

Ingrid Uhnoo, adjungerad professor, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset; senior expert, avdelningen för klinik och preklinik 1, Läkemiddelsverket, Uppsala ingrid.uhnoo@mpa.se

Annika Linde, adjungerad professor, statsepidemiolog, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna annika.linde@smi.ki.se

Antivirala läkemedel vid influensa – aktuella rekommendationer

Influensaläkemedel ersätter inte vaccination men är ett bra komplement

II Influensa är en virusinfektion som någon gång drabbar alla människor. Det finns två typer av virus som orsakar influensa, influensa A- och influensa B-virus. Av influensa A-virus finns många olika subtyper. Influenzavirus karakteriseras av två ytmolekyler, hemagglutinin (H eller HA) och neuraminidas (N eller NA). Det finns 16 olika H- och 9 olika N-typer, som kan förekomma i mer än 80 kombinationer hos fåglar. Tre av dessa har anpassats till människa. Två subtyper av influensa A-virus, H₁N₁ och H₃N₂ (Figur 1), och influensa B-virus orsakar årligen större eller mindre utbrott med typisk influensasjukdom i olika delar i världen. Influensa är normalt en självbegränsande luftvägsinfektion med feber, men framför allt influensa A-virus H₃N₂ kan ge svårare sjukdom hos vissa riskgrupper.

Vaccin mot influensa har länge funnits tillgängligt, och sedan 1997 rekommenderar Socialstyrelsen att alla som löper risk för komplicerad influensasjukdom bör vaccineras varje år innan influensasäsongen börjar (Fakta 1). Alla hörsammar inte detta, vaccinet ger inte alltid fullständigt skydd och influensasjukdomen kan bli svår även hos personer utanför de egentliga riskgrupperna. Därför har det länge funnits behov av effektiva och säkra antivirala medel mot influensa, både för behandling och som profylax. Ett läkemedel, amantadin, har funnits sedan 1960-talet men inte använts speciellt mycket på grund av biverkningar och snabb resistensutveckling hos virus.

Världens mest eftertraktade läkemedel

År 1999 och år 2002 godkändes en ny typ av antivirala medel mot influensa i Europa, de sk neuraminidashämmarna zanamivir (Relenza) och oseltamivir (Tamiflu). Läkemedlen har hittills kommit till begränsad användning i Europa, men situationen har förändrats påtagligt. Det senaste årets massiva medieuppmärksamhet på den högpatogena fågelinfluensas (H₅N₁), som för närvarande cirkulerar bland fåglar i Sydostasien, och hotet om en svår global epidemi (pandemi) har resulterat i stor oro hos många människor och en hamstringsvåg av antivirala läkemedel.

Ett av dessa, oseltamivir (Tamiflu) är idag världens mest eftertraktade läkemedel [1]. Det inhandlas nu för att finnas i beredskapslager om ett nytt höggradigt smittsamt influensavirus skulle dyka upp. Effekten och säkerheten av neuraminidashämmarna är dock utvärderade i kliniska studier under de vanliga influensasäsongerna (interpandemisk influensa) och

Sammanfattat



Antivirala läkemedel är ett komplement till, men ersätter inte, influensavaccination.

Neuraminidashämmarna har effekt mot både influensa A- och B-virus; oseltamivir kan användas för behandling eller profylax och zanamivir för behandling.

Antiviral behandling måste sättas in senast inom 48 timmar och förkortar sjukdomen med 1–2 dagar.

Behandling rekommenderas till patient med influensa som kräver sjukhusvård och till medicinska riskgrupper.

Användning av medlen för postexponerings- eller säsongprofylax ger 70–90-procentig skyddseffekt. Den viktigaste målgruppen för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna.

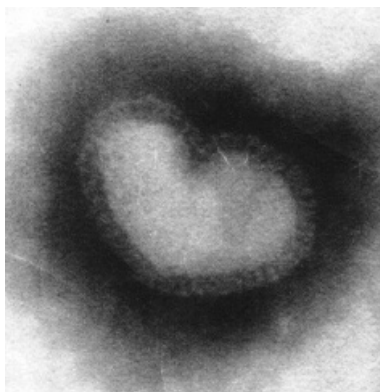
Resistensutveckling har hittills påvisats i relativt låg frekvens men är ett potentiellt hot för framtiden.

Initialt i en pandemi, innan vaccin hunnit utvecklas, är antivirala medel den enda specifika åtgärden mot influensan.

Se även artikeln på sidan 3810 i detta nummer.

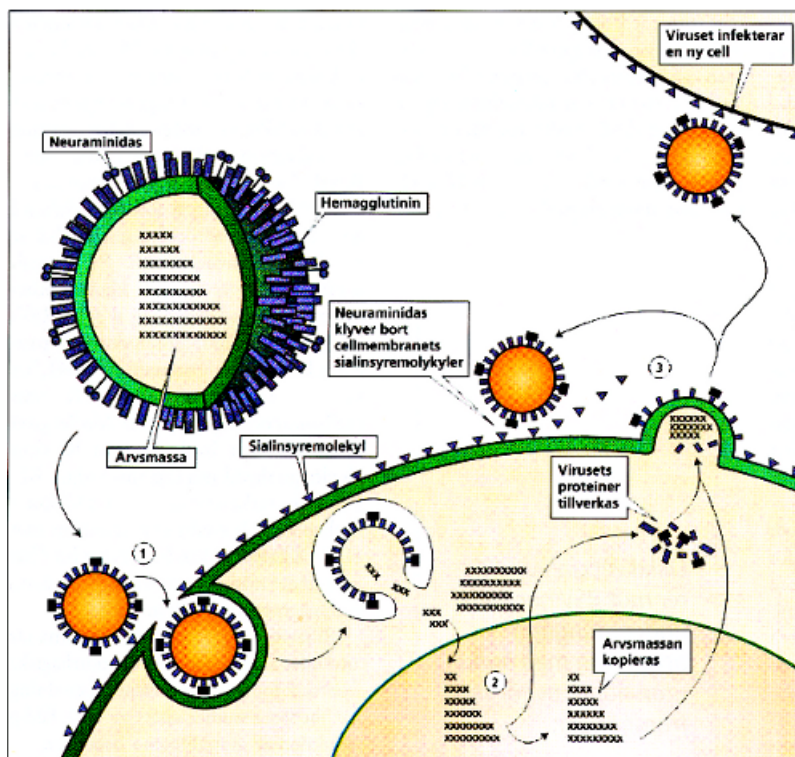
har ännu inte prövats i en pandemisk situation. Det är i dagsläget osäkert vilket pandemihot H₅N₁-influensan utgör.

Fågelinfluensas är i sitt nuvarande skede ett hot mot fågelnäringen, inte mot människor. De kända pandemierna under 1900-talet orsakades av H₁N₁ (spanska sjukan 1918), H₂N₂ (asiaten 1957) och H₃N₂ (Hongkong 1968). Asiatens virus (H₂) försvann 1968, och en stor del av jordens befolkning saknar immunitet mot detta virus. Enligt vissa experter utgör



Figur 1. Elektronmikroskopisk bild av influensa A/H3N2. Influenzavirus är pleomorfa och finns därför i många former. Viruspreparation: Camilla Mittelholzer.

Figur 2. Verkningsmekanism för neuraminidashämmare mot influenzavirus. Frisättningen av nybildade influenzaviruspartiklar från den infekterade cellen inhiberas i virus förökningscykel (steg 3). Innehavare av copyright för denna bild är tidningen *Medikament*. Tillstånd att använda bilden för en artikel i *Läkartidningen* har givits av Bo Zackrisson, chefredaktör, *Medikament*.



därför en återkomst av H2 för närvarande det största pandemi-hotet.

Uppdaterade behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket har i samarbete med Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) och inbjudna experter uppdaterat behandlingsrekommendationen för influensa [2] (www.mpa.se). Denna behandlar framför allt vaccination och bruk av antivirala medel under den vanliga säsongsinfluensan (interpandemisk influensa) men diskuterar också potentiell användning i en pandemisk situation. Rekommendationerna beskrivs i förkortad version i denna artikel.

Årlig vaccination bästa åtgärd

Varje vinter insjuknar 2–15 procent av befolkningen i influensa, vilket innebär att upp till 1,3 miljoner människor i Sverige drabbas. Personer som tillhör medicinska riskgrupper (Fakta 1) kräver oftare sjukhusvård och står för en väsentlig del av influensaassocierad dödlighet. Under vintrar med hög influensaaktivitet registreras i Sverige en överdödlighet på upp till 4 000 fall. Den viktigaste åtgärden för att begränsa följderna av influensa är årlig vaccination av personer i riskgrupper. Även barn som tillhör riskgrupperna ska erbjudas vaccination.

Uppskattningsvis hör 1,8 miljoner människor i Sverige till medicinska riskgrupper. På riksnivå vaccinerades under förra årets influensasäsong 52 procent av personer över 65 år, vilket visar att ytterligare ansträngningar måste göras för att uppnå WHO:s mål på 80 procents vaccintäckning.

Antivirala läkemedel och deras plats i terapin

Antivirala medel mot influensa ska ses som komplement, de ersätter inte vaccination. Läkemedlen kan användas på två sätt: profylaktiskt för att förhindra ett insjuknande i symptomgivande influensa och terapeutiskt för att reducera sjukdomens allvarlighetsgrad och duration. Två klasser av läkemedel finns godkända för behandling eller profylax, M2-hämmare och neuraminidashämmare (Tabell I) [3, 4]. Det första

II Fakta 1

Medicinska riskgrupper

Enligt Socialstyrelsens allmänna råd [SOSFS 1997:21 (M)] anges vaccination mot influensa 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.
- Personer med andra kroniska sjukdomar, som diabetes mellitus eller gravt nedsatt immunförsvar.

läkemedlet som utvecklades var amantadin, som verkar genom att binda till och blockera jonkanalfunktionen av influensavirus matrixprotein M2. Amantadin är verksamt endast mot influensa A-virus, då influensa B-virus saknar M2-protein. Medlet är avregistrerat i Sverige men kan förskrivas på licens.

Neuraminidashämmare är sialinsyraanaloger och hämmar virusenzymet neuraminidas (N), som har betydelse för frisättningen av nybildade influenzaviruspartiklar från den infekterade cellen (Figur 2). Medlen, som verkar sent i virus replikationscykel, resulterar i att nybildade viruspartiklar klumpar ihop sig till stora aggregat som fastnar på cellytan och inte kan spridas vidare. Neuraminidashämmarna är verksamma mot både influensa A- och influensa B-virus. Två godkända läkemedel finns, oseltamivir och zanamivir.

Läkemedlen har olika indikationer, farmakokinetik etc (se Tabell I och Fass/produktresuméer). Alla tre läkemedlen har i cellkultur och till viss del i djurmodeller visats ha aktivitet mot alla subtyper av influenzavirus (N1–N9) inklusive de tre

Tabell 1. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa.

	Amantadin (licens: Virofral, Symmetrel)	Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)
<i>Verkningsmekanism</i>	M2-hämmare	Neuraminidashämmare	Neuraminidashämmare
<i>Aktivitetsspektrum</i>	Influensa A, in vitro alla 9 fågelinfluensatyper (N1–N9)	Influensa A och B, in vitro alla 9 fågelinfluensatyper (N1–N9)	Influensa A och B, in vitro alla 9 fågelinfluensatyper (N1–N9)
<i>Aktivitet mot H5N1</i>	Nej – resistent	Ja – in vitro och i djurmodell	Ja – in vitro och i djurmodell
<i>Resistens</i>	Vanlig (vid behandling 30 procent)	Sällsynt (relativt vanlig vid behandling av barn)	Sällsynt
<i>Formulering</i>	Tablett	Kapslar, pulver till oral lösning, bulkformulering (oral lösning)	Inhalationspulver
<i>Interaktioner med andra läkemedel</i>	Antikolinerga medel, flera medel mot CNS-sjukdomar, kombinationsdiuretika, kinin, kinidin	Ingen känd	Ingen känd
<i>Kontraindikationer</i>	Överkänslighet, epilepsi, psykos, grav psykisk sjukdom, svåra hjärt-, lever- och njursjukdomar	Överkänslighet Medlet ska ej ges till barn yngre än 1 år	Överkänslighet
<i>Varningar/försiktighet</i>	Prostatahypertrofi, glaukom, tidigare psykisk sjukdom, kramper, nedsatt lever- och njurfunktion	Dosjustering hos patient med nedsatt njurfunktion	Svår astma, ev bronkdilaterare bör inhaleras före zanamivir
<i>Biverkningar</i>	(Mindre) vanliga: centralnervösa symtom (konfusion, oro, hallucinationer, insomni) illamående, kräkningar Sällsynta: hjärtrytmrubbningar, kramper	Vanliga: illamående, kräkning, huvudvärk Sällsynta: anafylaxi, allvarliga hudreaktioner (Stevens–Johnsons syndrom), förhöjda leverprov, hepatit	Mycket sällsynta: bronkospasm och/eller nedsatt lungfunktion
<i>Godkända indikationer</i>	Profylax och behandling av influensa A hos vuxna och ungdomar >10 år	Behandling av vuxna och barn >1år Profylax hos vuxna och ungdomar >13 år	Behandling av vuxna och ungdomar >12 år
<i>Gravida kvinnor</i>	Ej rekommenderat	Bara om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret	Bara om den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret
<i>Barn</i>	Begränsade data	Barn 1–12 år. Ej till barn under 1 år	Begränsade data. Ej till barn under 5 år

pandemistammar som cirkulerade 1918, 1957 och 1968 [5–8]. Det högpatogeta influensavirus (H₅N₁) som nu förekommer bland fåglar är dock resistent mot amantadin.

Resistensutveckling väcker oro

Resistens mot neuraminidashämmare har hittills påvisats i relativt låg frekvens och varierar med läkemedel och virustyp [9, 10]. I kliniska studier sågs resistensutveckling mot oseltamivir hos 0,3 procent (4/1 177) av vuxna patienter och hos 4,5 procent (17/374) av barn. Högre siffror har dock rapporterats efter godkännandet.

I en nyligen publicerad japansk studie utvecklade 9 av 50 behandlade barn (18 procent) resistens mot oseltamivir [11]. Att barn lättare utvecklar resistens kan bero på att de har större virusmängd och längre duration av virusutsöndring än vuxna. Nyligen rapporterades fynd av oseltamivirresistent H₅N₁-virus hos en vietnamesisk patient med fågelinfluensa, sannolikt på grund av att suboptimal dosering hade använts [12]. För zanamivir har hittills ingen resistensutveckling dokumenterats hos immunkompetenta patienter, men ett fall finns rapporterat hos ett immunosupprimerat barn med influensa B [13].

Läkemedlen har något olika resistensprofiler, och vissa oseltamivirresistenta virusstammar är fortfarande känsliga för zanamivir. Ingen korsresistens föreligger mellan neuraminidashämmare och amantadin. Mutationer i neuraminidaset medför i regel nedsatt virulens och förökningsförmåga hos virus [14].

Idag saknas kunskap om huruvida resistenta virusvarianter kan smitta mellan människor, men nya data tyder på att vissa oseltamivirresistenta varianter kan vara överförbara [15]. På grund av den hittills begränsade läkemedelsanvändningen är risken för resistensutveckling ofullständigt känd.

II Fakta 2

Generella råd för antiviral behandling

Patientgrupper där antiviral terapi bör övervägas

- Patienter med influensa som kräver sjukhusvård.
- Medicinska riskgrupper.

Förutsättningar som måste vara uppfyllda

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

Data från Japan, där 5 procent av befolkningen behandlades med oseltamivir säsongen 2003–2004, visade att 0,4 procent av 1 180 H₃N₂-isolat var resistent; 0,1 procent var även korsresistenta mot zanamivir [16]. Ett internationellt nätverk i samarbete med WHO övervakar kontinuerligt resistensutvecklingen [17].

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig och uppträder snabbt hos ca 30 procent [18]. Resistenta isolat kan spridas till omgivningen och orsaka influensa hos mottagliga kontakter. En omfattande epidemiologisk studie visade nyligen att en oroväckande ökning av incidensen av amantadinresistens hos H₃N₂, från 0,4 procent till 12,3 procent, har

II Fakta 3

Potentiella indikationer för antiviral profylax

Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- Dålig överensstämmelse mellan vaccin- och epidemistam.
- Kontraindikation för influensavaccination.
- Försenad vaccination; behov av skydd under tiden det tar innan vaccineffekt uppnåtts (14 dagar)

Influensa inom familj/hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Postexponeringsprofylax till riskpatient och i vissa situationer till alla i familjen.

Influensautbrott på särskilda boenden och sjukhus

- På sjukhus och äldreboenden rekommenderas antiviral profylax till alla berörda (bör pågå upp till 14 dagar eller till 7 dagar efter det sista konstaterade fallet).
- Postexponeringsprofylax till patient utsatt för sekundärsmitta på sjukhus.

skett under de senaste tio åren [19]. Ingen resistensutveckling har dock rapporterats när medlet används enbart för profylax.

Behandling ska påbörjas tidigt

Influensavirus förökar sig under de första dagarna efter symptomdebuten, varefter virusmängden snabbt minskar. Läkemedel mot influensa har effekt endast på virusreplikationen. Antiviral terapi måste därför påbörjas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symptomdebuten för att ha effekt. Tid till antiviral intervention är den viktigaste faktorn för effektstorleken. I kliniska studier med start av terapi inom 36–48 timmar visades läkemedlen lindra symtomen och förkorta sjukdomsdurationen med i genomsnitt 1–2 dagar i den influensapositiva populationen [20, 21]. När behandlingen påbörjades inom 12 timmar efter symptomdebuten förkortades sjukdomsförloppet med upp till 3 dagar [22, 23].

Majoriteten av studierna har inkluderat tidigare friska vuxna, och data på medicinska riskgrupper är mer begränsade och uppvisar varierande effekt [20]. Specifika studier som dimensionerats för att utvärdera effekten av antiviral terapi på komplikationer, inläggningsfrekvens eller mortalitet har inte utförts. För neuraminidashämmarna har dock sammanlagda analyser visat att de signifikant reducerar incidensen av sekundärkomplikationer och behov av sjukhusvård [24, 25]. Hos barn uppmättes liknande behandlingseffekt, och oseltamivir visades signifikant reducera incidensen av influensaassocierad mediaotit [26, 27].

Neuraminidashämmare i första hand

Då risken för komplikationer vid influensa hos i övrigt friska personer är mycket låg och den medicinska nytta av antiviral terapi är begränsad rekommenderas behandling inte generellt i denna grupp. Antiviral terapi bör dock övervägas vid svår influensa med hög feber och allmäntillstånd som kräver sjukhusvård och vid influensa hos patienter i medicinska riskgrupper, oavsett vaccinationsstatus (Fakta 2).

Om indikation för behandling bedöms föreligga rekommenderas i första hand neuraminidashämmare. Zanamivir förordas före oseltamivir vid influensa B-epidemi [23]. Det är oklart om amantadin har någon plats i behandlingen på

grund av medlets brist på effekt mot influensa B, dess interaktions- och biverkningsprofil och den snabba resistensutvecklingen. I profylaxsituationer kan medlet dock komma till användning.

Dokumentation saknas för behandling av immunosupprimerade patienter. Då det sannolikt föreligger högre virusnivåer och längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms den potentiella behandlingens vinst vara större än för andra grupper. I dessa fall kan det finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut.

Antiviral profylax bra komplement – i vissa situationer

Vaccination är den viktigaste förebyggande åtgärden. Antivirala medel är dock ett värdefullt komplement i vissa situationer: antingen som postexponeringsprofylax i t ex familjer/hushåll (7–10 dagar) eller som säsongprofylax under den period influensa cirkulerar (4–6 veckor). Läkemedlen bör sättas in så snart som möjligt efter exponeringen och senast inom 48 timmar för att vara effektiva.

Läkemedlen har en genomsnittlig profylaxeffekt på 70–90 procent [20, 28–33]. Endast oseltamivir är godkänt på profylaxindikationen, och då för vuxna och ungdomar >13 år. Utvärdering av zanamivir för profylax och av oseltamivir för barn pågår. Amantadin var tidigare godkänt för profylax mot influensa A och kan vid behov användas på licens. De antivirala läkemedlen interfererar inte med immunsvaret på inaktiverade influensavacciner.

Den viktigaste målgruppen är de medicinska riskgrupperna. Indikationen för att ge antiviral profylax bör bedömas från fall till fall beroende på omständigheter och vilken population som behöver skyddas. I speciella situationer kan profylax med antivirala medel vara viktig för många inom riskgrupperna, såsom vid dålig överensstämmelse mellan epidemistammen och vaccinstammarna samt i en pandemisituation (Fakta 3). Övriga indikationer kan vara influensautbrott på sjukhus, sjukhem eller andra institutioner.

Antivirala medel i en pandemi

Vaccin är hörnstenen i preventionstrategin mot influensa, vilket också gäller i en pandemi. Vaccinbrist kan förutses tidigt, då det med dagens tillverkningsmetoder kommer att ta 3–6 månader att framställa ett effektivt pandemivaccin. Antivirala läkemedel kommer i initialskedet att vara den enda specifika motåtgärden mot influensan. Neuraminidashämmare är aktiva i cellkultur mot alla subtyper av influensa A-virus men har inte prövats kliniskt i kontrollerade studier för behandling/profylax mot andra stammar än de som nu cirkulerar under vintersäsongerna.

Amantadin är det enda medel som prövats i en pandemi (Hongkonginfluensan 1968) och visades då vara effektivt som profylax. Begränsade data finns om behandling med oseltamivir av allvarliga fågelinfluensainfektioner (H5N1) i Asien [34]. Medlet har dock oftast satts in sent i förloppet, varför effekten har varit svår att utvärdera. Positiv erfarenhet av profylaktisk behandling med oseltamivir mot fågelinfluensa (H7N7) i Holland år 2003 har rapporterats [35].

Beredskapslagring av antivirala läkemedel ingår i den nationella pandemiplanen (se separat artikel). Oseltamivir har bedömts vara förstahandsmedel, eftersom det kan ges som tabletter/suspension och är dokumenterat för alla åldrar, inkluderande barn ner till 1 års ålder. Oseltamivir finns också tillgängligt i en bulkformulering med lång hållbarhet.

Zanamivir ges som inhalation. Det kan innebära svårigheter för vissa åldersgrupper, men medlet har fördelen att det förefaller ha låg benägenhet att selektera för resistens och att vissa oseltamivirresistenta stammar fortfarande är känsliga. Zanamivir appliceras lokalt i luftvägarna och ger låga

systemkoncentrationer, varför det inte är lämpligt att använda som behandling vid allvarliga systeminfektioner där virusiemi kan misstänkas. En intravenös formulering av zanamivir är under prövning.

Amantadin har nackdelar vad gäller resistensutveckling, biverkningar och interaktioner men kan komma till användning för profylax hos yngre, tidigare friska vuxna. Detta förutsätter dock att pandemistammen är känslig för amantadin, vilket inte gäller det högpatogeta H₅N₁-virus som för närvarande cirkulerar bland fåglar.

Bristssituation kan förutses

Hur antivirala medel optimalt ska användas under en pandemi är oklart [36]. De kan användas för behandling i svåra sjukdomsfall och av medicinska riskgrupper, för profylax hos exponerade individer eller för säsongspylax under den tid som pandemi-influensavirus cirkulerar. En bristssituation kan förutses, eftersom lagren av läkemedel inte kommer att räcka till hela befolkningen. Först när pandemin är ett faktum kan epidemiologiska och kliniska data definiera vilka grupper som drabbas hårdast och där störst behov av medlen finns. För att kväva en pandemi i sin linda eller fördröja smittspridningen kan karantän och massanvändning av antiviral profylax och behandling i det område där ett potentiellt pandemivirus först upptäckts vara en effektiv åtgärd [37, 38]. WHO har rekommenderat att ett internationellt beredskapslager upprättas för detta ändamål.

Det finns obesvarade frågor

Obesvarade frågor idag är hur effektiva antivirala medel kommer att vara om en svårartad form av influensa orsakar en global epidemi. Data från en djurmodell med oseltamivir antyder att högre doser och längre behandlingstid kan komma att krävas [39]. Resistensutveckling är ett hot om att läkemedlen kan bli verkningslösa. Risken för att resistens ska uppkomma ökar om läkemedlen används vid fel tidpunkt och i för låga doser.

Vi har år 2005 unika möjligheter att motverka en pandemi, som inte funnits vid tidigare pandemier, innefattande förbättrade metoder för övervakning och diagnostik samt potentiellt effektiva antivirala medel. Vi är dessutom förvarnade, och många av världens länder har redan utvecklat pandemiplaner och ökat sin beredskap. Tillgången till antivirala medel och vacciner återstår dock som betydande problem på grund av begränsad tillverkningskapacitet liksom kostnader.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- World Health Organization. Avian influenza: assessing the pandemic threat, January 2005. Available from: http://www.who.int/crs/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html
- Läkemedelsverket, Referensgruppen för antiviral terapi. Behandling och profylax av influensa med antivirala medel: behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005;(16)5:9-22.
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353:1363-73.
- Govorkova EA, Leneva IA, Goloubeva OG, Bush K, Webster RG. Comparison of RWJ-270201, zanamivir and oseltamivir against H₅N₁, H₉N₂ and other avian influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2723-32.
- Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, Taubenberger JK, Swayne DE, Palese P, 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.
- McKimm-Breschkin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors: a review. *Antiviral Res*. 2000;47:1-17.
- Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa K, Shiraishi K, Kimura K, Hayden F, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*. 2004;364:759-65.
- Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen TH, Nguyen KHL. Isolation of drug-resistant H₅N₁ virus. *Nature*. 2005;437:1108.
- Bright RA, Medina M, Xu X, Prez-Orozco G, Wallis TR, Davis XM, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H₃N₂) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause of concern. *Lancet*. 2005;366:1175-81.

- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;326:1235-42.
- Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:123-9.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Satoh I, Kawashima T, Maeda T, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: A multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1309-16.
- Lalezari J, Campion K, Keene MA, Silagy C. Zanamivir in the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med*. 2001;161:821-6.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment in influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;163:1667-72.
- Hayden FG, Belshe R, Villaneuva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective randomised comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004;189:440-9.
- Hien TT, Liem NT, Dung TD, San LT, Mai PP, Van Vihn Chau N, et al. Avian influenza A (H₅N₁) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*. 2004;350:1179-88.
- World Health Organization. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Available from: http://www.who.int/crs/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_RMD_2004_8/en/index.html
- Longini IM, Nizam A, Shufu X, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DAT, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005;309:1083-7.
- Ferguson NM, Cummings D, Cauchemez S, Fraser F, Riley S, Meeyai A, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*. 2005;437:209-14.
- Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. 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.



Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

This article summarizes a Swedish consensus guidance document on the use of antiviral drugs in the management of influenza. Vaccination remains the cornerstone for influenza prophylaxis. Treatment with neuraminidase inhibitors is recommended for high-risk groups and individuals hospitalised with influenza. Chemoprophylaxis is targeted at high-risk groups and should be considered on a case by case basis depending on the circumstances. Unvaccinated at-risk patients or seasonal vaccine strain mismatch were identified as potential indications for antiviral prophylaxis. Oseltamivir prophylaxis can otherwise be considered for influenza in a household including an at-risk individual and in outbreaks in hospitals and nursing homes. The use of antivirals in a pandemic situation is also discussed.

Ingrid Uhnöo, Annika Linde

Correspondence: Ingrid Uhnöo, Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala, Sweden ingrid.uhnoo@mpa.se