

Behandling och profylax av influensa med antivirala medel

– Uppdaterad behandlingsrekommendation

Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har vid ett expertmöte den 12 september 2007 uppdaterat tidigare rekommendation för behandling och profylax av influensa med antivirala medel från 2005. 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 ett nytt cellodlat influensavaccin, nya godkända indikationer för Relenza och Tamiflu. Avsnittet om fågelinfluensa har kompletterats. Fördjupad information om fågelinfluensa ges i separat dokument.

Huvudbudskap

- Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av säsongsinfluensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna.
- Antivirala läkemedel är ett komplement och ersätter inte vaccination. Läkemedlen kan användas såväl profylaktiskt som terapeutiskt.
- Antiviral behandling bör övervägas för patienter som hör till de medicinska riskgrupperna och för patienter med svår influensa med hög feber och påverkat allmäntillstånd som kräver sjukhusvård.
- Vid antiviral behandling kan sjukdomstiden förkortas 1–3 dagar och risken för komplikationer reduceras.
- Behandlingen bör insättas så tidigt som möjligt och senast inom två dygn efter symtomdebut.
- Den viktigaste målgruppen för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn.
- Om indikation för behandling eller profylax av säsongsinfluensa bedöms föreligga rekommenderas i första hand neuraminidashämmare.
- Vid möjlig eller verifierad högpatogeten fågelinfluensa (H5- och H7-infektion) rekommenderas oseltamivir.

Säsongsinfluensa

Vaccination mot influensa

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna (se Faktaruta 1). Antivirala läkemedel är ett komplement och ersätter inte vaccination.

Vacciner

För närvarande används inaktiverade influensavacciner, som innehåller två influensa A-stammar och en influensa B-stam (trivalent). Influensastammarna väljs årligen av WHO och anpassas efter cirkulerande stammar. Valet av vaccinstammar måste göras minst sex månader före vaccinationsstart på grund av produktions tiden. Vaccinet framställs genom odling av influensavirus i befruktade hönsägg eller på cellkultur. Virus renas, inaktiveras och sönderdelas så att framför allt ytpoteiner ingår i vaccinet.

Det finns för närvarande två vaccintyper – ”splitvaccin” och ”subunitvaccin”. I subunitvaccin är ytantigenerna hemagglutinin och neuraminidas mera högre än i splitvaccinet. Alla nuvarande influensavacciner innehåller sammanlagt minst 45 µg hemagglutinin (3 × 15 µg). De är i princip likvärdiga, men det råder viss tveksamhet avseende immunogeniciteten av sub-

nitvaccin hos barn < 4 år och ytterligare studier pågår. Dessutom finns ett subunitvaccin (Fluad) med immunstimulerande tillsats (adjuvans) godkänt för riskgruppsvaccination av personer över 65 år. Adjuvans gör att man kan få ett bättre vaccinsvar med mindre

Faktaruta 1. Målgrupper för vaccination.

Enligt Socialstyrelsens allmänna råd avseende influensavaccination (SOSFS 1997:21 [M]) kan vaccination vara av värde för följande grupper:

- Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom, i synnerhet de med hjärtsvikt och nedsatt lungfunktion.
- Personer över 65 års ålder. Indikationen ökar med stigande ålder och vid underliggande kronisk sjukdom.

Även patienter med andra kroniska sjukdomar som diabetes mellitus eller gravt nedsatt immunförsvar (av sjukdom eller medicinering) kan rekommenderas vaccination mot influensa, men värdet av vaccinationen är ej lika väl dokumenterat som för de ovan nämnda grupperna. All vaccination är frivillig och görs efter individuellt ställningstagande.

virusmängd och sannolikt kommer fler ajduvanterade influensavacciner att finnas på marknaden i framtiden. Oavsett vaccintyp rekommenderas en dos till alla över tre år och två doser med minst fyra veckors intervall till barn < 3 år vid första vaccinationstillfället. I USA rekommenderas två vaccindoser upp till åtta år för tidigare ovaccinerade personer. I Europa finns ett influensavaccin (Fluarix) som nyligen godkänts i två-dosering till tidigare ovaccinerade barn yngre än nio år. Vaccinationens skyddande effekt mot de ingående influensastammarna kvarstår cirka ett år.

Den årliga framställningen av influensavaccin kräver enorma kvantiteter ägg (~ 350 miljoner globalt) och är tidsödande. Det tar flera månader att ta fram tillräcklig mängd vaccin. Därför har man utvecklat tekniker för att odla influensavirus i cellkulturer. Vaccinframställningen kan därmed ske oberoende av tillgången på hönsägg och ger även andra tillverknings fördelar. Det första influensavaccinet som är framställt i cellkultur (MDCK-celler) (Optaflu) har godkänts i EU 2007 för vaccinering av vuxna personer > 18 år (1). Vaccinet beräknas bli tillgängligt i Sverige influensasäsongen 2008/2009. Vaccinet, som således kan användas även av äggallergiker, är inaktiverat och trivalent precis som dagens äggbaserade influensavacciner och de inducerade immunsvarerna är jämförbara med det äggproducerade vaccinet.

Ett levande influensavaccin som administreras intranasalt (FluMist) finns godkänt i USA för barn från två års ålder och för vuxna < 49 år (2). Vaccinet odlas på ägg och innehåller försvagade virusstammar som inte kan replikera vid den temperatur som råder i de nedre luftvägarna. I en studie som inkluderade över 8 000 barn i åldern sex månader till fem år var FluMist mer effektivt än det konventionella inaktiverade influensavaccinet (3). Emellertid var hospitalisering och väsende andning mer frekvent hos barn < 2 år i FluMist-gruppen, vilket är en viktig säkerhetssignal. FDA har nyligen godkänt en utökad indikation till barn ner till två års ålder. Det pågår kliniska studier i de medicinska riskgrupperna och eftersom resultaten hos vuxna < 49 år varierat (4) behövs ytterligare studier även i denna grupp. Det levande influensavaccinet är inte godkänt i Europa, men en ansökan är att vänta inom den närmaste framtiden.

Skyddseffekt av vacciner

Det tar upp till två veckor att utveckla skydd efter vaccination. En nackdel med dagens influensavacciner är det kortvariga och subtypspecifika skyddet. Ny vaccination måste därför genomföras inför varje influensasäsong. Senare års studier har visat att effekten av vaccination på mortalitet förstärks hos personer som vaccineras årligen (5). Flera faktorer styr vaccinationseffekten.

De två viktigaste faktorerna är:

- Överensstämmelsen mellan den stam som ger epidemin och den/dem som ingår i vaccinet. Vanligen (vid nio influensasäsonger av tio) är den god, men vissa år är den inte optimal.

- Värdfaktorer såsom hög ålder och olika former av nedsatt immunförsvaret ger sämre vaccinskydd.

Skyddseffekten av influensavaccination har på grund av ovanstående faktorer i kliniska studier varierat mellan 0 och 90%! För personer under 65 år med normalt immunförsvaret anges ett genomsnittligt skydd mot laboratorieverifierad influensa på 70–90% vid god överensstämmelse med epidemistammen och 50–77% vid sämre (6). Effekten mot kliniskt diagnostiserad influensa är betydligt lägre, eftersom influensa i hög grad överdiagnostiseras. Barn under fem år får ett sämre skydd av vaccination med inaktiverat vaccin (7). Det levande vaccinet (FluMist) har visats ge signifikant bättre effekt hos barn yngre än fem år och ger möjligen också ett bättre heterologt korskydd (3). Skyddseffekten mot klinisk och laboratorieverifierad influensa hos friska personer över 65 år är cirka 50% (8). Emellertid har vaccination visats resultera i 50–70% minskning av risken för pneumoni, 30–70% reduktion av behovet av sjukhusvård och 30–50% reduktion av dödlighet hos personer inom de medicinska riskgrupperna. I en metaanalys av influensavaccination av äldre personer var skyddseffekten mot komplikationer lägre, men fortfarande signifikant (9). Resultat från andra studier tyder på att influensavaccinets effektivitet avseende att förhindra död är betydligt lägre än tidigare beräknat (10–12). Angivna procentsiffror för riskminskningen av komplikationer gäller den relativa riskreduktionen. Den absoluta riskreduktionen varierar med influensasjukdomens prevalens, virus patogenicitet och stampassningen i vaccinet. Ytterligare analyser torde behövas för att klargöra hur stor vaccinationseffekten är hos de medicinska riskgrupperna, men det råder trots allt ingen tvekan om att vaccination reducerar risken för att dö under en influensaepidemi.

Uppskattningsvis hör 1,8 miljoner människor (varav 1,6 miljoner ålderspensionärer) i Sverige till de av Socialstyrelsen definierade riskgrupperna för komplicerad influensasjukdom. I vilken utsträckning dessa grupper årligen vaccinerats varierar mellan landstingen. Data för vaccinationstäckning för personer över 65 år har samlats in för majoriteten av Sveriges landsting. De visar att i genomsnitt 60% (range 44–72) influensavaccinerades 2005. Detta var en ökning jämfört med tidigare säsonger men andelen vaccinerade minskade igen 2006 till i genomsnitt 56% (range 44–66) (Gotland och Örebro län oräknade). I vissa europeiska länder har man nått en vaccinationstäckning på 70–80% i åldersgruppen över 65 år. För personer under 65 år som tillhör riskgrupperna saknas information, men enstaka lokala studier talar för att vaccinationstäckningen är mycket låg i dessa grupper. Sverige har totalt sett en låg försäljning av influensavaccin jämfört med många europeiska länder (13), men har en förhållandevis god täckning i gruppen över 65 år. Emellertid behövs ytterligare ansträngningar för att uppnå WHO:s mål för 2010 att

75 % av dem som hör till riskgrupperna ska vaccineras årligen (14). Det finns inget stöd för att årlig vaccination skulle vara skadlig.

Tidigare friska unga och medelålders personer löper inte någon väsentlig risk för allvarliga komplikationer vid influensa. Eftersom den enskilda individen vanligen insjuknar i symtomatisk influensa bara vart tionde till vart tjugonde år är årlig vaccination inte medicinskt motiverad. Å andra sidan är biverkningarna av vaccinet beskedliga och det finns inga andra kontraindikationer än uttalad äggallergi samt överkänslighet för de i vaccinet ingående substanserna. Autoimmuna sjukdomar utgör ingen kontraindikation, men vaccination bör undvikas vid akuta skov (15).

Barn som tillhör medicinska riskgrupper bör erbjudas vaccination. Förutom barn med cystisk fibros och annan svår hjärt-lungsjukdom bör även barn med svåra metabola sjukdomar som diabetes, liksom barn med allvarliga medfödda missbildningar och behov av upprepad kirurgi och barn med grav neuromuskulär sjukdom, erbjudas vaccination. Vaccination kan ges från sex månaders ålder.

I andra länder har man utvidgat målgrupperna för årlig influensavaccination. I USA inkluderas även friska barn i åldrarna från sex månader till åtta år, kvinnor som är eller förväntas bli gravida under influensasäsongen, individer i åldrarna 50 till 64 år samt personer som lever med eller vårdar (hälso- och sjukvårdspersonal [16,17]) personer som tillhör de medicinska riskgrupperna, och generellt uppmanas alla människor att vaccinera sig om de anser att de behöver skydd mot influensa (6). Att gravida rekommenderas vaccination baseras på data som visar att de löper en ökad risk för komplikationer (18–20). Inga oönskade effekter av vaccinet på fostret har rapporterats. Gravida kvinnor som tillhör en riskgrupp bör enligt Socialstyrelsens föreskrifter erbjudas influensavaccination oavsett tidpunkt i graviditeten. Man bör även vara liberal med vaccination av friska gravida kvinnor som förväntas vara i andra eller framför allt tredje trimestern under influensasäsong (december–mars). InfPreg (ett Kunskapscentrum för infektioner under graviditet som stöds av Karolinska Institutet och Karolinska sjukhuset [www.infpreg.se]) rekommenderar att vaccination till dessa förläggs efter graviditetsvecka 16.

Rekommendationer för *antiviral* behandling av säsongsinfluensa

Den medicinska nyttan av antiviral behandling är begränsad, men sjukdomsdurationen kan begränsas en till tre dagar och risken för komplikationer reduceras. Antiviral terapi bör övervägas för patienter som hör till de medicinska riskgrupperna och för patienter med svår influensa 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.

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreliggande rekommenderas i första hand neuraminidashämmare (Rekommendationsgrad A). Oseltamivir har en fördel eftersom det kan ges oralt. Zanamivir förordas dock framför oseltamivir vid influensa B-epidemier (Rekommendationsgrad B).

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.

Neuraminidashämmare bör tills vidare undvikas under graviditet. Djurstudier indikerar inga skadliga effekter på graviditet eller foster, men relevant dokumentation från användning av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor saknas.

Barn äldre än ett år kan behandlas med oseltamivir, som doseras efter kroppsvikt. Zanamivir är godkänt för behandling av barn fem år och äldre.

Dokumentation saknas rörande behandlingseffekt och säkerhet för immunsupprimerade patienter. Då det sannolikt föreligger högre virusnivåer samt längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms den potentiella behandlingsvinsten kunna vara större än för andra grupper. I sådana fall kan det finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut.

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 > 1 år.
- Patienter som inte tillhör de medicinska riskgrupperna om symtomen bedöms som allvarliga redan inom 48 timmar. Hos vuxna är behov av sjukhusvård ett kriterium för allvarlig sjukdom.

Förutsättningar som måste vara uppfyllda:

- Lokal influensaepidemi som är virologiskt verifierad.
- Symtombild talande för influensa.
- Annan allvarlig infektion beaktad.
- Behandlingsstart möjlig tidigt i förloppet, senast 48 timmar efter symtomdebut.

Praktisk handläggning

Före influensasäsongen

I samband med sjukvårdskontakt bör patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna informeras om

att de bör vaccineras mot influensa men också:

- att de trots vaccination kan drabbas av influensa
- att antiviral terapi finns tillgänglig om de drabbas av influensa, men att behandlingseffekten är begränsad
- att antiviral terapi måste påbörjas så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet (senast inom 48 timmar efter symtomdebut) för att ha effekt
- att influensaläkemedel inte har någon effekt mot andra luftvägsinfektioner.

Information om epidemiläget ges veckovis från vecka 40 till vecka 20 på SMI:s hemsida (www.smittskyddsinstitutet.se). Sjukvårdsupplysningen har ofta kunskap om den lokala situationen. Fortlöpande information till allmänheten från sjukvården sprids också via media.

Vid insjuknade under influensasäsongen

Vid telefonkontakt bör patienten utfrågas grundligt om kliniska symtom och epidemiologi inklusive reseanamnes avseende områden med pågående influensaepidemi. Om patienten för övrigt är frisk och har typisk anamnes/epidemiologi för influensa rekommenderas i första hand symtomatisk behandling. Patienter med påtaglig allmänpåverkan bör undersökas kliniskt för säker diagnostik och ställningstagande till eventuell antiviral terapi. Andra behandlingskrävande allvarliga infektioner såsom bakteriell pneumoni och sepsis bör övervägas. I öppen vård rekommenderas virologisk diagnostik hos de först misstänkta fallen. När det är känt att influensan finns i närområdet behövs inte virologisk diagnostik i typiska fall innan antiviral behandling påbörjas, medan detta dock bör utföras om det finns någon tveksamhet om diagnosen. Neuraminidashämmare skall inte sättas in om mer än 48 timmar förflutit sedan symtomdebut med undantag för immunsupprimerade patienter eller intensivvårdskrävande sjukdom. Oavsett antiviral terapi rekommenderas alla patienter sedvanlig symtomatisk behandling. Patienten bör tillrådas att ta förnyad kontakt med sjukvården vid misstänkta komplikationer. Rutinmässig uppföljning är för övrigt ej nödvändig. Behandling av sekundärinfektioner sker enligt sedvanliga rutiner.

Rekommendationer för antiviral profylax mot säsongsinfluensa

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

Om indikation för profylaxbehandling bedöms föreligga rekommenderas i första hand oseltamivir eller zanamivir (Rekommendationsgrad A). Amantadin är ett andrahandsalternativ eftersom det saknar effekt

mot influensa B och kan orsaka centralnervösa biverkningar, framför allt hos äldre. Vidare har studier med amantadin visat att denna profylax blir ineffektiv om man samtidigt använder medlet för behandling, eftersom resistens då snabbt kan uppkomma hos de behandlade patienterna med spridning av amantadinresistenta stammar.

Profylaxindikationer

Den viktigaste målgruppen för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn. 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 kan profylax med antivirala medel vara viktigt för många inom riskgrupperna. Nedan följer beskrivning av speciella situationer där profylax med antivirala medel bör övervägas.

Influensa i samhälle – medicinska riskgrupper

- För individer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsval. Om vaccinationen sker sent och en influensaepidemi redan startat kan antiviral profylax ges under perioden innan optimal skyddseffekt förväntas ha uppnåtts, dvs. under 10–14 dagar efter vaccinationstillfället.
- Individer som tillhör medicinska riskgrupper och av olika skäl inte kan vaccineras, och individer med nedsatt immunförsvar med förväntad låg/ingen skyddseffekt av vaccinet rekommenderas i första hand försiktighetsåtgärder såsom att undvika närkontakt med infekterade individer samt noggrann handtvätt. I vissa högrisksituationer kan dock säsongprofylax vara indicerad.
- Mer generell profylax kan bli aktuell om vaccinet inte stämmer överens med den influensastam som orsakar epidemin, vid en eventuell vaccinbrist och i en pandemisk situation.

Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Vid influensasmitta i en familj där någon tillhör de medicinska riskgrupperna bör antiviral profylax övervägas till riskpatienten oavsett vaccinationsstatus, och i särskilda fall till alla inom hushållet, under minst sju till tio dagar eller tills utbrottet i familjen är över. Profylaxen bör sättas så snart som möjligt och senast inom 36–48 timmar från misstänkt smittotillfälle (Rekommendationsgrad A).

Influensautbrott på särskilda boenden och sjukhus

- Vid misstänkt nosokomialt influensautbrott på sjukhus och i särskilda boenden för äldre patienter rekommenderas virologisk diagnostik på indexfallet för att verifiera och typbestämma influensastammen.
- Vid verifierat influensautbrott rekommenderas efter individuell bedömning profylax med oseltamivir/zanamivir och vaccination. Om antiviral

profylax ges bör den helst ges till alla, 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 inbegriper isolering av sjuka patienter, begränsning av antalet besökare, skärpta hygienrutiner och sjukskrivning av personal med symtom.

- Vid risk för sekundärsmitta på sjukhus hos patienter som sannolikt blivit utsatta för influensa bör antiviral profylax erbjudas. Vid fall av influensa på högriskavdelningar på sjukhus, till exempel på transplantationsavdelningar, kan profylax till alla patienter bli aktuell.

Bakgrund

Influensa är en virusorsakad luftvägsinfektion som sprider sig snabbt och ger upphov till omfattande epidemier. I tempererade klimat uppträder sjukdomen företrädesvis under vinterhalvåret som relativt kortvariga (6–16 veckor) utbrott av varierande svårighetsgrad. En av de få studier som finns av den totala influensasjukligheten i ett samhälle är från slutet på 70-talet (21). Studien visade att mellan 5 och 20 % av befolkningen insjuknade årligen i influensa under en treårsperiod med den högsta sjukligheten bland personer under 20 år. En finsk studie bekräftar att barn har en hög influensasjuklighet, men siffrorna är något lägre än de som rapporterats från USA (22). Sannolikt har influensasjukligheten sjunkit något sedan slutet på 1970-talet. Idag brukar man ange att mellan 2 och 15 % av befolkningen insjuknar årligen i influensa, vilket i Sverige motsvarar mellan 180 000 och 1,5 miljoner individer. Den högsta incidensen ses alltid bland barn och ungdomar, som också står för en stor del av smittspridningen. Komplikationer, främst sekundär bakteriell pneumoni, drabbar däremot huvudsakligen patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom (framför allt hjärtsvikt och KOL) och äldre personer. Personer som tillhör dessa medicinska riskgrupper kräver oftare sjukhusvård och står också för en väsentlig del av den ökade dödlighet som ses i samband med influensa. Närmare 90 % av dödsfallen inträffar hos personer över 65 års ålder. Under vintrar med hög influensaaktivitet registreras i Sverige upp till cirka 4 000 fler dödsfall än under motsvarande tidsperioder utan laboratorieverifierad influensa. Hos i övrigt friska ungdomar och vuxna är influensa i regel en självbegränsande sjukdom men den ger upphov till en betydande morbiditet med sjukfrånvaro från skolor och arbetsplatser.

Influensavirus är ett RNA-virus som tillhör familjen orthomyxovirus och förekommer i tre typer A, B och C. Sjöfåglar är naturlig värd för influensa A. Många djurslag kan infekteras med vissa av de många subtyper av influensa A som finns hos fåglar, medan influensa B och C har människa som huvudsaklig värd. Influensa A och B orsakar epidemier, medan

influensa typ C vanligen ger en lindrig övre luftvägsinfektion och därför sällan diagnostiseras.

Influensavirus har två ytantigener: hemagglutinin (H) som binder virus till receptorer på cellytan och neuraminidas (N) som är av betydelse för frisättningen av nybildade viruspartiklar från den infekterade cellen. Det finns 16 olika H- och nio olika N-typer hos fåglar. Dessa kan kombineras till mer än 80 så kallade subtyper. Tre (H1N1, H2N2, H3N2) har gett upphov till omfattande epidemier hos människor det senaste århundradet. Båda antigenerna förändras kontinuerligt, vilket är orsak till de årliga influensaepidemierna. Förändringarna sker genom ansamling av punktmutationer i gener som kodar för influensavirus ytproteiner (antigen drift). Vid större förändringar med byte av hela gener (antigen skifte) uppstår ett virus som är helt genetiskt skilt från tidigare cirkulerande stammar. Utbyte av gener mellan arter kan ske om ett däggdjur, oftast gris, som har receptorer för både human och icke-human influensa, infekteras samtidigt med ett fågelinfluensavirus och ett virus från människa. Även direkt överföring av intakt gris- eller fågelinfluensavirus till människa har förekommit. Hittills har direktöverförda fågelinfluensavirus inte haft kapacitet att smitta mellan människor i stor skala. Om ett antigen skifte inträffar och den nya virusstypen har förmåga att smitta effektivt mellan människor uppkommer epidemier med global utbredning (pandemier).

Under de senaste seklerna har det förekommit mellan tre och fem influensapandemier per århundrade. De mest kända under 1900-talet är Spanska sjukan (H1N1, 1918), Asiaten (H2N2, 1957) och Hongkong (H3N2, 1968). Spanska sjukan var den svåraste, med en insjuknandefrekvens på 40–60 %. Drygt 1 % av de sjuka avled, vilket resulterade i 20–40 miljoner dödsfall över världen. Virus var ursprungligen ett fågelvirus som under cirka 20 år anpassades till den mänskliga värden. Det är oklart om det passerade via gris eller något annat däggdjur innan det blev helt anpassat till den mänskliga värden. De övriga två pandemierna har orsakats av virus som innehållit genfragment från både spanska sjukans virus och nya fågelvirus (23). Den senaste pandemin 1977 blev mycket mild och orsakades av H1N1. Både H1N1 och H3N2 har fortsatt att cirkulera och ger årliga utbrott. Det går inte att förutse när en ny pandemi kan förväntas drabba jorden.

Sedan 1996 cirkulerar ett högpåtagligt fågelinfluensavirus (H5N1; så kallad aviär influensa) bland tama och vilda fåglar i Sydostasien och Afrika och enstaka tamfågelutbrott har förekommit i Europa. Hittills har över 300 kliniska fall av fågelinfluensa H5N1 konstaterats hos människor, framför allt i Sydostasien och Afrika. Det är osäkert hur stort pandemihot H5N1 utgör. De kända pandemierna har orsakats av influensavirus med H1, H2 eller H3. Asiatens virus (H2) försvann 1968 och en stor del av jordens

befolkning saknar skydd mot detta virus. Möjligen är någon variant av H2 den mest sannolika framtida pandemiorsaken. Eftersom influensa B endast finns hos människa kan inte antigen skifte ske; därmed kan detta virus inte orsaka pandemi.

Human influensa A och B ger samma kliniska sjukdomsbild (se nedan). Influenzavirus replikerar i luftvägsepitelet, men därifrån infekteras även monocyt-makrofager som förs till blodbanan. I dessa produceras mycket lite virus, men immunsvaret stimuleras och cytokiner frisätts. Dessa ger upphov till de typiska influensasyntomen. Smittspridningen mellan människor är mycket snabb och sker via dropp/aerosol- och kontaktsmitta. Inkubationstiden är kort – en till tre dagar. Virusutsöndringen är störst från ett dygn före till två dygn efter insjuknandet, men kan pågå ytterligare några dagar. Barn med förstagångsinsjuknande och immundefekta individer utsöndrar virus under längre tid. Hos immunfriska individer samvarierar mängden utsöndrat virus med febern.

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 de första fallen har diagnostiserats, varefter aktiviteten avtar. Ju längre tid det tar för en årlig epidemi att komma igång, desto mindre blir den totala omfattningen.

Den epidemiologiska anamnesen är väsentlig vid diagnostik av influensa. Övervakning av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är därför viktig. Sedan vintersäsongen 1999–2000 rapporterar cirka 2 % av Sveriges distrikts/familjeläkare till landstingens smittskyddsläkare hur många av veckans patienter som haft misstänkt influensa. De mikrobiologiska laboratorier som utför influensadiagnostik rapporterar veckovis antalet influensadiagnoser. Ytterligare rapporteringsmodeller är under utprövning. Insamlade data sammanställs vid Smittskyddsinstitutet (SMI) i en veckorapport som publiceras på SMI:s webbplats, (www.smittskyddsinstitutet.se). SMI rapporterar också veckovis data från Sverige till Världshälsoorganisationen (WHO) och till EU genom nätverket European Influenza Surveillance Scheme (EISS), som kommer att bli en del av ECDC:s (European Centre for Disease Control) aktiviteter.

Även typningen av influensavirus är av stor betydelse, särskilt i början av en epidemi. Att karaktärisera aktuella virusisolat är en viktig beredskapsåtgärd, dels för att tidigt upptäcka eventuella avvikelser från de stammar som ingår i aktuellt vaccin, dels för att så tidigt som möjligt kunna avgöra om en ny stam kommit till landet.

Klinisk diagnostik och sjukdomsförlopp

De kliniska symtomen vid influensa är inte unika. Andra sjukdomar kan ge en likartad bild, vilket försvårar identifiering av patienter för vilka antivirala läkemedel är indicerade. Numera finns dock snabbdiagnostiska test som ger svar inom 10–30 minuter. De har relativt låg känslighet men används för primärdiagnostik vid flera stora sjukhus i Sverige. Eftersom de svårast sjuka ofta har högst virusutsöndring är chansen för att dessa identifieras större än för subkliniska fall eller för sena fall med svåra komplikationer. Influensasjukdomens klinik varierar från en 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 (även i ögonmusklerna) tillkommer (se Faktaruta 3). Redan vid sjukdomsdebuten har flertalet patienter lindriga luftvägssymtom som successivt ökar de närmaste dagarna. Hård torrhosta är särskilt framträdande, ofta i kombination med retrosternal smärta, som tecken på trakeit. Halsont och snuva är också vanligt. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Postinfektiös asteni under ett par veckor är vanligt.

Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras så tidigt måste man lita på den kliniska diagnostiken. I de stora kliniska behandlingsstudierna med neuraminidashämmare var den diagnostiska träffsäkerheten för influensa baserat på enbart kliniska symtom i epidemitider i medeltal 60–70 % hos i övrigt friska personer i arbetsför ålder. I en subanalys hade feber i kombination med hosta högst prediktivt värde (79 %) för influensa med en sensitivitet på 64 % och specificitet på 67 %.

Hos barn och äldre personer är symtombilden vid influensa mer okarakteristisk. Äldre patienter har ofta lägre feber och mindre uttalad hosta. Gastrointestinala symtom är vanliga hos barn, liksom matningsproblem med åtföljande dehydrering. Influenzainfektion är en vanlig orsak till feberkramp. Hos de yngsta spädbarnen är symtomen ännu mer ospecifika med slöhet, ovilja att äta, gråblek hudfärg och irritabilitet. Sjukhusinläggning för observation och utredning är ofta nödvändig. Bakteriella komplikationer i form av sinusit och mediaotit kan förekomma tidigt i förloppet. Hos förskolebarn förekommer även myosit.

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

En sällsynt men fruktad influensakomplikation som

kan drabba alla åldrar är snabbt förlöpande viruspneumoni, som har dålig prognos. Ovanliga manifestationer vid influensa är myokardit och encefalit.

Faktaruta 3. Klinisk influensadiagnostik.

Epidemiologi

Virologiskt verifierad influensaepidemi i samhället eller vistelse/resa i område med pågående influensa inom fem dagar före insjuknandet.

Symtombild hos barn

Slöhet, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet, feberkramper

Kräkningar, diarré, matningssvårigheter (dehydrering)

Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom

Ofta ses mindre allmänpåverkan än hos vuxna

Symtombild hos ungdomar och vuxna

Plötsligt insjuknande

Frysningar, hög feber 38–40°C

Huvudvärk och muskelvärk

Milda 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

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos hos patienter med den typiska kliniska symtombilden, speciellt några dygn efter symtomdebut. Det är dock viktigt att särskilt beakta den atypiska symtombild som ofta ses hos de äldre. I insjuknandefasen är symtombilden vanligen ospecifik och kan förväxlas med andra luftvägsinfektioner, särskilt de orsakade av RS-virus, adenovirus, metapneumovirus, parainfluensa och mykoplasma. Framför allt hos äldre patienter och småbarn är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Allvarliga sjukdomar såsom bakteriell pneumoni, sepsis och malaria kan debutera med influensaliknande symtom.

Laboratoriediagnostik

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

Virologisk diagnostik

Referensmetod för påvisande av influensainfektion anses för närvarande vara virusodling, men den håller på att ersättas av nukleinsyraamplifieringstekniker

(NAT, t.ex. PCR-teknik). I viruslaboratoriet påvisas influensa A och B snabbast med antigenest (immunofluorescens [IF]-test eller kommersiella antigenester) på nasofarynxaspirat eller med svalg- eller nässeekret enligt tillverkarnas rekommendationer. Flera laboratorier har under senare år valt att använda NAT som enda diagnostiska metod, men virusodling är fortfarande rutinmetod vid ett fåtal laboratorier i Sverige. Resultatet av antigenestning eller NAT kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboratoriet eller dagen efter. Odling besvaras inom 14 dagar, men besked om preliminärt positivt fynd ges vanligtvis tidigare. Nya snabbdiagnostiska metoder (10–30 minuter) har introducerats och används vid en del stora sjukhus. Dessa har lägre känslighet än NAT och IF, men snabbheten gör ändå testet kliniskt användbart. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken.

I normalfallet är nasofarynxsekret det bästa provmaterialet för såväl odling och antigenestning som påvisande av virusgenom, men om man använder NAT kan det ersättas med näsprov eller näs- + svalgprov. Någon eller en kombination av dessa provtagningsmaterial rekommenderas också för de diagnostiska snabbkiten. Svalg- eller bronksköljvätska, alternativt trakealsekret, kan också användas för de flesta analyser.

När bör virologisk laboratoriediagnostik utföras?

Provtagning rekommenderas på indexfall för att säkerställa influensaförekomst i samhället och vid utbrott på institutioner, t.ex. äldreboende. Sedan ett influensautbrott laboriemässigt verifierats behövs provtagning inte ske i typiska fall. Virologisk diagnostik bör dock ske även fortsättningsvis vid atypisk sjukdom, hos inläggningsfall och hos svårt sjuka och hos personer inom medicinska riskgrupper såsom immunsupprimerade och hjärt-lungsjuka.

Antivirala läkemedel

Antivirala medel mot influensa skall ses som ett komplement och ersätter inte vaccination. Läkemedlen kan användas på två sätt: profylaktiskt för att förhindra ett insjuknande i symtomgivande influensa och terapeutiskt för att reducera allvarlighetsgraden och durationen av sjukdomen.

Två klasser av läkemedel finns 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 (24). Medlen resulterar i att nybildade viruspartiklar bildar stora aggregat som fastnar på cellytan och inte kan spridas vidare till andra celler. Neuraminidashämmarna är verksamma både mot influensa A och B. Två läkemedel finns godkända; zanamivir ges som oral inhalation och oseltamivir som kapsel

eller oral suspension. Båda läkemedlen är godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B. Nya tilläggsindikationer från 2006 är för zanamivir behandling hos barn från fem års ålder samt profylax hos barn (≥ 5 år) och vuxna och för oseltamivir profylax hos barn äldre än ett år.

Det första läkemedlet som utvecklades mot influensa var amantadin, som verkar genom att binda till och blockera jonkanalfunktionen av influensavirus matrixprotein M2. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Medlet är numera avregistrerat i Sverige, men kan förskrivas på licens.

För detaljerad information om respektive neuraminidashämmare se EPAR (www.emea.europa.eu) och monografier på Läkemedelsverkets hemsida (www.lakemedelsverket.se).

Givna inom 48 timmar efter sjukdomsdebut reducerar neuraminidashämmare sjukdomsdurationen

vid påvisad influensa en till två dagar och sjukdomens svårighetsgrad minskar (25). I några studier har behandling med neuraminidashämmare minskat risken för komplicerande pneumonier och resulterat i att färre patienter behandlats med antibakteriella medel (26). En Cochraneanalys bekräftar att neuraminidashämmarna kortar sjukdomstiden och oseltamivir kan minska risken för komplikationer i form av nedre luftvägsinfektion efter influensa (27).

Viktigt att komma ihåg är att läkemedlen mot influensa endast har effekt på virusreplikationen. Influensavirus förökar sig framför allt under de första dagarna efter symtomdebut, varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Det är således viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. I kliniska studier gav neuraminidashämmarna snabbare reduktion av durationen av virusutsöndring i näs/svalg-

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	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	Inhalationspulver	Tablett
Kontraindikationer	Överkänslighet Medlet ska ej ges till barn yngre än 1 år	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	Prostatahypertrofi Glaukom Tidigare psykisk sjukdom, kramper Nedsatt lever- och njurfunktion
Biverkningar	Vanliga: Illamående, kräkning, huvudvärk Sällsynta: Anafylaxi, allvarliga hudreaktioner, hepatit, neuropsykiatriska symtom, gastrointestinal blödning	Sällsynta: Bronkospasm och/eller nedsatt lungfunktion	(Mindre) vanliga: Centralnervösa symtom (konfusion, oro, hallucinationer, insomni) illamående, kräkningar Sällsynta: Hjärtrytmrubbningar, kramper
Resistens	Sällsynt hos vuxna (0,3 %), vanligare hos barn (4–18 %)	Ingen resistens rapporterad hos immunkompetenta	Vanlig (vid behandling 30 %)

prov än placebo och virusmängden minskade signifikant redan inom 24 timmar efter påbörjad terapi. Kliniska studier av neuraminidashämmare har också visat att ju tidigare behandlingen inleds desto större är terapivinsten. Om behandlingen med oseltamivir påbörjades inom tolv timmar efter symtomdebut förkortades sjukdomsdurationen med 3,1 dagar (74,6 timmar (95 % KI: 65,0–85,6)) jämfört med placebo (28). Tidig behandling ledde också till kortare feberduration, lindrigare symtom och snabbare återgång till normal aktivitet. Liknande studier för zanamivir visade att sjukdomsdurationen reducerades med tre dagar om medlet insattes inom 30 timmar efter symtomdebut jämfört med en dag om behandlingen startades senare (29). Ingen effekt i jämförelse med placebo kunde påvisas om terapin sattes in efter två dygn.

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).

Oral biotillgänglighet av zanamivir är mycket låg (cirka 2 %) och endast 10–20 % av given dos absorberas systemiskt. Ingen dosmodifiering behövs 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 (variation: 1–2,5 dagar) och en lindring av symtomen. ITT-analysen (Intention to treat analysis) 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 % konfidensintervall [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 (fem till sex år) för att säkerställa behandlingseffekten. En bekräftande uppföljningsstudie av barn \geq 5 år pågår.

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 i både 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 påverkar mortaliteten vid influensa.

Profylaxstudier

Profylaxindikationen för zanamivir baseras på fyra fas III-studier, två post-expositionsprofylax- och två säsongprofylaxstudier (31–34). Totalt inkluderades 7 574 personer, varav 552 barn i åldern fem till elva år. En av studierna rekryterade personer tillhörande de medicinska riskgrupperna med hög risk för komplikationer vid influensa (35).

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 placebogruppen till 11/553 (2,0 %) i zanamivirgruppen (67 %) (95 % KI: 39–83). Motsvarande reduktion i riskgruppsstudien var 23/1685 (1,4 %) till 4/1678 (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, trånghets känsla i halsen och hudutslag rapporterats. Zanamivir bör därför inte användas till patienter med svår astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Tamiflu (oseltamivir)

Oseltamivir finns tillgängligt som kapsel (75 mg) och mixtur (12 mg/mL). Nya tablettstyrkor har nyligen godkänts i EU – 30 mg och 45 mg. Dessa lägre styrkor 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. Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt (se Tabell II). Oseltamivir ska inte ges till barn yngre än ett år på grund av befarad CNS-toxicitet, baserat på prekliniska data på unga råttor med ackumulering av prodrogen i hjärnan.

Oseltamivirfosfat (prodrug) absorberas snabbt efter oral administrering och omvandlas till den aktiva metaboliten oseltamivirkarboxylat. Minst 75 % av givna dos återfinns i cirkulationen som aktiv metabolit och distribueras ut vidare i kroppen. Den terminala halveringstiden är sex till tio timmar. Oseltamivirkarboxylat elimineras fullständigt i urinen. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 mL/min) är dosmodifiering indicerad. Samtidig administration av probenecid, som är en potent hämmare av den tubulära sekretionen i njuren, resulterade i tvåfaldig ökning av serumkoncentrationen av oseltamivir. Inga andra kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner finns beskrivna.

Behandlingsstudier

De kliniska studierna av oseltamivir har inkluderat flera olika populationer såsom 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 i de kliniska studierna 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 ITT-analysen varierade mellan 0,7 och 0,9 dagar. Ingen effekt av oseltamivir på incidensen av sekundärkomplikationer kunde påvisas i de enskilda studierna hos vuxna, medan incidensen av akut mediaotit reducerades signifikant från 27 % i placebogrupper 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 placebogrupper till 8,6 % i den oseltamivirbehandlade populationen (p = 0,0012).

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 visat att oseltamivir är mindre effektiv mot influensa B än influensa A (35).

Hos de medicinska riskgrupperna kunde ingen signifikant effekt av oseltamivir påvisas i den primära effektvariabeln – medianduration av influensasjukdomen. För det sekundära effektmåttet, duration av 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 underliggande 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 placebogrupper.

Profylaxstudier

Oseltamivirs preventiva effekt mot influensa har utvärderats i två studier av post-expositionsprofylax 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 post-expositionsprofylaxstudie ingick också barn i åldern ett till tolv år (n = 215) (36), vilket var grunden för godkännandet av profylaxindikationen hos barn.

Skyddseffekten 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 ett till tolv 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 av friska vuxna med identisk design (sammanlagd analys) och en av äldre individer > 65 år, gavs oseltamivir under sex veckor som säsongprofylax. Incidensen av klinisk influensa reducerades i den sammanlagda analysen från

25/519 (4,8 %) i placebogruppen 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 för få influensa B-fall 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 biverknings-symtomen var i regel lindriga och övergående inom en till två dagar. Mycket sällsynta biverkningar som rapporterats efter godkännandet är leverpåverkan, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme. I Japan har allvarliga neuropsykiatriska biverkningar, inkluderande kramper, sänkt medve-

tandegrad, avvikande beteende, hallucinationer och delirium rapporterats framför allt hos barn och ungdomar, varför oseltamivir inte längre rekommenderas för japanska ungdomar i åldern tio till 19 år. Endast ett fåtal fall av liknande karaktär har rapporterats utanför Japan. Orsakssambandet är idag ej fastställt och oseltamivirs roll i uppkomst av neuropsykiatriska händelser ska undersökas i prekliniska och kliniska studier. I EU har biverkningsavsnittet i produktresumén kompletterats inkluderande en uppmaning att speciellt barn och ungdomar bör följas noggrant.

Amantadin

Amantadin var det första läkemedel som blev godkänt för profylax och behandling av influensa A. Medlet är avregistrerat, men finns på licens som Symmetrel kapslar 100 mg eller via Apoteket som Amantadin kapslar 50 mg i extempore-beredning. Medlet ges oralt i dosen 100 mg morgon och kväll till vuxna. (För dosering i olika åldersgrupper se Tabell II.) Ett flertal interaktioner med andra läkemedel måste beaktas.

Tidig behandling med amantadin har visats förkorta influensasjukdomen med cirka en dag. Som profylax mot influensa A har amantadin uppvisat en skyddseffekt på 70–90 % mot samhällsförvärd influensa vid smitta inom hushåll och inom olika sjuk-

Tabell II. 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

*Dosrekommendation av oseltamivir till barn baserad på kroppsvikt

Kroppsvikt	Behandling	Profylax
	Rekommenderad dos i fem dagar	Rekommenderad dos i tio 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

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

***Barn > 10 år med vikt under 40 kg rekommenderas 5 mg/kg/dag i två avdelade doser

#Dosmodifiering vid nedsatt njurfunktion (Se FASS eller produktresumé)

vårdsinrättningar.

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.

Resistensutveckling

Metoder för resistensbestämning

Metoder för monitorering av resistensutveckling i samhället finns på SMI. Genom sekvensering av neuraminidas- samt M2-genen kan kända mutationer som ger resistens mot neuraminidashämmare respektive amantadin identifieras. SMI har ett fenotypiskt test som påvisar neuraminidasets enzymaktivitet. Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion, men bör diskuteras med SMI i speciella situationer. Gravyt immunsupprimerade patienter är en riskgrupp där noggrann monitorering är indicerad. Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som samordnas nationellt och internationellt och årligen analyseras SMI ett representativt urval av de influensastammar som cirkulerar i Sverige. Både WHO och europeiska smittskyddsinstitutet (ECDC) gör sammanställningar rörande resistensläget.

Klinisk resistensutveckling

Resistens mot neuraminidashämmare har hittills påvisats i relativt låg frekvens och varierar med läkemedel och virustyp (37,38). Inga naturligt resistent isolat har identifierats. På grund av den hittills begränsade användningen är den verkliga potentialen för resistensutveckling och den kliniska betydelsen idag ofullständigt känd. Det finns ännu inga kliniska data som belyser risken för uppkomst av korsresistens mellan neuraminidashämmare. Studier i cellkultur indikerar att vissa oseltamivirresistenta virusstammar fortfarande är känsliga för zanamivir.

Resistensdata har nyligen rapporterats från Japan, där motsvarande 5 % av befolkningen behandlades med oseltamivir under säsongen 2003–2004. Vid analys av 1180 H3N2-isolat i samhället var 0,3 % resistent mot oseltamivir och 0,1 % var även korsresistent mot zanamivir (39). I uppföljningsstudier i Japan under två säsonger, 2004–2005 och 2005–2006, fann man att inga av de testade H3N2-stammarna och få av H1N1-isolaten uppvisade resistens mot neuraminidashämmarna (40). För influensa B (n = 468) har inga resistent isolat upptäckts med undantag av en stam. 2004–2005 hade man ett stort influensa B-utbrott i Japan, varvid en generell ökning av stammar med nedsatt känslighet mot neuraminidashämmarna (> 10 gånger högre IC50-värde) noterades (41). Inga kända resistensmutationer kunde dock påvisas. Det högre IC50-värdet speglar troligen en naturlig variation i känslighet för antiviralerna.

I kliniska studier sågs resistensutveckling mot oseltamivir hos 0,3 % av vuxna patienter och hos 4,5 %

av barnen. Högre frekvenssiffror har dock rapporterats efter godkännandet och i en japansk studie observerades att nio av 50 oseltamivirbehandlade barn (18 %) utvecklade resistens (42), sannolikt till följd av suboptimal dosering. För zanamivir har hittills ingen resistensutveckling dokumenterats hos immunkompetenta patienter. Endast ett fall av resistens finns rapporterat i samband med en långdragen influensa B-infektion hos ett immunsupprimerat barn (43). Kunskap saknas om sekundärspridning av resistent virusvarianter, men data talar för att neuraminidasmutationer medför nedsatt virulens och replikationsförmåga. I en djurmodell har dock transmission av oseltamivirresistenta varianter dokumenterats (44).

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig och uppträder snabbt hos cirka 30 % av behandlade patienter. Resistent isolat kan spridas från person till person och orsaka sjukdom på samma sätt som viltypsvirus. I en global övervakningsstudie innefattande över 7 000 influensa A-isolat visades att primär resistens mot amantadin ökat signifikant från 0,4 % år 1994–1995 till 12,3 % år 2003–2004 (45). Ökningen var mest markant i Asien med de högsta frekvenssiffrorna i Kina (74 %). Efter 2005 har man i USA noterat en mycket hög frekvens av resistent H3N2-isolat (92 %), vilket föranlett CDC att avråda från användning av amantadin i USA under influensasäsongen 2007–2008 (46). I Sverige ökade frekvensen amantadinresistent H3N2-stammar från 4 % 2002–2003 till 54 % 2006–2007. Ingen korsresistens föreligger mellan neuraminidashämmare och amantadin.

Kombinationsbehandling med läkemedel ur olika klasser eller med två neuraminidashämmare skulle kunna vara en tänkbar strategi för att reducera resistensutvecklingen. En *in vitro*-studie där man jämförde kombinationsbehandling (amantadin och oseltamivir) med monoterapi ger stöd för detta (47). En annan studie med neuraminidashämmare i kombination med amantadin och en med rimantadin tyder på additiva och synergistiska anti-influensa effekter i cellkultur och i djurförsök (48,49). Kliniska studier med oseltamivir i kombination med amantadin pågår.

Fågelinfluensa

Bakgrund

Sedan 1997 cirkulerar ett högpatogent fågelinfluenzavirus (H5N1 – så kallad aviär influensa) bland tama och vilda fåglar i Sydostasien och Afrika, och enstaka tamfågelutbrott har förekommit i Europa (för aktuell information se Food and Agriculture organization of the united nations www.fao.org/avianflu/en/index.html). Hittills har över 300 kliniska fall av fågelinfluensa H5N1 konstaterats hos människor, framför allt i Sydostasien och Afrika. Nästan alla insjuknade har varit under 40 år och dödligheten har varit cirka 60 % (för aktuell information se www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en). Majoriteten av fallen hade varit i kontakt med sjuka fåglar. Endast de

som insjuknat har påvisbara antikroppar mot H5N1, vilket talar emot asymtomatisk smittspridning. Ett par mutationer som ger anpassning till den mänskliga influensareceptorn i övre luftvägarna har inträffat i H5, men trots det har virus inte fått potential att spridas luftburet mellan människor. Merparten av de aviära H5N1-stammarna kan delas in i två genetiska grupper (clades) baserat på deras hemagglutininsekvenser. En antigen drift från clade 1- till clade 2-virus har skett under åren som H5N1 cirkulerat i Sydostasien.

Andra fågelinfluensavirus typer än H5N1 har också spridits till människa. Sedan 1959 har 16 utbrott från fågel till människa med sex olika typer (H5N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2 och H10N7) rapporterats (för mer detaljerad information se Bakgrunds-dokumentationen).

Klinisk diagnostik och sjukdomsförlopp

Infektioner med högpato-gen fågelinfluensa hos människa har uppvisat en mångfacetterad klinisk bild från lindriga symtom med feber, halsont, hosta, ögoninflammation och mag-tarmbesvär till en livshotande sjukdom med fatal utgång (50,51), se Faktaruta 4. Från utbrotten av högpato-gen H5N1-influensa i Asien 2003–2007 har hittills (10 september 2007) 200 dödsfall hos 328 insjuknade (61 %) rapporterats. Hälften av de patienter som infekterats med H5N1 är yngre än 20 år och totalt 90 % av fallen är yngre än 40 år. Mortaliteten är högst för personer mellan 10 och 39 år (52). Majoriteten av patienterna hade symtom på allvarlig respiratorisk sjukdom med feber, hosta och andningssvårigheter samt lungröntgenförändringar. Andra symtom såsom halsont, snuva, muskelvärk och diarré förekom hos cirka hälften av

Faktaruta 4. Klinisk symtombild vid fågelinfluensa hos människa.

Högpato-gen, aviär influensa orsakad av A/H5N1 hos människa (Sydostasien 2003–2007)

- Cirka tre dagars inkubationstid (1–8 dagar)
- Feber, andnöd som tecken på lunginflammation, diarré, allmän organsvikt med lever- och njurpåverkan
- Trombocytopeni, leukopeni
- Lindrigare fall med mera typiskt influensain-sjukande har förekommit
- Enstaka fall av dödlig encefalit

Aviär influensa orsakad av A/H7(hög eller lågpato-gen) i kombination med N2, N3 eller N7 (Nederländerna, Kanada, Storbritannien)

- Konjunktivit hos merparten av alla fallen
- Ett par fall med feber och luftvägssymtom (högpato-gen H7N7 och H7N3)
- Ett dödsfall med pneumoni (högpato-gen H7N7) (53)

patienterna. Allvarlig njursvikt och hjärtsvikt samt enstaka fall med encefalit eller febril diarré utan samtidiga luftvägssymtom har också beskrivits. Lymfopeni, trombocytopeni, stegrade leverenzym, förhöjt serumkreatinin samt störd glukosbalans har rapporterats.

WHO kriterier har utvecklats för H5N1-influensa hos människa (se Addendum).

Virologisk diagnostik

Aviär influensa kan påvisas med alla tillgängliga metoder för influensavirusdetektion, men de ger ingen information om subtyp. Tidigt i infektionsskedet kan H5N1-infekterade patienter ha låg virusmängd i näs- och svalgprov, varför dessa prover bör analyseras med NAT, som är den känsligaste metoden. Patienter med H5N1-infektion har i regel högre mängder virus i svalg- än i näsprov. Om fågelinfluensa misstänks måste influensa A-virus subtypas. Detta kan ske med hemagglutinationsinhibitionstest, subtyps-specifik NAT eller IF. På SMI används specifik NAT eller sekvensering av H-genen. Vid H5N1-infektion kan virus påvisas i många typer av provmaterial såsom svalg-, nasofarynx- och trakealsekret eller bronksköljväska samt EDTA-blod. Analys av avföring i rör utan tillsats och prov från konjunktiva i virustransportmedium samt likvor (vid tecken på CNS-påverkan) har också visats värdefullt för detektion av H5N1.

Vaccin mot H5N1 – led i pandemiberedskapen

Utveckling av vacciner mot H5N1 har setts som ett viktigt led i pandemiberedskapen. H5N1 utgör för närvarande ett pandemihot och enligt WHO:s fasindelning av en influensapandemi är vi i Fas 3 (se Bakgrunds-dokumentationen). Ett vaccin för en pandemisk influensa kommer att skilja sig i flera avseenden från de vacciner som idag produceras för de årliga utbrotten. Pandemivaccinet kommer bara att innehålla en virustyp (monovalent, för närvarande H5N1). Sannolikt kommer det att innehålla adjuvans så att mängden vaccinantigen kan reduceras och därmed räcka till fler individer. Vaccinet kommer att behövas i två doser eftersom befolkningen saknar tidigare immunitet mot ett nytt pandemi-influensavirus.

Två prototypvacciner mot pandemisk influensa (så kallade mock-up-vacciner) har förhandsgodkänts i EU 2007 (Daronrix, Focetria) (54,55). Båda vacciner innehåller H5N1-antigen, är adjuvanterade och rekommenderas i två doser med minst tre veckors intervall. Mock-up-vaccinerna är inte avsedda att marknadsföras i nuläget, eftersom det inte är känt vilken influensastam som kommer att orsaka en pandemi. När pandemivirus identifierats kommer tillverkaren att ersätta den nuvarande stammen i mock-up-vaccinet med pandemistammen och vaccinet godkänns sedan i en särskild snabbprocedur.

Eftersom det kommer att ta tid (två till sex månader) innan ett pandemivaccin finns tillgängligt på

marknaden har också så kallade pre-pandemiska influensavacciner, som innehåller en stam med pandemisk potential (t.ex. H5N1), börjat utvecklas. Dessa vacciner är framtagna för att kunna användas i särskilda riskgrupper (t.ex. fågeluppfödare och veterinärer som kommer i kontakt med fågelinfluensa), men framför allt strax innan eller i tidigt skede av en pandemi för att om möjligt inducera ett partiellt skydd om pandemin orsakas av H5N1 innan ett anpassat pandemivaccin finns på marknaden. WHO lagrar sådana vacciner som ett led i den tidiga internationella pandemiberedskapen som en del i försöken som planeras att hindra en global spridning av ett virus (H5N1) med pandemisk potential.

Antivirala läkemedel

Neuraminidashämmarna är aktiva i cellkultur mot alla subtyper av influensa A (N1–N9), inkluderande fågelinfluensavirus. Oseltamivir och zanamivir har i cellkultur och i djurförsök uppvisat effekt mot högpatogeta H5N1-isolat (56–58), medan resistens mot amantadin rapporterats för merparten av stammarna. Antiviralerna har dock inte prövats kliniskt i kontrollerade studier, varken för behandling eller profylax mot H5N1 eller andra influensastammar än de som cirkulerat under de senaste årens säsongutbrott.

Relenza (zanamivir)

För Relenza finns inga data vad gäller behandling av fågelinfluensainfektioner hos människa. Eftersom zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna bedöms medlet inte vara lämpligt för behandling av högpatogeta influensavirus typer med förmåga till systemspridning (viremi), vilken sannolikt är fallet med de allvarliga H5N1-infektioner som hittills dokumenterats hos människa. En intravenös beredning av zanamivir utvärderas för närvarande i kliniska studier.

Tamiflu (oseltamivir)

För oseltamivir finns endast ett mindre antal fallbeskrivningar på behandling av patienter med allvarliga fågelinfluensainfektioner (H5N1). Oseltamivir har i regel satts in sent i sjukdomsförloppet och en eventuell effekt av behandlingen har varit svår att utvärdera. Data från Thailand har visat en lägre dödlighet i fågelinfluensa (H5N1) hos patienter som fick oseltamivir tidigt (inom 4,5 dagar efter symtomdebut) jämfört med dem som fick behandling sent (nio dagar efter insjuknandet) (59). Positiv erfarenhet av profylaktisk behandling med oseltamivir mot fågelinfluensan i Holland (H7N7, 2003) har rapporterats (60).

Amantadin

För amantadin finns mycket lite dokumentation avseende behandling av fågelinfluensainfektioner hos människa. Terapiförsök har gjorts, men på redan resistenta H5N1-stammar, varför ingen effekt kunnat uppmätas. Merparten av H5N1-stammar som cirkulerar i Sydostasien har uppvisat resistensmutationer mot amantadin.

Resistensutveckling

Alla aviära H5N1-stammar som testats i cellkultur har hittills uppvisat känslighet mot neuraminidas-hämmare. Mutationer som orsakar resistens eller nedsatt känslighet mot oseltamivir har dock påvisats från clade 1-stammar (Vietnam, Kambodja och Thailand) respektive clade 2.2 (Afrika, Asien, Europa)-stammar. För amantadin har resistens observerats hos H5N1-stammar som tillhör clade 1 och hos 80 % av dem som tillhör clade 2. De H5N1-stammar (clade 2.2) som identifierats i Europa och Afrika samt i Kina (clade 2.3) har varit känsliga för amantadin.

Oseltamivirresistentavarianter (mutationen H274Y och N294S) har isolerats i Vietnam och Egypten från svårt sjuka patienter med fågelinfluensa under behandling med oseltamivir (61–64). Dessa varianter var fullt känsliga för zanamivir. Data i dessa fallrapporter antyder att den rekommenderade doseringen av oseltamivir och behandlingstiden är otillräckliga vid allvarlig högpatoget H5N1-infektion hos människa. Även data från djurförsök stödjer detta, men behovet av den högre dosen varierade med virulensen hos de testade H5N1-stammarna (65). En viktig strategi för att förhindra resistens är att använda optimala läkemedelsdoser. Studier som undersöker säkerhet och effekt av högre oseltamivirdoser (för vuxna 150 mg × 2) och längre behandlingstid (tio dagar) pågår.

Rekommendationer för antiviral behandling och profylax av fågelinfluensa

De rekommendationer som utfärdats av WHO, ECDC, Socialstyrelsen: (www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2006/9235/2006-130-3.htm) och andra myndigheter för antiviral behandling av och profylax mot fågelinfluensavirusinfektion baseras på de sporadiska humanfall som rapporterats från områden/länder där högpatoget H5N1 cirkulerar (66). Förutom vissa anpassningar till lokala förhållanden innehåller de alla samma rekommendationer. Inga kontrollerade studier finns utförda. Oseltamivir är det läkemedel som rekommenderas i första hand både för behandling och för profylax. Dokumentation på dos och behandlingstid med oseltamivir baseras på behandling av okomplicerad säsongsinfluensa och optimal terapiregim vid allvarlig fågelinfluensainfektion är idag inte känd.

Rekommendationer för *behandling* av högpatoget fågelinfluensa

Vid möjlig eller verifierad högpatoget H5- och H7-infektion rekommenderas oseltamivir (www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2006/9235/2006-130-3.htm). Detta gäller både vuxna, inkluderande gravida, och barn. Behandlingen ska sättas in snarast möjligt och fortgå i fem dagar. Vid uteblivet terapivar kan behandlingstiden förlängas till tio dagar. Vid mycket allvarlig fågelinfluensa med pneumoni och kliniska

tecken på progressiv sjukdom kan modifierade regimer övervägas såsom dubbel dos av oseltamivir, förlängd behandling i tio dagar och kombinationsbehandling med amantadin (i länder där virus med stor sannolikhet är känsligt för amantadin). Säkerheten av högre oseltamivirdoser hos barn är okänd.

I motsats till okomplicerad säsongsinfluensa kan behandling med oseltamivir även insättas i sent skede av H5N1-infektion, eftersom virusreplikationen visats pågå under förlängd tid (upp till 15–17 dagar efter symtomdebut) (61,67).

Zanamivir har låg biotillgänglighet och lämpar sig därmed inte som monoterapi för behandling av systemiska infektioner. Zanamivir rekommenderas dock i fall med misstänkt eller konfirmerad infektion med oseltamivirresistent H5- och H7-virus.

Rekommendationer för *profylax* av högpato-gen fågelinfluensa

För antiviral profylax mot fågelinfluensa utgår rekommendationerna på samma sätt som för annan profylax ifrån en riskgruppsgradering baserad på tillgängliga data för rapporterade sporadiska H5N1-fall och anpassad till lokala förhållanden. Socialstyrelsen har gjort en riskgruppsgradering anpassad till den svenska situationen med enstaka fall bland vilda fåglar (www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2006/9236/2006-130-4.htm). Till högriskgruppen rekommenderas profylax med oseltamivir, vilken bör fortgå under sju till tio dagar efter sista kända expositionstillfälle. Detta gäller även gravida. För personer med medelhög risk för smitta kan samma profylaxstrategi övervägas. Zanamivir är ett andrahandsalternativ. Medlet kan vara aktivt mot oseltamivirresistent virus och är ett alternativ hos sjukvårdspersonal i högriskgruppen som varit exponerad för en oseltamivirbehandlad patient.

Amantadin ska inte användas då man har vetskap om eller starkt misstänker förekomst av resistent H5N1-virus. Om virus är känsligt för amantadin och neuraminidashämmare inte finns tillgängliga kan medlet komma till användning för profylax i gruppen med hög till medelhög risk för smitta.

Influensapandemi

Användning av antivirala läkemedel under en influensapandemi

Vaccin är hörnstenen i preventionsstrategin mot influensasjukdomens skadeverkningar. I händelse av en pandemi kan en initial vaccinbrist förutses och i detta läge kommer antivirala läkemedel att vara den enda specifika medicinska motåtgärden mot influensan. Neuraminidashämmare är aktiva i cellkultur mot alla subtyper av influensa A, inkluderande fågelinfluensavirus, dock med något varierande känslighet beroende på N-typ. Läkemedlen har också visats vara aktiva mot de virus som orsakade pandemier 1957 (H2N2) och 1968 (H3N2) samt mot ett influensavirus som framställdes med genteknologi, innehållande hemagglutinin och neuraminidas från det virus som

orsakade Spanska sjukan 1918 (H1N1) (68). Medlen har dock inte prövats kliniskt i kontrollerade studier, varken för behandling eller profylax mot andra stammar än de som cirkulerar för närvarande. Läkemedlen interfererar inte med immunsvaret på inaktiverade influensavacciner.

Amantadin användes som säsongprofylax under Hongkonginfluensan 1968 och visades ha en skyddseffekt på 60–70 %. Erfarenhet av neuraminidashämmare i en pandemisituation saknas helt, men det kan antas att också dessa medel skulle vara effektiva baserade på *in vitro*-data och djurförsök. Begränsningar med läkemedlen är att de för behandling måste sättas in tidigt i sjukdomsförloppet (senast inom 36–48 timmar efter symtomdebut) för att ha effekt och att de för profylax måste ges under hela perioden när risk för influensaexposition finns (minst sex veckor) eller innan skydd av vaccinet hunnit utvecklas (cirka två veckor). Exponerade personer kan få subklinisk infektion med utveckling av antikroppssvar trots antiviral profylax. Skyddseffekten av den subkliniska infektionen är dock inte undersökt.

Beredskapslagring av läkemedel ingår i den nationella pandemiplanen (www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/3C626348-7C83-4E49-8A87-D9EA2802B32D/7214/rev_20071303.pdf). Antiviral behandling/profylax bör i första hand reserveras för prioriterade riskgrupper och för att upprätthålla samhällsviktiga funktioner enligt pandemiplanen. Risken för resistensutveckling, hur snabbt sådan kan uppkomma och om resistent virusvarianter har kapacitet till sekundärspridning är osäkerhetsfaktorer vid utbredd behandling med antivirala medel. Den internationella övervakningen av resistensutvecklingen mot neuraminidashämmare måste intensifieras i en pandemisituation.

Neuraminidashämmare bedöms vara de läkemedel som bäst lämpar sig för massanvändning under en pandemi på grund av sin mer fördelaktiga biverknings-, interaktions- och resistensprofil. Amantadin kan dock komma till användning för profylax till tidigare friska vuxna och ungdomar, förutsatt att cirkulerande pandemivirus är känsligt för medlet. Av neuraminidashämmarna har oseltamivir fördelar framför zanamivir vad gäller administrationsväg. Det är dessutom dokumenterat i alla åldersgrupper och kan ges till barn ner till ett års ålder. Oseltamivir bedöms således vara förstahandsmedel. Eftersom zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna bedöms medlet inte vara lämpligt för behandling av högpato-gena influensavirus typer med förmåga till systemspridning (viremi). Zanamivir kan dock användas för profylax och även ha en plats i terapin med tanke på att neuraminidashämmarna skiljer sig något åt vad gäller benägenhet för resistensutveckling och resistensprofiler. Amantadin har fördelen att vara billigare och ha längre hållbarhet vid lagring, men har en hög risk för resistensutveckling. Neuraminidashämmarna har

idag en godkänd hållbarhetstid på fem år. Oseltamivir finns tillgängligt i en bulkpreparation med längre hållbarhet (cirka tio år).

Hur antivirala läkemedel optimalt ska användas under en pandemi är idag oklart. Den svenska pandemiplanen prioriterar behandling av dem som riskerar att drabbas hårdast av en influensasjukdom (medicinska riskgrupper har varierat med olika pandemier) och i andra hand att samhällsviktiga funktioner ska kunna upprätthållas. Profylax är det bästa sättet att förhindra sjukdom och smittspridning, men kräver tillgång till ett omfattande beredskapslager och en krävande logistik att genomföra. Långtidsprofylax rekommenderas i den svenska pandemiplanen till personer med viktiga samhällsfunktioner och riktad korttidsprofylax till aktuella medicinska riskgrupper.

Antiviral behandling kan vara till nytta för individen, men har begränsad effekt på epidemins spridning i samhället. Dessutom kan det vara svårt att komma in tillräckligt tidigt i sjukdomsförloppet och vinsten med behandling är begränsad. Antiviral behandling bör enligt pandemiplanen reserveras för fall med svår influensasjukdom och för grupper som riskerar allvarliga komplikationer, medan generell behandling av lindriga fall inte är indicerad.

Specifika rekommendationer för användning av antivirala läkemedel kommer att utfärdas i samband med att en pandemi uppträder och är beroende av aktuell kunskap om vilka som kommer att drabbas hårdast av infektionen samt vilken omfattning pandemin beräknas få i Sverige.

För att förhindra eller fördröja en pandemi kan behandling och profylax i ett område där ett potentiellt pandemiskt virus först upptäcks vara en effektiv åtgärd (69–71). WHO har rekommenderat att ett internationellt beredskapslager upprättas för detta ändamål. Så tidigt som möjligt skall indexfallen identifieras samt isoleras och en zon runt fallen upprättas där alla skall erbjudas antiviral profylax i 20 dagar. Utanför skall ytterligare en zon upprättas där intensiv influensaövervakning skall ske. Smittspårning skall ske för alla fallen och alla personer som har varit i kontakt med smittade personer bör erbjudas profylax.

Referenser

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

1. EPAR Optaflu, www.emea.europa.eu.
2. www.fda.gov/cber/products/inflmed061703.htm
3. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *New Engl J Med* 2007;356:685–96.
4. Cox NJ, Bridges CB. Inactivated and live attenuated influenza vaccines in young children – how do they compare? *New Engl J Med* 2007;356:729–31.
5. Voordouw A, Sturkenboom M, Dieleman JP, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004;292:2089–95.
6. Prevention and control of influenza. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(RR-6):1–54.
7. Shuler CM, Iwamoto M, Bridges CB, et al. Vaccine effec-

tiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003–2004. *Pediatrics* 2007;119:587–95.

8. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, et al. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661–5.
9. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005;366:1165–74.
10. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:658–66.
11. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Internat J Epidemiol* 2006;35:337–44.
12. Örtqvist Å, Granath F, Asklung J, et al. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* 2007;30:412–22.
13. The Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) study group. The macroepidemiology of influenza vaccination in 71 countries – an update for 2004 and 2005 (abstract). Options for the control of influenza meeting Toronto, June 2007.
14. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2005;80:287–97.
15. Ori E. Safety and efficacy of vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Develop Immunol* 2006;13:349–51.
16. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised trial controlled trial. *Lancet* 2000;355:93–7.
17. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *Vaccine* 2005;23:2251–5.
18. Shahab SZ, Glezen WP. Influenza virus. In: Gonik B, ed. *Viral diseases in pregnancy*. New York, NY: Springer-Verlag; 1994:215–23.
19. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 2000;107:1282–9.
20. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094–102.
21. Sullivan KM, Monto AS, Longini IM. Estimates of the US health impact of influenza. *Am J Pub Health* 1993;83:1712–6.
22. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190:1369–73.
23. Belshe RB. Lessons from the 1918 Influenza virus. *N Engl J Med* 2005;353:2209–11.
24. Gubareva L, Kaiser L, Hayden F. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827–35.
25. 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.
26. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalisations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667–72.
27. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303–13.
28. 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.
29. 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.

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. Campbell FM, Greos LS, Kudule L, et al. Safety and efficacy of zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling high-risk subjects (abstract). *European Congress of Clinical Gerontology*, 18–21 June 2002.
35. 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.
36. 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.
37. McKimm-Bresckin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors: a review. *Antiviral Res* 2000;47:1–17.
38. Gubareva LV. Molecular mechanisms of influenza virus resistance to neuraminidase inhibitors. *Virus Res* 2004;103:199–203.
39. Use of influenza antivirals during 2003–2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;17:156.
40. Monitoring of neuraminidase inhibitor resistance among clinical influenza virus isolates in Japan during 2003–2006 influenza seasons. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;17:182.
41. Hatakeyama S, Sugaya S, Mutsumi I, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 2007;13:1435–42.
42. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759–65.
43. Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, et al. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus. *J Infect Dis* 1998;178:1257–62.
44. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004;190:1627–30.
45. 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.
46. Hayden F. Antiviral resistance in influenza viruses – implications for management and pandemic response. *New Engl J Med* 2006;354:785–8.
47. 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.
48. Govorkova EA, Fang HB, Tan M, et al. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza effects in MDCK cells. *Antimicrob Agents and Chemother* 2004;48:4855–63.
49. 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.
50. Hien TT, Liem NT, Dung TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New Engl J Med* 2004;350:1179–88.
51. The writing committee of the World Health Organization (WHO) consulting on human influenza A/H5 (2005). Avian Influenza A (H5N1) infection in human. *New Engl J Med* 2005;353:1374–85.
52. Chen JM, Chen JW, Dai JJ, et al. A survey of human cases of H5N1 avian influenza reported by the WHO before June 2006 for infection control. *Am J Infect Control* 2007;35:351–3.
53. Fouchier R, Schneeberg PM, Rozendaal, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356–61.
54. EPAR Daronix, www.emea.europa.eu
55. EPAR Focetria, www.emea.europa.eu
56. Gorkova EA, Leneva IA, Golubeva OG, et al. Comparisons of RWJ-270201, zanamivir and oseltamivir against H5N1, H9N2 and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001;45:2723–32.
57. Leneva IA, Golubeva O, Fenton RJ, et al. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001;45:1216–24.
58. Leneva IA, Roberst N, Govorka EA, et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;48:101–15.
59. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakol W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand 2004. *Emerging Infect Dis* 2005;11:201–9.
60. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587–93.
61. De Jong MD, Than TT, Khan TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *New Engl J Med* 2005;353:2667–72.
62. Le QM, Kiso M, D Someya K, et al. Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005;437:1108.
63. WHO: Avian influenza-situation in Egypt – update www.who.int/csr/don/2007_01_18/en/index.html
64. Normile D, Enserink M. Avian influenza. With change in the seasons, bird flu returns. *Science* 2007;315:448.
65. Yen HL, Monto AS, Webster RG, et al. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005;192:665–72.
66. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO rapid advice guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007;7:21–31.
67. De Jong M, Simmons CP, Than TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Medicine* 2006;12:1203–7.
68. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13849–54.
69. Longini IM, Nizam A, Shufu S, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science* 2005;309:1083–7.
70. Ferguson NM, Cummings D, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in South East Asia. *Nature* 2005;437:209–14.
71. WHO interim protocol: Rapid operations to contain the initial emergence of pandemic influenza. www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/draftprotocol/en/index.html.

ADDENDUM

WHO-kriterier för H5N1

www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition2006_08_29/en/

Klinisk beskrivning

Klinisk bild med oförklarlig akut nedre luftvägssjukdom med feber ($> 38^{\circ}\text{C}$), hosta, andnöd och

- inom sju dagar haft nära kontakt med person som har misstänkt/verifierad H5N1-infektion
- exponerats (hantering av fåglar eller döda fåglar samt fågelfekalier) för fåglar i ett område där H5N1 har påvisats bland djur och/eller människor den senaste månaden
- konsumerat råa eller produkter som inte har upphettats $> 70^{\circ}\text{C}$ från fjäderfån från ett område där H5N1 har påvisats bland djur och/eller människor den senaste månaden
- nära kontakt med djur, t.ex. katter, grisar, med verifierad H5N1-infektion
- hantering av prover från djur/människa som innehåller H5N1-virus

Laboratoriekriterier för diagnos

- Påvisande av influensa A H5-antigen eller influensavirusspecifikt H5 RNA.
- Isolering av influensavirus A H5.
- Påvisande av specifik antikropsreaktion mot influensa A H5.

Fallklassificering

- *Möjligt*: Ett med kliniken förenligt fall med epidemiologiskt samband.
- *Troligt*: Som ovan med infiltrat/akut lunginflammation/andningsinsufficient eller laboratorieverifierad influensa A-diagnos (ej ännu H5-verifierad).
- *Bekräftat*: Ett kliniskt fall som är laboratorieverifierat med H5-specifik PCR (positivt med två olika PCR-system) eller virusisolering av H5N1-virus, eller fyrfaldig titerstegring av neutraliserande antikroppar riktade mot H5N1 vid jämförelse mellan akutserum (taget inom sju dagar från symtomdebut) samt konvalescensserum (måste ha en titer på 1:80 eller högre), eller höga H5-specifika antikropptitrar i serum taget dag 14 eller senare efter symtomdebut.

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

Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Mia Brytting
Avdelning för Virologi
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Professor Tommy Cederholm
Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap,
geriatrik och klinisk nutrition och metabolism
Uppsala Science Park
751 85 Uppsala

Statsepizootolog Marianne Elvander
Statens Veterinärmedicinska Anstalt
751 89 Uppsala

Professor Leif Gothefors
Barn- och ungdomsmedicin
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Bitr Smittskyddsläkare Charlotte Larsson
Smittskyddsenheten
Uddevalla sjukhus
451 80 Uddevalla

Professor Annika Linde
Smittskyddsinstitutet
171 82 Solna

Professor Bo-Eric Malmvall
Länssjukhuset Ryhov
551 85 Jönköping

Docent, överläkare Karlis Pauksens
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Med dr Anders Tegnell
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Professor Ingrid Uhnöo
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Smittskyddsläkare Olle Wik
Smittskydd Värmland
Centralsjukhuset
651 85 Karlstad