även efter 48 timmar. Den kan reducera antigenstimuleringen och därmed minska symtomens svårighetsgrad. En fransk studie på gravida kvinnor visade att behandling insatt efter tre dagar gav OR 4,8 (95 % KI 1,9–12,1) förhöjd risk för allvarlig utgång jämfört med tidigare insatt behandling. Behandling insatt efter fem dagar ökade risken till 61,2 (95 % KI 14,4–261,3) (25). Andra faktorer än antiviral behandling, som till exempel tidigare insatt intensivvård hos dem som fått tidig behandling, har dock med all sannolikhet påverkat sjukdomsutgången.

Klinisk dokumentation till underlag för godkännandet av neuraminidashämmare

För fullständiga referenser till registreringsstudierna, se monografier för Tamiflu och Relenza på www.lakemedelsverket.se

Tamiflu (oseltamivir)

Oselamivir finns tillgängligt som kapsel (75 mg) och mixtur (12 mg/mL). Ytterligare tablettstyrkor, 30 mg och 45 mg är framtagna särskilt till barn, eftersom kapslarna har längre hållbarhet än suspensionen. Dosering för behandling av vuxna är en kapsel 75 mg × 2 dagligen och för profylax 75 mg × 1 dagligen (se Tabell I i rekommendationstexten). Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt (se Tabell II i rekommendationstexten). Till spädbarn yngre än ett år för behandling av A(H1N1)2009 doseras oseltamivir efter ålder (se Tabell III i rekommendationstexten).

Oselamivirfosfat (prodrug) absorberas snabbt efter oral administrering och omvandlas till den aktiva metaboliten oseltamivirkarboxylat. Minst 75 % av given dos återfinns i cirkulationen som aktiv metabolit och distribueras ut vidare i kroppen. Den terminala halveringstiden är sex till tio timmar. Oselamivirkarboxylat elimineras fullständigt i urinen. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 mL/min) bör dosen och intervallen ändras (se Tabell IV i rekommendationstexten). Samtidig administration av probenecid, som är en potent hämmare av tubulära sekretionen i njuren, resulterade i tvåfaldig ökning av serumkoncentrationen av oseltamivir. Inga andra kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner finns beskrivna.

Behandlingsstudier

Kliniska studier av oseltamivir har inkluderat för övrigt friska vuxna (n = 1 355), barn (n = 698) och patienter i de medicinska riskgrupperna: äldre individer över 65 år (n = 741), barn med astma (n = 334) samt vuxna patienter med hjärt- och/eller lungsjukdom (n = 404). Den uppmätta effekten av oseltamivir hos individer med verifierad influensa varierade beroende på patientpopulationen. En förkortning av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,0–1,5 dagar uppmättes hos influensapositiva vuxna och barn, medan effekten i Intention-To-Treat (ITT)-analysen varierade mellan 0,7 och 0,9 dagar. Ingen effekt av oseltamivir på incidensen av sekundärkomplikationer kunde påvisas i studierna av vuxna, medan incidensen av akut mediaotit reducerades signifikant från 27 % i placebogruppen till 13 % hos oseltamivirbehandlade barn. I en sammanlagd analys av alla kontrollerade kliniska studier på vuxna och ungdomar reducerade oseltamivir incidensen av nedre luftvägsinfektioner som krävde antibiotika från 12,7 % i placebogruppen till 8,6 % i oseltamivirgruppen (p = 0,0012). I studien av astmasjuka barn kunde ingen effekt på sjukdomsduration eller astmaexacerbationer påvisas. En signifikant effekt observerades dock på forced expiratory volume (FEV1) i terapigruppen jämfört med placebo.

Majoriteten av patienterna i studierna hade influensa A. I en sammanlagd analys av alla patienter med influensa B, totalt 15 % av den influensapositiva populationen, visades att sjukdomen förkortades med 0,7 dagar (95 % KI 0,1–1,6 dagar) i oseltamivirgruppen jämfört med placebo. Kliniska studier efter godkännandet har indikerat att oseltamivir är mindre effektivt mot influensa B än mot influensa A (26–28).

Hos de medicinska riskgrupperna kunde ingen signifikant effekt på sjukdomsdurationen visas vid behandling med oseltamivir, men för feber sågs dock en signifikant förkortning på i genomsnitt 1,0 dag jämfört med placebo. Incidensen av antibiotikabehandlade komplikationer i nedre luftvägarna reducerades signifikant hos äldre individer > 65 år (från 19 % i placebo till 12 % i oseltamivirgruppen, p = 0,0156) medan ingen effekt på komplikationsfrekvensen kunde påvisas hos patienter med hjärt- och/eller lungsjukdom. Genomförda studier är inte tillräckligt stora för att kunna visa om oseltamivir påverkar mortaliteten i influensa. Få patienter i de kliniska studierna hospitaliserades, 0,7 % i oseltamivirgruppen mot 1,7 % i placebogruppen.

Profylaxstudier

Oselamivirs preventiva effekt mot influensa har utvärderats i två studier av postexpositionsprofylax i familjehushåll (n = 1 239) och i tre studier av säsongprofylax i samhället (n = 2 134). Det primära effektmåttet var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa. Endast vuxna och ungdomar äldre än tolv år inkluderades i de primära studierna. I ytterligare en postexpositionsprofylaxstudie ingick också barn i åldern 1–12 år (n = 215) (29), vilket var grunden för godkännandet av profylaxindikationen hos barn.

Skyddseffekten mot klinisk laboratoriekonfirmerad influensa av sju dagars oseltamivirprofylax insatt inom 48 timmar efter exponering för influensasmitta i familjehushåll, uppmättes till 92 % (95 % KI: 72–98) i populationen där indexfallet hade en verifierad influensa och till 89 % (95 % KI:

72–96) i ITT-populationen. I den andra studien, där första indexfallet behandlades med oseltamivir i fem dagar och hushållen randomiserades så att övriga familjemedlemmar antingen gavs behandling eller tio dagars profylax, uppmättes skyddseffekten till 63 % (95 % KI: 26–81) i totalpopulationen och till 59 % (95 % KI: 16–80) i hushåll med konfirmerad influensa hos indexfallet. I en subgruppsanalys av barn 1–12 år visades skyddseffekten vara likartad (64 %) (95 % KI: 16–85). Bland barn som inte redan utsöndrade virus före behandlingen var skyddseffekten 80 % (95 % KI: 22–95).

I de tre samhällsstudierna, varav två inkluderade friska vuxna med identisk design (sammanlagd analys) och en inkluderade äldre individer > 65 år, gavs oseltamivir under sex veckor som säsongspylax. Incidensen av klinisk influensa reducerades i den sammanlagda analysen från 25/519 (4,8 %) i placebogrupper till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 %) (95 % KI: 42–90). Motsvarande reduktion i äldrestudien var 12/272 (4,4 %) till 1/276 (0,4 %) (92 %) (95 % KI 37–99). I subgruppen av äldre som hade vaccinerats uppmättes skyddseffekten till 91 %.

Den profylaktiska skyddseffekten mot influensa B beräknades till 78 % i familjestudien. Övriga profylaxstudier inkluderade alltför få fall av influensa B för att tillåta någon säker slutsats om effekten.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i studierna var gastrointestinala symtom i form av illamående, kräkningar, och buksmärta. Frekvensen av olika symtom varierade något med åldern och kräkningar var relativt sett vanligare hos barn än hos vuxna. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter över 65 år liknade den hos andra grupper. De rapporterade biverkningarna var i regel lindriga och övergående inom en till två dagar. Sällsynta, misstänkta biverkningar som rapporterats efter godkännandet är neuropsykiatriska symtom, leverpåverkan, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme.

Relenza (zanamivir)

Zanamivir ges som oral inhalation via en diskhaler. Denna administrationsväg kan innebära svårigheter för en del patienter, varför noggrann instruktion krävs. Doseringen är samma i alla åldrar: två inhalationer två gånger dagligen under fem dagar för behandling och två inhalationer en gång dagligen för profylax (se Tabell II i rekommendations-texten).

Oral biotillgänglighet av zanamivir är mycket låg (cirka 2 %) och endast 10–20 % av given dos absorberas systemiskt. Ingen dosmodifiering behöver därför göras vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Efter inhalation deponeras huvudparten av zanamivir i orofarynx och cirka 13 % når nedre luftvägarna. Koncentrationen av zanamivir lokalt i luftvägarna är mycket hög direkt efter inhalation av 10 mg och kvarstår fortfarande på en signifikant nivå efter 24 timmar. Det finns inga kända läkemedelsinteraktioner.

Behandlingsstudier

De primära studierna inkluderade för övrigt friska yngre vuxna med influensaliknande sjukdom. Den uppmätta terapieffekten hos influensapositiva patienter var en reduktion av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,5 dagar (1–2,5 dagar) och en lindring av symtomen. ITT-analysen av alla patienter med kliniskt misstänkt influensa visade likartad effekt i två av huvudstudierna, medan symtomdurationen endast reducerades 0,5 dagar jämfört med placebo i den största studien. I en sammanslagen analys av alla patienter med influensa B (n = 163) visades att tiden till symtomlindring förkortades med 2,0 dagar (95 % KI: 0,50–3,50) jämfört med placebo. I behandlingsstudier av influensasjuka barn 5–12 år var effekten jämförbar med den hos vuxna med 1,25 dagars (95 % KI: 0,50–2,0) förkortning av sjukdomsdurationen (30). Det var dock för få barn i den yngsta åldersgruppen (5–6 år) för att säkerställa behandlingseffekten.

I de patientgrupper där störst behov av behandling föreligger, till exempel äldre och hjärt- och lungsjuka, är dokumentationen mer begränsad. I en behandlingsstudie inkluderades 525 patienter med lindrig/moderat astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Sjukdomstiden i zanamivirgruppen förkortades med 1,5 dagar (95 % KI: 0,5–3,25) hos dem med verifierad influensa, medan en icke-signifikant reduktion på 1,0 dagar (95 % KI: 0,0–2,0) uppmättes i ITT-analysen. En studie av äldre patienter (> 65 år) (n = 358) fick avbrytas i förtid på grund av rekryteringsproblem och ingen effekt av zanamivir på symtomdurationen kunde påvisas. I en sammanlagd analys av alla högriskpatienter som inkluderats i det kliniska programmet uppmättes en behandlingseffekt med 1,5 dagars förkortning av sjukdomsdurationen både i den influensapositiva populationen och i ITT-populationen.

I enskilda behandlingsstudier kunde ingen signifikant reduktion av sekundärkomplikationer påvisas vid jämförelse med placebo. I den sammanlagda analysen av alla högriskpatienter uppmättes en signifikant reduktion av incidensen av komplikationer som krävde antibiotika i zanamivirgruppen (17 %) jämfört med placebo (23 %) (p = 0,028). De genomförda studierna är inte tillräckligt stora för att kunna visa om zanamivir reducerar hospitalisering eller mortaliteten vid influensa.

Profylaxstudier

Profylaxindikationen för zanamivir baseras på fyra fas III-studier, två post-expositionsprofylax- och två säsongspylaxstudier (31–34). Totalt inkluderades 7 574 personer, varav 552 barn i åldern fem till elva år. En av studierna rekryterade personer tillhörande medicinska riskgrupperna med hög risk för komplikationer vid influensa (34).

Skyddseffekten av tio dagars zanamivirprofylax, insatt inom 36 timmar efter exponering, för influensasmitta i familjehushåll utvärderades i två placebokontrollerade studier. I den första behandlades indexfallen med zanamivir medan ingen behandling gavs i den andra studien. Den uppmätta skyddseffekten i ITT-populationen i studierna var 79 % (95 % KI: 57–89) respektive 81 % (95 % KI: 64–91). Effektstorleken var jämförbar i subgruppsanalyser av barn.

I de två samhällsstudierna, varav en av friska vuxna och

en av personer med hög risk för komplikationer, gavs zanamivir under fyra veckor som säsongprofylax. Incidensen av klinisk influensa reducerades från 34/554 (6,1 %) i placebo-gruppen till 11/553 (2,0 %) i zanamivirgruppen (67 %) (95 % KI: 39–83). Motsvarande reduktion i riskgruppsstudien var 23/1 685 (1,4 %) till 4/1 678 (0,2 %) (83 %) (95 % KI: 56–93).

Subgruppsanalyser av profylaxstudierna visade att skyddseffekten av zanamivir mot både influensa A och influensa B var statistiskt signifikant.

Biverkningar

Zanamivir tolereras i allmänhet väl. Biverkningar, vanligen i form av influensaliknande symtom, har rapporterats i samma frekvens i zanamivirgruppen som i placebo. Inga specifika läkemedelsinteraktioner har identifierats. Efter godkännandet har dock sällsynta fall av bronk obstruktion och bronkospasm, trånghetskänsla i halsen, hudutslag och neuropsykiatriska symtom rapporterats. Zanamivir bör därför inte användas hos patienter med svår astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Amantadin

Amantadin var det första läkemedlet som blev godkänt för profylax och behandling av influensa A. Då medlet saknar effekt mot influensa B, orsakar centralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling vid behandling har det fått mycket begränsad användning. Ett flertal interaktioner med andra läkemedel måste även beaktas.

Medlet har för närvarande ingen plats i behandlingen och är numera avregistrerat i Sverige. Amantadin kan dock förskrivas på licens som Symmetrel kapslar 100 mg eller via apoteket som Amantadin kapslar 50 mg i ex tempore-beredning. Eftersom amantadin eventuellt kan komma att användas i en framtida situation anges den rekommenderade doseringen i rekommendationstexten (se Tabell I).

Referenser

Referenser ges för uppdaterad information. För övrigt hänvisas till www.lakemedelsverket.se där referenslistor från tidigare behandlingsrekommendationer publicerade 2000, 2002 och 2007 finns.

- Gubareva L, Kaiser L, Hayden F. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827–35.
- Puhakka T, Lehti H, Vainionpää R, et al. Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza. *Scand J Infect Dis* 2003;35:52–8.
- Ling L, Chow A, Tan A, et al. Effects of early oseltamivir on viral shedding in 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:963–9.
- Aoki FY, Macleod MD, Pappiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:123–9.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887–94.
- Hayden F, Osterhaus A, Treanor J, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874–80.
- Treanor J, Hayden F, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000;283:1016–24.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667–72.
- Hernan M, Lipstich M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011, 10.1093/cid/cir400
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303–13.
- Jefferson T, Jones M, Del Mar. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
- Shun-Shin M, Thomson M, Henghan, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3172.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.
- Piedra PA, Schyulman L, Blumental W. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124:170–8.
- MacGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568–75.
- Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS ONE* 2009;4:e605.
- Lee N, Choi KW, Chan P, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010;65:510–5.
- Louie JK, Jamieson DJ, Rasmussen SA. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in postpartum women in California. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;204(2):144.e1–6.
- Yu H, Liao Q, Yuan Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010;341:c4779.
- Farias JA, Fernandez A, Monteverde E, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Medicine* 2010;36(6):1015–22.
- Yates L, Pierce M, Stephens S, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010;14(34):109–82.
- Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880–7.
- Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Apr 21.
- Fanella ST, Pinto MA, Bridger NA, et al. Pandemic (H1N1) 2009 Influenza in Hospitalized Children in Manitoba: Nosocomial Transmission and Lessons Learned from the First Wave. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(5):435–43.
- Dubar G, Azria E, Tesniere A, et al. French Registry on 2009 A/H1N1v during pregnancy. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS ONE* 2010; 5;5(10). pii: e13112.
- Sugaya N, Matmura K, Yamazaki M, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:197–202.
- Kawai N, Ikematsu, Iwaki N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and B: A Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 season. *Clin Infect Dis* 2006;43:439–44.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887–94.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households; a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440–9.

30. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410–7.
31. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Zanamivir Family Study Group. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *New Engl J Med* 2000;343:1282–9.
32. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: An effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582–8.
33. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31–5.
34. LaForce C, Man C, Henderson F, et al. Efficacy and safety in the prevention of influenza in community-dwelling high-risk adult and adolescent subjects; A 28-day, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Therapeutics* 2007;8:1579–90.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c ”Allt eller intet” uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c ”Utfallsstudier” (”Outcomes Research”)
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5



Från vänster: Margareta Eriksson, Olle Wik, Ingrid Uhnöo, Karlis Pauksens, Annika Linde, Filip Josephson, Mia Bryttning, Bo Bergman, Martin Holmberg och Malika Hadrati.

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Docent Bo Bergman
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Mia Brytting
Avdelning för Vaccin och Diagnostik
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Docent, överläkare Margareta Eriksson
Barnakutkliniken Q8.00
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Utredare, läkare Martin Holmberg
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Specialistläkare Filip Josephson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Annika Linde
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Docent, överläkare Karlis Pauksens
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Docent Ingrid Uhnöo
Smittskyddsinstitutet
Enhet för vaccin
171 82 Solna

Smittskyddsläkare Olle Wik
Smittskydd Värmland
Centralsjukhuset
651 85 Karlstad