

## Behandlingsrekommendation

### Behandling av Influensa med antivirala medel

*Rekommendationen är framtagen i samarbete mellan Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV).*

Hösten –99 anordnade Läkemedelsverket och RAV ett möte för att utarbeta rekommendationer om behandling av influensa med antivirala medel. Tidigare under året hade influensamedlet zanamivir (Relenza) introducerats och det bedömdes som angeläget att inför influensasäsongen bistå läkemedelskommittéer och förskrivare med råd om användningen.

För att utbyta erfarenheter efter den första säsongen sedan rekommendationerna kommit ut hölls ett nytt möte i juni 2000. Därvid modifierades rekommendationerna något, främst med tillägg beträffande de biverkningar som uppträtt i samband med Relenzabehandling samt beträffande influensaövervakningen. I övrigt finns inga avgörande skillnader. Inga nya medel för behandling har introducerats, och amantadin är fortfarande det enda medel som är godkänt för profylax (mot influensa A). Resistensutveckling avseende zanamivir har inte uppträtt. Ett visst förtydligande beträffande provtagningstekniken har gjorts.

Trots att ändringarna som gjorts är få och små väljer Läkemedelsverket och RAV att publicera hela det nya dokumentet, som utgör rekommendation inför kommande influensasäsong. En utförligare presentation av rapporterade biverkningar av Relenza samt en översiktlig redovisning av läkemedelsanvändningen under senaste säsongen publiceras också.

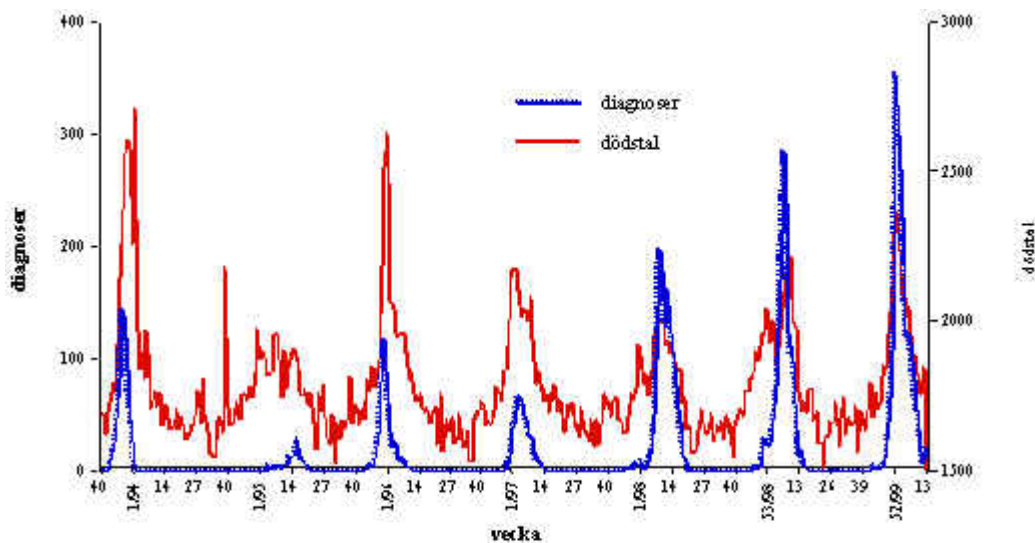
### Bakgrund

Influensa är en virusorsakad luftvägsinfektion som kan sprida sig snabbt och ge upphov till omfattande epidemier. I tempererade klimat uppträder sjukdomen alltid under vinterhalvåret i form av plötsliga, relativt kortvariga (6-16 veckor), utbrott av varierande svårighetsgrad. Andelen sjuka i befolkningen varierar vanligen mellan 2 och 15%, vilket innebär att cirka 175 000 till 1,3 miljoner människor i Sverige drabbas av influensa varje säsong. Den högsta incidensen ses i regel bland barn och ungdomar, som också står för en stor del av smittspridningen. Komplikationer, främst i form av sekundär bakteriell pneumoni, drabbar däremot huvudsakligen patienter med underliggande hjärt- och/eller lungsjukdom respektive äldre personer. Personer som tillhör dessa "riskgrupper" kräver oftare sjukhusvård och står också för en väsentlig del av den ökade dödlighet som ses i samband med influensa. Närmare 90% av influensarelaterade dödsfall inträffar hos personer över 65 års ålder. Under vintrar med hög influensaaktivitet registreras i Sverige upp till 5 000 fler dödsfall än under motsvarande tidsperioder utan laboratorieverifierad influensa. Trots att influensa hos för övrigt friska ungdomar och vuxna i regel är en självbegränsande sjukdom, ger den upphov till en betydande morbiditet med omfattande sjukfrånvaro från skolor och arbetsplatser.

Influensavirus är ett RNA-virus tillhörande familjen orthomyxovirus och förekommer i tre typer - A, B och C. Det är influensa A och B som orsakar epidemier, medan influensa typ C vanligen ger en lindrig övre luftvägsinfektion och därför sällan diagnostiseras. Influensavirus har två ytantigener:

hemagglutinin (H) som är involverat i virusbindning till receptorer på cellytan och neuraminidas (N) som spelar roll för frisättningen av nybildade viruspartiklar från den infekterade cellen. Båda antigenerna kan undergå smärre (antigen drift) och större (antigen skifte) förändringar, vilket är bakgrunden till virus förmåga att orsaka epidemier, ibland av global utbredning (pandemi). Eftersom influensa B endast undergår små antigena förändringar har den ej samma potential som A att ge stora epidemier.

Influensa A och B ger i princip samma kliniska sjukdomsbild (se nedan). Influenzavirus replikerar i luftvägsepitelet, och smittspridningen, som är mycket snabb, sker via dropp/aerosol- och kontaktsmitta. Virusutsöndringen är störst från ett dygn före till två dygn efter insjuknandet, men kan pågå ytterligare några dagar. Mängden virus som utsöndras är relaterad till nivån på feberstegringen. Inkubationstiden är kort – en till tre dagar.



**Dödstal i Sverige per vecka från vecka 40 1994 till vecka 13 2000 relaterade till laboratoriediagnostiserad influensa.**

Av figuren framgår att tidpunkten för maximal influensaaktivitet varierar från år till år. Dödstalen har alltid ett maximum kring nyår, men det finns också alltid en topp relaterad till den årliga influensatoppen. Ökningen av laboratoriediagnoser de senaste tre åren avspeglar framförallt en ökning av antalet laboratorier som utför influensadiagnostik, men också att vi haft förvänsansvärt mycket influensa tre år i rad, speciellt eftersom det varit mycket likartade virus som cirkulerat.

## Epidemiologisk övervakning med typning av virus

Influenzavirus förekommer totalt i cirka sex till 16 veckor under epidemitid och det är bara under denna period som antiviral terapi kan vara till nytta. De flesta sjukdomsfallen inträffar inom fem till sex veckor sedan de första fallen har diagnostiserats, varefter aktiviteten avtar. En viktig information i influensadiagnostiken är den epidemiologiska anamnesen. Övervakningen av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är en mycket viktig uppgift.

Sedan säsongen 1999-2000 rapporterar cirka 2% av Sveriges distriktsläkare till sin smittskyddsläkare hur många av veckans patienter som haft misstänkt influensa. Vissa smittskyddsläkare rapporterar också sedan 1993 veckovis surrogatmarkörer, det vill säga allmän sjukfrånvaro från utvalda arbetsplatser, skolor och daghem. Antalet fall av influensa och pneumoni rapporteras även från ett urval av äldreboende, oftast sjukhem. Sjutton mikrobiologiska laboratorier rapporterar veckovis antalet verifierade influensadiagnoser. Alla data sammanställs vid

Smittskyddsinstitutet (SMI) i en veckorapport som finns publicerad på SMIs hemsida ([www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)). SMI rapporterar veckovis Sveriges data till WHO och European Influenza Surveillance Scheme (EISS).

### **Vaccinationsprofylax**

Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna. Antivirala substanser kan ibland vara ett komplement, men ersätter inte vaccination. Vaccination är det mest kostnadseffektiva sättet att förebygga eller minska de skadliga verkningarna av influensa.

### **Vacciner**

För närvarande används inaktiverat influensavaccin, som innehåller två influensa A-stammar och en influensa B-stam. De stammar som ska ingå utväljs årligen av WHO och anpassas noga efter cirkulerande stammar. Vaccinet framställs genom virusodling i befruktade hönsägg. Virus inaktiveras, renas och sönderdelas så att endast ytproteiner ingår i vaccinet. Så kallade splitvaccin och subunit-vaccin finns att tillgå och är i princip likvärdiga. Dessutom har under det gångna året ett subunit-vaccin med adjuvans godkänts för vaccination av personer över 65 år.

### **Skyddseffekt av olika vacciner**

Flera faktorer styr vaccinationseffekten. De två viktigaste är:

- Överensstämmelsen mellan den epidemiskapande stammen och dem som ingår i vaccinet. Vanligen (9 år av 10) är matchningen mellan vaccinet och rådande influensatyper god, men vissa år är matchningen ej optimal med följd att vaccinskyddet blir inkomplett och att genombrott av sjukdomen inträffar.
- Värdfaktorer; hög ålder och olika former av nedsatt immunförsvar ger sämre skydd.

Skyddseffekten av influensavaccination har av ovanstående skäl i studier varierat mellan 0 och 90%! För personer under 65 år med normalt immunförsvar anges ett genomsnittligt skydd mot klinisk influensa på 60-80%. Skyddseffekten mot influensainsjuknande är betydligt sämre hos äldre, men hos personer med ökad risk för komplikationer ("riskgrupper") har vaccination visat 50-90% reduktion av pneumoni, 50-70% reduktion av sjukhusvård och 60-77% reduktion av dödlighet. Det nya adjuvans-vaccinet ger högre antikroppstitrar men mer lokala biverkningar. Studier av dess skyddseffekt saknas.

En nackdel med dagens influensavacciner är det kortvariga och subtypsspecifika skyddet. Ny vaccination måste därför genomföras inför varje influensasäsong. Det tar upp till två veckor att utveckla skydd efter vaccination.

### **Målgrupper för vaccination**

Socialstyrelsen har i allmänna råd angivit de speciella riskgrupper som bör erbjudas vaccination [SOSFS 1997:21 (M)]. Vaccination anges där 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 infektionsförsvar (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.

Man kan utifrån kunskap om riskgruppernas storlek (omkring 1,5 miljoner) och det antal vaccindoser som distribuerats senaste säsong (omkring 750 000) dra slutsatsen att minst 750 000 personer/år som riskerar allvarligt influensaförlopp inte blir vaccinerade. Vaccination av riskgrupper sker således ej i den utsträckning som numera rekommenderas.

Unga och medelålders, tidigare friska personer löper inte någon väsentlig risk för allvarliga komplikationer vid influensa. Eftersom den enskilda individen sällan sjuknar i symtomatisk influensa mer än vart 10:e till 20:e år kan därför årlig vaccination upplevas som överflödig. Å andra sidan är biverkningarna beskedliga och det finns inga andra klara kontraindikationer än äggallergi. Det finns inget stöd för uppfattningen att årlig vaccination skulle vara skadlig.

### **Faktaruta 1. Medicinska riskgrupper**

Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom oavsett ålder  
Personer äldre än 65 år  
Patienter med metaboliska sjukdomar som diabetes mellitus  
Patienter med gravt nedsatt immunförsvar

Nya studier talar för att influensa-vaccination av sjukvårdspersonal minskar risken för nosokomial influensa-smitta. Allmän influensa-vaccination av sjukvårdspersonal, speciellt de som arbetar med patienter inom de medicinska riskgrupperna, kan därför övervägas.

### **Influensadiagnostik (se Faktaruta 2)**

#### **Klinisk diagnostik och sjukdomsförlopp**

De typiska kliniska symtomen för influensa är inte unika. Andra sjukdomar kan ge en likartad bild. I tidigt skede av sjukdomen är symtombilden också mer okarakteristisk. Eftersom riktigt snabba metoder (10-30 minuter) för influensadiagnostik ännu ej finns tillgängliga i primärvården måste antiviral behandling oftast ges på empirisk grund. Begreppet influensa är ej entydigt hos den stora allmänheten, vilket ställer stora krav såväl på den kliniska diagnostiken som på korrekt information till patienterna.

Den kliniska bilden vid influensa varierar mycket från en svår sjukdom med hög feber, hosta och allmänpåverkan till en lindrig övre luftvägsinfektion. Emellertid har många den klassiska influensabilden som karakteriseras av ett plötsligt insjuknande med allmän sjukdomskänsla, frysningar och snabbt stigande feber (39-40°), varefter kraftig huvudvärk och svår muskelvärk (även i ögonmusklerna) tillkommer. Redan vid sjukdomsdebuten har flertalet patienter lindriga luftvägssymtom som successivt ökar de närmaste dagarna. En hård torrhosta är särskilt

framträdande, ofta i kombination med retrosternal smärta, som tecken på trakeit. Halsont och snuva är också vanligt förekommande. Hos barn och äldre personer är symtombilden vid influensa mer ospecifik. Äldre patienter har ofta lägre feber och mindre uttalad hosta, medan gastrointestinala symtom är vanliga hos barn. I normalfallet kvarstår febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Postinfektiös asteni med trötthet i ett par veckor är inte ovanligt.

Bakteriella komplikationer i form av sinuit och – framför allt hos barn – mediaotit kan förekomma tidigt i förloppet. I de medicinska riskgrupperna är sekundära komplikationer vanliga och de kan uppkomma redan efter några få dagar, framför allt bakteriell pneumoni (cirka 5%) som är den viktigaste orsaken till influensarelaterade dödsfall. Ovanliga manifestationer vid influensa är myokardit och encefalit. En sällsynt men fruktad komplikation är den snabbt förlöpande viruspneumoniten, som innebär dålig prognos.

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos på den typiska kliniska symtombilden, speciellt om några dygn hunnit förflyta efter symtomdebut. Glöm dock ej möjligheten av allvarigare infektion, speciellt tropisk sjukdom efter utlandsresa. I insjuknandefasen kan symtombilden dock vara okarakteristisk och förväxlas med andra luftvägsinfektioner orsakade av RS-virus, adenovirus, parainfluensa och mykoplasma. Särskilt hos äldre patienter är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Allvarigare sjukdomar såsom bakteriell pneumoni, sepsis och malaria kan debutera med influensaliknande symtom liksom också nefropathia epidemica. Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras så snart som möjligt efter symtomdebut och senast inom 48 timmar blir den kliniska diagnostiken svårare. I de stora kliniska behandlingsstudierna med neuraminidashämmare låg den diagnostiska träffsäkerheten för influensa på basis av enbart kliniska symtom i epidemitider på 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%.

## Faktaruta 2. Influensadiagnostik

### **Epidemiologi**

Pågående virologiskt verifierad influensaepidemi i samhället

### **Typisk klinisk symtombild**

#### *Initialsymtom:*

Plötsligt insjuknande

Frysningar, hög feber 38-40°

Huvudvärk och muskelvärk

Milda luftvägssymtom

#### *Efter något dygn:*

Torrhosta och ont bakom bröstbenet

Nasala symtom och halsont

*Feber + hosta har högst prediktivt diagnostiskt värde*

**Den kliniska bilden är ofta atypisk och mer diffus hos gamla**

Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre

Allmän sjukdomskänsla

Desorientering

Virologisk diagnostik i utvalda fall (se text)

**Laboratoriefynd i tidigt skede vid okomplicerad influensa**

CRP <100 mg/l

LPK: ofta leukopeni, ej leukocytos

**Laborierediagnostik**

Laborierediagnostik med CRP och LPK kan i utvalda fall vara av värde. CRP ligger i regel <100 mg/l och den vita blodbilden är normal eller visar leukopeni (se Faktaruta 2).

**Virologisk diagnostik**

Referensmetod för påvisande av influensa-infektion är för närvarande virusodling. I viruslaboratoriet påvisas influensa A och B snabbast med immunofluorescens (IF)-test på nasofarynxaspirat, men även virusodling ingår i rutindiagnostiken. Resultat av IF-testen kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboratoriet. Odling ger definitivt svar inom 14 dagar, men besked om preliminärt positivt fynd ges vanligtvis tidigare. Nya enkla snabbdiagnostiska (10-30 minuter) och känsliga molekylärbiologiska metoder är under utprovning. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken.

Snabbdiagnostik med IF används i regel i Sverige, medan virusodling görs i specialfall. Viruslaboratorierna går vanligtvis vidare med virusodling på IF-negativa prov och utför i epidemiövervakningssyfte även odling parallellt med IF på andra prov, framför allt i början av en epidemi.

Provtagningsförfarandet är avgörande för diagnostikens kvalitet. Utbildning i provtagningsteknik är viktig. I normalfallet föredras provtagning av nasofarynxsekret, men svalg- eller bronksköljvätska alternativt trakealsekret kan också användas. Det är avgörande att tillräcklig mängd celler erhålles vid provtagningen.

För nasofarynxaspirat användes en slemsamlare och en tunn kateter (till exempel baby-feeding tube nr 8). Koppla sugkatetern till det lilla munstycket på slemsamlaren och en vakuumsug till det stora. För in katetern längs nässkiljeväggen tills spetsen når bakre svalgväggen, varefter sug appliceras. Katetern genomspolas sedan med 2-3 ml koksalt eller virustransportmedium. Provet förvaras i kylskåp och sänds så fort som möjligt till viruslaboratoriet. För odlingsprov används ett rör med transportmedium. Virusodling och antigenpåvisning (IF) kan också utföras på virusodlingspinne, men aspiration av nasofarynxsekret ger bättre resultat.

**När bör virologisk laborierediagnostik utföras?**

Provtagning rekommenderas på index-fall för att säkerställa influensadiagnos i ett samhälle, på en institution etc. Information om att de första influensafallen diagnostiserats bör spridas till sjukvård

och allmänhet genom smittskyddsläkare, massmedia och andra lämpliga kanaler. Sedan ett influensautbrott laboratoriemässigt verifierats behöver provtagning inte ske i typiska fall. Virologisk diagnostik bör dock ske även fortsättningsvis vid atypiska symtom och hos inläggningsfall samt andra svårt sjuka och personer inom speciella riskgrupper såsom immunsupprimerade och hjärt-lungsjuka. Även om ställningstagande till behandling i normalfallet måste ske utan ledning av specifik influensadiagnostik kan denna vid behov snabbt (samma dag) ge svaret.

### **Resistensproblematik**

Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion. Resistensbestämning bör dock diskuteras med virolog eller annan expert vid långdragen sjukdom, vid genombrott under pågående terapi eller vid långvarig virusutsöndring hos behandlade immunsupprimerade patienter. Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som bör samordnas nationellt.

Metoder för resistensbestämning är under utveckling, men är ännu ej allmänt tillgängliga. Resistensutveckling mot amantadin är vanlig, medan resistensutveckling mot neuraminidashämmare är ovanlig. Den kliniska betydelsen av resistens är idag ofullständigt känd. Gravt immunsupprimerade patienter är en riskgrupp där speciell övervakning är indicerad.

### **Antiviral behandling av influensa**

#### **Informationsåtgärder**

Antiviral terapi är endast ett komplement då vaccination ej gett fullgott skydd. I samband med sjukvårdskontakt för influensavaccination eller av annan anledning bör därför patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna informeras om att

- de trots vaccination kan drabbas av influensa
- antiviral terapi finns tillgänglig
- behandlingen måste påbörjas tidigt i sjukdomsförloppet (inom 48 timmar) för att ha effekt

Fortlöpande information till allmänheten i epidemitider bör komma från sjukvården såsom allmänläkare, distriktssköterskor, smittskyddsläkare, infektionskliniker eller läkemedelskommittéer. Information om epidemiläget kan hämtas från bland annat [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)

Det bör framhållas att

- terapivinsten av antiviral terapi är begränsad hos för övrigt friska personer i arbetsför ålder
- antiviral terapi måste insättas inom 48 timmar efter symtomdebut för att ha effekt
- medlet inte har någon effekt mot andra luftvägsinfektioner

#### **Läkemedel**

*Zanamivir, Relenza*

Zanamivir är en hämmare av enzymet neuraminidas och är verksamt mot både influensa A och B. Medlet ges som oral inhalation via en diskhaler. Denna administrationsväg kan innebära svårigheter för vissa patientkategorier, varför specifik instruktion krävs. Doseringen är två

inhalationer två gånger dagligen under fem dagar. Varje avdelad dos innehåller 5 mg zanamivir. För att ha effekt måste preparatet sättas in så tidigt som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. För närvarande är medlet endast godkänt som terapi och ej för profylax.

Den uppmätta effekten av zanamivir i de kliniska studierna inkluderande för övrigt friska yngre vuxna med verifierad influensa var en reduktion av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,5 dagar (variation: 1-2,5 dagar) och en lindring av symtomen. I intention-to-treat (ITT)-analysen av alla patienter med kliniskt misstänkt influensa visades likartad effekt i två av huvudstudierna, medan sjukdomsdurationen endast reducerades 0,5 dagar jämfört med placebo i den största studien. Detta utfall erhöles i studier med strikta inklusionskriterier, som inte tillämpas i klinisk praxis, varför en lägre vinst där kan förväntas. Efter godkännandet har bland annat biverkningarna bronkobstruktion och bronkospasm, hudutslag och trångghetskänsla i halsen identifierats. Se produktresumé för Relenza samt artikel nedan.

I de patientgrupper där störst behov av behandling bedöms föreligga (till exempel äldre och hjärt- och lungsjuka) är dokumentationen mer begränsad. Resultaten antyder liknande effekt på sjukdomsdurationen med förkortning på i genomsnitt 1,5 dagar samt en viss reduktion av sekundära komplikationer och antibiotikaanvändning. Det har ännu ej visats om zanamivir påverkar mortaliteten i influensa.

#### *Amantadin, Virofral*

Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Skälet till detta är att amantadin blockerar jonkanalfunktionen av virusprotein M2, som saknas hos influensa B. Amantadin ges i tablettform i dosen 100 mg morgon och kväll. För patienter över 65 år rekommenderas generell dosreduktion till 50 mg morgon och kväll för att minska centralnervösa biverkningar. Vid terapi måste preparatet sättas in inom 48 timmar efter symtomdebut. I profylaxsituationen bör amantadin påbörjas före förväntad smittkontakt eller snarast möjligt efter och fortsätta under minst tio dagar efter exponeringen.

Amantadin var tidigare det enda läkemedel som var godkänt för behandling av influensa. Då medlet saknar effekt mot influensa B, orsakar centralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling har det fått mycket begränsad användning. Amantadin är dock för närvarande det enda läkemedel som är godkänt för profylax mot influensa A.

### **Val av terapi**

Mot bakgrund av att risken för komplikationer av sjukdomen hos för övrigt friska vuxna personer är mycket låg är den medicinska nyttan begränsad, varför behandling av denna grupp generellt ej förordas. Vid svår influensa med hög feber och mycket påverkat allmäntillstånd kan dock terapi övervägas.

Antiviral terapi bör i övrigt endast övervägas till de medicinska riskgrupperna (se Faktaruta 3).

### **Faktaruta 3. Generella rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antiviral terapi**

#### **Förutsättningar som måste vara uppfyllda:**

- Lokal influensaepidemi som är virologiskt verifierad
- Typisk symtombild för influensa

- Uteslutande av annan allvarlig infektion
- Behandlingsstart tidigt i förloppet, senast 48 timmar efter symtomdebut

**Patientgrupper där behandling bör övervägas:**

1. Medicinska riskgrupper med risk för komplicerat förlopp
2. Övriga patienter med *svår* influensa med hög feber och påtaglig allmänpåverkan

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreligga rekommenderas zanamivir i första hand. (se Faktaruta 4).

**Faktaruta 4. Patientgrupper med misstänkt influensa där antiviral terapi inte rekommenderas**

**Patientgrupper där dokumentation saknas:**

- Barn yngre än 12 år
- Gravida kvinnor
- Patienter med svår obstruktiv lungsjukdom - gäller zanamivir

**Patientgrupper med kliniska symtom:**

1. Patienter som varit sjuka mer än 48 timmar
2. Patienter med lindriga till måttliga influensaliknande symtom
3. Patienter med okarakteristisk luftvägsinfektion
4. Patienter utan feber

Vid ordination av zanamivir är det förskrivarens ansvar att patienten får noggranna instruktioner om inhalationsteknik och hur diskhalern ska användas. Vid astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom bör zanamivir användas med försiktighet och bronkdilaterande medicinering bör alltid administreras före inhalation av zanamivir. Hos patienter med en svår astma i samband med influensa bör zanamivir inte användas. För gravida kvinnor finns ej någon dokumentation, och preparatet bör tills vidare undvikas under graviditet.

I de medicinska riskgrupperna är effektdokumentationen ännu begränsad, se ovan. Eftersom risken för biverkningar fortfarande förefaller låg, är bedömningen att behandling av influensa hos patienter med predisposition för svår sjukdom och sekundärkomplikationer ändå kan rekommenderas om förutsättningarna i Faktaruta 3 är uppfyllda.

Behandling med zanamivir är ej godkänd för barn under tolv års ålder (för amantadin är gränsen tio års ålder). För barn tillhörande riskgrupper saknas dokumentation, men då säkerheten med zanamivir bedöms som tillfredsställande kan behandling i enskilda fall med risk för svår utveckling av influensasjukdomen övervägas.

För immunsupprimerade patienter saknas likaledes dokumentation. Då det sannolikt föreligger högre virusnivåer samt längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms den potentiella behandlingsvinsten vara större. I sådana fall kan det finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut.

*Amantadin* bör reserveras för patienter med misstänkt influensa A vilka ej klarar inhalationsbehandling. Bakgrunden till detta ställningstagande är medlets biverkningsprofil med framför allt centralnervösa biverkningar och den snabba resistensutvecklingen.

## **Praktisk handläggning**

Vid telefonkontakt bör patienten grundligt utfrågas om kliniska symtom och epidemiologi (se Faktaruta 2). Om patienten för övrigt är frisk och har typisk anamnes/epidemiologi för influensa rekommenderas symptomatisk behandling i första hand. I tveksamma fall rekommenderas förnyad telefonkontakt efter några timmar. Patienter med påtaglig allmänpåverkan och/eller som tillhör medicinsk riskgrupp bör undersökas kliniskt för säkrare differentialdiagnostik och ställningstagande till eventuell antiviral terapi. Alla patienter måste alltid uppmanas att ta ny kontakt vid kvarstående hög feber efter två dygn eller vid försämrat allmäntillstånd, då annan diagnos eller komplikation ska misstänkas. Andra behandlingskrävande allvarliga infektioner såsom bakteriell pneumoni och sepsis kan föreligga. I öppen vård behövs ej virologisk diagnostik innan antiviral behandling påbörjas. Hos svårt sjuka patienter med hög feber och påverkat allmäntillstånd bör dock virologisk diagnostik utföras av differentialdiagnostiska skäl och om patienten läggs in på sjukhus även av nosokomiala skäl. Varken zanamivir eller amantadin skall sättas in om mer än 48 timmar förflutit sedan symtomdebut. Patienten bör också tillrådas att ta förnyad kontakt med sjukvården vid misstänkta biverkningar. Rutinmässig uppföljning är för övrigt ej nödvändig. Behandling av sekundärinfektioner sker enligt sedvanliga rutiner. Till alla patienter, även till dem som behandlas med zanamivir, kan sedvanlig symptomatisk behandling rekommenderas.

## **Profylax av influensa med antivirala medel**

**För medicinska riskgrupper är vaccin förstahandsval** (se Faktaruta 1). Av de antivirala medlen är endast amantadin ännu så länge godkänt för profylax. Resultat från profylaxstudier med zanamivir vid influensautbrott i samhället och i familjehushåll håller på att utvärderas.

## **Influensautbrott på sjukhem**

Vid misstänkt influensa på sjukhem och liknande boendeformer rekommenderas virologisk diagnostik på indexfallet. Vid etablerat utbrott av influensa A kan i dagsläget profylax med amantadin och vaccination övervägas.

## **Deltagarförteckning**

### **Behandling av influensa med antivirala medel**

**Doc Jan Albert**

Avd för klinisk virologi, F 68,  
Huddinge sjukhus,  
141 86 Huddinge

**Prof Jan Andersson**

Avd för inf sjukdomar I-63  
Huddinge sjukhus  
141 86 Huddinge

**Prof Björn Beermann**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Univ lektor Johan Berglund**

Läkarstationen  
Rosengatan 15  
372 30 Ronneby

**Info sekr Christina Brandt**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Seniorrådg Willam Bredal**

Statens legemiddelkontroll  
Sven Oftedalsvei 6  
N-950 Oslo,  
Norge

**Överläk Mikael Hoffmann**

Avd för klin farmakol  
Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping

**Distr läkare Jan Håkansson**

Distriktläkarmottagningen  
Hälsocentralen  
Genvägen 5  
835 31 Krokomb

**Docent Bo Claesson**

Infektionskliniken  
SU/Östra sjukhuset  
416 85 Göteborg

**Prof Annika Linde**

Smittskyddsinstitutet  
171 82 Solna

**Överläkare Anders Magnusson**

Geriatriska kliniken  
CKÖ plan 8 SU/ Östra  
416 85 Göteborg

**Doc Karlis Pauksen**

Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

**Företagsläk Anders Raak**

FHV SAAB Aerospace  
581 88 Linköping

**Konsulent Heidi Reinnel**

Sven Oftedalsvei 6  
Statens legemiddelkontroll  
N-950 Oslo, Norge

**Docent Bo Svennerholm**

Avd för klinisk virologi  
SU/ Sahlgrenska sjukhuset  
413 46 Göteborg

**Professor Anders Sönnerborg**

Div för inf sjukdomar och klinisk virologi  
Huddinge sjukhus  
141 86 Huddinge

**Dr Ingrid Trolin**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Docent Ingrid Uhnöo**

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

**Med dr Benita Wirgart**

Avdelningen för klinisk Mikrobiologi  
Virusenheten  
Karolinska sjukhuset  
171 76 Stockholm