



# Behandling av och profylax mot influensa med antivirala medel

Uppdaterad behandlingsrekommendation  
efter expertmöte i april 2011

Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV)

# Inledning

- **Årlig vaccinering är fortfarande den viktigaste åtgärden för att begränsa följderna av influensa i medicinska riskgrupper**
- **Antivirala läkemedel är komplement**
- **För behandling av fågelinfluensa A(H5N1) hänvisas till tidigare rekommendation från 2007**

# Nytt innehåll I

- **Nya riskgrupper för influensa A(H1N1)2009**
- **Ny indikation för oseltamivir (Tamiflu) vid behandling av barn yngre än ett år med A(H1N1)2009-influensa**
- **Nya intravenösa beredningar av neuraminidas-hämmare för behandling av *livshotande* influensa**
- **Riktlinjer för användningen av neuraminidas-hämmare hos gravida kvinnor**

## Nytt innehåll II

- **Uppdatering om antiviral resistens och om effekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa och pandemisk influensa**
- **Antiviral terapi initierad även > 48 h efter sjukdomsdebut kan vara effektiv hos sjukhusvårdade patienter med svår sjukdom orsakad av influensa**

# Huvudbudskap

## Övergripande

- **Årlig vaccinering av medicinska riskgrupper, vuxna såväl som barn, är viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av säsongsinfluensa och A(H1N1)2009-influensa**
- **Antivirala läkemedel är ett komplement och kan ges såväl profylaktiskt som terapeutiskt**

# Huvudbudskap

## Riskgrupper I

- **Grupper med 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
- **Exempel på andra kroniska sjukdomar som kan ge ökad risk för allvarlig sjukdom**
  - instabil diabetes mellitus
  - gravt nedsatt infektionsförsvar (av sjukdom eller medicinering)

# Huvudbudskap

## Riskgrupper II

- **Även dessa tillstånd ger ökad risk**
  - 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)

# Huvudbudskap

## Antiviral behandling I

- **Rekommenderas till patienter med misstänkt eller konfirmerad influensa**
  - som tillhör medicinska riskgrupper med risk för allvarlig sjukdom och komplikationer
  - patienter med svår sjukdom som behöver sjukhusvård

# Huvudbudskap

## Antiviral behandling II

- **Bör sättas in så tidigt som möjligt, som regel senast inom 48 h efter symtomdebut**
- **Kan sättas in senare vid allvarlig influensasjukdom som kräver sjukhusvård, inklusive gravt immunsupprimerade patienter**

# Huvudbudskap

## Antiviral profylax

- **Medicinska riskgrupper viktigaste målgruppen för antiviral postexpositionsprofylax**
- **I lågrisksituationer eller mindre grav medicinsk risk, förordas övervakning och *tidig* behandling istället för antiviral profylax**
- **Ges endast i undantagsfall under längre tid mot samhällssmitta**

# Huvudbudskap

## Antivirala läkemedel I

- **Neuraminidashämmare**
  - för behandling av och profylax mot influensa A och B
  - oseltamivir (Tamiflu)
  - zanamivir (Relenza)
- **IV beredningar finns på licens för behandling av *livshotande* influensa**

# Huvudbudskap

## Antivirala läkemedel II

- **Preparatval och beredningsform styrs av**
  - ålder
  - njurfunktion
  - influensasjukdomens allvarlighetsgrad
  - resistenssituationen
- **Utbredd resistens mot oseltamivir (Tamiflu) hos säsongsinfluensa A(H1N1)**
- **Kontinuerlig övervakning av resistensläget viktig**

# Influensavirus

- **Två helt skilda typer av influensavirus**
  - influensa A
  - influensa B

# Influenta A

- **Sjöfåglar naturlig värd, kan infektera många djurslag**
- **Orsakar epidemier och även pandemier**
- **> 80 subtyper**
  - stora skillnader i ytstrukturerna
    - hemagglutinin (H); 16 olika
    - neuraminidas (N); 9 olika
  - H och N kan kombineras till > 80 subtyper
  - de flesta smittar ej människor

# Influenza B

- **Infekterar enbart människor**
- **Orsakar epidemier, inga pandemier**
- **Två s.k. "linjer"**
  - B/Victoria/2/1987
  - B/Yamagata/16/1988

# Influensatyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor I

## A(H1N1)

- Har orsakat epidemier i decennier
- Ursprung i spanska sjukans virus från 1918
- Under pandemin 2009 utkonkurrerad av A(H1N1)2009, f.n. mycket begränsad spridning
- Helt resistent mot oseltamivir

# Influensatyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor II

## A(H3N2)

- Innehåller komponenter från spanska sjukans virus
- Har cirkulerat bland människor sedan pandemin 1968 (Hong Kong-pandemin)
- Mycket variationsbenäget
- Största orsaken till influensadöd bland äldre

# Influensatyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor III

## A(H1N1)2009

- Orsakade pandemin under 2009/2010
- Blandning av gener från två olika svininfluensastammar, fågelinfluensa och humaninfluensa
- Cirkulerade hos gris innan den spreds till människor
- Majoriteten av stammarna känsliga för oseltamivir

# Influensatyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor IV

## A(H5N1)

- **Influenta A-virus som förändrats till högpatogen variant**
- **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**
- **En av typerna som kallas för fågelinfluensa**

# Influensatyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor V

## B-virus

- **Cirkulerar endast bland människor**
- **Kan inte få nya ytgener från fåglar och därför ej orsaka pandemi**
- **Orsakar epidemier varje år**

# Rekommendationer för antiviral behandling av influensa

# Poliklinisk behandling

- **Zanamivir (Relenza) och oseltamivir (Tamiflu) minskar symtomdurationen med ca 1 dag (terapi start inom 48 h)**
- **Inga övertygande evidens för att influensarelaterade komplikationer reduceras**
- **Antiviral terapi reserveras för**
  - medicinska riskgrupperna
  - patienter med allvarlig influensa (hög feber, påverkat AT som kräver sjukhusvård)
- **Vid försämring bör patient ta kontakt med sjukvård**

# Sjukhusvårdade patienter

- **Vid *livshotande* influensa**
  - tidigt insatt oseltamivir ger signifikant minskad risk för fatal utgång
  - sent insatt antiviral terapi (> 48 h efter symtomdebut) kan reducera mortaliteten
  - förlängd behandling till > 5 dygn kan övervägas
  - intravenösa beredningar finns på licens

# Antivirala läkemedel I

## Oseltamivir (Tamiflu)

- Vuxna och barn < 5 år
- Ges oralt
- Rekommenderas vid svår influensa

## Zanamivir (Relenza)

- Vuxna och barn  $\geq 5$  år
- Inhaleras
- Rekommenderas vid influensa B-epidemier och vid resistens mot oseltamivir
- IV formulering på licens vid livshotande, oseltamivir-resistent influensa

# Antivirala läkemedel II

## Zanamivir (Relenza)

- Instruktioner om inhalationsteknik viktigt
- Vid lindrig till måttlig astma och KOL ges bronkdilaterande läkemedel först
- Bör ej ges vid svår astma

# Graviditet och amning I

- **Neuraminidashämmare kan ges efter beaktande av**
  - tillgänglig säkerhetsinformation
  - virulensen hos cirkulerande influensastammar
  - den gravida kvinnans allmäntillstånd
- **Begränsade data och djurstudier indikerar inte några skadliga effekter men kontrollerade studier saknas**
- **Antiviral behandling rekommenderas till gravida med andra riskfaktorer för allvarlig influensa än graviditet**

## Graviditet och amning II

- **Oseltamivir förstahandsval då systemexponering är önskvärd**
- **1:a trimestern: vid behandlingsindikation hos i övrigt friska gravida är zanamivir förstahandsval**
- **2:a-3:e trimestern: oseltamivir förstahandsval**
- **Inga säkerhetsdata för de intravenösa beredningarna**
- **Behandling vid amning kan övervägas**

# Patienter med nedsatt immunförsvar

- **Dokumentation för effekt och säkerhet av antivirala läkemedel för immunsupprimerade patienter saknas**
- **Potentiell behandlingsvinst bedöms större än för andra grupper**
- **Behandlingsstart även > 48 h efter symtomdebut**
- **Eventuellt behandlingstid > 5 dagar**
- **Risk för resistensutveckling måste beaktas**

# Amantadin

- **1:a läkemedlet mot influensa**
- **Endast verksamt mot influensa A**
- **Har f.n. ingen plats i behandlingen**
- **Kan förskrivas på licens**
- **Nya behandlingsindikationer kan uppkomma i framtiden**

# Rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antivirala läkemedel |

- **Antiviral terapi bör övervägas till**
  - medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn
  - gravida kvinnor med andra riskfaktorer för allvarlig influensa
  - om A(H1N1)2009 cirkulerar och infektion med säsongsinfluensa av annan virustyp inte kan säkerställas rekommenderas antiviral terapi även till friska gravida
  - alla patienter där symtomen är allvarliga inom 48 h, behov av sjukhusvård kriterium för vuxna

# Rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antivirala läkemedel II

- **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
  - tidig behandlingsstart, helst inom 48 h

# Rekommendationer för antiviral profylax mot influensa

# Profylaktiska åtgärder

- **Årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna viktigast**
- **Undvikande av närkontakt med influensasjuka**
- **God handhygien**
- **Antivirala läkemedel**

# Antivirala läkemedel som profylax I

- **Komplement**
- **Ersätter inte vaccination**
- **Interfererar inte med immunsvaret mot inaktiverade influensavacciner**
- **Godkända indikationer**
  - förebyggande behandling av influensa
  - postexpositionspylax
  - säsongspylax under exceptionella omständigheter

# Antivirala läkemedel som profylax II

- **Skyddseffekt mot laboratorieverifierad klinisk influensa på 70–90 %**
- **Postexpositionprofylax**
  - 10 dagars behandlingstid
  - ges ej om > 36–48 h sedan exponering för influensasmitta
- **Säsongsprofylax**
  - 4 veckors behandling (zanamivir)
  - 6 veckors behandling (oseltamivir)
  - endast i ytterst selekterade fall

# Antivirala läkemedel som profylax III

- **Effekt som postexpositionsprofylax ifrågasatt**
- **Ej utbredd eller rutinmässig användning som profylax – resistens**
- **Om indikation för profylaxbehandling föreligger rekommenderas oseltamivir eller zanamivir**

# Målgrupp för postexpositionspylax

- **Viktigaste målgruppen är vuxna och 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)
- **Vid osäker eller låg smittoexposition eller vid lägre medicinsk risk**
  - övervakning
  - **tidig** behandling vid första symtom

# Postexpositionsprofylax till gravida

- **Gravida som tillhör medicinska riskgrupper**
  - när influensa A(H1N1)2009 cirkulerar
  - vid exponering för influensa av okänd typ
  - 1:a trimestern: zanamivir pga. låg systemexponering
  - 2:a - 3:e trimestern: oseltamivir
- **Friska gravida kvinnor**
  - i första hand **tidig** behandling vid första symtom

# Patienter med nedsatt immunförsvar

- **Begränsad dokumentation för profylaxeffekt och säkerhet av oseltamivir**
- **Restriktiv profylaktisk användning – resistensrisk**
- **Postexpositionsprofylax till gravt immun-supprimerade**
  - dosökning kan motverka resistensutveckling
- **Övriga immunsupprimerade, alternativ**
  - övervakning och **tidig** behandling vid första symtom
  - aktiv immunisering av omgivningen

# Hantering av influensaproylax i speciella situationer

- **Influensautbrott på sjukhus och särskilda boenden för äldre och andra patientkategorier**
- **Influensa i samhället – medicinska riskgrupper**
- **Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper**

# Influensautbrott på sjukhus och särskilda boenden för äldre och andra patientkategorier I

- **Virologisk diagnostik rekommenderas**
- **Verifierat influensautbrott**
  - profylax med oseltamivir eller zanamivir
    - helst till alla patienter/boende oavsett vaccinationsstatus
    - behandlingstid upp till 14 dagar eller ca 7 dagar efter sista konfirmerade fallet
  - vaccination av eventuella ovaccinerade

# Influensautbrott på sjukhus och särskilda boenden för äldre och andra patientkategorier II

- **Minska smittspridningen**
  - isolera sjuka patienter
  - begränsa antalet besökare
  - skärpa hygienrutiner
  - sjukskriva personal med symtom
- **Antiviral profylax**
  - till sjukhuspatienter som sannolikt exponerats
  - till alla patienter på högriskavdelningar vid influensafall och till ovaccinerad sjukvårdspersonal

# Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- **Vaccination förstahandsåtgärd**
- **Antiviral postexpositionsprefylax i 10-14 dagar vid sen vaccination**
- **Försiktighetsåtgärder**
  - om vaccination ej möjlig
  - vid nedsatt immunförsvar
- **Långtidsprofylax i sällsynta fall**
- **Övervakning och *tidig* behandling vid låg risk**

# Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- **Postexpositionsprefylax**
  - övervägs till **extra** sårbar riskpatient oavsett vaccinationsstatus
  - i vissa fall till hela hushållet
  - behandlingstid minst 7-10 dagar eller 7 dagar efter sista insjuknandet
  - sätts in senast inom 36–48 h från smittotillfälle

# Doseringsrekommendationer för perorala beredningar och inhalationsberedningar

# 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
<b>Zanamivir</b>					
Behandling	Ej godkänd	10 mg x 2	10 mg x 2	10 mg x 2	10 mg x 2
Profylax	Ej godkänd	10 mg x 1	10 mg x 1	10 mg x 1	10 mg x 1
<b>Oseltamivir #</b>					
Behandling	Doserig efter /kroppsvikt*	Doserig efter / kroppsvikt*	Doserig efter /kroppsvikt*	75 mg x 2	75 mg x 2
Profylax	Doserig efter /kroppsvikt*	Doserig efter /kroppsvikt*	Doserig efter /kroppsvikt*	75 mg x 1	75 mg x 1
<b>Amantadin</b>					
Behandling	Ej godkänd**	Ej godkänd**	100 mg x 2***	100 mg x 2***	50 mg x 2
Profylax	Ej godkänd**	Ej godkänd**	100 mg x 2***	100 mg x 2***	50 mg x 2

\*Doserig 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

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

- **Individuell bedömning**
- **Nytta/riskbedömning**
- **Rekommenderad dos (se 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**

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

- **När passande formulering saknas - apoteksberedd formulering**
- **Medföljande dosspruta olämplig vid dosjusteringar och andra sprutor kan leda till felaktiga doser**
- **Ny formulering med anpassad dosspruta är f.n under bedömning för godkännande i Europa**
- **För mer detaljerade beskrivningar, se Produktresumé/FASS**

## 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

# Osetamivir till prematura barn

- **Inga data till stöd för doseringsrekommendation**

# Dosering av oseltamivir vid nedsatt njurfunktion

- **Dosjustering rekommenderas för vuxna, se Tabell IV**
- **Där evidensbaserad dosrekommendation saknas hänvisas till [www.SFAI.se](http://www.SFAI.se) för dosförslag**
  - patienter med CrCL < 10 mL/min utan hemodialys
  - patienter med akut försämrad njurfunktion
  - vid CVVH (Continuous Veno-Venous Hemofiltration)

## Tabell IV. Dosrekommendation för oseltamivir vid nedsatt njurfunktion\*

<b>Kreatinin-clearance</b>	<b>Rekommenderad dos vid behandling</b>	<b>Rekommenderad dos vid profylax</b>
> 60 mL/min	75 mg x 2/dag	75 mg x 1/dag
> 30–60 mL/min	30 mg x 2/dag	30 mg x 1/dag
> 10–30 mL min	30 mg x 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

# Doseringsrekommendationer för intravenösa beredningar av neuraminidashämmare

# Doseringsrekommendationer för intravenösa beredningar av neuraminidashämmare

- ”Compassionate use program” - underlag för beslut om licensanvändning, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- Begränsade data
- Endast vid behandling av vuxna och barn med *livshotande* influensa uppfyllande följande kriterier
  - ej svarat på oralt eller inhalerat antiviralt läkemedel
  - enbart intravenös administration möjlig
- Tillgängligt i mycket begränsad mängd
- Beställning från Apoteket CW Scheele

# Doseringsrekommendationer för intravenöst zanamivir

- **Behandling inleds snarast möjligt vid *livshotande* influensa**
- **Infusion med konstant hastighet cirka 30 min 2 gånger dagligen (Tabell V)**
- **Inga dosrekommendationer för prematura spädbarn**
- **Vid nedsatt njurfunktion ges samma initialdos som vid normal följt av en anpassad dos (se [www.mpa.se](http://www.mpa.se)) utifrån beräknad kreatininclearance**
- **Inga dosrekommendationer för barn < 6 mån med njurfunktionsnedsättning**

# Tabell V. Dosrekommendation för intravenöst zanamivir

**Vuxna  $\geq 18$  år:** Standarddosen är 600 mg 2 gånger dagligen

<b>Barn och tonåringar under 18 år</b>	<b>Rekommenderad dos</b>
< 1 månad	8 mg/kg 2 gånger dagligen
1 månad till < 3 månader	10 mg/kg 2 gånger dagligen
3 månader till < 6 månader	12 mg/kg 2 gånger dagligen
6 månader till < 6 år	14 mg/kg 2 gånger dagligen
$\geq 6$ år (om < 50 kg)	12 mg/kg 2 gånger dagligen
$\geq 6$ år (om $\geq 50$ kg)	600 mg 2 gånger dagligen

# Doseringsrekommendation för intravenöst oseltamivir

- **Behandling inleds snarast möjligt vid *livshotande* influensa när peroral behandling ej möjlig**
- **Infusion med konstant hastighet 2 timmar 2 gånger dagligen (Tabell VI)**
- **Ingen dosrekommendation för barn 0–1 år**

# Tabell VI. Dosrekommendation för intravenöst oseltamivir

**Vuxna och tonåringar  $\geq 13$  år: 100 mg 2 gånger dagligen**

<b>Barn 1-12 år</b>	<b>Rekommenderad dos</b>
Vikt $\leq 23$ kg	3 mg/kg 2 gånger dagligen
Vikt $> 23$ till 40 kg	2,5 mg/kg 2 gånger dagligen
Vikt $> 40$ kg	100 mg 2 gånger dagligen

# Sjukdomsförlopp och klinisk diagnostik

# Sjukdomsförlopp och klinisk diagnostik I

- **Allt från lindrig ÖLI till allvarlig systemsjukdom**
- **Klassisk influensabild vanlig hos ungdomar och vuxna**
- **Successivt ökande luftvägssymtom med torrhosta**
- **Feber 3-5 dagar**
- **Akut sjukdom över efter 5-7 dagar**
- **Okarakteristisk symtombild hos barn och äldre**
- **Både influensa A och B kan ge svår sjukdom hos barn**

# Sjukdomsförlopp och klinisk diagnostik II

- **Eftersom antiviral terapi ska sättas in tidigt – måste lita på den kliniska diagnostiken**
- **Sekundära komplikationer vanliga i medicinska riskgrupper**
- **Allvarlig pneumonit vanligare vid pandemier än vid säsongsinfluensa**
  - även tidigare friska personer
  - 133 personer intensivvårdades i Sverige under pandemitoppen 2009, 30-40 personer avled
  - **tidig** antiviral behandling av svår influensa eller influensa hos riskgrupperna gör att andelen som progredierar till andningsinsufficiens kan minskas

# Sjukdomsförlopp och klinisk diagnostik III

- **Myokardit och encefalit allvarliga men ovanliga manifestationer vid alla typer av influensa**
- **Differentialdiagnoser bör alltid övervägas, även under epidemitider**
  - primär bakteriell pneumoni
  - sepsis
  - malaria
  - RS-virusinfektion (särskilt hos äldre och småbarn)
- **Influensa kan förekomma utanför epidemitider**

# Symtombild hos barn

- **Slöhet, feber, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet, feberkramper**
- **Kräkningar (ibland hematemes), diarré, matningssvårigheter (dehydrering)**
- **Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom, inklusive trakeitbild med hosta och andningssvårigheter**
- **Myosit med gångsvårigheter**
- **Ofta 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 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 grader**
- **Hemoptys**
- **Konfusion**
- **Cirkulatorisk kollaps med njursvikt**

# Laboratoriediagnostik

# Diagnostiska metoder I

- **CRP och LPK**

- CRP i regel < 100 mg/L och den vita blod bilden normal eller visar leukopeni

- **Virologisk diagnostik**

- nukleinsyraamplifiering (NAT, t.ex. PCR-teknik), referensmetod, hög känslighet och specificitet, relativt snabbt om många prover
- antigen test (immunofluorescens, IF), snabbt om få prover, lägre känslighet än PCR

# Diagnostiska metoder II

- **Virologisk diagnostik, forts.**
  - kommersiella antigen tester (snabbtester), snabbt om få prover, lägre känslighet än PCR men hög specificitet
  - virusodling 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 laboratoriediagnostik utföras? I

- **Indexfall**
  - för att säkerställa influensaförekomst i samhället
  - för att undvika nosokomial smitta på sjukhus
- **Utbrott på institutioner t.ex. äldreboende**
- **Atypisk sjukdom, inläggningsfall, svårt sjuka och personer inom medicinska riskgrupper**
- **Kan vara värdefull för handläggning av enskilda patienter**

# När bör virologisk laboratoriediagnostik utföras? II

- **Följsamheten bör undersökas vid antiviral behandling utan klinisk förbättring**
- **Risk för resistensutveckling, speciellt hos immunsupprimerade**
- **Influensapatienter som behandlas i respirator kan vara PCR-positiva i bronkskölvätska eller trakealsekret under lång tid. Kontrollera virusnivån**
- **Misstänkt resistens vid hög viruskoncentration under lång tid trots antiviral behandling**

# Epidemiologisk övervakning med typning av virus

- **Influensavirus cirkulerar vintertid under 6–16 veckor**
- **Epidemiologisk anamnes väsentlig vid diagnostik**
- **Viktigt med övervakning nationellt och lokalt**
  - SMI publicerar data veckovis
  - sammanfattningar om influensaspridningen i världen finns på WHO:s och ECDC:s webbplatser
- **Typning av influensavirus är av stor betydelse**
  - samarbete mellan SMI och landstingslaboratorierna

# Resistensutveckling

# Resistensbestämning

- **Metoder för övervakning av resistensutveckling i samhället och vid kliniska frågeställningar – SMI**
- **Inte vid okomplicerad influensa, men bör diskuteras med SMI i speciella situationer t ex gravt immun-supprimerade patienter**
- **Viktig epidemiologisk fråga - samordnas nationellt och internationellt**
  - SMI analyserar ett urval av stammarna i Sverige
  - WHO och ECDC sammanställer resistensläget i världen och Europa (Tabell VII)

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

<b>Läkemedel</b>	<b>Pandemisk A(H1N1)2009</b>	<b>Säsong A(H3N2)</b>	<b>Säsong A(H1N1)</b>	<b>Influensa B</b>
<b>Amantadin</b>	Resistent	Resistent	Känslig	Resistent
<b>Oseltamivir</b>	Känslig	Känslig	Resistent	Känslig
<b>Zanamivir</b>	Känslig	Känslig	Känslig	Känslig

# Klinisk resistensutveckling I

- **Resistens mot oseltamivir**
  - 2007–2008 kraftig ökning av oseltamivirresistent A(H1N1) (säsongsinfluensa), snabb global spridning
  - vanligaste resistensmutationen för oseltamivir förändrar inte känsligheten för zanamivir
  - pandemin stoppade resistent säsongsinfluensan
  - låg resistens hos influensa B, A(H3N2) samt A(H1N1)2009-influensan trots ökad användning av neuraminidashämmare
  - kontinuerlig övervakning viktig

# Klinisk resistensutveckling II

- **Resistens mot zanamivir**
  - kvarstått på låg nivå
  - endast hos immunsupprimerade patienter
- **Korsresistens mellan neuraminidashämmare**
  - enstaka fallbeskrivningar
  - vid preparatbyte efter resistensuppkomst

# Klinisk resistensutveckling III

- **Amantadin**

- resistens vanlig och uppträder ofta snabbt
- resistent isolat kan spridas mellan personer och orsaka sjukdom
- utbredd global resistens bland A(H3N2)stammar
- säsongens A(H1N1)stammar har fortsatt vara känsliga för medlet fram till A(H1N1)2009 dök upp
- A(H1N1)2009 resistent
- nu cirkulerande influensa A och B-stammar i Sverige är inte känsliga

# Klinisk handläggning av antiviral resistens med terapivikt I

- **Vid terapival bör resistensläget tas i beaktande**
- **Om utbredd resistens mot oseltamivir rekommenderas zanamivir i första hand**
- **Orsak till terapivikt utreds i det enskilda fallet**
  - följsamhet
  - eventuella underliggande sjukdomar som försvårar intag eller absorption av läkemedlet
  - antiviral resistens

# Klinisk handläggning av antiviral resistens med terapivikt II

- **Bestämning av oseltamivirkoncentrationer**
  - patienter med grav njursvikt/extrakorporeal behandling
- **Noggrann övervakning av resistensutveckling**
  - immunsupprimerade patienter
  - svårt sjuka patienter som intensivvårdas
- **Terapibyte vid konstaterad resistens**
  - zanamivir ofta verksamt vid oseltamivirresistens
  - vid korsresistens konsulteras specialistläkare
  - kombinationsbehandling och framtida alternativ beskrivs nedan

# Koncentrationsbestämning av oseltamivir

- **Säkerställer adekvata konc. vid påtagligt avvikande njurfunktion (grav njursvikt eller extrakorporeal behandling)**
- **Utförs vid avdelningen för Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge**
- **Prov tas som dalprov**
- **Vid intermittent hemodialys tas prov både före och efter dialys**
- **Vid andra dialysformer, speciella frågor eller önskemål om AUC-bestämning tas kontakt före provtagningen**

# Framtidsperspektiv och nya läkemedel under utveckling

# Framtidsperspektiv och nya läkemedel under utveckling

- **Säkra vacciner som kan produceras på kort tid och effektiva antivirala medel behövs**
- **Stort behov av läkemedel med nya verkningsmekanismer**
- **Två nya neuraminidashämmare har kommit längst**
  - *peramivir*: ges intravenöst, godkänt i Japan för endosbehandling av säsongsinfluensa hos vuxna, barnindikation under bedömning
  - *laninamivir*: inhaleras, långtidsverkande, godkänt i Japan för endosbehandling av säsongsinfluensa

# Kombinationsbehandling

- **Tänkbar strategi för att reducera resistensutveckling**
  - kombinera läkemedel ur olika klasser
  - kombinera två neuraminidashämmare
- **Studier pågår men resultaten varierar**
- **Nya möjliga angreppspunkter**
  - polymerashämmare, adsorptionshämmare, fusionshämmare
- **Alternativa framtida vägar**
  - heterosubtypspecifika monoklonala antikroppar, hyperimmunglobulin etc.

# Antivirala läkemedel

# Antivirala läkemedel I

- **Neuraminidashämmare**

- godkända läkemedel
  - zanamivir (Relenza), oral inhalation
  - oseltamivir (Tamiflu), kapsel och oral suspension
- godkända för profylaktisk och terapeutisk användning
- verksamma både mot influensa A och B
- IV beredningar tillgängliga för licensförskrivning via apoteket CW Scheele vid **livshotande** influensa

# Antivirala läkemedel II

- **Amantadin**
  - M2-hämmare
  - första läkemedlet mot influensa
  - endast verksamt mot influensa A
  - har för närvarande ingen plats i behandlingen
  - kan förskrivas på licens
  - nya behandlingsindikationer kan uppkomma
- **Att ta hänsyn till vid behandling med antivirala läkemedel**
  - patientens ålder, vikt, njurfunktion, ev. underliggande sjukdomar och potentiella läkemedelsinteraktioner

# Tabell VIII. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa I

<b>Egenskaper</b>	<b>Oseltamivir (Tamiflu)</b>	<b>Zanamivir (Relenza)</b>	<b>Amantadin (Licens)</b>
<b>Verkningsmekanism</b>	Neuraminidas-hämmare	Neuraminidas-hämmare	M2-hämmare
<b>Aktivitetsspektrum</b>	Influensa A och B	Influensa A och B	Influensa A
<b>Godkända indikationer</b>	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

# Tabell VIII. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa II

<b>Egenskaper</b>	<b>Oseltamivir (Tamiflu)</b>	<b>Zanamivir (Relenza)</b>	<b>Amantadin (Licens)</b>
<b>Formulering</b>	Kapslar, pulver till oral lösning (På licens; IV beredning)	Inhalationspulver  (På licens; IV beredning)	Tablett
<b>Kontra-indikationer</b>	Överkänslighet	Överkänslighet	Överkänslighet Epilepsi Psykos Grav psykisk sjukdom Svåra hjärt-, lever- och njursjukdomar

# Tabell VIII. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa III

Egenskaper	Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)	Amantadin (Licens)
<b>Varningar/ försiktighet</b>	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

# Tabell VIII. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa IV

Egenskaper	Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)	Amantadin (Licens)
<b>Biverkningar</b>	<p><i>Vanliga:</i> Illamående, kräkning, huvudvärk</p> <p><i>Sällsynta:</i> Anafylaxi, allvarliga hudreaktioner, hepatit, neuropsykiatriska symtom, gastro-intestinal blödning</p>	<p><i>Sällsynta:</i> Bronkospasm och/eller nedsatt lungfunktion. neuropsykiatriska symtom</p>	<p><i>(Mindre) vanliga:</i> Centralnervösa symtom (konfusion, oro, hallucinationer, insomnia) illamående, kräkningar</p> <p><i>Sällsynta:</i> Hjärtrytmrubbningar, kramper</p>

# Tabell VIII. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa V

Egenskaper	Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)	Amantadin (Licens)
<b>Resistens</b>	<p>I kliniska studier; Sällsynt vuxna (0,3 %) vanligare hos barn: (4–18 %)</p> <p>I kliniskt bruk: Utbredd resistens hos säsongsinfluensa A(H1N1) från år 2008</p>	<p>Ingen resistens rapporterad hos immunkompetenta individer</p>	<p>Vanlig (vid behandling ~ 30 %)</p> <p>I kliniskt bruk: Utbredd resistens hos säsongsinfluensa A(H3N2) från år 2006</p>

# Sammanfattning - behandlingseffekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa i kliniskt bruk I

- **Viktigt med tidig behandling, som regel senast inom 48 h efter symtomdebut**
- **Kan sättas in senare hos immunsupprimerade patienter och svårt sjuka, sjukhusvårdade patienter**
- **Studier inför godkännande i huvudsak utförda på tidigare friska vuxna och barn med okomplicerad influensa**
- **Data tyder på att oseltamivir är mindre effektiv mot influensa B än influensa A**

# Sammanfattning - behandlingseffekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa i kliniskt bruk II

- **Inga övertygande evidens för att influensarelaterade bakteriella komplikationer reduceras**
- **Allvarlig, livshotande säsongsinfluensa är inte en formellt godkänd indikation**
  - data tyder på minskad mortalitet hos sjukhusvårdade patienter med svår influensa, även vid sent insatt behandling med oseltamivir (> 48 h efter sjukdomsdebut)

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

- **Tidig behandling kan förhindra att influensan progredierar till lunginflammation**
- **Personer som tillhör riskgrupp ska behandlas så fort influensa A(H1N1)2009 misstänks, oavsett influensans svårighetsgrad**
- **Vid misstänkt pneumonit bör antiviral behandling sättas in även efter 48 h**

# Klinisk dokumentation till underlag för godkännandet av neuraminidashämmare

# Tamiflu (oseltamivir) I

- **Kapsel 75 mg och mixtur 12 mg/mL, för barn även tablett 30 mg och 45 mg**
- **Dosering**
  - vuxna, 75 mg x 2 för behandling
  - vuxna, 75 mg x 1 för profylax
  - barn 1–12 år, dosering efter kroppsvikt
  - spädbarn < 1 år för behandling av A(H1N1)2009, dosering efter ålder

# Tamiflu (oseltamivir) II

- **Oseltamivirfosfat (prodrog) omvandlas till aktiv metabolit - oseltamivirkarboxylat**
- **Oseltamivirkarboxylat elimineras fullständigt i urinen, dosjustering vid nedsatt njurfunktion**
- **Interaktioner**
  - samtidig administration av probenecid resulterade i tvåfaldig ökning av serumkonc. av oseltamivir
  - inga andra kliniskt relevanta interaktioner

# Tamiflu (oseltamivir) III

- **Behandlingsstudier**

- varierande effekt på förkortning av sjukdomsduration
- effekt på sekundärkomplikationer
  - ingen effekt hos vuxna
  - reducerad förekomst av akut mediaotit hos barn
- mindre effektiv mot influensa B än mot influensa A

# Tamiflu (oseltamivir) IV

- **Profylaxstudier**

- en studie på influensasmitta i familjehushåll har visat på cirka 90 % skyddseffekt av 7 dagars profylaxbehandling insatt inom 48 timmar efter exponering
- en annan studie visade på cirka 60 % skyddseffekt
- i samhällsstudier där oseltamivir gavs under 6 veckor som säsongprofylax reducerades incidensen av klinisk influensa med 67 % för tidigare friska vuxna och 83 % för personer med hög risk för komplikationer
- en studie visade på 78 % profylaktisk skyddseffekt mot influensa B

# Tamiflu (oseltamivir) V

- **Biverkningar**

- i regel lindriga och övergående inom 1-2 dagar
- vanliga: illamående, kräkningar och buksmärta
- sällsynta: neuropsykiatriska symtom, leverpåverkan, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom och erythema multiforme

# Relenza (zanamivir) I

- **Oral inhalation (diskhaler), instruktion krävs**
- **Doseringen är samma i alla åldrar**
  - 2 inhalationer x 2 under 5 dagar för behandling
  - 2 inhalationer x 1 för profylax
- **Mycket låg oral biotillgänglighet, ingen dosjustering behövs vid nedsatt njur- eller leverfunktion**
- **Inga kända interaktioner**

# Relenza (zanamivir) II

- **Behandlingsstudier**

- flera studier visar på signifikant reduktion av sjukdomsduration och lindring av symtom
- mer begränsad dokumentation i patientgrupper med störst behov, t.ex. äldre och hjärt- och lungsjuka
- ingen signifikant reduktion av sekundärkomplikationer
- signifikant reduktion av komplikationer som krävde antibiotika
- inte tillräckligt stora studier för att kunna visa på reduktion av hospitalisering eller mortalitet

# Relenza (zanamivir) III

- **Profylaxstudier**

- studier på influensasmitta i familjehushåll har visat på cirka 80 % skyddseffekt av 10 dagars profylaxbehandling insatt 36 timmar efter exponering
- i samhällsstudier där zanamivir gavs under 4 veckor som säsongprofylax reducerades incidensen av klinisk influensa signifikant
- subgruppsanalyser visar statistiskt signifikant skyddseffekt mot både influensa A och influensa B

# Relenza (zanamivir) IV

- **Biverkningar**

- influensaliknande symtom har rapporterats i samma frekvens i zanamivirgruppen som i placebo
- sällsynta fall av bronkobstruktion och bronkospasm, trånghets känsla i halsen, hudutslag och neuropsykiatriska symtom – därför olämpligt till personer med svår astma/KOL

# Amantadin

- **1:a läkemedlet för profylax och behandling av influensa A**
- **Endast verksamt mot influensa A**
- **Har f.n. ingen plats i behandlingen**
  - ingen effekt mot influensa B, centralnervösa biverkningar, snabb resistensutveckling, många interaktioner
- **Kan förskrivas på licens (Symmetrel kapsel 100 mg) eller som ex tempore via apoteket (Amantadin kapsel 50 mg)**
- **Nya behandlingsindikationer kan uppkomma i framtiden**