

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Effekt av oseltamivir (Tamiflu®) ved profylakse og behandling av influenza – implikasjoner for nasjonal beredskap mot pandemisk influensa

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 1 - 2005

ISBN 82-8121-017-6

ISSN 1503-9544

Tittel	Effekt av oseltamivir (Tamiflu®) ved profylakse og behandling av influensa – implikasjoner for nasjonal beredskap mot pandemisk influensa
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Berit Mørland, avdelingsdirektør
Forfattere	Arne Broch Brantsæter, Jan Eilert Fuglesang, Lars R. Haaheim, Øistein Løvoll, Ragnar Salmén, Haakon Sjursen, Ivar S. Kristiansen, Torbjørn Wisløff, Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, Ellen Nilsen
ISBN	ISBN 82-8121-017-6
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 1 – 2005
Antall sider	86
Oppdragsgiver	SHdir

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo 2005

Forord

Sosial- og helsedirektoratet (SHdir) ga våren 2004 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag å gjennomføre en metodevurdering på effekt av oseltamivir (Tamiflu®) ved profylakse og behandling av influensa - implikasjoner for nasjonal beredskap mot pandemisk influensa.

SHdir ønsket også belyst hvilke grupper av befolkningen som bør prioriteres, hvor stor del av befolkningen det er hensiktsmessig å behandle ved en pandemi samt hvor store lagrene av oseltamivir bør være. I tillegg var det ønskelig å se på risikoen for at det vil oppstå en alvorlig influensapandemi og sannsynligheten for at denne vil omfatte Norge.

Oseltamivir er det medikament som anbefales av WHO i en pandemisituasjon og er eneste reelle medikament på markedet for profylakse og behandling. Det vil derfor være aktuelt å bruke oseltamivir før en vaksine er tilgjengelig.

Utredningsgruppen som har gjennomført dette arbeidet, ble etablert i mai 2004 og har bestått av følgende personer:

Seniorrådgiver Jan Eilert Fuglesang, Avdeling for primærhelsetjenester, SHdir, Oslo
Cand pharm Ragnar Salmén, Avdeling for beredskap og akuttmedisin, SHdir, Oslo
Overlege Arne Broch Brantsæter, Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Overlege Øistein Løvoll, Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Professor Haakon Sjørnsen, Infeksjonsseksjonen, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Professor Lars R. Haaheim, Influenzasenteret, UiB, Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Gades institutt, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Dr. philos Ellen M. Nilsen ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har vært prosjektleder for gruppen.

Professor dr. med Ivar Sønbo Kristiansen og statistiker Torbjørn Wisløff ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har utført de helseøkonomiske vurderinger. Rådgiver Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas har vært behjelpelig under utvelgelse av abstrakt og artikler til rapporten.

Alle medlemmer i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Utredningen er vurdert og godkjent av avdelingens faglige rådgivningsgruppe.

Berit Mørland
Avdelingsdirektør

Ellen Nilsen
Prosjektleder

Innhold

1. BAKGRUNN OG MANDAT	6
2. OPPSUMMERING / KOMMENTAR	7
2.1 BAKGRUNN	7
2.2 FORMÅL	7
2.3 LITTERATURSØK	7
2.4 RESULTATER	8
2.5 KOMMENTAR	9
3. INNLEDNING	10
3.1 INFLUENSASYKDOMMEN	10
3.2 GENERELT OM SYKELIGHET OG DØDELIGHET AV INFLUENSA	10
3.3 INFLUENSAVIRUS	10
3.4 PANDEMIER	11
3.5 INFLUENSAVAKSINER	13
3.6 BEHANDLING AV INFLUENSA	13
3.6.1 <i>Symptomatisk behandling</i>	13
3.6.2 <i>Antiviral behandling</i>	14
3.6.2.1 Amantadin / rimantadin	14
3.6.2.2 Nevraminidasehemmere	14
3.6.2.3 Andre antivirale medikamenter	15
3.7 PRAKSIS UTENFOR NORGE	16
4. METODE OG ARBEIDSFORM	17
4.1 IDENTIFISERING AV LITTERATUR	17
4.1.1 <i>Inklusjonskriterier</i>	17
4.1.2 <i>Søkestrategi</i>	17
4.1.2.1 Søk etter systematiske oversikter / metodevurderinger	17
4.1.2.2 Søk etter systematiske oversikter og primærstudier	18
4.2 VURDERING AV IDENTIFISERT LITTERATUR. KRITERIER OG KVALITETSBEDØMMELSE	18
4.2.1 <i>Sortering</i>	18
4.3 EKSKLUDERTE STUDIER	19
5. OPPSUMMERING AV KUNNSKAPSSTATUS / RESULTATER	20
5.1 SEKUNDÆRLITTERATUR	20
5.2 PRIMÆRLITTERATUR	22
5.2.1 <i>Effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom ved behandling</i>	23
5.2.2 <i>Effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom ved profylakse</i>	25
5.2.3 <i>Effekt på sykdomsutvikling etter smitte/eksponering ved profylakse</i>	26
5.2.4 <i>Effekt på sekundærinfeksjon ved behandling og profylakse</i>	28
5.2.5 <i>Bivirkninger ved bruk av oseltamivir som behandling og profylakse</i>	29
5.2.6 <i>Utvikling av resistens ved behandling og profylakse</i>	31
5.3 RETNINGSLINJER (GUIDELINES)	33
6. RESSURSMESSIGE VURDERINGER VED ANTIVIRALE PANDEMITILTAK	35
6.1 BAKGRUNN / METODE	35
6.2 VURDERINGER AV RESSURSER	36
6.2.1 <i>Modellantagelser</i>	36
6.2.2 <i>Resultater</i>	37
6.3 DISKUSJON AV ØKONOMISKE VURDERINGER	43
7. DISKUSJON / RELEVANTE VURDERINGSTEMA	45
7.1 EFFEKT AV OSELTAMIVIR	45
7.2 EFFEKT AV OSELTAMIVIR PÅ "INTENTION TO TREAT" (ITT) POPULASJONEN	45
7.3 BIVIRKNINGER OG SEKUNDÆRINFEKSJONER	46

7.4	RESISTENSUTVIKLING	46
7.5	RESSURSMESSIGE VURDERINGER VED ANTIVIRALE PANDEMI-TILTAK	47
7.6	PANDEMISITUASJON	48
8.	ENGLISH SUMMARY	49
8.1	BACKGROUND.....	49
8.2	OBJECTIVES	49
8.3	LITERATURE SEARCH.....	49
8.4	MAIN RESULTS / CONCLUSIONS.....	49
9.	REFERANSER	51
10.	VEDLEGG.....	55

1. Bakgrunn og mandat

En influensapandemi er en global epidemi med en helt ny undertype av influensavirus A som verdens befolkning ikke har noen eller bare begrenset immunitet mot. Under en vanlig epidemi, som vi har de fleste vintre, kan vi regne at 10-20 % av befolkningen blir syk. I en pandemi, derimot, vil det være risiko for at mer enn 40-50 % av befolkningen blir rammet i løpet av de første månedene. Pandemiens sykdomsgrad vil blant annet bestemmes av virusets evne til å smitte mellom mennesker, dets virulens og grad av (spesifikk og uspesifikk) beskyttelse i befolkningen.

Influensavaksinasjon er den beste profylakse mot influensasykdom og komplikasjoner. Ved vanlig influensa vil influensavaksinen gi beskyttelse 7-10 dager etter vaksinasjon. Beskyttelsen vil sannsynligvis være dårligere og komme senere etter en pandemivaksine, da vaksinevirus her vil være helt nytt og befolkningen helt vil mangle immunitet (immunologisk naiv). Ved en pandemi med et slikt nytt virus kan vi ikke forvente at en egnet vaksine vil være tilgjengelig før forholdsvis langt ut i forløpet av pandemien, og det vil høyst sannsynlig måtte gis to doser av vaksinen for å oppnå tilfredsstillende effekt. I en slik situasjon vil antivirale medikamenter sannsynligvis være den eneste mulighet til spesifikk profylakse eller behandling.

En relativt ny type antivirale medikament er nevraminidasehemmerne. De reduserer lokal spredning av både influensavirus A og B i luftveisslimhinnene hos den enkelte. Dette skjer ved å hemme influensavirusets overflateenzym nevraminidase og hemmer dermed frisetting og viruspenetrasjon. Oseltamivir (Tamiflu®) er en slik nevraminidasehemmer, og medikamentet er godkjent i Norge til behandling av influensavirus A og B til voksne og barn over 1 år. Oseltamivir er også godkjent i Norge for profylakse til voksne og ungdom 13 år eller eldre.

Mandat

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen vedrørende:

Effekt av oseltamivir ved profylakse og behandling av influensa under en pandemi.

Vurdere kost-nytte ved bruk av oseltamivir samt si noe om sekundærinfeksjoner.

- vurdere hvilke grupper som bør prioriteres
- vurdere hvordan det skal administreres
- vurdere hvor store lagrene skal være
- vurdere risikoen for at det vil oppstå en alvorlig influensapandemi og sannsynligheten for at denne vil bre seg til Norge

2. Oppsummering / Kommentar

Sosial- og helsedirektoratet (SHdir) ga våren 2004 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i oppdrag å gjennomføre en metodevurdering på effekt av oseltamivir (Tamiflu®) ved profylakse og behandling av influensa – implikasjoner for nasjonal beredskap mot pandemisk influensa. En utredningsgruppe med kompetanse innen feltet (infeksjonsmedisin, mikrobiologi, virologi, farmakologi, infeksjonsepidemiologi, beredskap og helseøkonomi) har bistått Kunnskapssenteret med dette arbeidet.

2.1 Bakgrunn

Influensapandemier er store, verdensomspennende epidemier av influensa som opptrer med varierende mellomrom. En pandemi oppstår når mennesket utsettes for en helt ny undertype av influensavirus A med evne til å smitte mellom mennesker, der ingen eller bare ganske få kan forventes å ha immunitet mot viruset. En pandemi kan føre til en sykelighet og dødelighet langt større enn det vi ser under vanlige vinterepidemier og resultere i alvorlige konsekvenser, ikke bare for liv og helse, men også for landets økonomi.

Den beste profylakse mot influensasykdom og komplikasjoner er influensavaksinasjon. Ved en pandemi med et helt nytt virus kan vi ikke forvente at det kommer en egnet vaksine før forholdsvis langt ut i forløpet av pandemien. I en slik situasjon vil antivirale medikamenter sannsynligvis være det eneste spesifikke middel tilgjengelig. Oseltamivir er et antiviralt medikament, en nevraminidasehemmer, som reduserer lokal spredning av både influensavirus A og B i luftveisslimhinnene hos den enkelte ved å hemme influensavirusets overflateenzym nevraminidase. Medikamentet er godkjent i Norge til behandling av influensavirus A og B til voksne og barn over 1 år. Oseltamivir er også godkjent for profylakse til voksne og ungdom 13 år eller eldre.

2.2 Formål

Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen vedrørende effekt av oseltamivir som profylakse og behandling. Mandatet for rapporten går også ut på å vurdere kost-nytte ved bruk av oseltamivir.

2.3 Litteratursøk

Det er i foreliggende rapport utført et elektronisk søk for perioden 1980 frem til oktober 2004.

Det ble søkt etter litteratur i følgende databaser: The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) databasen, National Guideline Clearinghouse, Medline og Embase.

Litteratursøket identifiserte 133 abstrakt, hvorav 66 studier ble bestilt og vurdert i henhold til inklusjonskriteriene. To sett med retningslinjer og 15 primærartikler er inkludert i rapporten.

2.4 Resultater

- Oseltamivir reduserer antall sykedager med 1-2 dager hos tidligere friske voksne og barn med laboratoriebekreftet influensa, dvs. fra 4-6 dager med placebo til 3-4 dager med oseltamivir
- Sykdomsgrad reduseres signifikant ved behandling med oseltamivir hos tidligere friske voksne, og medikamentet fører til signifikant redusert frekvens og varighet av feber både hos tidligere friske voksne og barn
- Oseltamivir reduserer signifikant influensarelaterte komplikasjoner i nedre luftveier med behov for antibiotika og antall sykehusinnleggelser hos både tidligere friske voksne og risikopasienter (personer ≥ 65 år i tillegg til personer med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom)
- Oseltamivir reduserer varighet av hoste og feber, fører til raskere gjenoppretting av normal helsetilstand samt reduserer antall sykehusinnleggelser både hos tidligere friske voksne, barn og risikopasienter. Frekvens av sekundærinfeksjoner som luftveissykdommer, mellomørebetennelse, øreverk, bronkitt, bihulebetennelse og lungebetennelse, samt bruk av antibiotika, er også redusert hos de fleste pasientgruppene
- Profylaktisk bruk av oseltamivir i perioder fra fem dager til seks uker gir en beskyttende effekt på 58-89 % mot utvikling av laboratoriebekreftet influensa hos friske voksne, mens seks ukers profylakse hos eldre beboere på sykehjem (personer ≥ 64 år, hvorav 80 % var vaksinert) gir en beskyttende effekt på 92 %. Barn som får posteksposisjonsprofylakse i 10 dager har en beskyttende effekt av oseltamivir på 55-80 %
- Hos tidligere friske voksne forekommer kvalme oftere i oseltamivirgruppen enn placebogruppen (4,5-18,0 % versus 2,6-7,4 %), det samme er tilfelle for oppkast (3,3-14,1 % versus 3,0-3,4 %). Brekninger forekommer hos 14,3 % av barna som får oseltamivir og 8,5 % som får placebo. Plagene er av mild til moderat karakter og forbigående. Hodepine forekommer oftere i oseltamivirgruppen enn placebogruppen hos risikogrupper (personer ≥ 65 år)(8,3 % versus 5,5 %)
- Risiko for å utvikle resistens mot oseltamivir ved bruk er hos barn på 5,5-18,0 % blant laboratoriebekreftet influensatilfeller, mens hos voksne er den på ≤ 4 %
- En seks ukers profylakse med oseltamivir til hele den norske befolkningen koster ca. 1,9 milliarder kroner. Dette gir en kostnad per vunnet leveår på ca. 13 500 kroner (antatt 40 % angrepsrate, 1,5 % dødelighet og 80 % beskyttelseeffekt)
- En fem dagers behandling med oseltamivir til hele den norske befolkningen (med et pandemisk virus som rammer 40 % av befolkningen) koster ca. 180 millioner kroner. Dette gir en kostnad per vunnet leveår på ca. 2 000 kroner (antatt 40 % angrepsrate, 1,5 % dødelighet og 50 % redusert dødelighet)

2.5 Kommentar

Foreliggende rapport viser at oseltamivir reduserer graden av symptomer (feber, muskelsmerter, hoste og snue), komplikasjoner og sykdomsvarighet (tid fra symptom- eller behandlingsstart til hovedsymptomer typiske for influensa er borte) når medikamentet benyttes til behandling av influensa både hos voksne, barn og risikogrupper. Profylaktisk bruk beskytter mot utvikling av influensa. Bruken medfører lette til moderate bivirkninger som er forbigående. Økonomiske vurderinger viser at en seks ukers profylakse med oseltamivir til hele den norske befolkningen koster ca. 1,9 milliarder kroner. Dette gir en kostnad per vunnet leveår på ca. 13 500 kroner (antatt 40 % angrepsrate, 1,5 % dødelighet og 80 % beskyttelseeffekt). En fem dagers behandling med oseltamivir til hele den norske befolkningen koster ca. 180 millioner kroner. Dette gir en kostnad per vunnet leveår på ca. 2 000 kroner (antatt 40 % angrepsrate, 1,5 % dødelighet og 50 % redusert dødelighet).

Resultatene er basert på studier gjennomført i vanlige influensasesonger, og man kan ikke uten videre forutsette at resultatene vil være helt de samme ved en pandemisituasjon. "National Institute for Clinical Excellence" (NICE) presiserer også at deres retningslinjer med hensyn til bruk av oseltamivir ved behandling og som profylakse ikke dekker omstendigheter for en pandemisk, forestående pandemisk eller en vidstrakt epidemi av en ny virusstamme som det er liten eller ingen resistens for i befolkningen. Studiene inkludert i foreliggende rapport er imidlertid den beste kunnskap man har tilgjengelig.

3. Innledning

3.1 Influenzasykdommen

De viktigste smitteveier for influensavirus er dråpe- og kontaktsmitte. Det vil si at det vanligvis kreves direkte kontakt eller nærkontakt med en syk person for å bli smittet. Det er imidlertid også holdepunkter for at influensa kan overføres med luftsmitte, dvs. at smitten skyldes aerosoler (dråpekjerner) som kan sveve lenge i luften og føre til sykdom hos personer i en avstand på over en meter fra en pasient eller i et rom noen tid etter at den syke har forlatt dette. Inkubasjonstiden er en til fire dager, gjennomsnittlig to dager. Voksne er mest smittsomme de første fem dager av sykdomsforløpet, barn lengre, men smitte kan sannsynligvis også skje første døgnet før sykdommen bryter ut. De viktigste symptomene ved influensa er feber, hodepine, muskelsmerter og hoste. I tillegg kan det oppstå komplikasjoner fra lunger (lungebetennelse), hjerte (myokarditt og perikarditt) og i sjeldne tilfeller hjerne (encefalitt). Underliggende sykdommer som for eksempel diabetes, lunge- og hjertesykdom, kan også forverres som følge av influensa. Sykdommen varer vanligvis 4-10 dager. Ca. 20 % utvikler ikke symptomer på sykdom tross infeksjon (subklinisk infeksjon), men dette varierer fra år til annet med egenskapene til det epidemiske viruset.

3.2 Generelt om sykelighet og dødelighet av influensa

Det er vanskelig å foreta beregninger over hvor mange som blir syke og hvor mange som dør av influensa i normalår. I forbindelse med en fremtidig influensapandemi er det knyttet enda større usikkerhet. Beregninger basert på Asia-syken i 1957/58 og Hong Kong-syken i 1968/69 indikerer at henholdsvis 30-80 % og 15-40 % av befolkningen ble syke og at mortalitetsraten var 0,32-0,46/1000 innbyggere (1). Under spanskesyken i 1918/19 regner man med at 45 % av befolkningen ble syk, og mortalitetsraten kan ha vært så høy som 6/1000 innbyggere. Framskrivning av tallene for sykelighet og dødelighet for Asia-syken og Hong Kong-syken til dagens situasjon tilsier ca. 1,3-3,5 millioner syke og 2 600-3 300 dødsfall i Norge (1). For en pandemi som spanskesyken kan man i dag regne med ca. 2 millioner syke og ca. 28 000 dødsfall, forutsatt alle andre faktorer uendret (1). Belastningen på kommune- og spesialisthelsetjeneste må forventes å bli stor. Norske sykehusavdelinger har liten reservekapasitet, og en fremtidig pandemi vil uten tvil føre til et meget hardt press på disse.

3.3 Influensavirus

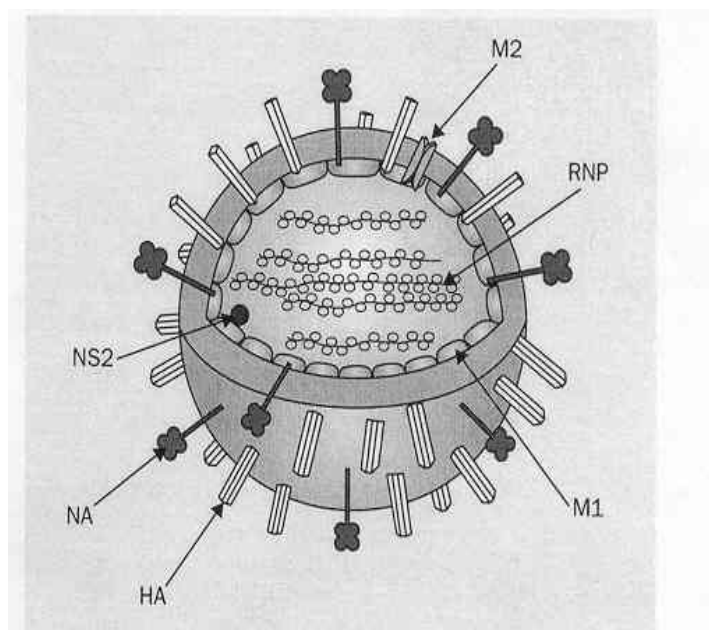
Det finnes tre typer influensavirus (A, B og C). Influensavirus A og B kan gi utbrudd, epidemier og alvorlig sykdom hos mennesker, mens kun type A er kjent som årsak til pandemier. Influensavirus B regnes i hovedsak å være humanpatogen, mens influensavirus A også finnes hos en rekke dyrearter (f.eks. hest, gris, sel, hval, fugl). Hyppige punktmutasjoner i virusarvestoffet fører til at deler av overflateantigenene haemagglutinin (HA) og nevraminidase (NA) ofte forandres, og det oppstår nye varianter som befolkningen har mindre immunitet mot enn de gamle. Dette skjer

kontinuerlig, og det er grunnen til at (deler av) befolkningen stort sett er mottagelig for infeksjon med influensavirus hver eneste vinter.

Haemagglutinin og nevraminidase er vesentlige for virusets funksjon. Haemagglutinin er viktig for evnen til å infisere celler, mens enzymet nevraminidase er nødvendig for frigjøring av virus fra celler (Fig. 3.1). Virusets nevraminidase er ikke regnet å være knyttet til virusets virulens. Influenzavirus A inndeles i forskjellige subtyper på basis av variasjon i haemagglutinin (H1-16) og nevraminidase (N1-9). Det er kun H1, H2, H3, N1 og N2 som hittil har vist seg å kunne smitte effektivt mellom mennesker, men det har vært et begrenset antall tilfeller av smitte direkte fra dyr (spesielt fugler) til mennesker med H5N1, H7N7, H7N3 og H9N2 (www.who.int/mediacentre/factsheets/avian-influenza/en).

De undertypene av influensavirus A som for tiden sirkulerer blant mennesker, tilhører undertypene H3N2 og H1N1/H1N2. Mennesker har i hovedsak ingen beskyttende immunitet mot de øvrige influensavirus A subtypene som finnes hos fugler (2).

Figur 3.1.



Figur 3.1. Skjematisk representasjon av influensavirus A. Tre virusprotein er inorporert i lipidlaget: haemagglutinin (HA), nevraminidase (NA) og M2. Amantadin og rimantadin virker på M2 (viktig for virus replikasjon), mens zanamivir og oseltamivir hemmer nevraminidase (nødvendig for frigjøring av virus fra celler) (Kilde: Gubareva LV et al (3)).

3.4 Pandemier

En influensapandemi er en global epidemi med en helt ny undertype av influensavirus A, som verdens befolkning ikke har noen eller kun begrenset immunitet mot. Spredningen kan følges fra land til land, fra kontinent til kontinent. Under en vanlig vinterepidemi kan vi regne at 10-20 % av befolkningen blir syk. Under en pandemi, derimot, vil sannsynligvis mer enn 40-50 % av befolkningen bli rammet i løpet av de første par månedene. Pandemiens alvorlighetsgrad vil blant annet bestemmes av

virusets evne til å smitte mellom mennesker, dets virulens og grad av (spesifikk eller uspesifikk) beskyttelse i befolkningen. En sykkelighet og dødelighet høyere enn det vi ser under vanlige vinterepidemier, kan føre til alvorlige konsekvenser ikke bare for befolkningens liv og helse, men også for landets økonomi. En pandemi vil kunne lamme vårt helsevesen, og offentlig ro og orden kan bli truet. Konsekvensene av en alvorlig pandemi kan i verste fall sammenliknes med tapstall og kostnader man ser i en krigssituasjon. Pandemi er sjeldne og tidspunktet for opptreden kan ikke forutsis, men man kan få forvarsler om økt risiko for pandemi, slik man for tiden har i forbindelse med fugleinfluensa i Asia. Asia-syken i 1957/58 og Hong Kong-syken i 1968/69 var pandemier med middels sykkelighet og dødelighet. Den verste i løpet av 1900-tallet var spanskesyken i 1918/19, som tok ca. 40 millioner liv i løpet av et par års tid, mange var friske unge mennesker.

Den gradvise forskyvningen av influensavirusets antigene egenskaper kalles ”antigen drift”, mens de store forandringene som er utgangspunktet for en pandemi kalles ”antigent skift”. Mekanismen bak ”antigent skift” er mest sannsynlig nye influensavirus fra fugl som blander seg med humant influensavirus i en mellomvert, sannsynligvis svin, og gir opphav til et ”nytt” virus som kan spre seg i befolkningen. Fugleinfluensa smitter vanligvis ikke mennesker (men det kan skje, se under), mens svin er mottakelig for influensasmitte både fra fugl og mennesker. En dobbeltinfisert gris kan derfor gi opphav til et blandingsvirus som kan smitte mellom mennesker. Slik antar man at Asia-syken oppsto i 1957/58 og Hong Kong-syken i 1968/69 (4).

De senere års tilfeller av fugleinfluensa som smitter mennesker direkte, altså uten en mellomvert, har gitt alvorlig sykdom med høy dødelighet. Dersom dette viruset muterer slik at det kan smitte mellom mennesker, kan viruset representere en mulig akutt global helsetrussel (5). I Hong Kong døde seks av i alt 18 personer som ble syke med H5 subtypen fra syke fugler i 1997. Dette gjentar seg nå, i Thailand og Vietnam er hittil (25. oktober 2004) 44 mennesker påvist syke med H5 viruset, 32 med dødelig utgang. For å hindre spredning har nærmere 100 millioner fjærkre blitt slaktet.

De siste tiårenes eksplosive økning i internasjonal reisetrafikk, særlig interkontinental flytrafikk, gjør at et smittsomt virus vil kunne spre seg svært raskt over hele verden. Dette ble demonstrert ved sars¹-epidemien i 2003. Vanligvis smitter sars ved direkte og nær kontakt med en syk person, og de fleste tilfellene har vært blant helsepersonell og pårørende av syke (www.who.int/csr/sars/en). Et pandemisk virus vil sannsynligvis være betydelig mer smittsomt enn sars-viruset, så det kan ikke forventes mye tid til rådighet for innføring av nasjonale tiltak som ikke alt er planlagt og fortrinnsvis øvet på forhånd, fra det tidspunkt WHO erklærer pandemien for et faktum og til viruset rammer oss. Uten tilgang på vaksiner og/eller antivirale medikamenter vil det i praksis være umulig å redusere spredningen av viruset. Grunnen til at tradisjonelle tiltak stoppet utbruddet av sars var virusets begrensede spredningsevne sammenliknet med dem man kan se hos influensavirus. Enkelte begrensinger i befolkningens reisemønster, stenging av for eksempel forsamlingslokaler og skoler, kan i beste fall forsinke spredningen av pandemisk influensa.

¹ sars: severe acute respiratory syndrome. Sykdommen skyldes et nytt virus i coronafamilien

3.5 Influensavaksiner

Influensavaksinasjon er den beste profylakse mot influensasjukdom og komplikasjoner. Dagens influensavaksiner består av inaktivert virus dyrket i befruktede hønseegg. Virussammensetningen i vaksinen endres årlig for å tilpasses de endringer som skjer i sirkulerende virus som følge av "antigen drift". Vaksinen inneholder representative stammer fra to influensavirus A subtyper (H3N2 og H1N1) og én B stamme. Beskyttelsesgraden avhenger av en rekke faktorer, for eksempel den vaksineres alder og immunologiske status. Det må skilles mellom beskyttelse mot infeksjon, mot sykdom, mot komplikasjoner og mot død. Dersom epidemisk virus og vaksinevirus ikke avviker betydelig fra hverandre, kan man regne med at beskyttelsen er mellom 30-90 % (6). Det er vist at beskyttelsen oftest er best mot det verste utfallet (død), mens beskyttelse mot selve infeksjonen er dårligst. Vaksinerte personer som blir smittet med influensa, vil som oftest få en mildere sykdom, og risikoen for sykehusinnleggelse blir redusert.

Produksjonstiden for vaksiner er 8-9 måneder. Oppstår et pandemisk virus, kan begrensede faktorer som lang produksjonstid og utilstrekkelig tilgang på befruktede hønseegg, bli et problem. Det arbeides med å effektivisere produksjonsprosedyrene ved å forsøke å dyrke virus i cellekulturer godkjent for vaksinebruk, slik at økning av produksjonsvolum lettere kan gjennomføres. Likeledes arbeides det med å få aksept for bruk av genmodifisert influensavirus ("revers genetikk"), slik at industrien kan fremstille vaksiner uten å sette produksjonsarbeidernes liv og helse på spill.

Ved vanlig influensa gir influensavaksiner beskyttelse 7-10 dager etter vaksinasjon (7). Beskyttelsen vil sannsynligvis være dårligere og komme senere etter en pandemivaksine, da vaksinevirus her vil være helt nytt, og den vaksinerede blir å betrakte som immunologisk naiv. Den raske immunresponsen vi ser under ordinære vaksinasjonsopplegg før hver vintersesong, skyldes i stor grad at befolkningen i stor grad har møtt liknende virusstammer i tidligere sesonger. Den immunologiske hukommelsen vil derfor sørge for at immunsvaret etter vaksinasjon kommer raskere og sterkere. En pandemisk vaccine vil derimot sannsynligvis kreve 2 injeksjoner med 3-4 ukers mellomrom for å gi en tilfredsstillende respons.

3.6 Behandling av influensa

I tillegg til spesifikk antiviral terapi vil symptomatisk, lindrende, behandling være aktuelt.

3.6.1 Symptomatisk behandling

Symptomatisk behandling kan gis med febernedsettende og smertestillende preparater som paracetamol, eller non-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID). Acetylsalicylsyre kan også brukes, men bør vanligvis ikke gis til personer under 12 år på grunn av assosiasjon med Reyes syndrom der alvorlige lever- og hjernekomplikasjoner med letalitet på 10-40 % kan forekomme (hyppighet < 1:100 000).

3.6.2 Antiviral behandling

Det er to grupper antivirale medikamenter som primært har virkning mot influensa. Den ene gruppen med amantadin og rimantadin interfererer med replikasjonsyklus hos influensavirus A. Den andre gruppen er nevraminidasehemmere som reduserer evnen til frisetting og penetrasjon hos både influensavirus A og B ved å hemme virusenzymet nevraminidase.

3.6.2.1 Amantadin / rimantadin

Amantadin (Symmetrel®) og rimantadin (Flumadine®) er kjemisk beslektede preparater som har innvirkning på replikasjonsyklus hos influensavirus A (6, 8). De er ikke effektive mot influensa B eller andre luftveispatogene virus. Preparatene er ikke godkjent i Norge for behandling av influensa, men amantadin har vært brukt mot Parkinsons sykdom. Amantadin er godkjent i 14 land på indikasjonen profylakse eller behandling av influensavirus A. Rimantadin er foreløpig kun godkjent i to land, for profylakse i Frankrike og for behandling og profylakse til voksne i USA, til barn kun som profylakse.

Rimantadin synes å være likeverdig med amantadin når det gjelder effekt på influensa og har lavere bivirkningsfrekvens. Alvorlige bivirkninger av amantadin og rimantadin kan forekomme, blant annet i sentralnervesystemet, spesielt hos barn og pasienter med nedsatt nyrefunksjon samt hos eldre (1). Både amantadin og rimantadin gir også signifikante gastrointestinale bivirkninger (9). Resistensutvikling mot disse to medikamentene skjer raskt, også under behandling. Resistente influensavirus er blitt isolert fra opptil 30 % av de som har fått behandling (10). Begrensninger i bruk av medikamentene inkluderer manglende effekt mot influensa B, toksisitet og resistensutvikling (1) (mer utfyllende omtale av medikamentene i Vedlegg 1).

3.6.2.2 Nevraminidasehemmere

Nevraminidasehemmere er sialinsyreanaloger som har vist seg å være potente og selektive hemmere av influensavirusets overflateenzym nevraminidase (11). Viral nevraminidase hjelper til ved frisetting av nydannede viruspartikler fra infiserte celler samt gjør viruspenetrasjon gjennom slimhinnen til epitelcelleoverflaten lettere, og muliggjør dermed virusspredning til andre celler. Replikasjon av influensavirus er hovedsakelig begrenset til overflateepitel i luftveiene. Nedenfor beskrives nevraminidasehemmerne zanamivir og oseltamivir.

Zanamivir

Zanamivir (Relenza®) er det første velprøvde preparatet tilhørende nevraminidasehemmerne (11-13). Medikamentet appliseres lokalt på luftveisslimhinnene ved inhalasjon. Dette gir begrenset systemisk opptak i kroppen og gunstig bivirkningsprofil. De bivirkningene som ble hyppigst rapportert (med en frekvens opptil 4 %) var symptomer fra nese, hodepine, gastrointestinale symptomer, bronkitt og hoste. Zanamivir er godkjent i Norge til behandling av influensavirus type A og B hos voksne og barn/ungdom over 12 år, med symptomer på influensa, når en influensaepidemi er påvist i nærmiljøet. Zanamivir er ikke godkjent for profylaktisk bruk i Norge.

I *in vitro* studier er det sett hemming av nevraminidase ved svært lave konsentrasjoner av zanamivir (50 % hemming ved 0,6-7,9 nM overfor influensa A- og B-stammer)

(14). Aktiviteten mot influensavirus type A omfatter alle kjente nevraminidase subtyper, inklusive de aktuelle fugleinflensa subtypene H5N1 og H9N2. I et begrenset antall virusisolat som er undersøkt, er det ikke sett reduksjon i følsomhet overfor zanamivir, men dette utelukker ikke utvikling av resistens i fremtiden. Effekten av zanamivir gitt lokalt i luftveiene er bekreftet i flere kliniske studier (11-13) (mer utfyllende omtale av medikamentet i Vedlegg 1)

Oseltamivir

Oseltamivir (Tamiflu®) er godkjent i Norge for behandling av voksne og barn over 1 år samt som profylakse til personer 13 år eller eldre (Roche Norge AS, produktinformasjon). Oseltamivir er kun til peroral bruk og leveres i kapsler og pulver til mikstur. Anbefalt dosering ved behandling er 75 mg to ganger per dag i fem dager hos voksne og ungdom 13 år eller eldre. Hos barn 1-12 år doseres medikamentet (mikstur) etter kroppsvekt. Anbefalt dosering ved forebygging hos personer 13 år eller eldre er 75 mg en gang per dag i syv dager når det foreligger konkret smitteeksponering og 75 mg en gang per dag i opptil seks uker når det foreligger økt risiko for å bli eksponert under en epidemi (Roche Norge AS, produktinformasjon).

3.6.2.3 Andre antivirale medikamenter

Ribavirin er en nukleosidanalogue som er aktiv både mot influensavirus A og B. Også her må det startes tidlig om effekt skal oppnås. Aerosol-ribavirin til inhalasjon i 2-3 dager over 12-18 timer er angitt å kunne redusere febersymptomer og virusnivå hos voksne med ukomplisert influensa A- eller B-infeksjoner (15). Hos barn er det vist at aerosol-ribavirin kan redusere feber, men ingen andre kliniske fordeler er vist (16). Ribavirin er kostbart og tungvint å bruke.

Rekombinant interferon- α gitt intranasalt synes å gi en viss beskyttelse mot sykdom ved eksperimentell influensa der frivillige er blitt inokulert med virus i nesene. Kombinasjonsbehandling med ulike antivirale midler (amantadin eller rimantadin kombinert med ribavirin, nevraminidasehemmere eller interferon) har vist økt antiviral aktivitet sammenlignet med monoterapi i prekliniske studier og kan være en strategi ved alvorlig influensa (8).

3.7 Praksis utenfor Norge

Sverige:

I Sverige ble det i juni 2002 arrangert en ekspertkonferanse som resulterte i nasjonale retningslinjer for bruk av antivirale medikamenter ved behandling og forebygging av influensa (17). Retningslinjene understreker at vaksiner er førsteprioritet som influensaprofylakse, og at antivirale medikamenter ikke er et substitutt for influensavaksinasjon.

Amantadin markedsføres ikke lengre i Sverige, og nevraminidasehemmere er anbefalt som førstevalg ved behandling av influensa. Nevraminidasehemmere har imidlertid begrenset terapeutisk effekt, og allmenn bruk av disse medikamentene ved behandling av influensa anbefales derfor ikke. Medikamentene kan brukes på individuell basis for pasienter med alvorlig influensa, og hvor behandling kan startes innen 48 timer etter oppstart av symptomer.

Oseltamivir er medikamentet som bør foretrekkes ved profylakse. Forebyggende bruk av oseltamivir kan anbefales til risikogrupper når epidemisk virus og vaksinevirus avviker betydelig fra hverandre eller når tilgang på vaksine er begrenset. Oseltamivir-profylakse anbefales til risikopasienter som ikke kan vaksineres og til familier, eksponert for influensa, som inkluderer et medlem i risikogruppen. Oseltamivir-profylakse, i kombinasjon med vaksine, kan anbefales for å kontrollere et influensautbrudd ved sykehusavdelinger med risikopasienter og ved institusjoner for eldre. Bruk av antivirale medikamenter som profylakse kan være av verdi ved en pandemisk situasjon, men dette gjenstår å undersøkes (17).

WHO:

WHO har publisert retningslinjer for bruk av vaksiner og antivirale medikamenter under en influensapandemi (18). WHO understreker at vaksiner er førsteprioritet som influensaprofylakse.

- Antivirale medikamenter er effektive som behandling og profylakse, og er viktige som tillegg til vaksinasjon ved influensa
- Bruk av antivirale medikament under en pandemi bør ta hensyn til epidemiologiske forhold ved pandemien, spesielt hvilke grupper som blir hardest rammet
- Regulering av tidspunktet for når antivirale medikament skal tas i bruk under en pandemi bør skje ut fra lokale overvåkingsdata
- Utstrakt profylaktisk bruk av antivirale medikament til barn, for å få kontroll med en pandemi, anbefales ikke
- Når nevraminidasehemmere er tilgjengelig, bør denne formen for antiviral behandling foretrekkes
- Administrasjon av antivirale medikamenter avhenger av mengden tilgjengelig medikament, størrelsen på gruppene som er mål for behandlingen, og de spesifikke målene som ønskes oppnådd ved en pandemi

4. Metode og arbeidsform

4.1 Identifisering av litteratur

Identifikasjon av litteratur vedrørende effekt av oseltamivir ved profylakse og behandling, er basert på inklusjonskriterier som beskrevet under. I tillegg til krav til studiepopulasjon, intervensjoner og endepunkter er det stilt krav til studiekvalitet (studiedesign).

4.1.1 Inklusjonskriterier

Studier som tilfredsstiller følgende kriterier ble inkludert:

Intervensjon:

Effekt av oseltamivir ved profylakse og behandling av influensa

Populasjon:

Voksne og barn (tidligere friske og ulike risikogrupper) med symptomer på influensa eller som står i fare for å bli smittet av influensa

Endepunkt:

Effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom
Effekt på sykdomsutvikling etter smitte/eksponering
Effekt på sekundærinfeksjon
Effekt på dødelighet
Bivirkninger
Resistens

Studiedesign:

Systematiske oversikter (Systematic reviews (SR), Cochrane reviews)
Randomiserte kontrollerte studier
Kontrollerte studier

Språk:

Engelskspråklige artikler
Skandinaviske artikler

4.1.2 Søkestrategi

4.1.2.1 Søk etter systematiske oversikter / metodevurderinger

Det ble søkt etter systematiske litteraturoversikter i følgende elektroniske databaser:

- The Cochrane Library
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) databasen
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (www.guideline.gov/index.asp)

- PRODIGY Guidance (www.prodigy.nhs.uk)
- NICE (National Institute for Clinical Excellence) (www.nice.org.uk)
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (www.sign.ac.uk)

Ved søk etter systematiske oversikter / metodevurderinger ble disse søkeordene brukt: “oseltamivir” or “tamiflu” or “neuraminidase inhibitors” or “antiviral agents” or “GS 4104” or “GS4071”. Det ble funnet to metodevurderinger, to sett med retningslinjer og to Cochrane oversikter.

4.1.2.2 Søk etter systematiske oversikter og primærstudier

Primærstudier (randomiserte kliniske studier (RCT) og kontrollerte studier) samt systematiske oversikter ble identifisert ved søk i databasene Medline og Embase for perioden 1980 til oktober 2004 med spesifisert søkestrategi:

1. (oseltamivir or tamiflu)mp. [mp=title, abstract, registry number word, mesh subject heading]
2. (neuraminidase and inhibitor\$1)mp
3. 1 or 2
4. exp influenza / or influenza.mp
5. 3 and 4
6. meta-analysis.pt. or meta-analysis/ or (metaanaly\$ or meta-analy\$ or meta analy\$).tw.
7. (systematic adj (review or overview)).tw.
8. (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or random\$.tw. or placebo\$.tw.
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9

Litteratursøket resulterte i 133 identifiserte artikler som ble vurdert på abstrakt-nivå. 66 artikler ble bestilt for vurdering i henhold til inklusjonskriteriene, 19 primærartikler samt 12 systematiske oversikter (inkluderer også de to metodevurderingene og Cochrane oversiktene som ble funnet under pkt. 4.1.2.1.) ble vurdert på Trinn 3, hvorav 14 primærartikler er inkludert i rapporten.

Da det var få studier med endepunktet resistens og ingen på død, valgte utredningsgruppen å inkludere studier også av lavere studiekvalitet på disse to endepunktene. Et utvidet søk ga en pasientserie på resistens mens ingen artikler ble funnet på død.

4.2 Vurdering av identifisert litteratur. Kriterier og kvalitetsbedømmelse

4.2.1 Sortering

Vurdering av relevans, kvalitet og validitet ble utført etter en trinnvis sorteringsprosess, i henhold til Kunnskapssenterets arbeidsform (19).

- Trinn 1: Abstrakter identifisert i litteratursøket (totalt 133) ble vurdert med hensyn til relevans. Fulltekstartikler ble bestilt for relevante og mulig relevante abstrakter.

- Trinn 2: Fulltekstartikler (66 primærstudier og systematiske oversikter) ble vurdert med hensyn til relevans og studiedesign. 20 primærartikler og 12 systematiske oversikter oppfylte kravene for inklusjon og danner grunnlaget for litteraturgranskningen (21-52).
- Trinn 3. Relevante artikler undergikk kritisk vurdering av studiekvalitet og validitet (19-20). Litteraturgranskningen viste at fem primærartikler ikke tilfredsstilte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene samt at alle de 12 systematiske oversikter inneholdt data som var overlappende med de inkluderte primærstudiene. 15 primærstudier oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene og inngår således i rapportens dokumentasjonsgrunnlag (33-36, 38-39, 42-43, 45-49, 51-52).

Minimum to personer fra utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre identifisert litteratur.

4.3 Ekskluderte studier

Tabell 4.1. viser ekskluderte studier på Trinn-3-nivå (37, 40-41, 44, 50). Grunn for eksklusjon er at studiene ikke oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene.

Tabell 4.1

Studie	Kommentar
Hayden FG et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection (37)	Studerer kun influensa B som ikke er aktuell i en pandemisituasjon
Kashiwagi S et al. Efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir for prophylaxis against influenza – placebo controlled double-blind multicenter phase III trial (40)	Japansk artikkel med kun abstrakt på engelsk
Kashiwagi Set al. Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza – placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial (41).	Japansk artikkel med kun abstrakt på engelsk.
Markovski V, Milenkovic Z, Dimzova M, Tosevski. Clinical experience in the treatment of flu patients with oseltamivir during the interpandemic period (44)	Metoden dårlig beskrevet. Svært liten studiepopulasjon. Skiller ikke mellom influensa A og B. Ikke bekreftet influensadiagnose. Ingen resultater vist i tabeller.
Vogel GE. Neuraminidase inhibitors in the management of influenza – experience of an outpatient practice (50)	Inkluderte 56 pasienter, hvorav kun en fikk oseltamivir og resten fikk zanamivir

5. Oppsummering av kunnskapsstatus / resultater

Det ble identifisert 12 systematiske oversikter. Disse inneholdt imidlertid kun studier vi også har inkludert eller upubliserte studier. Vi har derfor ikke benyttet sekundærlitteratur som en del av kunnskapsgrunnlaget. To sett med retningslinjer og 15 primærartikler utgjør kunnskapsgrunnlaget. Det er i utgangspunktet kun inkludert randomiserte kliniske studier eller kontrollerte studier, men under endepunktet ”resistens” er det likevel inkludert en pasientserie.

5.1 Sekundærlitteratur

Det ble funnet 12 systematiske oversikter. Samtlige har inkludert studier som vi har med som primærstudier eller de har inkludert upubliserte studier. Resultatene fra de systematiske oversiktene består derfor av overlappende data og er ikke tatt med i foreliggende metodevurdering, men tilkjennegis i Tabell 5.1

Tabell 5.1

Studie	Hovedresultater
Turner D et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B (21)	Inkluderer referansene: 34-36, 45-46, 48-49, 51-52 samt upubliserte studier. <i>Profylakse:</i> 75-90 % reduksjon av nye influensatilfeller <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1,38 (friske voksne), 1,5 (barn) og 0,5 (risikopasienter)
Husereau DR et al. Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment (22)	Inkluderer referansene: 41, 46, 49, 51 samt upubliserte studier. <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 2,5 dager for tidligere friske pasienter <i>Bivirkninger:</i> Kvalme, oppkast og diaré
Cooper Nj et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (23)	Inkluderer referansene: 21-22, 26, 46, 52 samt upubliserte studier. <i>Profylakse:</i> 74 % reduksjon av nye influensatilfeller hos friske voksne <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1,4-1,5 dager hos tidligere friske barn og voksne og med 0,4 dager hos risikopasienter
Demicheli V. et al. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults (24)	Inkluderer fire upubliserte studier. <i>Profylakse:</i> 74 % reduksjon av nye influensatilfeller hos friske voksne <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1 dag hos tidligere friske voksne
Dreitlein WB et al. Zanamivir and oseltamivir: Two new options for the treatment and prevention of influenza (25)	Inkluderer referansene: 35-36, 46, 48-49 <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1 dag hos tidligere friske voksne og risikopasienter. <i>Bivirkninger:</i> Kvalme og oppkast i 1-2 dager

Jefferson T. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (26)	Inkluderer fire upubliserte studier <i>Profylakse:</i> 74 % reduksjon av nye influensatilfeller hos friske voksne <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1 dag hos tidligere friske voksne <i>Bivirkninger:</i> Kvalme
Matheson NJ. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (27)	Inkluderer to upubliserte studier på barn < 12 år. <i>Behandling:</i> Reduserte antall sykedager med 1,5 dager <i>Bivirkninger:</i> Oppkast
McClellan K and Perry CM. Oseltamivir. A review of its use in influenza (28)	Inkluderer referansene: 35-36, 45-46 , 48-49, 51-52 samt ni upubliserte studier. <i>Profylakse:</i> 89 % reduksjon av nye influensatilfeller <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1,3-1,5 dager hos tidligere friske voksne, barn og risikopasienter. <i>Bivirkninger:</i> Kvalme og oppkast
McNicholl IR and McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir (29)	Inkluderer referansene: 35-36, 49 <i>Profylakse:</i> 67 til 74 % reduksjon av nye influensatilfeller hos friske voksne <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 0,7-1,5 dager hos tidligere friske voksne <i>Bivirkninger:</i> Hodepine, kvalme og oppkast
Noyola DE. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients. Potential place in influenza therapy (30)	Inkluderer referansene: 35-36,46,48-49, 51-52 <i>Profylakse:</i> 89 % reduksjon av nye influensatilfeller hos voksne <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1-1,5 dager hos både barn og voksne <i>Bivirkninger:</i> Kvalme, brekninger og oppkast <i>Resistens:</i> 4 % hos voksne og 5,5 % hos barn
Oseltamivir. An antiviral agent with little impact on influenza (31)	Inkluderer referansene: 36, 46, 48-49, 51-52 <i>Profylakse:</i> 74-89 % reduksjon av nye influensatilfeller hos tidligere friske voksne <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1 dag hos barn og voksne <i>Bivirkninger:</i> Kvalme og oppkast
Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza (32)	Inkluderer referansen: 52 <i>Behandling:</i> Reduserer antall sykedager med 1,5 dager <i>Bivirkninger:</i> Brekninger <i>Resistens:</i> 5,5 %

5.2 Primærlitteratur

Det ble funnet 15 primærstudier vedrørende effekt av oseltamivir. Studiene er oppsummert i Tabell 5.2, og evidenstabeller som omhandler de inkluderte studiene er samlet i Vedlegg 2. Det ble ikke funnet noen studier hvor effekt på død var et av endepunktene.

Tabell 5.2

Studie	Populasjon	Intervensjon	Endepunkt
Enger C. et al. (33)	Voksne ≥ 20 år.	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Bivirkninger
Gubareva LV. et al (34)	Friske voksne, 18-40 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Resistens
Kaiser L. et al. (39)	Personer 13-97 år. Både tidligere friske og personer med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Sykdomsgrad (antibiotikabruk og innleggelser)
Kiso M. et al. (42)	Barn i alderen 2 mnd. til 15,8 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Resistens
Li L. et al. (43)	Tidligere friske voksne, 18-65 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Varighet og sykdomsgrad • Sekundærinfeksjon • Bivirkninger
Massarella J. et al. (45)	Tidligere friske voksne, 18-55 år og ≥ 65 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Bivirkninger
Nicholson KG. et al. (46)	Tidligere friske voksne, 18-65 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Varighet • Bivirkninger
Nordstrom BL et al. (47).	Voksne og barn ≥ 1 år.	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Bivirkninger
Treanor JJ. et al. (49)	Tidligere friske voksne, 18-65 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Varighet og sykdomsgrad • Sekundærinfeksjon • Bivirkninger • Resistens
Whitley RJ et al. (52)	Tidligere friske barn, 1-12 år	Behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Varighet • Sekundærinfeksjon • Bivirkninger • Resistens
Hayden FG. et al. (35)	Friske voksne, 18-40 år	Profylakse og behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Varighet og sykdomsgrad • Sekundærinfeksjon • Bivirkninger
Hayden FG. et al. (38)	Friske voksne og barn ≥ 1 år	Profylakse	<ul style="list-style-type: none"> • Varighet • Sykdomsutvikling • Bivirkninger
Hayden FG. et al. (36)	Friske voksne, 18-65 år	Profylakse	<ul style="list-style-type: none"> • Sykdomsutvikling • Bivirkninger
Peters PH et al. (48).	Voksne, 64-96 år > 80 % vaksinert	Profylakse	<ul style="list-style-type: none"> • Sykdomsutvikling • Sekundærinfeksjon • Bivirkninger
Welliver R. et al. (51)	Familiemedlemmer > 12 år til influensasmittede personer	Profylakse	<ul style="list-style-type: none"> • Sykdomsutvikling • Bivirkninger • Resistens

5.2.1 Effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom ved behandling

Tidligere friske voksne

Fem studier har sett på sykdomsgrad og/eller varighet av influensa ved behandling med oseltamivir (35, 39, 43, 46, 49) hos tidligere friske voksne. Varighet av sykdom ble i artiklene definert som tiden fra behandlingsstart til hovedsymptomer typiske for influensa (feber, hoste, fravær fra daglige aktiviteter etc.) er borte (35, 46, 49) eller fra symptomstart til alle symptomer er borte (43).

Hayden et al (35) har utført en studie som blant annet så på effekt av behandling ved eksperimentelt induisert influensa. 28 timer etter inokulasjon med influensa A/Texas/36/91 (H1N1) fikk pasientene oseltamivir (20, 100 og 200 mg to ganger per dag eller 200 mg en gang per dag) eller placebo i fem dager. Behandling i 24 eller 36 timer førte til reduksjon i median virustiter med hhv $2,1 \log_{10}$ og $3,5 \log_{10}$ i de kombinerte oseltamivirgruppene sammenliknet med placebo ($p = 0,02$). Virusutskillelse ble redusert fra 107 timer (4,5 dager) i placebogruppen til 58 timer (2,4 dager) i de kombinerte oseltamivirgruppene ($p = 0,003$). Median tid til opphør av sykdom var 53 timer (2,2 dager) i oseltamivirgruppen sammenliknet med 95 timer (4 dager) i placebogruppen ($p = 0,03$). Frekvens av feber var lavere hos de som fikk oseltamivir enn de som fikk placebo (14 versus 31 %), og paracetamol ble brukt av 32 % av pasientene som fikk oseltamivir og 69 % av de som fikk placebo. Effekt av den laveste dosen oseltamivir (20 mg) var begrenset, men ellers var det ingen signifikant forskjell mellom dosene.

Tre studier undersøkte effekt av behandling med oseltamivir under naturlig influensaføremst og brukte oseltamivir 75 mg to ganger per dag (43) og oseltamivir 75 mg eller 150 mg to ganger per dag (46, 49) i fem dager.

I studien fra Li et al (43) ble 273 (61 %) personer identifisert som influensainfisert (positiv virustest). I den influensaverifiserte populasjonen var sykdomsgrad signifikant lavere hos de som fikk oseltamivir sammenliknet med placebo ($p = 0,00466$), mens influensaens varighet kun ble redusert med 3 timer i oseltamivirgruppen sammenliknet med placebo. Feber og muskelsmerter varte i hhv 27,9 timer og 35,5 timer for oseltamivirgruppen, som var signifikant kortere enn for placebogruppen hhv 51,5 timer og 36,9 timer ($p = 0,0001$ og $0,0361$, respektive). Det ble rapportert samme effekt av oseltamivir når alle pasientene ble testet (ITT² dvs både laboratoriebekreftet influensa og personer med kliniske symptom forenlig med influensavirus infeksjon) som for den influensaverifiserte populasjonen.

Av de 719 inkluderte pasientene i studien til Nicholson et al (46) hadde 475 (66 %) laboratoriebekreftet influensa. Pasienter i den influensaverifiserte populasjonen som fikk oseltamivir, hadde en signifikant kortere sykdomsperiode sammenliknet med de som fikk placebo. Sykdommens varighet ble redusert fra 116,5 timer (4,9 dager) for placebogruppen til 87,4 timer (3,6 dager, 25 % reduksjon, $p = 0,02$) og 81,8 timer (3,4 dager, 30 % reduksjon, $p = 0,01$) for hhv oseltamivir 75 mg og 150 mg. Pasienter som

² ITT: "Intention to treat". Analyse av pasientene ut fra den gruppen de opprinnelig ble fordelt til for å sikre verdien av randomiseringen.

ble behandlet innen 24 timer, i stedet for 36 timer, fikk en ytterligere reduksjon av sykdomsvarigheten på 12-14 timer. Pasienter i ITT populasjonen som fikk oseltamivir, hadde også en signifikant kortere sykdomsperiode enn placebogruppen. Sykdommens varighet ble her redusert med 18 timer (0,8 dager, 16 % reduksjon sammenliknet med placebo, $p = 0,05$) for oseltamivir 75 mg og med 27 timer (1,1 dager, 23 % reduksjon sammenliknet med placebo, $p = 0,03$) for oseltamivir 150 mg.

Laboratoriebekreftet influensa ble funnet hos 374 (59,6 %) pasienter i studien til Treanor et al (49). Influensaens varighet ble i denne populasjonen redusert fra 103,3 timer (4,3 dager) for placebogruppen til 71,5 timer (3,0 dager) og 69,9 timer (2,9 dager) for hhv oseltamivir 75 mg og 150 mg (30 % reduksjon, $p = 0,006$). Sykdomsgrad (bedømt ved symptomskår) ble redusert med 38 % og 35 % for hhv oseltamivir 75 mg og 150 mg sammenliknet med placebo ($p < 0,001$). I tillegg gjenvant pasientene som tok oseltamivir raskere normal helsetilstand (24-46 timer raskere) og normale aktiviteter (45-68 timer raskere) enn de som fikk placebo ($p \leq 0,05$). For ITT populasjonen ble sykdommens varighet redusert med 21 timer (0,9 dager, 21 % reduksjon sammenliknet med placebo, $p < 0,004$) for oseltamivir 75 mg og med 23 timer (1 dag, 23 % reduksjon sammenliknet med placebo, $p = 0,004$) for oseltamivir 150 mg. Sykdomsgrad ble redusert med 23 % og 29 % for hhv oseltamivir 75 mg og 150 mg sammenliknet med placebo. I tillegg gjenvant gruppen som fikk oseltamivir også her raskere normal helsetilstand og aktivitetsnivå enn de som fikk placebo.

Kaiser et al (39) har analysert og sammenfattet data fra oseltamivirdatabasen som inkluderer ti dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter, fase 3 studier i influensasessongene fra 1997-2000. Pasienter i alderen 13-97 år (både tidligere friske, personer med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom) er inkludert. Oseltamivir (75 mg to ganger per dag) ga 26,7 % reduksjon med hensyn til total bruk av antibiotika sammenliknet med placebo (14,0 % versus 19,1 %, $p < 0,001$) for hele populasjonen (både tidligere friske og risikopasienter). Influensarelaterte komplikasjoner i nedre luftveier med behov for antibiotika ble redusert med 55 % (4,6 % versus 10,3 % med placebo, $p < 0,001$), og antall sykehusinnleggelses (alle årsaker) ble redusert med 59 % (0,7 % versus 1,7 % med placebo, $p = 0,02$).

Barn ≤ 12 år

En studie har undersøkt oseltamivir (2 mg/kg to ganger per dag) som behandling av tidligere friske barn i alderen 1-12 år med influensaliknende sykdom av mindre enn 48 timers varighet (52). Av totalt 695 barn ble influensa laboratorieverifisert hos 452 (65 %).

Tid til symptomfrihet (definert som tilbakegang til normal helse/aktivitet og fravær av feber, hoste og snue) ble for den laboratorieverifiserte populasjonen redusert med 36 timer (1,5 dager) ved bruk av oseltamivir sammenliknet med placebo. Sykdommens varighet (definert som tiden fra behandlingsstart til hovedsymptomer typisk for influensa har vært fraværende i 24 timer) var 101 timer (4,2 dager) for oseltamivirgruppen og 137 timer (5,7 dager) for placebogruppen (oseltamivir versus placebo, $p < 0,0001$). Analyse av hele pasientgruppen (ITT) viste at oseltamivir reduserte tid til symptomfrihet med 21 timer (0,9 dager). Sykdommens varighet var for ITT populasjonen 105 timer (4,4 dager) for oseltamivirgruppen og 126 timer (5,3 dager) for placebogruppen ($p = 0,0002$).

Behandlingseffekten varierte ikke med alderen og var den samme i aldersgruppene 1-5 år og 6-12 år.

Risikopasienter

Én studie har undersøkt effekt av oseltamivir hos risikopasienter og inkluderer personer ≥ 65 år i tillegg til personer med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom (39).

Influensarelaterte komplikasjoner i nedre luftveier med behov for antibiotika ble redusert med 34 % (12,2 % versus 18,5 % med placebo, $p = 0,02$), mens antall sykehusinnleggelses ble redusert med 50 % (1,6 % versus 3,2 % med placebo, $p = 0,17$).

Hovedkonklusjoner vedrørende effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom ved behandling:

- Oseltamivir ga en signifikant reduksjon av sykdommens varighet for den influensaverifiserte populasjonen med opp til 1,8 dager hos tidligere friske voksne (fra 4-4,9 dager med placebo til 2,9-3,8 dager med oseltamivir)
- Oseltamivir ga en signifikant reduksjon av sykdommens varighet for den influensaverifiserte populasjonen med 1,5 dager hos barn (gjennomsnitt på 5,7 dager med placebo og 4,2 dager med oseltamivir)
- Oseltamivir ga en signifikant reduksjon av sykdommens varighet for ITT populasjonen med opp til 1,1 dager hos tidligere friske voksne og 0,9 dager hos barn
- Sykdomsgrad (symptomskår) ble signifikant redusert hos tidligere friske voksne ved bruk av oseltamivir både for den influensaverifiserte (35-38 % reduksjon) og ITT populasjonen (23-29 % reduksjon)
- Oseltamivir førte til en signifikant redusert frekvens og varighet av feber hos både tidligere friske voksne og barn
- Oseltamivir reduserte signifikant influensarelaterte komplikasjoner i nedre luftveier med behov for antibiotika (55 % reduksjon) samt antall sykehusinnleggelses (59 % reduksjon) hos pasienter i alderen 13-97 år (inkluderer både tidligere friske samt personer med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom)
- Oseltamivir reduserte signifikant influensarelaterte komplikasjoner i nedre luftveier med behov for antibiotika (34 % reduksjon) og antall sykehusinnleggelses (50 % reduksjon) hos risikopasienter med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom

5.2.2 Effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom ved profylakse

Tidligere friske voksne og barn

Det foreligger én studie som har undersøkt effekt, ved profylaktisk bruk av oseltamivir, på grad og varighet av sykdom hos kontaktpersoner (≥ 1 år) til indekstilfeller med influensa. Studien skiller ikke mellom aldersgruppene med hensyn

til presentasjon av resultatene for dette endepunktet (38). Ingen studier involverer risikogrupper.

Kontaktpersonene ble randomisert per husstand til enten å få behandling med oseltamivir i fem dager hvis influensa inntreffer, eller til posteksposisjonsprofylakse i 10 dager. Antall husholdninger med minimum én kontakt som utviklet laboratorieverifisert influensa ble registrert. Alle indekstilfellene ble behandlet med oseltamivir i fem dager. Kontakter som fikk posteksposisjonsprofylakse hadde kortere sykdomsperiode dvs. tid til opphør av symptomer (median 5,5 timer, varierer fra 0-87 timer) sammenliknet med kontakter som kun fikk behandling etter oppstart av symptomer (median 39,8 timer, varierer fra 0-627 timer) ($p = 0,103$) (38).

Hovedkonklusjoner vedrørende effekt på sykdomsgrad og varighet av sykdom ved profylaktisk bruk av oseltamivir:

- Kontaktpersoner, til indekstilfeller med influensa som fikk posteksposisjonsprofylakse med oseltamivir, hadde kortere sykdomsperiode (median 5,5 timer, varierer fra 0-87 timer) sammenliknet med kontakter som kun fikk behandling etter oppstart av symptomer (median 39,8 timer, varierer fra 0-627 timer)

5.2.3 Effekt på sykdomsutvikling etter smitte/eksponering ved profylakse

Tidligere friske voksne og barn

Det foreligger tre studier som har undersøkt effekt av oseltamivir som profylakse hos tidligere friske voksne og barn i alderen 12-85 år (35-36, 51). Én studie har undersøkt posteksposisjonsprofylakse hos kontakter til indekspersoner med influensa og inkluderer personer ≥ 1 år (38).

Hayden et al (35) har utført en studie på eksperimentelt induisert influensa. Profylaktisk bruk av oseltamivir (100 mg en eller to ganger daglig), ble startet 26 timer før inokulasjon med influenzaA/Texas/36/91 (H1N1) virus. Profylakse med oseltamivir reduserte antall infeksjoner utviklet gjennom en 8-dagers oppfølging med 61 % sammenliknet med placebo (38 % versus 67 %, $p = 0,16$). I gruppen som fikk oseltamivir var det ingen som skilte ut virus, mens i gruppen som fikk placebo var det 6 (50 %) ($p < 0,001$, 100 % beskyttelseeffekt). Ingen som fikk oseltamivir, men 33 % i placebogruppen hadde infeksjonsrelatert luftveissykdom ($p < 0,01$). Ingen viktige forskjeller mellom medikament gitt en eller to ganger per dag, ble funnet.

I en studie ble tidligere friske uvaksinerte personer ($n = 1559$) ved starten av influensaepidemien randomisert til tre grupper: oseltamivir (75 mg en gang daglig), oseltamivir (75 mg to ganger daglig) eller placebo (to ganger daglig) i seks uker (36). Andel tilfeller med laboratoriebekreftet influensa var signifikant lavere i hver av oseltamivirgruppene, 1,2 % og 1,3 % for hhv oseltamivir gitt en eller to ganger daglig mot 4,8 % i placebogruppen (hhv $p < 0,001$ og $p = 0,001$). For laboratoriebekreftet influensa var total beskyttende effekt på 87 % i de to gruppene som fikk oseltamivir (95 % KI, 65-96 %). Det var ingen signifikant forskjell mellom de to dosene med oseltamivir på noen av effektmålene.

Welliver et al. (51) undersøkte posteksposisjonsprofylakse hos kontakter til personer med influensaliknende sykdom (indekstilfeller). Studien inkluderte 377 indekstilfeller hvor 163 (43 %) hadde laboratoriebekreftet influensa og 955 kontakter hvorav 415 til influensapositive indekstilfeller. Indekstilfellene fikk ikke antiviral behandling. Kontaktene, med alder 12-85 år, fikk behandling i syv dager med oseltamivir (75 mg per dag) eller placebo, og behandlingen startet innen 48 timer etter eksponering. Hos kontakter til influensapositive indekstilfeller var den beskyttende effekten av oseltamivir på 89 % (95 % KI, 67-97 %, $p < 0,001$) på individnivå og 84 % (95 % KI, 49-95 %, $p < 0,001$) for hele husholdningen samlet. Beskyttende effekt av oseltamivir ved analyse av kontakter til alle indekstilfellene (ITT populasjonen) var på 89 % (95 % KI, 71-96 %, $p < 0,001$) og 86 % (95 % KI, 60-95 %, $p < 0,001$) på hhv individnivå og hele husholdningen samlet. Analyse av kontakter til alle indekstilfeller viste 34 tilfeller av influensa i placebogruppen (21 tilfeller av influensa A og 13 tilfeller av influensa B), mens gruppen som fikk oseltamivir hadde fire tilfeller (kun influensa B).

Posteksposisjonsprofylakse i 10 dager ga en beskyttende effekt på 58,5 % (95 % KI, 15,6-79,6 %, $p = 0,0114$) for husstander mot laboratoriebekreftet influensa sammenliknet med personer som kun fikk oseltamivir ved utvikling av symptomer (38). Effekten økte til 78,8 % (95 % KI, 40,6-92,4 %) når kontakter som testet positivt for influensa ved studiestart ble ekskludert. For hele populasjonen (ITT) var den beskyttende effekten på 62,7 % (95 % KI, 26,0-81,2 %). Analyse av individuelle kontakter viste en beskyttende effekt på 68 % (95 % KI, 34,9-84,2 %, $p = 0,0017$), som økte til 84,5 % (95 % KI, 59,1-94,1 %) når kontakter som testet positivt for influensa ved studiestart ble ekskludert. For ITT populasjonen var den beskyttende effekt mht individuelle kontakter på 73,1 % (95 % KI, 47,1-86,3 %).

Hayden et al (38) har i studien analysert dataene for barn ≤ 12 år for seg selv. Posteksposisjonsprofylakse hos barn ga en beskyttende effekt på 55,2 % (95 % KI, -13-82,2 %) for husholdninger med influensapositive indekstilfeller, som økte til 80,1 % (95 % KI, 22,0-94,9 %) når kontakter som testet positivt for influensa ved studiestart ble ekskludert. For hele populasjonen (ITT) var beskyttende effekt på 64,4 % (15,8-85,0 %) (38).

Risikopasienter

Én studie undersøkte bruk av oseltamivir som profylakse hos risikopasienter som her inkluderer personer over 64 år (48).

Studien inkluderer eldre beboere på sykehjem i alderen 64-96 år (gjennomsnittsalder 81 år), hvorav 80 % av pasientene var vaksinert mot influensa (48). 98 % av pasientene hadde en eller flere tilleggssykdommer. Ved utbrudd av influensa i området ble pasientene randomisert til behandling med oseltamivir (75 mg per dag) eller placebo i seks uker med ytterligere to ukers oppfølging.

Oseltamivir reduserte forekomst av laboratoriebekreftet influensa med 92 % sammenliknet med placebo (0,4 % versus 4,4 %, $p = 0,002$). Vaksinerte pasienter, hvor 12 av de 13 influensatilfellene ble funnet, hadde en reduksjon av influensasykdom på 91 % ved bruk av oseltamivir sammenliknet med placebo (0,5 % versus 5,0 %, $p = 0,003$). Det var ingen forskjell mellom gruppene mht insidens av influensaliknende sykdom som ikke var forårsaket av influensavirus.

Hovedkonklusjoner vedrørende effekt på sykdomsutvikling etter smitte/eksponering ved profylakse:

- Profylaktisk bruk av oseltamivir i fem dager ved eksperimentelt infisert influensa hos friske voksne ga en beskyttende effekt på 61 % sammenliknet med placebo
- Profylaktisk bruk av oseltamivir i seks uker hos friske personer ved starten av en influensaepidemi ga en beskyttende effekt på 87 % for laboratoriebekreftet influensa
- Posteksposisjonsprofylakse med oseltamivir i syv dager til kontakter av influensapositive indekstilfeller ga en beskyttende effekt på 89 % på individnivå og 84 % for hele husholdningen samlet. For ITT populasjonen var beskyttende effekt 89 % på individnivå og 86 % for hele husholdningen samlet
- Posteksposisjonsprofylakse i 10 dager til friske voksne ga en beskyttende effekt mot laboratoriebekreftet influensa på 58,5 % for husstander og 68 % for individuelle kontakter. Effekten økte til hhv 78,8 % og 84,5 % ved eksklusjon av kontakter som testet positivt for influensa ved studiestart. For ITT populasjonen var den beskyttende effekt av oseltamivir på 62,7 % for husstander og 73,1 % for individuelle kontakter.
- Posteksposisjonsprofylakse i 10 dager hos barn ga en beskyttende effekt mot laboratoriebekreftet influensa på 55,2 % for husstander, som økte til 80,1 % ved eksklusjon av kontakter som testet positivt for influensa ved studiestart. For ITT populasjonen var beskyttende effekt på 64,4 %
- Profylaktisk bruk av oseltamivir i seks uker ga 92 % reduksjon av laboratoriebekreftet influensa hos eldre beboere på sykehjem hvor 80 % var vaksinert

5.2.4 Effekt på sekundærinfeksjon ved behandling og profylakse

Tidligere friske voksne

Tre studier omhandler effekt av behandling med oseltamivir på sekundærinfeksjoner hos tidligere friske voksne (35, 43, 49). Det ble ikke funnet noen studier på denne pasientgruppen som omhandlet sekundærinfeksjon etter profylaktisk bruk av oseltamivir.

Behandling med oseltamivir ga redusert frekvens av øvre luftveissykdommer (18 % versus 54 %) og mellomørebetennelse (28 % versus 54 %) sammenliknet med placebo (35). Treanor et al rapporterte at komplikasjoner som bronkitt og bihulebetennelse oppstod hos 7 % av pasientene som fikk behandling med oseltamivir, sammenliknet med 15 % i placebogruppen ($p = 0,03$) (49). I en studie ble forekomst av bronkitt, lungebetennelse, bihulebetennelse, halsbetennelse og øreverk rapportert å forekomme i like stor grad hos pasienter som fikk oseltamivir og placebo (5,2 % versus 5,0 %, $p = 0,944$) (43).

Barn \leq 12 år

Nye tilfeller av øreverk ble redusert med 44 % for barn som fikk behandling med oseltamivir (26/217, 12 %) sammenliknet med dem som fikk placebo (50/235, 21 %).

Bruk av antibiotika var også signifikant sjeldnere i oseltamivirgruppen (68/217, 31 %) sammenliknet med placebo (97/235, 41 %, $p = 0,03$)(52).

Det ble ikke funnet noen studier på denne pasientgruppen som omhandlet sekundærinfeksjon etter profylaktisk bruk av oseltamivir.

Risikogrupper

Bruk av oseltamivir som profylakse i seks uker var assosiert med en signifikant reduksjon i forekomst av bronkitt, lungebetennelse og bihulebetennelse sammenliknet med placebo hos eldre beboere på sykehjem (0,4 % versus 2,6 %, $p = 0,037$) (48).

Det ble ikke funnet noen studier på denne pasientgruppen som omhandlet sekundærinfeksjon etter behandling med oseltamivir.

Hovedkonklusjoner vedrørende effekt på sekundærinfeksjon ved behandling og profylakse:

- Behandling av tidligere friske voksne med oseltamivir ga lik eller lavere frekvens av øvre luftveissykdommer, mellomørebetennelse, bronkitt, bihulebetennelse, lungebetennelse, halsbetennelse og øreverk sammenliknet med placebo
- Behandling av barn med oseltamivir reduserte nye tilfeller av øreverk med 44 % og ga signifikant sjeldnere bruk av antibiotika sammenliknet med placebo (31 % versus 41 %)
- Profylaktisk bruk av oseltamivir hos eldre beboere på sykehjem var assosiert med en signifikant reduksjon i forekomst av bronkitt, lungebetennelse og bihulebetennelse sammenliknet med placebo

5.2.5 Bivirkninger ved bruk av oseltamivir som behandling og profylakse

Tidligere friske voksne

Ingen alvorlige medikamentrelaterte hendelser ble rapportert ved bruk av oseltamivir som behandling eller profylakse (33, 35-36, 38, 43, 45-47, 49, 51). De oftest rapporterte bivirkninger var øvre gastrointestinale problemer som var milde til moderate, og gikk som regel over i løpet av 1-2 dager.

Oseltamivir brukt i fem dager, enten som behandling eller profylakse, førte til forbigående mild til moderat kvalme hos 15/88 (17 %) sammenliknet med hos 2/29 (7 %) som fikk placebo. Kvalmen ble bedret ved samtidig inntak av medikament og mat (35). Det ble funnet noe høyere andel pasienter med gastrointestinale problemer ved den høyeste oseltamivirdosen på 200 mg (9/32, 28 %) sammenliknet med de lavere dosene på 20 og 100 mg (3/32, 11 %) (35).

Li et al (43) fant at forekomst av alle bivirkninger var mindre enn 2 % utenom kvalme (4,5 %) og oppkast (3,2 %) ved behandling med oseltamivir i fem dager. I studien til Nicholson et al (46) ble kvalme rapportert hos 12 % som fikk behandling med oseltamivir i fem dager (begge doser) mot 4 % hos placebogrupper, mens oppkast ble rapportert hos 10 % (75 mg oseltamivir), 9 % (150 mg oseltamivir) og 3 % (placebo) av pasientene. Kvalme og oppkast forekom også i studien til Treanor et al. (49) hos

flere pasienter som fikk oseltamivir som behandling i fem dager (hhv 18,0 % og 14,1 %) enn som fikk placebo (7,4 % og 3,4 %, $p < 0,001$ for begge utfallsmålene).

Massarella et al (45) undersøkte toleranse av oseltamivir hos friske voksne i alderen 18-55 år (20-1000 mg en gang daglig eller 50-500 mg to ganger daglig) og hos friske personer ≥ 65 år (100-200 mg to ganger daglig). Studien viste at oseltamivir ble bra tolerert i doser på opp til 1000 mg en gang daglig og 500 mg to ganger per dag. Oseltamivir ≥ 200 mg gitt to ganger per dag var assosiert med gastrointestinale bivirkninger, hovedsakelig kvalme og oppkast av mild til moderat intensitet, hos noen eldre pasienter, mens kun oseltamivir 500 mg to ganger daglig var assosiert med gastrointestinale plager hos yngre personer.

Welliver et al (51) rapporterte tilnærmet lik frekvens av gastrointestinale symptomer i gruppen som fikk oseltamivir i syv dager som profylakse (9,3 %) og placebo (7,2 %). Kvalme som ble rapportert av 5,5 % i oseltamivirgruppen og 2,6 % i placebogruppen var mild og forbigående (51). En annen studie viste at kvalme forekom oftere blant personer som fikk oseltamivir som profylakse i seks uker (12,1 % og 14,6 % for hhv oseltamivir en eller to ganger per dag) enn hos de som fikk placebo (7,1 %). Bivirkningene varte i ca. to dager og var så på nivå med placebogruppen (36).

Hayden et al (38) rapporterte kvalme hos 33/399 (8 %) pasienter som fikk posteksposisjonsprofylakse med oseltamivir i 10 dager en gang per dag og hos 24/347 (7 %) som fikk medikamentet to ganger per dag. Forekomst av oppkast var høyere i gruppen som fikk to doser medikament per dag 35/347 (10 %) sammenliknet med de som fikk medikament en gang per dag 18/399 (4,5 %)(38).

To kohortstudier har gjennomgått registerdata (Ingenix Research Database) og undersøkt retrospektivt pasienter som var registrert med en influensadiagnose (33, 47). Den ene studien inkluderte pasienter over 20 år og fant at det ikke var noen økt risiko for alvorlig hjerte- eller nevrologisk sykdom blant pasienter som ble behandlet med oseltamivir ($n = 3\ 211$) sammenliknet med kontrollgruppen ($n = 19\ 985$) (33). Den andre studien som inkluderte pasienter over 1 år fant ingen økt risiko for hudlidelser blant influensapasienter som fikk oseltamivir ($n = 11\ 691$) sammenliknet med kontrollgruppen ($n = 72\ 818$) (47).

Barn ≤ 12 år

Totalt 40 barn (6 %) avbrøt behandlingen med oseltamivir, hvorav 10 pga bivirkninger (oseltamivir 6, placebo 4) (52). Brekninger ble rapportert hos 14,3 % av barna behandlet med oseltamivir sammenliknet med 8,5 % i placebogruppen, mens forekomst av diaré var høyere i placebogruppen (10,5 %) sammenliknet med oseltamivirgruppen (8,8 %)(52).

Gastrointestinale problemer som oppkast forekom hos 31/158 (20 %) barn som fikk oseltamivir to ganger per dag sammenliknet med 10/99 (10 %) barn som fikk medikamentet en gang per dag for posteksposisjonsprofylakse (38). Analyse av alderskategoriene (1-2, 3-5 og 6-12 år) viste lik forekomst av oppkast på tvers av aldersgruppene. Det var ingen barn som avbrøt behandlingen pga bivirkninger i denne studien (38).

Risikopasienter

To studier fant at det ikke var noen ytterligere økt risiko for alvorlig hjerte-, neurologisk-, eller hudsykdom ved behandling med oseltamivir sammenliknet med placebo for pasienter som hadde en slik lidelse før behandlingen startet (33, 47).

Bivirkninger, inkludert gastrointestinale problemer, forekom med lik insidens hos eldre beboere på sykehjem enten de fikk oseltamivir som profylakse i seks uker eller placebo (48). Oppkast forekom hos < 2 % av pasientene i begge grupper, og tre personer i hver gruppe avsluttet studien pga kvalme og oppkast. Hodepine ble rapportert oftere i oseltamivirgruppen enn placebogruppen (8,3 % versus 5,5 %). Mer enn 90 % av bivirkningene i begge grupper var av mild til moderat intensitet (48).

Hovedkonklusjoner vedrørende effekt på bivirkninger ved behandling og profylakse:

- Ingen alvorlige medikamentrelaterte hendelser ble rapportert med oseltamivir brukt som behandling eller profylakse. Øvre gastrointestinale problemer var milde til moderate, og gikk som regel over i løpet av 1-2 dager
- Oseltamivir gitt i doser på ≥ 200 mg to ganger per dag var assosiert med høyere forekomst av gastrointestinale problemer enn ved lavere doser hos tidligere friske voksne
- Behandling med oseltamivir hos tidligere friske voksne førte til høyere forekomst av kvalme (4,5-18,0 %) og oppkast (3,2-14,1%) sammenliknet med placebo hhv. (4,0-7,4 %) for kvalme og (3,0-3,4 %) for oppkast
- Behandling av barn med oseltamivir førte til høyere forekomst av brekninger enn ved placebo (14,3 % versus 8,5 %)
- Behandling av barn med oseltamivir to ganger per dag førte til 20 % forekomst av oppkast sammenliknet med 10 % hos de som fikk medikamentet en gang per dag
- Behandling med oseltamivir ga ingen økt risiko for alvorlig hjerte-, neurologisk- eller hudsykdom, selv for pasienter som hadde en slik lidelse før start av behandling
- Profylaktisk bruk av oseltamivir hos tidligere friske voksne førte til høyere forekomst av kvalme (5,5-17,0 %) enn ved placebo (2,6-7,1 %).
- Profylaktisk bruk av oseltamivir hos eldre beboere på sykehjem ga ingen forskjell mht forekomst av gastrointestinale problemer, sammenliknet med placebo. Hodepine forekom oftere i oseltamivirgruppen enn placebogruppen (8,3 % versus 5,5 %).

5.2.6 Utvikling av resistens ved behandling og profylakse

Tidligere friske voksne

En oseltamivir-resistent variant ble funnet hos én av 67 pasienter (1,5 %) som fikk behandling med oseltamivir 75 mg to ganger per dag i fem dager. Redusert følsomhet for oseltamivir ble oppdaget på dag tre av behandlingen, men det ble ikke rapportert om det var influensa A eller B (49).

En studie som brukte samme pasientpopulasjon som Hayden et al (35), dvs. pasienter med eksperimentelt infisert influensa, undersøkte resistensutvikling hos 54 pasienter etter behandling med oseltamivir i fem dager (20, 100 og 200 mg to ganger per dag eller 200 mg en gang per dag) og hos 12 pasienter som fikk placebo (34). To av 54 (4 %) pasienter hadde resistente virus, og begge pasientene fikk 200 mg oseltamivir enten en eller to ganger per dag.

Kun en studie testet på resistens ved syv dagers posteksposisjonsprofylakse av oseltamivir og fant at alle virus isolert fra mottakere av oseltamivir beholdt sensitiviteten til medikamentet (51).

Barn \leq 12 år

Studien til Whitley et al (52) viste at det hos 10 av 182 (5,5 %) barn oppstod resistens mot oseltamivir blant laboratoriebekreftede influensatilfeller etter behandling i fem dager, mens ingen evidens for resistens ble funnet hos barn som fikk placebo.

En nylig publisert pasientserie som inkluderer 50 barn i alderen to måneder til 15,8 år identifiserte en nevraminidase-mutasjon i virus isolert fra 9/59 (18 %) av barna (42). Oseltamivir ble gitt i doser på 4 mg/kg per dag i fem dager, og behandling startet innen 48 timer etter utbrudd av symptomer på influensa. Syv barn (14 %) hadde fått influensavaksine. Oseltamivirresistente virus ble først oppdaget på dag fire av behandlingen og så frem til siste observasjonsdag som var dag syv. Fem resistente isolater ble funnet hos barn \leq 1 år (5/21), mens de fire resterende ble funnet hos barn på 2-6 år (4/22). Ingen resistente virus ble funnet hos barn $>$ 7 år (0/7).

Det ble ikke funnet oseltamivirresistente varianter hos indekstilfeller eller kontakter etter posteksposisjonsprofylakse i 10 dager (38).

Risikopasienter

Det ble ikke funnet noen studier som omhandlet resistens i denne pasientgruppen.

Oppsummering vedrørende effekt på resistens ved behandling og profylakse:

- Behandling med oseltamivir i fem dager førte til en risiko for å utvikle resistens mot oseltamivir hos voksne på \leq 4 %, mens hos barn var den på 5,5-18,0 % blant laboratoriebekreftede influensatilfeller
- Posteksposisjonsprofylakse med oseltamivir i syv dager hos tidligere friske voksne viste at alle virus isolert beholdt sensitiviteten til oseltamivir
- Posteksposisjonsprofylakse i 10 dager hos barn viste ingen oseltamivirresistente varianter i behandlede indekstilfeller eller kontakter

5.3 Retningslinjer (Guidelines)

Det er her referert til retningslinjer som er samlet og omtalt på hjemmesidene til National Guideline Clearinghouse.

Det er etter hvert allment akseptert at retningslinjer bør utarbeides på bakgrunn av en systematisk litteraturvurdering. Det kreves en systematikk i arbeidet som må dokumenteres i retningslinjene. Retningslinjene fra National Institute for Clinical Excellence (NICE) er utarbeidet på bakgrunn av en systematisk litteraturvurdering.

1. NICE, 2003. Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza (53)

NICE har kommet med følgende retningslinjer vedrørende bruk av oseltamivir. NICE presiserer at retningslinjene ikke dekker omstendigheter for en pandemisk, forestående pandemisk eller en vidstrakt epidemi av en ny virusstamme som det er liten eller ingen resistens mot i befolkningen

- Oseltamivir anbefales ikke ved behandling av influensa hos barn eller voksne unntatt når de betraktes som risikogruppe
- Voksne og barn i risikogrupper er definert som dem som har lungesykdommer, kronisk luftveissykdom, alvorlig kardio-vaskulær sykdom (unntatt personer som kun har for høyt blodtrykk), kronisk nyresykdom, svekket immunforsvar, diabetes mellitus eller er ≥ 65 år
- Oseltamivir anbefales ved behandling av voksne og barn i risikogruppene som har influensaliknende sykdom og som kan starte behandling innen 48 timer etter utbrudd av symptomer.

2. NICE, 2003. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza (54)

NICE har kommet med følgende retningslinjer vedrørende profylaktisk bruk av oseltamivir. NICE presiserer at retningslinjene ikke dekker omstendigheter for en pandemisk, forestående pandemisk eller en vidstrakt epidemi av en ny virusstamme som det er liten eller ingen resistens mot i befolkningen

- Oseltamivir anbefales som posteksposisjonsprofylakse for influensa hos risikopasienter som er 13 år eller eldre, som ikke er tilstrekkelig beskyttet ved vaksinerings og som har blitt eksponert for personer med influensaliknende sykdom, samt kan starte profylakse innen 48 timer etter eksponering
- Personer som ikke er tilstrekkelig beskyttet ved vaksinerings inkluderer: personer ikke vaksinert siden sist influensasessong, vaksinerings er kontraindisert, vaksinen har ikke startet å virke ennå eller hvor vaksinasjon er utført men vaksinevirus og epidemisk virus avviker betydelig fra hverandre
- Eksponering for influensaliknende sykdom defineres som å være i nær kontakt med noen som bor i samme familie som en person som har influensaliknende symptomer

- Risikopasienter defineres som personer som har kronisk luftveissykdom (inkludert astma og kronisk obstruktiv lungesykdom), alvorlig kardiovaskulær sykdom (unntatt personer som kun har for høyt blodtrykk), kronisk nyresykdom, svekket immunforsvar, diabetes mellitus eller er \geq 65 år
- Oseltamivir anbefales som posteksposisjonsprofylakse for influensa hos risikopasienter som er 13 år eller eldre og som kan starte profylakse innen 48 timer, enten de har blitt vaksinert eller ikke, hvis de bor i en omsorgsinstitusjon hvor en pasient eller pleier har influensaliknende sykdom. En omsorgsinstitusjon defineres som en plass hvor risikopasienter bor over lengre tid sammen med flere andre pasienter for å få omsorg
- Oseltamivir anbefales ikke som posteksposisjonsprofylakse hos friske personer under 65 år
- Oseltamivir anbefales ikke som årlig profylakse for influensa

6. Ressursmessige vurderinger ved antivirale pandemiltak

6.1 Bakgrunn / metode

Ved en influensapandemi kan man ikke forvente å få tilgang til vaksine i tide før det pandemiske viruset rammer oss. Vi må derfor bygge beredskapen i de tidlige faser av pandemien på medikamentell behandling og profylakse. På bakgrunn av anbefalinger fra WHO (18) og resultater fra foreliggende rapport, regnes oseltamivir i dag å være det mest aktuelle antivirale medikamentet å bruke i en pandemisituasjon. Da det bare er én produsent av det aktuelle medikamentet oseltamivir (Tamiflu; Roche) på verdensmarkedet, og oppskalering av produksjonen vil ta flere måneder om det globale markedet plutselig skulle etterspørre større kvanta, vil det neppe finnes tilstrekkelige mengder av medikamentet tilgjengelig for å dekke norske umiddelbare behov ved en eventuell pandemi. Vi må derfor basere vår beredskap på forhåndslagring. Dette stiller samfunnet overfor en rekke spørsmål:

1. Hvor mange døgndoser skal det være på lager i beredskap?
2. Hvor skal medikamentet lagres?
3. Hvilken form skal medikamentet lagres i? (bulk eller kapsler)
4. Hvordan skal man fordele innsatsen mellom profylakse og behandling av smittede når epidemien er et faktum?
5. Hvilke grupper i samfunnet skal prioriteres for profylakse og behandling?

Spørsmålet om optimal allokering av tilgjengelig oseltamivir vil bero på hva samfunnet ønsker å oppnå med bruken av medikamentet ved en pandemi. I foreliggende rapport vil det ikke bli foreslått hvilke grupper som skal prioriteres for å få oseltamivir eller hvordan fordelingen med hensyn til profylakse og behandling skal være, da slik prioritering i større grad må baseres på samfunnsmessige og politiske kriterier enn medisinske.

Dersom samfunnets målsetting er maksimering av leveår, vil det tilsi at samfunnet prioriterer grupper med antatt høy absolutt reduksjon i dødelighet, og grupper med høy forventet gjenstående levetid (dvs. unge). Noen hevder riktignok at alder ikke bør være et prioriteringskriterium fordi alle bør ha rett til behandling uavhengig av alder. Det er imidlertid ikke utenkelig at et samfunn i krise vil se bort fra et slikt etisk prinsipp ut fra det argument at samfunnet vil måtte prioritere de yngre for å opprettholde vitale funksjoner i samfunnet på kort og lang sikt. Helseøkonomen Alan Williams har argumentert med at mennesker over 70 år har fått sin rettfærdige del av leveår ("fair innings") og således ikke kan påberope seg samme rett til behandling som yngre som står i fare for å miste sine "fair innings" (55).

Dersom samfunnets målsetting med bruk av oseltamivir er å sikre visse vitale samfunnsfunksjoner (for eksempel radiokringkasting, kraftforsyning, helsetjenester, sentrale forvaltningsfunksjoner, o.a.), vil prioriteringen kunne bli annerledes. For

enkelhets skyld kaller vi dette funksjonsmaksimering. Denne målsettingen vil kunne komme i konflikt med målsettingen om leveårsmaksimering. Influensatiltak mot for eksempel barn og ungdom vil ikke bli prioritert dersom funksjonsmaksimering er målsetningen. Det er mulig å tenke seg kombinasjoner av målsetninger, for eksempel leveårsmaksimering med førsteprioritet til særskilte funksjonsgrupper (eksempelvis kraftverksingeniører, landets ledelse).

6.2 Vurderinger av ressurser

Tabell 6.1. er i hovedsak bygget på informasjon hentet fra Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa (1), og viser at befolkningen grovt sett kan inndeles i følgende grupper, som kan være relevante å prioritere i en pandemisituasjon:

Tabell 6.1. Inndeling av befolkningen i ulike grupper:

	Antall	%
Klassiske risikogrupper inkl. personer ≥ 65 år	674 000	14,7
Klassiske risikogrupper < 65 år	330 000	7,2
Helsepersonell	110 000	2,4
Politi/brannvesen/renovasjon/forsvaret/etc.	90 000	2,0
Ansatte ved alders-/sykehjem	80 000	1,7
Beboere alders-/sykehjem	44 000	1,0
Legemiddelproduksjon/-forsyning	9 000	0,2
Ambulansepersonell	3 000	0,1
Lærerpersonale	75 000	1,7
Landets ledelse (Storting, fylke, kommune) + div. annet	10 000	0,2
Hele befolkningen	4 600 000	100,0

Det som i Tabell 6.1 kalles klassiske risikogrupper, er slik de defineres under vanlige vinterepidemier og inkluderer personer med alvorlige luftveissykdommer, kroniske hjerte-/karsykdommer samt personer med sykdom eller medisinerings som gir nedsatt infeksjonsresistens. For gruppen klassiske risikogrupper < 65 år er det her antatt at 5 % av beboere på alders-/sykehjem er yngre enn 65 år, og at 30 % av personer med hjerte-/karsykdom og 50 % av personer med kroniske luftveislidelser er under 65 år. Tabell 6.1 må betraktes som veiledende, enkelte kategorier kan ha blitt tatt med flere ganger.

6.2.1 Modellantagelser

I det følgende vil det bli presentert en enkel modell som kan illustrere effekten av ulike behandlings- og profylaksestrategier. Modellen belyser spørsmålet om beredskapsbehov for oseltamivir under ulike forutsetninger om smitterisiko, dødelighet, medikamenteffekt (både behandlende og forebyggende), samt gjenværende levetid dersom man ikke dør av influensa. Det er vanskelig å operasjonalisere begrepet funksjonsmaksimering, og dette inngår ikke på annen måte enn ved å tallfeste størrelsen på ulike undergrupper i befolkningen som antas å være vitale for samfunnsfunksjoner på lang sikt.

For hver undergruppe av befolkningen har vi beregnet forventet effekt av oseltamivir samt hvilke kostnader medikamentet medfører. Medikamenteffekt er primært vunne leveår, i tillegg er det tatt med vunne arbeidsdager og redusert hospitalisering. Det er kun tatt med kostnader ved selve medikamentet fordi det er lite trolig at behandlingskostnader vil være et prioriteringskriterium i forbindelse med en pandemi.

I foreliggende rapport medregnes kun kostnad for oseltamivir (kapsler) basert på innkjøp etter "beredskapspris" fra Roche dvs. €12 (NOK 99,-) som er pris uten moms for 10 kapsler. Denne prisen er per november 2004 økt til €15 (Roche, personlig meddelelse). Ved eventuelt innkjøp av råvarer blir kostnaden sannsynligvis redusert med opp mot 40 %. Ved bruk av råvarer vil det i tillegg til råvarekostnaden komme kostnader ved fremstilling av ferdig bruksvare. Dette er en kostnad som kun kommer dersom pandemien rammer oss. I et forsikringsperspektiv kan det derfor være gode grunner til kun å operere med råvarekostnaden. Men det bør på forhånd planlegges hvordan fremstilling av ferdigvare skal utføres.

Standard behandling med oseltamivir for voksne er 5 dager med 75 mg to ganger per dag (10 kapsler). Behandlingen startes snarest mulig og senest innen 2 dager etter at personen har fått klinisk influensa. Det er ikke sett på hvordan dette praktisk skal arrangeres. Kravet bør imidlertid være at pandemisk virus er påvist eller sannsynliggjort i lokalmiljøet. Standard bruk av oseltamivir ved profylakse er 75 mg en gang per dag i seks uker, nok til å dekke den periode som det pandemiske virus sirkulerer i området. Profylaksen bør først starte når pandemisk virus er kommet til regionen.

Variabler benyttet i beregningene er basert på offentlig statistikk (Statistisk sentralbyrå), tilgjengelig faglitteratur (se kapittel 5) og vurderinger av risiko for død basert på hendelsene med fugleinfluensa i Sørøst-Asia, der dødeligheten for zoonosetilfellene er langt over 50 %. Dødeligheten blant de syke er i foreliggende rapport variert mellom slik den er en vanlig influensasesong (0,1 %) og det verst tenkelige (50 %). Som "base case" estimat ble det valgt en dødelighet tilsvarende spanskesyken (1,5 %), men det er ikke vurdert om dette er et mer sannsynlig estimat enn andre. I tabellene og utregningene har vi antatt at dødeligheten er lik for alle aldersgrupper og risikogrupper. Dette vil mest sannsynlig ikke være tilfelle ved en pandemi, men er brukt i tabellene her for enkelthets skyld. Det er antatt at redusert sykелighet vil resultere i færre dødsfall, selv om dette ikke er dokumentert i studier. En studie fra Nederland på scenarier ved en pandemi (56) har antatt en 50 % reduksjon av dødelighet ved behandling med neviraminidasehemmere. Vi har brukt samme antagelse, men presiserer at det er knyttet stor usikkerhet til denne.

6.2.2 Resultater

I Tabell 6.2-6.3 er det gjort rede for kostnader og effekter ved å behandle hele eller ulike undergrupper av befolkningen. Angrepsraten er satt til 40 %, dødeligheten til 1,5 %, hospitaliseringsraten til 5 % av de smittede og distribusjonen av oseltamivir til 100 %. Det ble antatt en effekt av behandling på én sykedag mindre og 50 % reduksjon i dødelighet og hospitaliseringsrate (Tabell 6.2), mens beskyttende effekt av oseltamivir profylakse ble satt til 80 % (Tabell 6.3).

Tabell 6.2. Kostnader og effekter ved å behandle hele eller ulike undergrupper av befolkningen med oseltamivir i fem dager. Angrepsrate er satt til 40 %, dødelighet til 1,5 %, redusert dødelighet til 50 %, hospitaliseringsrate til 5 % av de smittede, redusert hospitaliseringsrate til 50 % og distribusjon av oseltamivir til 100 %.

Gruppe	Antall personer	Antall personer behandlet	Oseltamivir kostnad (NOK)	Forskjell i antall tapte arbeidsdager [*]	Forskjell i antall døde [*]	Vunne leveår v/ behandling	Kostnad per vunnet leveår [#]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (u/ behandling) [¶]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (m/ behandling) [¶]
Hele befolkningen	4 600 000	1 831 000	181 000 000	29 000 000	14 000	587 000	2 000	17 400	8 700
Barn (0-12)	786 000	314 000	31 000 000	10 000 000	2 000	176 000	1 000	3 000	1 500
Friske voksne (13-64)	3 100 000	1 247 000	123 000 000	20 000 000	9 000	381 000	2 000	11 900	5 900
Klassiske risikogrupper inkl. personer > 65 år	674 000	270 000	27 000 000	0	2 000	30 000	6 000	2 600	1 300
Klassiske risikogrupper < 65 år	330 000	132 000	13 000 000	2 087 000	990	42 000	2 000	1 300	600
Beboere alders og sykehjem	44 000	18 000	2 000 000	0	130	1 100	11 000	170	80
Helsepersonell	110 000	44 000	4 000 000	696 000	330	13 000	2 000	420	210
Ambulansepersonell	3 000	1 000	119 000	19 000	10	400	2 000	10	10
Legemiddelproduksjon og forsyning	9 000	4 000	356 000	57 000	30	1 100	2 000	30	20
Landets ledelse (storting, fylke, kommune) + div annet	10 000	4 000	395 000	63 000	30	1 200	2 000	40	20
Politi/brannvesen/renovasjon/forsvaret etc	90 000	36 000	4 000 000	569 000	270	11 000	2 000	340	170
Ansatte alders og sykehjem	80 000	32 000	3 000 000	506 000	240	10 000	2 000	300	150
Lærerpersonale	75 000	30 000	3 000 000	474 000	230	9 000	2 000	290	140

^{*}”Forskjell” henspeiler her på forskjell mellom behandling av angitt gruppe og ingen behandling

[#] Kostnadene er justert for sannsynligheten for en pandemi (tre i hvert århundre) og en holdbarhet av oseltamivir på 5 år

[¶]: Antall sykesenger er justert for at pasienten ligger på sykehus i åtte dager og at pandemien varer i seks uker

Tabell 6.2. viser at et pandemisk virus som rammer 40 % av befolkningen vil gi en kostnad på ca. 180 millioner kroner ved å tilby en fem dagers behandling til alle som trenger det. Antall personer behandlet i Tabell 6.2 er antallet i den gitte undergruppen som er forventet å bli syke med de forutsetninger som ligger til grunn. Forskjell i antall tapte arbeidsdager er beregnet ut fra at behandling gir én sykedag mindre i tillegg til tapt arbeidskraft fra de som dør (tall fra Statistisk sentralbyrå). Dersom hele landets befolkning skal få tilgang på behandling, vil antall vunne leveår være ca. 590 000, som gir en kostnad per vunne leveår på ca. 2 000 kroner, når det justeres for sannsynligheten for en pandemi (tre i hvert århundre) og holdbarhet av medikamentet (5 år). En pandemi som varer i seks uker, fører til et behov for 92 000 sykesenger hvis det ikke gis behandling. Dette tilsvarer i gjennomsnitt 17 000 per dag, som er flere somatiske sykehussenger enn Norge rår over. Antas en halvering av hospitaliseringsraten for de smittede, som hos Van Genugten et al (56), ved behandling i fem dager med oseltamivir, vil behovet for sykesenger også halveres (ca. 8 700 per dag).

Tabell 6.3. Kostnader og effekter ved å gi oseltamivir profylakse i seks uker til hele eller ulike undergrupper av befolkningen. Angrepsraten er satt til 40 %, dødeligheten til 1,5 %, hospitaliseringsrate til 5 % av de smittede og effekt av profylakse til 80 %.

Gruppe	Antall personer	Forskjell i antall syke [*]	Oseltamivir kostnad (NOK)	Forskjell i antall tapte arbeidsdager [*]	Forskjell i antall døde [*]	Vunne leveår v/ behandling	Kostnad per vunnet leveår [#]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (u/ profylakse) [‡]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (m/ profylakse) [‡]
Hele befolkningen	4 600 000	1 465 000	1 899 000 000	49 000 000	22 000	939 000	13 000	17 400	3 500
Barn (0-12)	786 000	251 000	326 000 000	16 000 000	4 000	282 000	8 000	3 000	600
Friske voksne (13-64)	3 100 000	998 000	1 293 000 000	33 000 000	15 000	610 000	14 000	11 900	2 400
Klassiske risikogrupper inkl. personer > 65 år	674 000	216 000	280 000 000	0	3 000	47 000	39 000	2 600	510
Klassiske risikogrupper < 65 år	330 000	106 000	137 000 000	3 540 000	2 000	68 000	13 000	1 300	250
Beboere alders og sykehjem	44 000	14 000	18 000 000	0	210	2 000	70 000	170	30
Helsepersonell	110 000	35 000	46 000 000	1 180 000	530	22 000	14 000	420	80
Ambulansepersonell	3 000	1 000	1 000 000	32 000	10	1 000	14 000	10	0
Legemiddelproduksjon og forsyning	9 000	3 000	4 000 000	97 000	40	2 000	14 000	30	10
Landets ledelse (storting, fylke, kommune) + div annet	10 000	3 000	4 000 000	107 000	50	2 000	14 000	40	10
Politi/brannvesen/renovasjon/ forsvaret etc	90 000	29 000	37 000 000	965 000	430	18 000	14 000	340	70
Ansatte alders og sykehjem	80 000	26 000	33 000 000	858 000	380	16 000	14 000	300	60
Lærerpersonale	75 000	24 000	31 000 000	805 000	360	15 000	14 000	290	60

^{*}Forskjell[†] henspeiler her på forskjell mellom profylakse gitt til angitt gruppe og ingen profylakse

[#] Kostnadene er justert for sannsynligheten for en pandemi (tre i hvert århundre) og en holdbarhet av oseltamivir på 5 år

[‡]: Antall sykesenger er justert for at pasienten ligger på sykehus i åtte dager og at pandemien varer i seks uker

Tabell 6.3 viser forskjell i antall syke hvis profylakse blir gitt til angitt gruppe sammenliknet med at gruppen ikke får profylakse. Forskjell i antall tapte arbeidsdager og forskjell i antall døde er den forskjellen man vil forvente dersom gruppen får profylakse kontra at den ikke får det. Vunne leveår er beregnet på bakgrunn av hvor mange år man forventer at hver gruppe har igjen å leve (tall hentet fra statistisk sentralbyrå).

En seks ukers kur med profylakse koster ca. 400 kroner. Dersom hele landets befolkning skal få tilgang på seks ukers profylakse, vil det koste ca. 1,9 milliarder kroner. Antall vunne leveår er her ca. 940 000 som gir en kostnad per vunnet leveår på ca. 13 000 kroner. En pandemi som varer i seks uker, fører til et behov for ca. 17 000 sykesenger per dag hvis det ikke gis profylakse. Hvis man antar 80 % beskyttelseeffekt av oseltamivir vil behovet for sykesenger bli ca. 3 500 per dag.

De ulike utfallene (sykdom og død) vil bli endret hvis forutsetningene vedrørende alvorlighetsgrad av en eventuell pandemi og distribusjon av oseltamivir endres. I tabell 6.4 og 6.5 (basert på tabellene 6.2-6.3) er det tatt utgangspunkt i behandling av hele befolkningen. Dødelighet, angrepsrate og distribusjon er variert i henhold til maksimums- og minimumsverdier.

Tabell 6.4. Kostnader og effekter ved å gi oseltamivir i 5 dager til 20 %, 50 % og 100 % av befolkningen. Angrepsraten varierer mellom 15 %, 40 % og 60 % og dødeligheten mellom 0,1 %, 1,5 % og 50 %. Hospitaliseringsraten for de smittede er avhengig av dødeligheten og er hhv 1 %, 5 % og 50 %.

Dødelighet	Angrepsrate	Distribusjon av oseltamivir	Antall personer aktuelt å behandle	Antall personer behandlet	Oseltamivir kostnad (NOK)	Forskjell i antall tapte arbeidsdager	Forskjell i antall døde	Vunne leveår v/ behandling	Kostnad per vunnet leveår [#]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (u/ behandling) [□]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (m/ behandling) [□]
0,1 %	15 %	20 %	900 000	137 000	14 000 000	97 000	10	390	232 000	260	130
0,1 %	15 %	50 %	2 300 000	343 000	34 000 000	347 000	90	2 400	93 000	650	330
0,1 %	15 %	100 %	4 600 000	687 000	68 000 000	1 044 000	340	10 000	46 000	1 300	700
0,1 %	40 %	20 %	900 000	366 000	36 000 000	258 000	40	1 040	232 000	700	350
0,1 %	40 %	50 %	2 300 000	915 000	90 000 000	925 000	230	6 000	93 000	1 700	900
0,1 %	40 %	100 %	4 600 000	1 831 000	181 000 000	2 785 000	920	26 000	46 000	3 500	1 700
0,1 %	60 %	20 %	900 000	549 000	54 000 000	387 000	50	1 600	232 000	1 000	500
0,1 %	60 %	50 %	2 300 000	1 373 000	136 000 000	1 388 000	340	10 000	93 000	2 600	1 300
0,1 %	60 %	100 %	4 600 000	2 746 000	271 000 000	4 177 000	1 400	39 000	46 000	5 200	2 600
1,5 %	15 %	20 %	900 000	137 000	14 000 000	489 000	210	6 000	15 000	1 300	700
1,5 %	15 %	50 %	2 300 000	343 000	34 000 000	2 800 000	1 300	37 000	6 000	3 300	1 600
1,5 %	15 %	100 %	4 600 000	687 000	68 000 000	10 856 000	5 100	146 000	3 000	6 500	3 300
1,5 %	40 %	20 %	900 000	366 000	36 000 000	1 305 000	550	16 000	15 000	3 500	1 700
1,5 %	40 %	50 %	2 300 000	915 000	90 000 000	7 466 000	3 400	97 000	6 000	8 700	4 400
1,5 %	40 %	100 %	4 600 000	1 831 000	181 000 000	28 949 000	14 000	390 000	3 000	17 000	9 000
1,5 %	60 %	20 %	900 000	549 000	54 000 000	1 957 000	820	23 000	15 000	5 200	2 600
1,5 %	60 %	50 %	2 300 000	1 373 000	136 000 000	11 199 000	5 100	146 000	6 000	13 000	7 000
1,5 %	60 %	100 %	4 600 000	2 746 000	271 000 000	43 424 000	21 000	585 000	3 000	26 000	13 000
50 %	15 %	20 %	900 000	137 000	14 000 000	14 085 000	7 000	195 000	460	13 000	7 000
50 %	15 %	50 %	2 300 000	343 000	34 000 000	87 775 000	43 000	1 219 000	190	33 000	16 000
50 %	15 %	100 %	4 600 000	687 000	68 000 000	350 756 000	172 000	4 874 000	90	65 000	33 000
50 %	40 %	20 %	900 000	366 000	36 000 000	37 561 000	18 000	520 000	460	35 000	17 000
50 %	40 %	50 %	2 300 000	915 000	90 000 000	234 066 000	114 000	3 249 000	190	87 000	44 000
50 %	40 %	100 %	4 600 000	1 831 000	181 000 000	935 350 000	458 000	12 997 000	90	174 000	87 000
50 %	60 %	20 %	900 000	549 000	54 000 000	56 341 000	27 000	780 000	460	52 000	26 000
50 %	60 %	50 %	2 300 000	1 373 000	136 000 000	351 100 000	172 000	4 874 000	190	131 000	65 000
50 %	60 %	100 %	4 600 000	2 746 000	271 000 000	1 403 025 000	687 000	19 496 000	90	262 000	131 000

[□] "Forskjell" henspeiler her på forskjell mellom profylakse gitt til angitt gruppe og ingen profylakse

[#] Kostnadene er justert for sannsynligheten for en pandemi (tre i hvert århundre) og en holdbarhet av oseltamivir på 5 år

[□]: Antall sykesenger er justert for at pasienten ligger på sykehus i åtte dager og at pandemien varer i seks uker

Tabell 6.5. Kostnader og effekter ved å gi profylakse i seks uker til 20 %, 50 % og 100 % av befolkningen. Angrepsraten varierer mellom 15 %, 40 % og 60 % og dødeligheten mellom 0,1 %, 1,5 % og 50 %.

Dødelighet	Angrepsrate	Distribusjon av oseltamivir	Antall personer aktuelt å behandle	Forskjell i antall syke	Oseltamivir kostnad (NOK)	Forskjell i antall tapte arbeidsdager	Forskjell i antall døde	Vunne leveår v/ behandling	Kostnad per vunnet leveår [#]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (u/ profylakse) [°]	Gj.snittlig behov for sykesenger per dag ila. 6 uker (m/ profylakse) [°]
0,1 %	15 %	20 %	900 000	22 000	380 000 000	22 000	20	600	4 058 000	300	200
0,1 %	15 %	50 %	2 300 000	137 000	949 000 000	139 000	140	4 000	1 623 000	700	400
0,1 %	15 %	100 %	4 600 000	549 000	1 899 000 000	556 000	500	16 000	812 000	1 300	300
0,1 %	40 %	20 %	900 000	59 000	380 000 000	59 000	60	2 000	1 522 000	700	600
0,1 %	40 %	50 %	2 300 000	366 000	949 000 000	371 000	400	10 000	609 000	1 700	1 000
0,1 %	40 %	100 %	4 600 000	1 465 000	1 899 000 000	1 483 000	1 500	42 000	304 000	3 500	700
0,1 %	60 %	20 %	900 000	88 000	380 000 000	89 000	90	2 000	1 014 000	1 000	900
0,1 %	60 %	50 %	2 300 000	549 000	949 000 000	556 000	500	16 000	406 000	2 600	1 600
0,1 %	60 %	100 %	4 600 000	2 197 000	1 899 000 000	2 225 000	2 000	62 000	203 000	5 200	1 000
1,5 %	15 %	20 %	900 000	22 000	380 000 000	334 000	300	9 000	271 000	1 300	1 100
1,5 %	15 %	50 %	2 300 000	137 000	949 000 000	2 086 000	2 000	58 000	108 000	3 300	2 000
1,5 %	15 %	100 %	4 600 000	549 000	1 899 000 000	8 343 000	8 000	234 000	54 000	6 500	1 300
1,5 %	40 %	20 %	900 000	59 000	380 000 000	890 000	900	25 000	101 000	3 500	2 900
1,5 %	40 %	50 %	2 300 000	366 000	949 000 000	5 562 000	5 000	156 000	41 000	8 700	5 200
1,5 %	40 %	100 %	4 600 000	1 465 000	1 899 000 000	22 248 000	22 000	624 000	20 000	17 400	3 500
1,5 %	60 %	20 %	900 000	88 000	380 000 000	1 335 000	1 000	37 000	68 000	5 200	4 400
1,5 %	60 %	50 %	2 300 000	549 000	949 000 000	8 343 000	8 000	234 000	27 000	13 100	7 800
1,5 %	60 %	100 %	4 600 000	2 197 000	1 899 000 000	33 372 000	33 000	936 000	14 000	26 200	5 200
50 %	15 %	20 %	900 000	22 000	380 000 000	11 124 000	11 000	312 000	8 000	13 000	11 000
50 %	15 %	50 %	2 300 000	137 000	949 000 000	69 524 000	69 000	1 950 000	3 000	33 000	20 000
50 %	15 %	100 %	4 600 000	549 000	1 899 000 000	278 096 000	275 000	7 798 000	2 000	65 000	13 000
50 %	40 %	20 %	900 000	59 000	380 000 000	29 664 000	29 000	832 000	3 000	35 000	29 000
50 %	40 %	50 %	2 300 000	366 000	949 000 000	185 397 000	183 000	5 199 000	1 200	87 000	52 000
50 %	40 %	100 %	4 600 000	1 465 000	1 899 000 000	741 590 000	732 000	20 796 000	600	174 000	35 000
50 %	60 %	20 %	900 000	88 000	380 000 000	44 495 000	44 000	1 248 000	2 000	52 000	44 000
50 %	60 %	50 %	2 300 000	549 000	949 000 000	278 096 000	275 000	7 798 000	800	131 000	78 000
50 %	60 %	100 %	4 600 000	2 197 000	1 899 000 000	1 112 384 000	1 099 000	31 194 000	400	262 000	52 000

[°]Forskjell[°] henspeiler her på forskjell mellom profylakse gitt til angitt gruppe og ingen profylakse

[#] Kostnadene er justert for sannsynligheten for en pandemi (tre i hvert århundre) og en holdbarhet av oseltamivir på 5 år

[°]: Antall sykesenger er justert for at pasienten ligger på sykehus i åtte dager og at pandemien varer i seks uker

Tabellene 6.4 og 6.5 viser ulike forutsetninger vedrørende hvor alvorlig en eventuell pandemi vil være (ulike angrepsrater), hvor stor andel av befolkningen som vil få oseltamivir og hvilke endringer det gjør på utfallet. Tabellene viser dette beregnet for hele befolkningen. Dødelighet, hospitaliseringsrate, angrepsrate og distribusjon er variert i henhold til maksimums- og minimumsverdier. Den første kolonnen viser tre ulike dødelighetsrater mens kolonne to viser tre ulike angrepsrater i forbindelse med en pandemi. Den tredje kolonnen representerer hvor stor andel av befolkningen det er aktuelt å gi behandling med oseltamivir. Antall personer behandlet er kun antall syke og behandlet av de det er aktuelt å gi oseltamivir til. Hospitaliseringsraten av de smittede antas å være avhengig av dødeligheten og er anslått til 1 %, 5 % og 50 % ved en dødelighet på hhv 0,1 %, 1,5 % og 50 %.

Analysene tyder på at dersom forekomsten av pandemier i dette århundre blir den samme som i forrige århundre og med en dødelighet på nivå med spanskesyken (eller verre), vil bruk av oseltamivir til hele den norske befolkningen være kostnadseffektivt sett i forhold til andre intervensjoner i helsevesenet (kostnad per vunnet leveår er i alle scenariene under 271 000 ved behandling eller profylakse med oseltamivir kontra ingen behandling eller profylakse). Med lavere dødelighet eller færre pandemier, vil kostnaden per vunnet leveår bli høyere, og kostnadseffektiviteten mer diskutabel.

Sannsynligheten for en pandemi (dvs. antall pandemier per århundre) er en viktig forutsetning, fordi medikamentet har en begrenset holdbarhet (Fig 1, Vedlegg 3). Dersom man antar for eksempel seks pandemier per 100 år, vil kostnaden per vunnet leveår være halvparten så stor som ved tre per århundre. Tilsvarende vil kostnad per vunnet leveår være ti ganger høyere dersom reduksjonen i dødelighet antas å være en tittel (5 % i stedet for 50 %).

6.3 Diskusjon av økonomiske vurderinger

Grunnet global knapphet er det uvisst hvor mye oseltamivir Norge kan kjøpe inn for beredskapslagring. I praksis er det realistisk å regne med at det ikke vil være nok medikament tilgjengelig til å dekke alle innbyggernes behov ved en alvorlig pandemi. Derfor må det også vurderes om standardregimene for bruk av oseltamivir kan forandres slik at lagrene kan strekke lengre. Man kan for eksempel i en krisesituasjon overveie om antall dager med behandling kan reduseres fra fem til fire dager og profylakseperioden reduseres fra seks til fem uker.

Det understrekes at alle analysene vist i dette kapitlet er bygget på meget usikre antagelser og må ikke betraktes som annet enn antydninger om effekter og kostnader under ulike forutsetninger. Resultatene viser at kostnad per vunnet leveår varierer meget etter forutsetningene. Dersom man antar at samfunnet normalt er villig til å betale inntil NOK 350 000 per vunnet leveår (57), vil beredskapslagrene av oseltamivir kunne være kostnadseffektivt under et relativt bredt spekter av forutsetninger. Det bør også kunne antas at effektive tiltak mot influensa i en pandemisituasjon vil gi langt større nytte enn det vunnet leveår skulle tilsi isolert sett. Opprettholdelse av kompetanse og vitale funksjoner er nøkkelbegreper her.

Dersom pandemien skulle ramme oss, vil man sannsynligvis få indikasjoner fra andre land om hvilke aldersgrupper som blir hardest rammet og hvilke grupper i befolkningen som vil få de fleste komplikasjoner og ha høyest dødelighet. Dette vil måtte påvirke den fordelingsstrategi som velges. Dersom det kliniske bildet er som for en vanlig vinterinfluensa, så kan det vurderes om en lav angrepsrate og lav dødelighet i befolkningen **ikke** skal utløse at offentlige myndigheter går inn og

tar i bruk kriselagrene. Tabellene vil allikevel gi viktige pekepinner for kostnadene ved behandling med oseltamivir.

Under ordinære influensaepidemier søker man å beskytte de medisinske risikogruppene, de eldre og helsepersonell ved vaksinasjon. Ved en pandemi er det ikke sikkert at de klassiske risikogruppene bør få den samme prioritet som under ordinære vinterepidemier. Blir landet rammet av en alvorlig influensapandemi med svært høy sykkelighet og dødelighet i alle aldersgrupper, der selve samfunnets funksjoner, infrastruktur, ro og orden er truet, må fordelingen av et slikt livsviktig medikament vurderes ut fra samfunnets krav og ikke den enkeltes behov for beskyttelse. Ved høy angrepsrate må det vurderes om beskyttelse av de klassiske risikogruppene må reduseres betydelig. Det må også antas at skoler stenges ved en høy angrepsrate, slik at det ikke blir et spesielt behov for beskyttelse av lærere. Ved en høy angrepsrate kan yngre risikogrupper vurderes å ha et høyere prioritert beskyttelsesbehov enn de som er over 65 år. Ansatte ved alders- og sykehjem har et liknende behov, da mange syke og pleietrengende sannsynligvis ikke kan hjemsendes og sengeplasser vil måtte brukes for generelt sengebehov for befolkningen. Alle disse vurderingene er til slutt politiske og ikke medisinske.

Usikkerhet med hensyn til om en pandemi kommer eller ikke, gjør at man kan betrakte beredskapslagring av oseltamivir som et forsikringstiltak på linje med forsikring mot katastrofale tap slik som ved for eksempel brann. Den premie forsikringstakerne samlet betaler for en forsikring er høyere enn de samlede forsikringsutbetalingene til kundene. Slik må det være dersom forsikringsselskapet skal få dekket sine administrasjonskostnader og selskapets eiere skal ha en rimelig fortjeneste på innskutt kapital. Selv om forsikringstakerne er informerte om at de i gjennomsnitt betaler mer inn enn de får tilbake, vil de fleste anse det som rasjonelt å forsikre seg fordi man unngår katastrofale tap. Et tilsvarende argument kan staten gjøre når det gjelder tiltak mot en eventuell influensapandemi, selv om staten riktignok ikke forsikrer bygninger og innbo mot tap under normale omstendigheter. Forklaringen på dette er at det ikke er en katastrofe for staten om en statlig bygning brenner ned eller om innbo blir stjålet. Men ved en pandemisituasjon stiller det seg imidlertid annerledes, fordi en pandemi vil kunne være en katastrofe også for stat og samfunn.

Det er i alle beregninger tatt utgangspunkt i oseltamivir som kapsler. Disse kapslene har en holdbarhet på 4-5 år. Ved en eventuell bruk av råvarer i stedet, vil kostnadene reduseres betraktelig (opp mot 40 %) samtidig som råvaren har en lengre holdbarhet (ca.10 år). Dette vil redusere kostnadene beregnet i dette kapittel betydelig.

For offentlige myndigheter vil det finansielt være enklest å "løse" beredskapsproblemet ved å privatisere det. Dersom myndighetene gikk ut med opplysningskampanjer om pandemimuligheten, er det rimelig å tenke seg at en anseelig andel av befolkningen ville kjøpe oseltamivir for egen regning. Dette ville gi en desentralisert lagring av medikamentet og spare samfunnet for distribusjon ved aktuell pandemi. Det ville, alt annet likt, øke effekten av samfunnets beredskapstiltak. En slik strategi har imidlertid en del svakheter. Den viktigste svakhet er trolig at tiltak vil gi størst beskyttelse for befolkningsgrupper med høy inntekt og utdanning, fordi disse grupper vil ha størst innsikt i problemstillingen og best økonomi til å kjøpe seg et beredskapslager.

7. Diskusjon / Relevante vurderingstema

Foreliggende metodevurdering omfatter resultater fra 15 primærstudier og to sett med retningslinjer fra NICE. Det er ikke tatt med upubliserte studier i denne rapporten. De inkluderte studiene presenterer effekter av oseltamivir på sykdomsgrad og varighet av sykdom, beskyttelse mot sykdomsutvikling etter smitte/eksponering, sekundærinfeksjon, bivirkninger og resistensutvikling. Det ble ikke funnet noen studier på risiko for influensaassosiert død. Dette er et endepunkt som vil være av betydelig interesse i en pandemisituasjon.

7.1 Effekt av oseltamivir

De inkluderte studiene viser at det er god dokumentasjon med hensyn til klinisk effekt av oseltamivir brukt ved behandling og som profylakse for vanlig influensa hos pasienter ikke tilhørende klassiske risikogrupper. Effekten var også god når oseltamivir ble brukt som profylakse i tillegg til vaksine hos eldre pasienter på sykehjem. Antall sykedager reduseres med mellom 1-2 dager hos tidligere friske voksne og barn, dvs. fra 4-6 dager med placebo til 3-4 dager med oseltamivir.

Profylakse med oseltamivir brukt i fem dager til seks uker ga 58-89 % beskyttelse hos friske personer, mens seks ukers profylakse hos eldre beboere på sykehjem (personer ≥ 64 år, hvorav 80 % var vaksinert) ga en beskyttende effekt på 92 %. Barn som fikk posteksposisjonsprofylakse i 10 dager hadde en beskyttende effekt av oseltamivir på 55-80 %. Det var betydelig færre studier som hadde undersøkt bruk av oseltamivir som profylakse enn som behandling.

Sykdomsgrad ble signifikant redusert ved behandling med oseltamivir hos tidligere friske voksne, og medikamentet førte til signifikant redusert frekvens og varighet av feber både hos tidligere friske voksne og barn. Oseltamivir ga også signifikant reduksjon av influensarelaterte komplikasjoner i nedre luftveier med behov for antibiotika samt antall sykehusinnleggelser for risikopasienter (personer ≥ 65 år i tillegg til personer med kroniske luftveisproblemer, astma og/eller hjertesykdom).

Studiene på behandling og profylakse med oseltamivir inkluderer stort sett friske individer som har laveste risiko for influensa og for komplikasjoner av sykdommen. Det er behov for flere klinisk relevante studier som undersøker effekt av oseltamivir hos personer som tilhører de klassiske risikogrupperne enten pga alder (≥ 65 år), underliggende sykdom (alvorlige luftveissykdommer, kroniske hjerte-/karsykdommer, sykdom eller medisinerings som gir nedsatt infeksjonsresistens) eller kontraindikasjon mot vaksine. Effekt på varighet, sykdomsgrad og sekundærinfeksjoner kan her være betydelig større. I forløpet av influensa kan det oppstå komplikasjoner fra lunger (lungebetennelse), hjerte (myokarditt og perikarditt) og, i sjeldne tilfeller, hjerne (encefalitt). Underliggende sykdommer som for eksempel diabetes, lunge- og hjertesykdom som vi finner hos risikogrupperne, kan også forverres som følge av influensa.

7.2 Effekt av oseltamivir på "Intention to treat" (ITT) populasjonen

Effekt av oseltamivir er i de fleste studiene presentert på to måter:

- Effekt hos pasienter med laboratoriebekreftet influensa (ITTI populasjonen)

- Effekt på alle inkluderte pasienter som har kliniske symptomer forenlig med influensa (ITT populasjonen).

Oseltamivir virker spesifikt på influensaviruset og vil ikke ha effekt på andre virus som forårsaker luftveisinfeksjoner. Under en influensaepidemi vil man ha større eller mindre andel av syke med influensaliknende sykdom som er forårsaket av andre virus enn influensavirus, og disse vil ikke få effekt av oseltamivir. Andelen av syke som ikke hadde influensa i ITT populasjonen i studiene er ikke kjent. Dersom denne andelen er stor ville man forvente klart dårligere effekt i ITT populasjonen enn i ITTI populasjonen. Dersom andelen er svært liten, slik den trolig vil være ved en kraftig epidemi eller en pandemi, vil effekten av oseltamivir i ITT populasjonen ikke skille seg mye fra effekten i ITTI populasjonen. Man kan heller ikke se bort fra at pasienter har influensa selv om laboratorieprøver har slått negativt ut. I studiene førte oseltamivir til signifikant reduksjon av sykdommens varighet også for ITT populasjonen hos både tidligere friske voksne (opp til 1,1 dager) og barn (0,9 dager). Profylaktisk bruk hadde tilnærmet lik effekt i ITT populasjonen som hos populasjonen med laboratoriebekreftet influensa (ITTI). Grunnen til at det er god effekt av medikamentet også i denne populasjonen er trolig at det var svært få inkluderte som ikke hadde influensa.

ITT populasjonen er mest sannsynlig den mest relevante for en situasjon i vanlig praksis, da man må regne med at kun en mindre andel av syke vil få laboratoriebekreftet sin influensadiagnose ved en pandemi. Samtidig vil man under en influensapandemi kunne påregne at en svært liten andel syke vil ha annen luftveissykdom enn influensa.

7.3 Bivirkninger og sekundærinfeksjoner

Oseltamivir reduserer varighet av symptomer assosiert med influensa, som hoste og feber. I tillegg fremskyndes gjenvinning av normal helse og antall sykehusinnleggelses reduseres. Slike effekter er rapportert både hos tidligere friske voksne, barn og risikogrupper. Frekvens av sekundærinfeksjoner som bakterielle luftveisinfeksjoner, mellomørebetennelse, bihulebetennelse, bronkitt og lungebetennelse, samt bruk av antibiotika, var også redusert hos disse pasientene.

I kliniske studier hvor oseltamivir brukes i anbefalt dose, tolereres medikamentet generelt bra, både hos tidligere friske voksne, barn og risikopasienter. Bivirkninger fra øvre gastrointestinaltraktus, som kvalme, brekninger og oppkast ble hyppigst rapportert i studiene, men disse var av mild til moderat karakter og gikk som regel over i løpet av 1-2 dager. Bruk av medikamentet var også assosiert med økt forekomst av hodepine hos eldre beboere på sykehjem.

Under en pandemi må bivirkninger av medikamentet veies opp mot effekt på sykdommen og sekundærinfeksjoner. Studiene inkludert i foreliggende rapport viser at bivirkningene var av mild til moderat karakter og vil neppe påvirke indikasjonsstilling.

7.4 Resistensutvikling

Fire studier har testet for resistensutvikling hos tidligere friske voksne. I studien til Treanor et al (49) ble det funnet et oseltamivir-resistent isolat hos én av 67 pasienter som fikk oseltamivir med anbefalt dosering. Dette tilsvarer en resistensutvikling på 1,5 %. Studien rapporterte ikke om det var influensa A eller B, og det er derfor vanskelig å si noe om betydningen av funnet ved en pandemi hvor kun influensavirus A er aktuell. En studie har undersøkt for resistensutvikling etter infisering av friske voksne med eksperimentell influensavirus A. Det ble rapportert en forekomst av resistensutvikling på 4 % mot oseltamivir. Denne studien testet ulike doser med oseltamivir, og

resistensutvikling ble funnet hos to personer som fikk 200 mg oseltamivir enten én eller to ganger per dag. Dette er en betydelig høyere dose enn anbefalt. To studier fant ingen resistensutvikling og omfattende behandling av indekstiltfeller med oseltamivir i fem dager og bruk av oseltamivir som posteksposisjonsprofylakse.

To studier har testet for resistensutvikling hos barn. Den ene studien viste en resistensutvikling på 5,5 % hos barn i alderen 1-12 år (median 5 år). Barn med resistensutvikling hadde lik sykdomsvarighet som de andre barna inkludert i studien, og resistente virus ble kun skilt ut på slutten av behandlingsperioden. Alle hadde negativ virustest ved dag 10. Forfatterne konkluderer med at forekomsten av resistens ser ut til å være av kort varighet og at den ikke har noen innvirkning på kliniske følgetilstander (52).

I en nylig publisert pasientserie fra Japan ble det påvist nevraminidase-mutasjon i virus isolert fra 18 % av barna (42). Barna var i alderen to måneder til 15,8 år og resistens ble kun funnet hos de som var ≤ 3 år. Oseltamivir ble i denne studien gitt i doser på 4 mg/kg per dag, mens i andre land blir oseltamivir gitt i henhold til vektgrupper (f.eks ≤ 15 kg, 60 mg/dag; 15-23 kg, 90 mg/dag; 23-40 kg, 120 mg/dag; > 40 kg, 150 mg/dag). Dette fører til at barn med vekt ≤ 15 kg vil få lavere dose oseltamivir i Japan enn andre land (40 mg/dag for et barn som veier 10 kg versus 60 mg/dag i andre land). Denne dosen kan være suboptimal og føre til høyere frekvens av resistente virus (42).

Resultatene fra studiene på resistens kan tyde på at det helst er små barn som utvikler resistens, og kan ha en sammenheng med at de er immunologisk naive mot influensavirus. Dette kan ha implikasjoner for en pandemisituasjon, hvor vi alle vil være immunologisk naive, selv om de fleste voksne pasienter ved en pandemi vil ha cellulær immunhukommelse til konserverte proteiner inne i influensaviruset, som mest sannsynlig reduserer virusreplikasjon i noen grad.

Inntil nå har ikke resistensutvikling mot oseltamivir vært mye fremme i diskusjonen, og det er få studier som rapporterer data på dette endepunktet. Det er ikke kjent om oseltamivir-resistente virus er overførbare og patogene. Skulle det være tilfelle, vil utstrakt bruk av oseltamivir ved en pandemi kunne gi grunn til bekymringer. Dette må veies opp mot at oseltamivir meget effektivt reduserer virusutskillelsen slik at virusspredning reduseres og denne positive effekten vil sannsynligvis langt overstige den negative effekten av en (ennå ikke påvist) risiko for spredning av resistente virus. Nevraminidase-mutasjoner har ført til virus med redusert patogenisitet i dyremodeller, da mutasjonene forårsaker defekter i et viktig enzym (58). Det er ikke dokumentert overføring av oseltamivir-resistent virus hos mennesker, men den hyppige forekomsten av mutasjoner i studien til Kiso et al (42) har ført til spekulasjoner om at dette kun er et tidsspørsmål (58).

Det er behov for mer kunnskap om forekomst/utvikling av resistens, spesielt hos oseltamivir-behandlede pasienter, og det haster å få vite om resistente varianter er smittsomme.

7.5 Ressursmessige vurderinger ved antivirale pandemi-tiltak

Beregningene viser at hvis hele befolkningen skal få tilgang på seks ukers profylakse, koster det ca. 1,9 milliarder kroner. Med et pandemisk virus som rammer 40 % av befolkningen, vil det koste 180 millioner kroner å tilby en fem dagers behandling. Dette viser at profylakse er en kostbar strategi sett i forhold til behandling. Det kan i en krisesituasjon overveies om antall dager med behandling kan reduseres fra fem til fire dager og profylakseperioden fra seks til fem uker.

Usikkerhet med hensyn til når en pandemi skulle slå til, gjør at man kan betrakte beredskapslagring av oseltamivir som et forsikringstiltak på linje med forsikring mot katastrofale tap som ved brann.

Under ordinære influensaepidemier søker man å beskytte de medisinske risikogruppene, de eldre og helsepersonell ved vaksinasjon. Ved en pandemi er det ikke sikkert at de klassiske risikogruppene bør få den samme prioritet som under ordinære epidemiske vintrer. Blir landet rammet av en alvorlig influensapandemi med svært høy sykkelighet og dødelighet i alle aldersgrupper, som medfører at selve samfunnets funksjoner, infrastruktur, ro og orden er truet, må fordelingen av et slikt viktig medikament i større grad bestemmes ut fra samfunnets behov enn den enkeltes behov for beskyttelse.

7.6 Pandemisituasjon

Ved utstrakt bruk av oseltamivir som profylakse kan virusets spredning utsettes. Det synes imidlertid lite sannsynlig at vi skulle kunne få så utstrakt og effektiv bruk av antiviral profylakse at virusets spredning bare utsettes i tid. Det man kan håpe på er at sårbare og/eller viktige grupper av befolkningen holder seg friske så lenge viruset er i miljøet eventuelt til en vaksine er tilgjengelig.

Foreliggende studier viser at oseltamivir reduserer graden av symptomer, komplikasjoner og sykdomsvarighet når medikamentet benyttes til behandling av influensa både hos voksne, barn og risikogrupper. Profylaktisk bruk beskytter mot utvikling av influensa. Bruken medfører lette til moderate bivirkninger som er forbigående. Resultatene er basert på studier gjennomført i vanlige influensasesonger, og man kan ikke uten videre forutsette at resultatene vil være helt de samme ved en pandemisituasjon. NICE presiserer også at deres retningslinjer med hensyn til bruk av oseltamivir ved behandling og som profylakse ikke dekker omstendigheter for en pandemisk, forestående pandemisk eller en vidstrakt epidemi av en ny virusstamme som det er liten eller ingen immunitet for i befolkningen. Men studiene inkludert i foreliggende rapport er imidlertid den beste kunnskap man har tilgjengelig.

Når det gjelder risikoen for at det vil oppstå en alvorlig influensapandemi og sannsynligheten for at denne vil bre seg til Norge, er det vanskelig å forutsi. Risikoen for at en pandemi skal oppstå kan ikke estimeres, men rent statistisk er tiden overmoden for en slik hendelse. Det var 11 år mellom Asiasyken i 1957/58 og Hong Kong-syken i 1968/69, mens det er mer enn 35 år siden Hong Kong-pandemien rammet oss. Fagfolk mener at de siste årenes tilfeller av smitte med til dels ekstremt patogene fugleinfluensavirus, signaliserer en ny global helsetrussel. Det er imidlertid stor enighet om at dersom et pandemisk virus oppstår, vil hele verden bli affisert innen få måneder. Norge kan ikke vente å gå fri i en slik situasjon.

8. English summary

The Norwegian Health Services Research Centre was during the spring 2004 asked by the Directorate for Health and Social Affairs to make an evaluation of the effect of oseltamivir (Tamiflu®) for the prevention and treatment of influenza during an influenza pandemic. A group of experts with experience in the field was constituted in May 2004 to assist the Norwegian Health Services Research Centre with this report.

8.1 Background

Influenza pandemics are sudden and unpredictable, yet inevitable, events. They have caused several global health emergencies during the last century. A pandemic breaks out when a new subtype of influenza virus A arises to which there is little or no immunity in the population. A pandemic most probably will cause greater morbidity and mortality than annual winter outbreaks.

Vaccination is the principal means to combat the impact of influenza. An emerging pandemic virus will create a surge in worldwide vaccine demand, and new approaches to immunisation strategies may be needed to ensure optimum protection of unprimed individuals when vaccine supply is limited.

A new class of antiviral agents has been developed that specifically inhibits influenza virus neuraminidase, an enzyme essential for viral replication. Oseltamivir is a potent and specific inhibitor of the neuraminidase enzyme of influenza virus types A and B. Oseltamivir is licensed in Norway for the treatment of influenza in adults and children aged one year or older. The drug is also licensed for prophylaxis of influenza in adults and adolescents 13 years or older.

8.2 Objectives

The objective of this study was to assess the effects of oseltamivir (Tamiflu®) in the prevention and treatment of influenza and to evaluate the cost-effectiveness of oseltamivir, with special reference to an influenza pandemic.

8.3 Literature Search

Relevant databases that were searched were The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) database, National Guidelines Clearinghouse, Medline and Embase.

The literature search includes studies from 1980 to October 2004. 133 abstracts were reviewed. 66 possibly relevant studies were assessed, and 15 studies included in the report. In addition, two sets of guidelines were included.

8.4 Main results / Conclusions

Oseltamivir reduces the duration of illness with 1-2 days in previously healthy adults and children with clinical influenza.

Severity of illness was significantly reduced by oseltamivir in previously healthy adults, and the frequency and duration of fever was significantly reduced in previously healthy adults and children.

Oseltamivir treatment reduces lower respiratory tract complications, antibiotic use, and hospitalization in both healthy and “at risk” adults (age \geq 65 years, individuals with underlying chronic respiratory or cardiovascular problems).

Oseltamivir reduces the duration of cough, fever, time to resolution of illness and frequency of hospitalization in both previously healthy adults, children and “at risk” adults. The frequencies of secondary complications like bronchitis, sinusitis, otitis media, pneumonia, in addition to antibiotic use, were also reduced in most patients.

Use of oseltamivir for prophylaxis for periods of five days to six weeks provides a protective effect of 58-89 % against clinical influenza in healthy adults. Prophylaxis for six weeks in a vaccinated frail, elderly population gave a protective effect of 92 %. Children given postexposure prophylaxis for 10 days achieved a protective effect of 55-80 %.

Nausea was reported more often in previously healthy adults given oseltamivir than placebo (4.5-18.0 % versus 2.6-7.4 %), as was also the case for vomiting (3.3-14.1 % versus 3.0-3.4 %). Emesis was reported by 14.3 % and 8,5 % of the children given oseltamivir and placebo respectively. The adverse events were transient and of mild to moderate character. Headache was reported with a higher frequency in the oseltamivir group than in the placebo group in adults “at risk” (8.3 % versus 5.5 %).

Oseltamivir-resistant mutants occurred in 5.5-18.0 % of children with clinical influenza and in \leq 4 % of adults.

Use of oseltamivir for prophylaxis for six weeks including the whole Norwegian population will imply a cost of NOK 1 900 million. Treatment with oseltamivir for five days (with a pandemic virus given an attack rate of 40 %) will imply a cost of NOK 180 million.

9. Referanser

1. Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa. Revidert utgave. Helsedepartementet 2003.
2. Nicholson KG, Wood JM and Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-1745
3. Gubareva LV, Kaiser L and Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-835
4. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM and Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev.* 1992; 56: 152-179.
5. Stephenson I, Nicholson KG, Wood JM, Zambon M and Katz JM. Confronting the avian threat: vaccine development for a potential pandemic. *Influenza. The Lancet Infectious Diseases* 2004; 4: 499-509.
6. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ and Bridges CB. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53 (RR06): 1-40.
7. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, Jonsson R and Haaheim LR. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and mucosal immune response. *J Inf Dis* 1995; 171: 198-203
8. Hayden FG and Palese P. Influenza virus. I: Clinical Virology. (DD Richman, RJ Whitley, FG Hayden, red). New York: Churchill Livingstone 1997: 911-942.
9. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D and Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
10. Hayden FG. Amantadine and rimantadine – clinical. I: (Richman DD, red). *Antiviral drug resistance*. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1996: 59
11. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman BS, for the GG167 influenza study group. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997; 337:874-880.
12. The MIST Study Group. Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-1881.
13. Fleming D, Makela M, Pauksens K, Man CY et al. High risk and otherwise healthy patients demonstrate alleviation of influenza symptoms 2,5 days earlier following inhaled zanamivir treatment; European study, winter 1997/98. Annual meeting of the Infectious Disease Society of America (IDSA) 12-15 November 1998, Denver, Colorado, USA (Abstract)
14. Woods JM, Bethell RC, Coates JA, Healy N, Hiscox SA, Pearson BA, Ryan DM, Ticehurst J, Tilling J, Walcott SM and Penn CR. 4-Guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid is a highly effective inhibitor both of the sialidase (neuraminidase) and of growth of a wide range of influenza A and B viruses in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1473-1479.
15. McClung HW, Knight V, Gilbert BE, Wilson SZ, Quarles JM and Divine GW. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection. *JAMA* 1983; 249: 2671
16. Rodriguez WJ, Hall CB, Welliver R, Simoes EAF, Ryan ME, Stutman H, Johnson G, Van Dyke R, Groothuis JR, Arrobio J and Schnabel K. Efficacy and safety of aerosolized ribavirin in young children hospitalized with influenza: a double-blind, multicenter, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1994; 125: 129-135.

17. Uhnoo I, Linde A, Pauksens K, Lindberg A, Eriksson M, Norrby R for the Swedish consensus group. Treatment and prevention of influenza: Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 3-11.
18. Draft WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. *Wkly Epidemiol Rec.* 2002; 22: 394-404
19. Medisinsk metodevurdering. En innføring. Senter for medisinsk metodevurdering 2003
20. Harbour R and Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336
21. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A and Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7(35).
22. Husereau DR, Brady B and McGeer A. Oseltamivir for the treatment of suspected influenza: a clinical and economic assessment. Canadian Coordinating Office for Health technology Assessment. 2001
23. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner DA and 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: 1235-1240.
24. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D and Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030.
25. Dreitlein WB, Maratos J and Brocavich J. Zanamivir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. *Clin Ther* 2001; 23: 327-355
26. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J and Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
27. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, Shepperd S and Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
28. McClellan K and Perry CM. Oseltamivir. A review of its use in influenza. *Drugs* 2001; 61: 263-283.
29. McNicholl IR and McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 57-70.
30. Noyola DE. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients. Potential place in influenza therapy. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 125-131.
31. Oseltamivir. An antiviral agent with little impact on influenza. *Rev Prescr* 2002; 22: 725-730.
32. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164-177.
33. Enger C, Nordstrom BL, Thakrar B, Sacks S and Rothman KJ. Health outcomes among patients receiving oseltamivir. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004; 13: 227-237.
34. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y and Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001; 183: 523-531.
35. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG, Ward P and Straus SE. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. Randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282: 1240-1246
36. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P and Mills RG. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341:1336-1343.

37. Hayden FG, Jennings L, Robson R, Schiff G, Jackson H, Rana B, McClelland G, Ipe D, Roberts N and Ward P. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antiviral Therapy* 2000; 5: 205-213.
38. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, Dutkowski R, Ward P and Carr J. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Inf Dis* 2004; 189: 440-449.
39. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P and Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-1672.
40. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A and Yoshimura I. Efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir for prophylaxis against influenza – placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial. *Kansenshogaku Zasshi – Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2000; 74: 1062-1076.
41. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A and Yoshimura I. Clinical efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza – placebo controlled double-blind multicenter phase III trial. *Kansenshogaku Zasshi – Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2000; 74: 1044-1061.
42. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N and Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-765.
43. Li L, Cai B, Wang M and Zhu Y. A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China. *Chin Med J* 2003; 116: 44-48.
44. Markovski V, Milenkovic Z, Dimzova M and Tosevski B. Clinical experience in the treatment of flu patients with oseltamivir during the interpandemic period. *Prob Inf Parasit Dis*. 2002; 30: 21-22.
45. Massarella J, He GZ, Dorr A, Nieforth K, Ward P and Brown A. The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (RO 64-0796/GS4104) in healthy adult and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 836-843.
46. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottler S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N and Waed P. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845-1850.
47. Nordstrom BL, Oh K, Sacks ST and L'Italien GJ. Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study. *Antiviral Therapy* 2004; 9: 187-195.
48. Peters PH, Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, von Planta T-A and Ward P. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-1031.
49. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P and Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016-1024.
50. Vogel GE. Neuraminidase inhibitors in the management of influenza – experience of an outpatient practice. *Med Microbiol Immunol* 2002; 191: 161-163.
51. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson HC, Huson L, Ward P and Oxford JS. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-754.
52. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills RG and Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-133.

53. Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance No. 58. 2003
54. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance No. 67. 2003.
55. Williams A. Inequalities in health and intergenerational equity. *Ethical Theory Moral Pract* 1999; 2: 47-55
56. Van Genugten MLL, Heijnen M-L.A. and Jager JC. Pandemic influenza and healthcare demand in the Netherlands: scenario analysis. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 531-538
57. Kristiansen IS. Hvor mye bør samfunnet være villig til å betale for helseforbedringer? Verdien av liv og helse. Oslo: Helseøkonomisk forskningsprogram, Universitetet i Oslo 2003: 55-68.
58. Moscona A. Oseltamivir-resistant influenza? *Comment. Lancet* 2004; 364: 733-734
59. Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T and Fry-Smith A. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6(9).
60. Brady B, McAuley L and Shukla VK. Economic evaluation of zanamivir for the treatment of influenza. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001. Technology report no. 13.
61. SBU alert. Läkemedelsbehandling vid influensa. 2004

10. Vedlegg

Vedlegg 1

Amantadin og rimantadin

Dosering:

Voksne < 65 år og barn > 10 år: 100 mg to ganger daglig.

Personer > 65 år: 100 mg en gang daglig.

Barn 1-9 år: 2-4 mg/kg/dag (maks 150 mg/dag i to doser).

Dosereduksjon skal foretas ved kreatinin clearance < 60 ml/min. eller s-kreatinin > 130. Dosene for rimantadin er de samme som for amantadin, og det er lik dosering både ved behandling og ved pre- og posteksposisjonsprofylakse. Behandlingslengde er uavklart, men 3-5 dager eller 24-48 timer etter symptomfrihet er sannsynligvis tilstrekkelig for de fleste pasienter (6).

Bivirkninger:

Amantadin og rimantadin kan gi bivirkninger hos enkelte personer. Bivirkningene er sjeldent alvorlige og synes å være doseavhengige, men kan være betydelige hos enkelte pasienter. Alvorlige bivirkninger slik som mentale forandringer, delirium, hallusinasjoner, agitasjon og kramper har vært observert, og har vært assosiert med høyt plasmanivå. De sees særlig hos eldre personer, personer med nedsatt nyrefunksjon, pasienter med krampetendens og personer med visse psykiatriske lidelser med en dose på 200 mg per dag. Symptomer fra sentralnervesystemet er oppgitt å forekomme hos 5-15 % av behandlede barn og hos opptil 47 % av eldre. Ved å gi 100 mg per dag til disse pasientene, reduseres risikoen betydelig samt graden av bivirkninger. Det bør derfor ikke gis mer enn 100 mg til eldre, til pasienter med redusert nyre- og leverfunksjon, og til personer med kramper i anamnesen. Redusert dose skal også gis til barn. Samtidig administrasjon av medikamenter som reduserer amantadin utskillelsen, som trimetoprim, og muligens tiazider samt medikamenter som forsterker effekten på sentralnervesystemet som antikolinerge og psykotrope medikamenter, bør unngås. Bivirkningsfrekvensen er angitt å være lavere for rimantadin som hovedsakelig metaboliseres i lever og er derfor mindre avhengig av nyrefunksjonen.

Behandling:

Da effekten av antiviral behandling er begrenset, forutsetter tidlig start og kan medføre bivirkninger og resistensutvikling, bør behandling forbeholdes spesielle pasientgrupper:

- Pasienter med alvorlig forløp eller komplikasjoner ved influensavirus A
- Pasienter med influensavirus A som har økt risiko for alvorlig sykdomsforløp (alvorlig hjerte- eller lungesykdom inkludert cystisk fibrose, nedsatt immunforsvar som pasienter med AIDS, alvorlig malign sykdom som levkemi, lymfom eller pasienter som er organ- eller beinmargstransplanterte)

Profylakse:

Noen av pasientene som har økt risiko for alvorlig sykdomsforløp vil ha redusert effekt av vaksine og vil derfor enten være uvaksinerte eller ha dårlig beskyttelse av vaksine. Disse pasientene bør derfor beskyttes med pre- eller posteksposisjons profylakse. Det samme gjelder pasienter med alvorlig sykdomsforløp eller økt risiko for alvorlig sykdomsforløp der vaksine er kontraindisert, for eksempel ved eggallergi. Samme doser som ved behandling brukes ved pre- og posteksposisjons profylakse.

Publiserte systematiske oversikter:

To systematiske oversikter ble funnet på effekt av amantadin (9, 21) og en på rimantadin (9). Turner et al. (21) undersøkte effekt av amantadin ved behandling og profylakse av influensavirus A og B hos barn og voksne. Det ble funnet få studier som var heterogene i utforming og det ble ikke trukket noen konklusjoner i denne oversikten. Jefferson et al. (9) undersøkte effekt og sikkerhet av amantadin og rimantadin hos friske voksne, alder 14-60 år. Amantadin hindret 61 % (95 % KI, 35-76 %) av influensavirus A tilfellene og 25 % (95 % KI, 13-36 %) av influensaliknende tilfeller sammenliknet med placebo, $p < 0,001$ for begge resultatene.

Rimantadin hindret 72 % (95 % KI, $\pm 8-92$ %) av influensa og influensaliknende tilfeller og 35 % (95 % KI, $\pm 20-65$ %) av influensaliknende tilfeller sammenliknet med placebo. Resultatene var ikke statistisk signifikante ($p = 0,07$ og $p = 0,17$, respektive).

Amantadin og rimantadin har lik effekt ved behandling og forebygging av influensavirus A hos friske voksne, men det var færre studier og resultatene ved hemming var ikke statistisk signifikante for rimantadin. Medikamentene induserte signifikante gastrointestinale bivirkninger. Det var vanligere med bivirkninger på sentralnervesystemet og frafall fra studien med amantadin enn med rimantadin.

Zanamivir

Dosering:

Behandlingen bør påbegynnes så snart som mulig, og innen 48 timer etter de første symptomene. Zanamivir er til peroral inhalasjon. Anbefalt dosering er to inhalasjoner (2x5 mg) to ganger daglig i 5 dager. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til eldre pasienter eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Effekt og sikkerhet har ikke vært vurdert hos barn. Andre legemidler til inhalasjon, for eksempel astmamedisiner, skal tas før zanamivir.

Bivirkninger:

På grunn av de fysiske begrensningene forbundet med legemiddelform, administrasjonsvei og lav peroral biotilgjengelighet (2-3 %) av zanamivir, er sannsynligheten for bivirkninger og overdosering lav. I behandlingsstudier ble bivirkninger rapportert hos 33 % av de som fikk zanamivir og hos 38 % av pasientene behandlet med placebo. De bivirkningene som ble hyppigst rapportert (med en frekvens opptil 4 %) var symptomer fra nese, hodepine, gastrointestinale symptomer, bronkitt og hoste, som er typiske symptomer ved influensa. Andelen pasienter som rapporterte bivirkninger som ble vurdert å være relatert til behandling, var den samme for zanamivir og placebo (henholdsvis 13 % og 11 %). Kontraindikasjoner er overfølsomhet overfor noen av innholdsstoffene. Zanamivir er ikke proteinbundet og blir ikke metabolisert eller modifisert i lever. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er derfor lite sannsynlig. Sikkerheten ved bruk av zanamivir under graviditet og amming er ikke klarlagt.

Behandling:

Zanamivir er godkjent til behandling av influensa type A og B hos voksne og barn over 12 år med symptomer på influensa *når* en influensaepidemi er påvist i nærmiljøet. I de kliniske studiene har for få risikopasienter deltatt til at det er vist at zanamivir er effektivt hos eldre, pasienter med astma, annen kronisk luftveissykdom eller pasienter med ustabil kronisk sykdom eller immunkompromitterte pasienter. Det er heller ikke vist at zanamivir reduserer risikoen for alvorlig forløp av influensa.

Publiserte systematiske oversikter:

Det ble funnet fem systematiske oversikter (21, 26-27, 59-60) og en alert (61) på effekt av zanamivir.

En av oversiktene (26) skiller ikke mellom zanamivir og oseltamivir i resultatdelen og ekskluderes derfor. Tre oversikter undersøker effekt hos voksne, både tidligere friske og risikopasienter (21, 59-60). Zanamivir reduserte varighet av symptomene i den influensapositive populasjonen med 1-1,26 dager hos tidligere friske voksne og med 1,67-1,99 dager hos risikopasienter. For barn reduserte zanamivir symptomene med 1,3 dager (både tidligere friske og risikogrupper). Profylakse i seks uker ble funnet å redusere nye influensatilfeller med 70-90% for alle populasjoner. Alle bivirkninger av zanamivir ser ut til å være små og på samme nivå som placebo. Lite frafall fra studiene. Brady et al. (60) fant at det kun var kostnadseffektivt å foreskrive zanamivir ved behandling av influensa hos personer med risiko for influensarelaterte komplikasjoner.

Ribavirin

Aerosol-ribavirin til inhalasjon i 2-3 dager over 12-18 timer er angitt å kunne redusere febersymptomer og virusnivå hos voksne med ukomplisert influensa A- eller B-infeksjoner (15). Hos barn er det vist at aerosol-ribavirin kan redusere feber, men ingen andre kliniske fordeler er vist (16). Aerosol-ribavirin, eventuelt kombinert med intravenøs administrasjon av ribavirin har vært rapportert å ha effekt mot pneumoni, myokarditt og andre alvorlige komplikasjoner forårsaket av influensavirus (10). Ribavirin er kostbart og tungvint å bruke. Ingen ribavirinpreparater er registrert i Norge.

Rekombinant interferon- α

Rekombinant interferon- α gitt intranasalt synes å gi en viss beskyttelse mot sykdom ved eksperimentell influensa der frivillige er blitt inokulert med virus i nesen.

Kombinasjonsbehandling med ulike antivirale midler (amantadin eller rimantadin kombinert med ribavirin, nevraminidasehemmere eller interferon) har vist økt antiviral aktivitet sammenlignet med monoterapi i prekliniske studier og kan være en strategi ved alvorlig influensa (8).

Vedlegg 2

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Enger C. et al. 2004. USA</p> <p>Journal Pharmaco-epidemiology and drug safety</p> <p>Reference: 33</p> <p>Title: Health outcomes among patients receiving oseltamivir</p> <p>Aims: Compare health outcomes among influenza patients who were treated with oseltamivir and those who were not</p>	<p>Study design: Cohort study. UnitedHealthcare members who received influenza diagnosis during the influenza season from December 1999 to April 2000. Study subjects were identified from the Ingenix Research Database</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Oseltamivir <i>Control group:</i> No treatment</p> <p>The recommended dose of oseltamivir is 75 mg twice for 5 days</p> <p>Population and age: <i>Study group:</i> n = 3211 <i>Control group:</i> n = 19 985</p> <p>Patients ≥ 20 years (mean 40 years) All patients had an ICD-9 diagnosis code of influenza. Patients with a code for an influenza vaccination on their index date were excluded.</p> <p>Observation time: 30 days</p> <p>Outcome: Adverse events (cardiovascular, neuropsychiatric and respiratory outcomes)</p>	<p>Results: Subjects who met the definition of major cardiac outcome: <i>Study group:</i> 31 <i>Control group:</i> 306</p> <p>The adjusted incidence rate ratio for major cardiac outcome was 0.56 (95 % CI, 0.34 to 0.93) for those with no history of major cardiac disease and 0.81 (95 % CI, 0.46 to 1.41) for those with a history of major cardiac disease.</p> <p>Subjects who met the definition of a major neuropsychiatric outcome: <i>Study group:</i> 80 <i>Control group:</i> 731</p> <p>The adjusted incidence rate ratio for major neuropsychiatric outcome was 0.72 (95 %, 0.53 to 0.97) for those with no history of major neuropsychiatric outcome and 0.59 (95 % CI, 0.41 to 0.86) for those with a history of neuropsychiatric disease.</p> <p>Subjects who met the definition of pneumonia: <i>Study group:</i> 43 <i>Control group:</i> 455</p> <p>The adjusted incidence rate ratio for pneumonia was 0.35 (95 % CI, 0.14 to 0.85) for the treated group relative to the untreated group.</p> <p>The ratio rates for the other respiratory outcomes ranged from 0.62 to 1.31 with most</p>	<p>Comments: There was a small number of subjects in the study group who were dispensed another influenza medication (zanamivir, amantadine or rimantadine) during the baseline period in comparison with 29% of the control group.</p> <p>Adjusted incidence rate: adjusted for age and other influenza drug</p> <p>The subjects were not randomized to receive oseltamivir, thus there could be selection bias on the part of the clinician regarding who was chosen to receive oseltamivir and who was not.</p> <p>All the outcomes were determined on the basis of insurance claims data rather than from actual medical records.</p> <p>The study was sponsored by Roche Global Development</p> <p>Quality of the study: 2 +</p>

		<p>of the ratios close to one. Thus it appeared that the treated and untreated groups had relatively similar rates of respiratory outcomes.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: There appears to be no increased risk of cardiac or neuropsychiatric outcomes among subjects with influenza who were treated with oseltamivir in comparison with those who were not</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Gubareva LV. et al. 2001. USA</p> <p>Journal J Infect Dis</p> <p>Reference: 34</p> <p>Title: Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir</p> <p>Aims: Assess the emergence of oseltamivir-resistant variants in human volunteers experimentally infected with the H1N1 strain of influenza virus and treated with the neuraminidase inhibitor oseltamivir</p>	<p>Study design: RCT. Double-blind, placebo controlled trial</p> <p>Intervention: All subjects were inoculated intranasally with influenza A/Texas/36/91(H1N1) virus.</p> <p><i>Study groups:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 20 mg oseltamivir twice daily 2. 100 mg oseltamivir twice daily 3. 200 mg oseltamivir twice daily 4. 200 mg oseltamivir once daily <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Drug administration began 28 h after influenza virus inoculation and continued for 5 days.</p> <p>Population and age: 80 healthy adult volunteers (18-40 years) who were susceptible (hemagglutination-inhibition antibody titer \leq 1:8).</p> <p>66/80 (79 %) patients showed laboratory evidence of infection.</p> <p><i>Study groups:</i> n = 54 <i>Control group:</i> n = 12</p> <p>Observation time: Eight days</p> <p>Outcome: Resistance to oseltamivir</p>	<p>Results: Two of 54 (4 %) resistant viruses were detected by neuraminidase inhibition assay among last-day isolates recovered from 54 drug recipients.</p> <p>Both resistant isolates were recovered from subjects receiving the highest dose of oseltamivir (200 mg once or twice a day).</p> <p>Sequence analysis of the neuraminidase genes of the last-day isolates from these volunteers predicted an amino acid substitution (His → Tyr) at conserved residue 274 in the neuraminidase active site.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The frequency of neuraminidase resistance in experimentally infected volunteers was low (4 %) and arose in subjects treated with high doses of oseltamivir.</p>	<p>Comments: Oseltamivir doses lower/higher than presently used in treatment.</p> <p>One of the authors has received grant supported from Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 +</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Hayden FG. et al. 1999. USA</p> <p>Journal JAMA</p> <p>Reference: 35</p> <p>Title: Use of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Experimental Human Influenza. Randomized controlled trials for prevention and treatment.</p> <p>Aims: Determine the safety, tolerability, and antiviral activity of oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (GS4104/Ro64-0796) for prevention and the early treatment of influenza in experimentally</p>	<p>Study design: RCT. Two double-blind, placebo controlled trials</p> <p>Intervention: All subjects were inoculated intranasally with influenza A/Texas/36/91(H1N1) virus.</p> <p><i>Prophylaxis study:</i> 1. 100 mg oseltamivir once daily 2. 100 mg oseltamivir twice daily 3. Placebo.</p> <p>Prophylaxis was started 26 h before virus inoculation was administered and continued for 5 days.</p> <p><i>Treatment study:</i> 1. Oseltamivir (20 mg, 100 mg or 200 mg) twice daily 2. Oseltamivir (200 mg) once daily 3. Placebo.</p> <p>Treatment was started 28 h after inoculation and continued for 5 days.</p> <p>Population and age: 117 healthy adult volunteers who were susceptible (hemagglutination-inhibition antibody titer \leq 1:8).</p> <p><i>Prophylaxis study:</i> <i>Study groups:</i> n=12 in each group <i>Control group:</i> n=13</p> <p><i>Treatment study:</i> n = 16 in each group</p> <p>Median age was 21 years (18-40 years)</p>	<p>Results: <i>Prophylaxis study:</i> 8 of 21 (38 %) oseltamivir and 8 of 12 (67 %) placebo recipients became infected ($p = 0.16$; efficacy, 61 %). No oseltamivir recipients compared to 6 (50 %) placebo recipients shed virus ($P < 0.001$; efficacy, 100 %). No oseltamivir recipients but 33 % of placebo recipients had infection-related respiratory illness ($P < 0.01$).</p> <p>No important differences were observed between the once and twice daily oseltamivir dose groups.</p> <p><i>Treatment study:</i> Only the 69 subjects (56 oseltamivir, 13 placebo) with laboratory-documented infection were included in the analysis of therapeutic efficacy.</p> <p>24 and 36 h after initiating study drugs, the median viral titers were reduced by 2.1 \log_{10} and 3.5 \log_{10}, respectively, in the combined oseltamivir group compared with placebo.</p> <p>The median time to cessation of viral shedding was reduced from 107 h in the placebo group to 58 h in the combined oseltamivir group ($p = 0.003$).</p> <p>The median time to resolution of illness was 53 h in the study group compared with 95 h in the placebo group ($p = 0.03$).</p> <p>Transient mild to moderate nausea after dosing was observed in 15 of 88 (17 %) oseltamivir and 2 of 29 (7 %) placebo recipients (95 % CI</p>	<p>Comments: Only healthy adults 18-40. Smoking exclusion criterion. No dropouts. Oseltamivir doses higher than presently used in prophylaxis.</p> <p>Treatment group not really treatment but post-exposure prophylaxis (28 hours after inoculation).</p> <p>Prophylaxis group very small (21 oseltamivir available for efficacy, 12 placebo). Less than 10 % in treatment placebo group had cough. No significant difference in fever in treatment vs. placebo. Total symptom score borderline significant. Effect of “treatment” probably exaggerated compared to real life situation.</p> <p>The study was funded by grants from Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

infected humans	<p>Observation time: One day before to 8 days after inoculation</p> <p>Outcome: <i>Prophylaxis study:</i> Frequency of infection and viral shedding <i>Treatment study:</i> viral shedding in titers.</p>	<p>for difference, -11 % to 68 %), which was largely prevented by ingestion with food.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Prophylaxis and early treatment with oral oseltamivir were both associated with significant antiviral and clinical effects in experimental human influenza.</p>	
-----------------	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Hayden FG. et al. 1999. USA</p> <p>Journal N Eng J Med</p> <p>Reference: 36</p> <p>Title: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza</p> <p>Aims: Study the use of oseltamivir for long-term prophylaxis against influenza during the winter of 1997-1998</p>	<p>Study design: RCT. Double-blind study Two identically designed, multicenter studies. One trial was conducted at three centers in Virginia, and the other at two centers in Texas and one in Kansas during the winter of 1997-1998.</p> <p>Intervention: <i>Study groups:</i> 1. Oseltamivir 75 mg once daily 2. Oseltamivir 75 mg twice daily</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Drug administration for six weeks during a peak period of local influenza virus activity</p> <p>Population and age: 1559 healthy, non-immunized adults 18-65 years old. <i>Study group 1:</i> n = 520, mean age 34.4 years <i>Study group 2:</i> n = 520, mean age 34.3 years <i>Control group:</i> n = 519, mean age 35.0 years</p> <p>Observation time: Eight weeks</p> <p>Outcome: Laboratory-confirmed influenza-like illness</p>	<p>Results: 38 subjects had episodes of laboratory-confirmed influenza-like illness; 19 of the 38 had positive cultures.</p> <p>The risk of influenza among subjects assigned to oseltamivir was lower than that among subjects assigned to placebo. Oseltamivir (75 mg) compared to placebo: 1.2 % vs. 4.8 %, p<0.001. Oseltamivir (150 mg) compared to placebo: 1.3 % vs. 4.8 %, p=0.001.</p> <p>The efficacy of oseltamivir as prophylaxis against laboratory-confirmed, symptomatic influenza in the two treatments groups combined was 74 % (95 % CI, 53 to 88 %) at all sites combined.</p> <p>For culture-proved influenza (illness directly linked with active replication of virus), the rate of protective efficacy in the two oseltamivir groups combined was 87 % (95 % CI, 65 to 96 %).</p> <p>No significant differences were observed between the two oseltamivir groups.</p> <p><i>Adverse effects:</i> Nausea: 12.1 % (75 mg), 14.6 % (150 mg) and 7.1 % (placebo) Vomiting: 2.5 % (75 mg), 2.7 % (150 mg) and 0.8 % (placebo)</p> <p>The frequency of premature discontinuation of drug or placebo was similar in the three groups (3.1 % to 4.0 %).</p>	<p>Comments: The most frequent reason for withdrawal in all three groups was adverse events or intercurrent illness.</p> <p>High compliance that was similar among the three groups.</p> <p>All but one of the culture-proved infections was due to influenza A virus.</p> <p>Inclusion criteria: Healthy adults 18-65 (relevant for a pandemic scenario). Exclusion criteria: Stringent, possibly not all relevant for a pandemic scenario. All subjects accounted for.</p> <p>The study was supported by grants from Hoffman-La Roche.</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

		Conclusions as stated by the authors: Oseltamivir administered daily for six weeks by the oral route is safe and effective for the prevention of influenza	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Hayden FG. et al. 2004. USA</p> <p>Journal J of Infect Dis</p> <p>Reference: 38</p> <p>Title: Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis</p> <p>Aims: Compare the efficacy of combining oral oseltamivir treatment of ill index cases with or without postexposure prophylaxis of close household contacts (including young children) for the prevention of</p>	<p>Study design: RCT. Not blinded. Parallel-group trial. Conducted in Europe and North America during the 2000-2001 influenza season.</p> <p>Intervention: <i>Study group 1:</i> Receive postexposure prophylaxis with oseltamivir for 10 days (once daily) starting within 48 h of the first onset of symptoms in the index case (s). <i>Study group 2:</i> Receive treatment at the time of developing illness, if illness developed. All index cases received oseltamivir treatment twice daily for 5 days, beginning within a 48 h of the reported onset of symptoms. Patients > 12 years: 75 mg twice daily Children 1-2 years: 30 mg twice daily Children 3-5 years: 45 mg twice daily Children 6-12 years: 60 mg twice daily</p> <p>Population: 277 households with 298 index cases (62 % with laboratory-confirmed influenza) and 812 contacts aged ≥ 1 year. <i>Group 1:</i> households: 138; contacts: 410 <i>Group 2:</i> households: 139; contacts 402 <i>ITTH population:</i> Intent-to treat index infected population. Households and contacts of laboratory-confirmed, influenza-infected index cases</p>	<p>Results: Postexposure prophylaxis provided a protective efficacy compared with treatment of index cases alone of:</p> <p><i>ITTH population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 58.5 % (95 % CI, 15.6 % to 79.6 %; p = 0.0114) for households - 68.0 % (95 % CI, 34.9 % to 84.2 %; p = 0.0017) for individual contacts - 55.2% (95 % CI, -13.0 % to 82.2 %) for children aged 1-12 years <p><i>ITT population:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 62.7 % (95 % CI, 26.0 % to 81.2 %) for all households - 73.1 % (95 % CI, 47.1 % to 86.3 %) for all contacts - 64.4 % (95 % CI, 15.8 % to 85.0 %) for all children aged 1-12 years <p>Household or individual contacts in the postexposure prophylaxis group were 5.9 and 6.3 times more likely, respectively, to have a lower number of days in bed with influenza illness, compared with the expectant treatment group (both p = 0.003).</p> <p>Contacts in the postexposure prophylaxis group tended to have a shorter median duration of illness (5.5 h, range 0-87 h) if they developed influenza during prophylaxis, compared with those who began treatment only after the onset of symptoms (39.8 h, range 0-627 h, p = 0.103).</p> <p>More severe complications as bronchitis and pneumonia were only recorded in the treatment arm of the study.</p>	<p>Comments: High compliance, >98 % of subjects taking medications for the intended periods.</p> <p>66 % were infected with influenza type A and 34 % with influenza type B.</p> <p>In total, 5 oseltamivir recipients withdrew from the study because of adverse events.</p> <p>The study was financial supported by Hoffman – La Roche.</p> <p>Quality of the study: 1 +</p>

<p>influenza transmission in households. Monitor the possibility of oseltamivir resistance emergence and transmission</p>	<p><i>ITT population:</i> All randomized households and contacts, regardless of infection status in the index case</p> <p>Age: <i>Group 1:</i> Median 23.5 years (1-80) <i>Group 2:</i> Median 25.0 (1-83)</p> <p>Observation time: 10 days</p> <p>Outcome: Percentage of households with at least 1 secondary case of laboratory-confirmed influenza illness during the 10-day period after the start of treatment in the index case(s).</p> <p>The duration of illness (the time to alleviation of symptoms).</p> <p>Oseltamivir resistance.</p>	<p>Oseltamivir was generally well tolerated.</p> <p>The incidence of vomiting was more frequent in the treatment group that received oseltamivir twice-daily (35/347, 10 %) than in those who received once-daily for prophylaxis (18/399, 4.5 %).</p> <p>No oseltamivir-resistant variants were detected in treated index cases or contacts.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Prophylaxis with oseltamivir, combined with the treatment of ill index cases, was more effective than treating index cases alone in preventing influenza illness in household contacts.</p> <p>The treatment and prophylaxis of close contacts with oseltamivir is less likely to result in the transmission of resistant virus than has been described for M2 protein inhibitors.</p>	
---	---	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Kaiser L. et al. 2003. Switzerland</p> <p>Journal Arch Intern Med</p> <p>Reference: 39</p> <p>Title: Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations</p> <p>Aims: Assess the effect of oseltamivir treatment on the incidence of lower respiratory tract complications leading to antibiotic treatment and hospitalizations following influenza illness</p>	<p>Study design: Prospectively analyzed data from 10 double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trials.</p> <p>Intervention: 10 double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trials on safety and efficacy of oseltamivir use in adults and adolescents during the influenza seasons, from 1997 to 2000.</p> <p><i>Study group:</i> Oseltamivir 75 mg, twice daily <i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Administered for 5 days.</p> <p>Population and age: n = 3564 subjects, age range 13-97 years. Subjects with influenza-like illness.</p> <p>The enrolled patients included otherwise healthy unimmunized adults and adolescents and at-risk patients.</p> <p><i>Study group:</i> n = 2023 <i>Control group:</i> n = 1541</p> <p>Observation time: 28 days</p> <p>Outcome: Lower respiratory tract complications (acute bronchitis, pneumonia, exacerbations of underlying airways disease), antibiotic use and hospitalization</p>	<p>Results: 68 % of the enrolled subjects had laboratory-confirmed influenza (12% influenza B and 88% influenza A). 32% had an influenza-like illness.</p> <p><i>Adults and adolescents with a proven influenza illness:</i> Oseltamivir treatment reduced overall antibiotic use for any reason by 26.7 % (14.0 % versus 19.1 % with placebo, p < 0.001) and the incidence of influenza-related lower respiratory tract complications resulting in antibiotic therapy by 55 % (4.6 % versus 10.3 % with placebo, p < 0.001).</p> <p>Hospitalization for any cause occurred in 18 (1.7 %) of 1063 placebo recipients compared with 9 (0.7 %) of 1350 oseltamivir-treated patients (59 % reduction, p = 0.02).</p> <p><i>Subjects considered at increased risk of complications:</i> 74 (18.5 %) of 401 placebo recipients developed a lower respiratory tract complication leading to antibiotic use compared with 45 (12.2 %) of 368 oseltamivir recipients (34.0 % reduction, p = 0.02).</p> <p>The reduction in overall hospitalizations in the oseltamivir-treated, influenza-infected at-risk patients was 50 % compared with placebo recipients (1.6 % versus 3.2 %, p = 0.17).</p> <p>Oseltamivir did not affect the incidence of respiratory complications or antibiotic use in patients without proven influenza infection.</p>	<p>Comments: Among placebo recipients, 74 subjects (4.8 %) withdrew early, 28 (1.8 %) for adverse events. Among oseltamivir recipients, 113 (5.9 %) withdrew prematurely, 35 (1.8 %) for adverse events.</p> <p>One limitation of the RCTs was the lack of standardized clinical guidelines for diagnosing complications. It is therefore unclear how often viral infection alone or bacterial superinfection resulted in antibiotic use.</p> <p>The study was supported by Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

		Conclusions as stated by the authors: Early treatment of influenza illness with oseltamivir significantly reduces influenza-related lower respiratory tract complications, antibiotic use, and hospitalization. This effect was observed in both “at-risk” subjects and otherwise healthy adults.	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Kiso M. et al. 2004. Japan</p> <p>Journal Lancet</p> <p>Reference: 42</p> <p>Title: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study</p> <p>Aims: Investigate oseltamivir resistance in a group of children treated for influenza.</p>	<p>Study design: Patient series. Patients admitted to hospital and from outpatients during February to March 2002 and January to February 2003.</p> <p>Intervention: Treatment with oseltamivir 4 mg/kg daily in divided doses twice a day for 2, 3, 4 or 5 days was started when influenza infection was confirmed and within 48 h after onset of symptoms.</p> <p>To detect oseltamivir-resistant viruses, viral RNA was extracted directly from the specimens or from virus in cell-culture fluids and then the haemagglutinin and neuraminidase genes were cloned.</p> <p>Population and age: N = 50 Patients ranged in age from 2 months to 15.8 years (median 3.7 years). 80% were younger than age 5 years. Seven (14%) had received influenza vaccine</p> <p>Observation time: Seven days</p> <p>Outcome: Resistance to oseltamivir</p>	<p>Results: Identified a neuraminidase mutation in viruses isolated from nine patients (18 %).</p> <p>Resistant variants: Patients < 1 year: 1/9 Patients 1 year: 4/12 Patients 2-6 years: 4/22 Patients > 7 years: 0/7</p> <p>Drug-resistant mutants were detected at similar frequencies in children admitted to hospital (6 of 29) and in those managed as outpatients (3 of 21).</p> <p>In eight cases, the mutations were known to confer resistance to neuraminidase inhibitors: six Arg292Lys and two Glu119Val mutations. In one child, an Asn294Ser mutation was detected, which has not been associated with neuraminidase inhibitor resistance.</p> <p>Oseltamivir-resistant viruses were first detected at day 4 after start of treatment and positive specimens persisted on each succeeding day of testing through day 7.</p> <p>More than 10³ infectious units per mL of virus were detected in samples from some patients, irrespective of whether they shed resistant viruses.</p> <p>One resistant variant was detected in the seven children who had received influenza vaccine, compared with eight of the 43 not receiving vaccine.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oseltamivir-resistant mutants in children</p>	<p>Comments: Oseltamivir doses used in young children were 4 mg/kg daily, whereas in other countries, the drug is given according to weight groups.</p> <p>One of the authors has received grant supported from Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 3 +</p>

		<p>being treated for influenza with oseltamivir arise more frequently than previously reported.</p> <p>Children can be a source of viral transmission, even after 5 days of treatment with oseltamivir.</p>	
--	--	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Li L. et al. 2004. China</p> <p>Journal Chin Med J</p> <p>Reference: 43</p> <p>Title: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study of oseltamivir phosphate for treatment of influenza infection in China</p> <p>Aims: Evaluate the efficacy and safety of oseltamivir phosphate as treatment for naturally acquired influenza infection</p>	<p>Study design: RCT. Double-blind, placebo-controlled. Multicentre study, 7 centres in China. Performed during the influenza epidemic season from January to April 2001.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Oseltamivir 75 mg, twice daily</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Administered for 5 days</p> <p>Population and age: ITT: Intent-to-treat population: 451 adults without other medical history. All subjects demonstrated symptoms consistent with influenza and enter hospital care no more than 36 h post onset of feeling unwell. Aged 18-65 years.</p> <p>ITTI: Intent-to-treat infected population: 273 individuals that were identified as influenza-infected through laboratory test</p> <p><i>Study group:</i> n = 216 (ITT) n = 134 (ITTI)</p> <p><i>Control group:</i> n = 235 (ITT) n = 139 (ITTI)</p> <p>Observation time: 21 days</p> <p>Outcome: Resolution of the illness</p>	<p>Results: <i>ITTI population:</i> The cumulative alleviation proportion of oseltamivir group was significantly higher than that of the placebo group (p = 0.0466).</p> <p>The median duration of illness: <i>Study group:</i> 91.6 h (95 % CI, 80.2-101.3 h) <i>Control group:</i> 95 h (95 % CI, 84.5-105.3 h)</p> <p>The proportions of subjects reporting fever in the study group was significantly lower than the control group at 36 h, 60 h, 72 h, 96 h, 120 h and 132 h after initiation of treatment (p=0.049, 0.001, 0.001, 0.007 and 0.030, respectively)</p> <p>Similar results were observed for the ITT population as for the ITTI population</p> <p>The amount of acetaminophen taken during illness was similar in both groups.</p> <p>Adverse events were similarly reported in both the oseltamivir group and the placebo group. Incidence of all adverse events was less than 2 % except nausea (4.5 %) and vomiting (3.2 %).</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oseltamivir was effective and well tolerated as treatment of early naturally acquired influenza.</p> <p>During an influenza outbreak, all patients showing appropriate symptoms could be treated as having influenza infection, regardless of results of virus tests or serum tests.</p>	<p>Comments: Patients, presumably infected by influenza, but with a negative virus test, were included in the ITT population and may have been the main reason for the findings that oseltamivir had similar effect on the ITT population to that of the ITTI population</p> <p>A total of 478 individuals were enrolled into the trial whereas 451 subjects took at least one dose of study medication and are the ITT population.</p> <p>62 % had influenza A, 37 % influenza B and 1 % unknown.</p> <p>The randomization code was prepared and designed by Roche, Basel.</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Massarella JW. et al. 2000. USA</p> <p>Journal J Clin Pharmacol</p> <p>Reference: 45</p> <p>Title: The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (RO 64-0796/GS4104) in healthy adult and elderly volunteers</p> <p>Aims: Investigate the tolerability, safety and pharmacokinetics of oseltamivir and its active metabolite following administration of single and multiple ascending oral doses of oseltamivir to</p>	<p>Study design: RCT. Three double-blind, placebo-controlled studies.</p> <p>Intervention: <i>Study 1:</i> Oseltamivir, 20-1000 mg once daily <i>Study 2:</i> Oseltamivir, 50-500 mg twice daily <i>Study 3:</i> Oseltamivir, 100-200 mg twice daily</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Oseltamivir or placebo administered for 7 days.</p> <p>Population and age: <i>Study 1:</i> n = 48 <i>Study 2:</i> n = 32</p> <p>Healthy adult male volunteers, 18-55 years.</p> <p><i>Study 3:</i> n = 24. Healthy elderly volunteers ≥ 65 years. Both male and female.</p> <p>Volunteers were randomized to groups of 8 per dose level and receive either oseltamivir (n = 6) or placebo (n = 2).</p> <p>Observation time: Up to 10 days after last dose</p> <p>Outcome: Tolerability, safety and pharmacokinetics</p>	<p>Results: Plasma concentrations of the active metabolite (antiviral agent) were significantly higher and longer lasting than those of oseltamivir (prodrug).</p> <p>Pharmacokinetics of both compounds (both prodrug and active metabolite) was linear.</p> <p>The mean half-life of oseltamivir was between 1.2 and 1.5 h.</p> <p>Oseltamivir was well tolerated at single doses of up to 1000 mg and twice-daily doses of up to 500 mg</p> <p>Doses of 200 mg and higher twice daily were associated with gastrointestinal side effects (mainly, nausea and vomiting) of mild to moderate intensity in some elderly subjects. Only 500 mg twice daily were associated with gastrointestinal adverse events in younger subjects.</p> <p>Exposure to both prodrug and active metabolite was increased in elderly patients by approximately 25%. Due to the wide safety margin of both compounds, no dose adjustment is necessary for elderly patients.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The pharmacokinetic data from the studies indicate that oseltamivir is suitable for oral administration, resulting in high and sustained plasma levels of the active metabolite. No dosage adjustment appears to be required in healthy elderly patients.</p>	<p>Comments: Only males included in study 1 and 2, sex distribution not given for study 3. An important finding was that “oseltamivir recipients have the same immunity to reinfection as untreated individuals”.</p> <p>The studies were performed with financial support from Hoffman-La Roche.</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

both healthy adult (18-55 years) and elderly (≥ 65 years) volunteers			
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Nicholson KG. et al. 2000. UK</p> <p>Journal Lancet</p> <p>References: 46</p> <p>Title: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial</p> <p>Aims: Study the efficacy and safety of oseltamivir, the oral prodrug of the neuraminidase inhibitor GS4071, in adults with naturally acquired laboratory-confirmed influenza</p>	<p>Study design: RCT Multicenter study, 51 in Europe, 11 in Canada and one in China. Performed in January to March 1998.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> 1. Oseltamivir, 75 mg 2. Oseltamivir, 150 mg</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Intervention was given twice daily for 5 days.</p> <p>Recovery assessed by questionnaire and temperature recordings.</p> <p>Population and age: ITT population: n = 719. Previously healthy non-immunised adults with febrile influenza-like illness of up to 36 h duration. Aged 18-65 years</p> <p>ITTI population: intention-to-treat population of infected patients. n = 475. Patients who had received at least one dose of study medication and who had laboratory-confirmed influenza.</p> <p><i>Study group 1:</i> ITT population: n = 241 ITTI population: n = 158</p> <p><i>Study group 2:</i> ITT population: n = 243 ITTI population: n = 156</p> <p><i>Placebo:</i> ITT population: n = 235</p>	<p>Results: 475 patients (66 %) had confirmed infection.</p> <p><i>Median illness duration for ITTI population:</i> <i>Oseltamivir 75 mg:</i> 87.4 h (95 % CI, 73.3 to 104.7), p=0.02. 25 % reduction versus placebo. <i>Oseltamivir 150 mg:</i> 81.8 h (95 % CI, 68.2 to 100.0), p=0.01. 30 % reduction versus placebo. <i>Placebo:</i> 116.5 h (95 % CI, 101.5 to 137.8)</p> <p><i>Median illness duration for ITT population:</i> <i>Oseltamivir 75 mg:</i> 97.6 h (95 % CI, 79.1 to 115.6), p = 0.05. 16 % reduction vs placebo. <i>Oseltamivir 150 mg:</i> 89.4 h (95 % CI, 79.1 to 103.7), p = 0.03. 23 % reduction vs placebo. <i>Placebo:</i> 116.1 h (95 % CI, 99.8 to 129.5)</p> <p><i>Median illness duration for 226 influenza-infected patients who were assigned treatment within 24 h of symptom onset:</i> <i>Oseltamivir 75 mg:</i> 74.5 h (95 % CI, 68.2 to 98.0, p=0.02). 37 % reduction versus placebo. <i>Oseltamivir 150 mg:</i> 70.7 h (95 % CI, 54.0 to 89.4, p=0.01). 40 % reduction versus placebo. <i>Placebo:</i> Median duration 117.5 h (95 % CI, 103.0 to 143.8)</p> <p>Total areas under curves for symptom scores were significantly lower in influenza-infected patients assigned oseltamivir compared to placebo.</p> <p>The time to become afebrile was significantly shorter and relief medication generally used less in the study groups than in the control group, but the difference were not significant.</p>	<p>Comments: Influenza was confirmed by culture or serology.</p> <p>92 % of the patients were infected by A/H3N2 influenza.</p> <p>38 patients withdrew from the study, 15 because of adverse events (6 placebo, 3 oseltamivir 75 mg and 6 oseltamivir 150 mg) and 23 were lost to follow-up.</p> <p>Paracetamol use was lower in the oseltamivir groups than in the placebo group, which shows that symptoms were not improved because of the use of relief medication.</p> <p>The study was supported by grants from Hoffmann-la Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

	<p>ITTI population: n = 161</p> <p>Observation time: Patients recorded their temperature and symptoms twice daily for 21 days.</p> <p>Outcome: Time to resolution of illness, severity of illness, health activity, sleep quality, frequency of and need for antibiotic treatment and virus shedding.</p>	<p>Oseltamivir was associated with higher symptom scores, less viral shedding, and improved health, activity, and sleep quality compared to placebo.</p> <p>Transient upper-gastrointestinal events generally occurred at the start of treatment and resolved within 1-2 days and were more frequent in the oseltamivir groups than in the placebo group.</p> <p><i>Virus shedding:</i> Data on viral shedding (nasopharyngeal) for 350 influenza-infected patients were reduced by 30-40 % for the oseltamivir-treated groups compared to the placebo groups during the first 4 days of treatment.</p> <p><i>Mean frequency of nausea:</i> Oseltamivir 75 mg: 12 % (2.9 to 12.6 %) Oseltamivir 150 mg: 12% (2.5 to 12.1 %) Placebo: 4 %</p> <p><i>Mean frequency of nausea:</i> Oseltamivir 75 mg: 10 % (2.6 to 11.3 %) Oseltamivir 150 mg: 9% (1.9 to 10.3 %) Placebo: 3 %</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oseltamivir was effective and well tolerated in the treatment of natural influenza infection in adults. The efficacy, tolerability, and ease of administration warrant further investigation in children, elderly patients and at-risk patients</p> <p>Patients who began treatment within 24 h of onset of symptoms had the greatest benefit.</p>	
--	---	---	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Nordstrom BL. et al. 2004. USA</p> <p>Journal Antiviral Therapy</p> <p>Reference: 47</p> <p>Title: Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study</p> <p>Aims: Examine the risk of various skin reactions associated with use of oseltamivir.</p>	<p>Study design: Cohort study UnitedHealthcare members who received influenza diagnosis during the influenza season, November through March, from December 1999 to April 2002. Study subjects were identified from the Ingenix Research Database</p> <p>Intervention: <i>Study group 1:</i> Patients with an influenza diagnosis taken oseltamivir <i>Study group 2:</i> Patients without an influenza diagnosis taken oseltamivir <i>Control group:</i> Patients with an influenza diagnosis taken no treatment</p> <p>The recommended dose of oseltamivir is 75 mg twice for 5 days</p> <p>Population and age: <i>Study group 1:</i> 11 691 <i>Study group 2:</i> 17 610 <i>Control group:</i> 72 818</p> <p>Patients ≥ 1 year. No influenza vaccination on the date of influenza diagnosis.</p> <p>Observation time: 30 days</p> <p>Outcome: Adverse events (skin reactions)</p>	<p>Results: The broadest class of diagnoses, consisting of a wide range of inflammatory skin conditions and other skin diseases was seen in approximately 2 % of patients during the month following the index date.</p> <p>The group taken oseltamivir with an influenza diagnosis was more likely than the control group to receive analgesics, $p < 0.001$.</p> <p>The group taken oseltamivir without influenza diagnosis showed a similar prevalence of analgesic use to the group taken oseltamivir with an influenza diagnosis, $p = 0.21$.</p> <p>Subjects with general skin reactions: <i>Study group 1:</i> 247 <i>Control group:</i> 1440</p> <p>The adjusted rate ratios for general skin reactions among study group 1 versus control group were 1.05 (95 % CI, 0.88 to 1.24) for incident cases and 0.98 (95 % CI, 0.77 to 1.24) among patients with a history of a skin reaction.</p> <p>Subjects with contact dermatitis and other eczema: <i>Study group 1:</i> 47 <i>Control group:</i> 356</p> <p>The adjusted rate ratios among study group 1 versus control group were 0.79 (95 % CI, 0.56 to 1.12) for incident cases and 0.94 (95 % CI, 0.46 to 1.91) among patients with a history of contact dermatitis and other eczema.</p> <p>Similar results were seen for the other skin</p>	<p>Comments: Children < 13 years with an influenza diagnosis were less likely to receive oseltamivir than older individuals.</p> <p>The patients who received oseltamivir without an influenza diagnosis were more likely to be older than the oseltamivir users with influenza.</p> <p>Most influenza patients did not receive any influenza medication. Most patients who did use an influenza drug used only one antiviral. Approximately 17% of the non-users received an influenza drug other than oseltamivir. Amantadine was the most frequently dispensed of the other three influenza drugs.</p> <p>The study was supported by a contract between Roche Global Development and Ingenix Epidemiology</p> <p>Quality of the study: 2 +</p>

		<p>reaction categories</p> <p>Subjects with general skin reactions: <i>Study group 1</i>: 247 <i>Study group 2</i>: 341</p> <p>The adjusted rate ratios for general skin reactions among study group 1 versus study group 2 were 0.99 (95 % CI, 0.81 to 1.21) for incident cases and 0.77 (95 % CI, 0.57 to 1.03) among patients with a history of a skin reaction.</p> <p>Adverse events to a drug occurred in a total of 90 patients during follow-up.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: The skin reactions investigated occurred infrequently in the study.</p> <p>Oseltamivir use does not appear to be associated with an increased risk of skin reactions. These findings holds both for incident cases and for recurring reactions, suggesting that oseltamivir is likely to be safe with respect to skin reactions even among those with a history of skin disorders.</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Peters PH. et al. 2001. USA</p> <p>Journal J Am Geriatr Soc</p> <p>Reference: 48</p> <p>Title: Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population</p> <p>Aims: Investigate the efficacy and safety of once-daily oral oseltamivir as seasonal chemoprophylaxis against influenza A and B infection in vaccinated frail older subjects in a residential care setting</p>	<p>Study design: RCT Double-blind, placebo-controlled. Multicenter study, 31 residential homes for seniors across United States and Europe. Study performed during the 1998/1999 influenza season.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Prophylaxis with oseltamivir, 75 mg</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Intervention given once daily for 6 weeks, beginning when influenza was detected locally</p> <p>Population and age: 548 patients, > 80 % vaccinated</p> <p><i>Study group:</i> n = 276. Mean age: 80.5 years (65-96)</p> <p><i>Control group:</i> n = 272. Mean age: 81.8 years (64-96)</p> <p>Observation time: 6 weeks treatment and 2 weeks follow-up.</p> <p>Outcome: Number of individuals with laboratory-confirmed influenza</p>	<p>Results: <i>Incidence of laboratory confirmed influenza, all patients:</i> <i>Study group:</i> 1/276 (0.4 %) <i>Control group:</i> 12/272 (4.4 %) An overall relative reduction of 92 % with oseltamivir treatment (p=0.002).</p> <p><i>Incidence of laboratory confirmed influenza, vaccinated patients:</i> 12 of the 13 cases of laboratory-confirmed influenza were in subjects that had been vaccinated. <i>Study group:</i> 1/222 (0.5 %) <i>Control group:</i> 11/218 (5.0 %)</p> <p>Administration of oseltamivir was associated with a 91 % reduction in laboratory-confirmed clinical influenza compared with placebo in this population (p = 0.003).</p> <p><i>Incidence of secondary complications (respiratory diseases):</i> <i>Study group:</i> 1/276 (0.4 %) <i>Control group:</i> 7/272 (2.6 %).</p> <p>Oseltamivir use was associated with a significant reduction in the incidence of secondary complications (p = 0.037).</p> <p>No suppression of antibody response in the study group</p> <p>Oseltamivir was well tolerated. More than 90% of adverse events reported in both groups were of mild to moderate intensity.</p> <p>Headache was reported with a higher frequency in the oseltamivir group than in the</p>	<p>Comments: 493 of 548 volunteers completed the study</p> <p>Compliance with treatment was high; more than 70 % of patients recorded 100 % compliance.</p> <p>A limitation of the study was the low rate of influenza infection during the study period.</p> <p>The study seems relevant for the evaluation of oseltamivir as prophylaxis against pandemic influenza</p> <p>The study was funded by Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

		<p>placebo group (8.3 % versus 5.5 %). Vomiting occurred in < 2 % of subjects in either group.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oral oseltamivir 75 mg once daily for 6 weeks effectively prevented clinical influenza in vaccinated frail older subjects using significant concomitant medications in a residential care setting. The treatment was well tolerated and provided additional protection to that afforded by vaccination</p>	
--	--	--	--

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Treanor JJ. et al. 2000. USA</p> <p>Journal JAMA</p> <p>Reference: 49</p> <p>Title: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. A randomized controlled trial.</p> <p>Aims: Evaluate the efficacy and safety of oseltamivir in the treatment of naturally acquired influenza infection</p>	<p>Study design: RCT Randomized, placebo-controlled, double-blind study conducted January through March 1998. 60 primary care and university health centers in USA.</p> <p>Intervention: <i>Study groups:</i> 1. Oseltamivir 75 mg, twice daily 2. Oseltamivir 150 mg, twice daily</p> <p><i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Administered for 5 days. Participants recorded the severity of 7 influenza symptoms by use of a 4-point scale twice daily for 21 days. Oral temperature was taken by the patient twice daily.</p> <p>Population and age: 629 healthy nonimmunized adults aged 18-65 years with febrile respiratory illness of no more than 36 h duration</p> <p><i>Study group 1:</i> n = 211, mean age 32.2 <i>Study group 2:</i> n = 209, mean age 33.1 <i>Control group:</i> n = 209, mean age 32.6</p> <p>Observation time: 21 days</p> <p>Outcome: Duration and severity of illness</p>	<p>Results: A total of 374 individuals (59.6 %) were infected with influenza.</p> <p><i>Duration of illness was reduced by more than 30 % with both oseltamivir doses:</i> Oseltamivir 75 mg: median 71.5 h, p < 0.001 compared to placebo Oseltamivir 150 mg: median 69.9 h, p = 0.006 compared with placebo Placebo: median 103.3 h</p> <p><i>Severity of illness was reduced by :</i> Oseltamivir 75 mg: 38 % (median score, 597 score-hours, p < 0.001) compared to placebo Oseltamivir 150 mg: 35 % (median score, 626 score-hours, p < 0.001) compared to placebo Placebo: median score, 963 score-hours</p> <p>Oseltamivir treatment reduced the duration of fever and oseltamivir recipients returned to usual activities 2 to 3 days earlier than placebo recipients (p ≤ 0.05).</p> <p>Secondary complications such as bronchitis and sinusitis occurred in 15 % of placebo recipients compared with 7 % of combined oseltamivir recipients (p = 0.03).</p> <p>Among the total population, oseltamivir reduced illness duration compared to placebo, (p = 0.004 for both oseltamivir doses): Oseltamivir 75 mg: 76.3 h Oseltamivir 150 mg: 74.3 h Placebo: 97.0 h</p> <p>Among the total population, oseltamivir reduced illness severity compared to placebo (p < 0.001 for both oseltamivir doses):</p>	<p>Comments: Two participants withdrew from the study after randomization but before the study drug were dispensed.</p> <p>3 % withdraw from the placebo group, 1.5 % from the oseltamivir 75 mg group and 2 % from the oseltamivir 150 mg group.</p> <p>The study was financially supported by Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

		<p>Oseltamivir 75 mg: 686 score-hours Oseltamivir 150 mg: 629 score-hours Placebo: 887 score-hours</p> <p>Nausea and vomiting occurred more frequently in both oseltamivir groups (combined, 18.0 % and 14.1 %, respectively) than in the placebo group (7.4 % and 3.4 %, respectively), (p = 0.002 and p < 0.001).</p> <p>A virus with altered neuraminidase susceptibility to oseltamivir carboxylate was detected in 1 recipient of 75 mg oseltamivir on day 3 of treatment.</p> <p>The proportions of participants shedding virus at each time point examined were similar in all study groups</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oseltamivir treatment reduces the duration and severity of acute influenza in healthy adults and may decrease the incidence of secondary complications</p>	
--	--	---	--

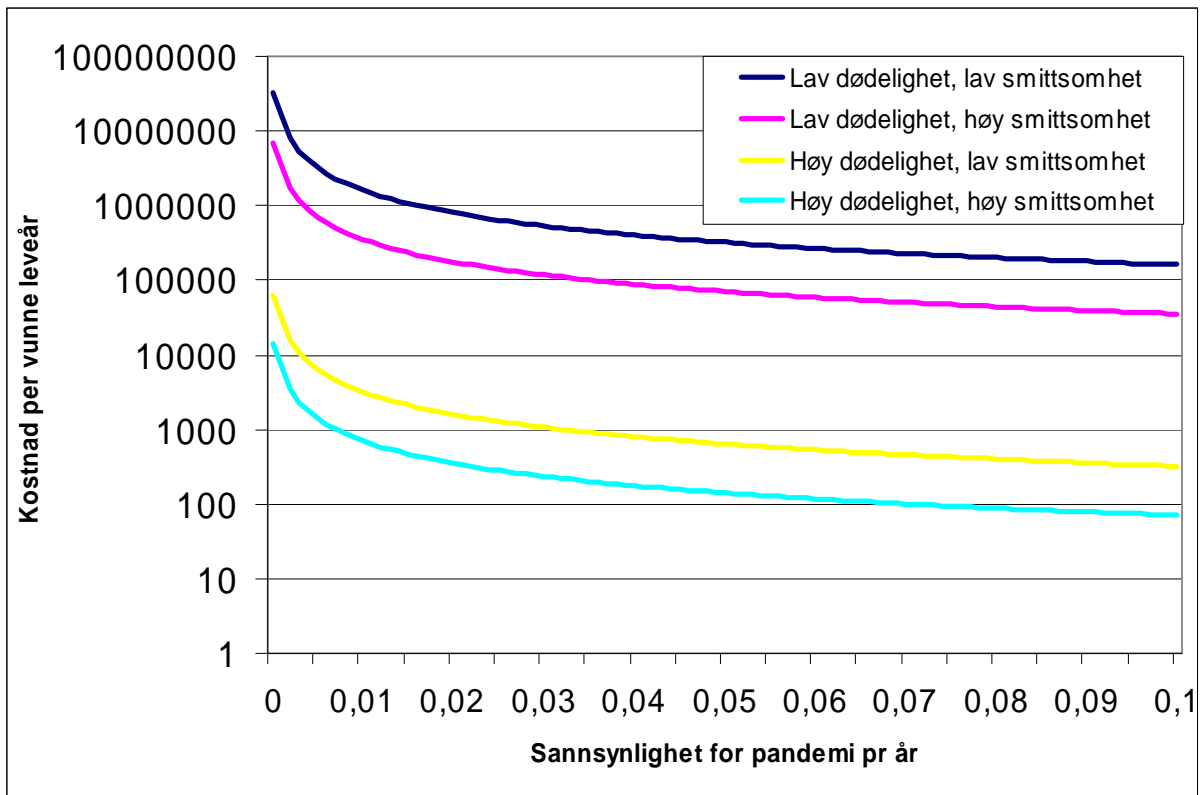
Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Welliver R. et al. 2001. USA</p> <p>Journal JAMA</p> <p>Reference: 51</p> <p>Title: Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial.</p> <p>Aims: Investigate the efficacy of oseltamivir in prevention of the secondary spread of disease to household contacts of influenza-infected cases</p>	<p>Study design: RCT Double-blind, placebo controlled study. Multicenter study (76 centers) in North America and Europe during the winter of 1998-1999.</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Oseltamivir 75 mg <i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Household contacts were administered oseltamivir or placebo once daily for seven days within 48 h of symptom onset of the index cases. Index cases did not receive antiviral treatment.</p> <p>Population and age: 377 index cases. 163 (43 %) had laboratory-confirmed influenza infection.</p> <p>955 eligible contacts (aged ≥ 12 years) in 371 households. 415 subjects (163 households) were contacts of influenza-positive index cases</p> <p>Observation time: Follow up 18 days after the last day of study medication</p> <p>Outcome: Laboratory-confirmed clinical influenza in contacts of influenza-positive index cases</p>	<p>Results: The overall protective efficacy of oseltamivir against clinical influenza in contacts of an influenza-positive index case: Individuals: 89 % (95 % CI, 67 % to 97 %), $p < 0.001$. Households: 84 % (95 % CI, 49 % to 95 %), $p < 0.001$.</p> <p>In contacts of all index cases, oseltamivir significantly reduced incidence of clinical influenza: Individuals: 89 % (95 % CI, 71 % to 96 %), $p < 0.001$. Households: 86 % (95 % CI, 60 % to 95 %), $p < 0.001$.</p> <p>Viral shedding was inhibited in contacts taking oseltamivir, with 84 % protective efficacy (95 % CI, 57 % to 95 %), $p < 0.001$.</p> <p>All virus isolates from oseltamivir recipients retained sensitivity to the active metabolite.</p> <p>Oseltamivir was well tolerated, gastrointestinal tract effects were reported with similar frequency in oseltamivir (9.3 %) and placebo (7.2 %) recipients. Nausea was reported by 5.5 % of oseltamivir and 2.6% of placebo recipients, and was predominantly mild and transient.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Postexposure prophylaxis with oseltamivir, 75 mg once daily for 7 days, protected close contacts of influenza-infected persons against influenza illness, prevented outbreaks within households, and was well tolerated</p>	<p>Comments: 86 (53 %) of 163 infected index cases had laboratory evidence of infection with influenza A.</p> <p>One of the authors has received grant supported from Hoffman – La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p>Author, year of publication and country Whitley RJ. et al. 2001. USA</p> <p>Journal Pediatr Infect Dis J</p> <p>Reference: 52</p> <p>Title: Oral oseltamivir treatment of influenza in children</p> <p>Aims: Determine the efficacy, safety and tolerability of oseltamivir in children with influenza</p>	<p>Study design: RCT Double-blind, placebo-controlled study. Multicenter study conducted during the influenza season of 1998 to 1999 in the United States (70 sites) and Canada (10 sites).</p> <p>Intervention: <i>Study group:</i> Oseltamivir 2 mg/kg/dose <i>Control group:</i> Placebo</p> <p>Administered twice daily for 5 days.</p> <p>Population and age: ITT population: n = 695. Children aged 1-12 years with a history of fever and cough or coryza < 48 h duration.</p> <p>ITTI population: n = 452 (65%) had diagnosed influenza.</p> <p><i>Study group:</i> n = 217 <i>Control group:</i> n = 235</p> <p>Observation time: 10 days</p> <p>Outcome: Time to resolution of illness including mild/absent cough and coryza mild/absent, return to normal activity, euthermia. Period of virus shedding. Development of viral resistance to oseltamivir.</p>	<p>Results: Influenza was diagnosed in 452 (65 %) patients of whom 303 (67 %) had influenza A and 148 (33 %) had influenza B.</p> <p><i>ITTI population:</i> Median duration of illness was reduced by 36 h (26 %) in the study group compared with the control group, p < 0.0001. <i>Study group:</i> 101 h (95 % CI, 89 to 118) <i>Control group:</i> 137 h (95 % CI, 125 to 150)</p> <p><i>ITT population:</i> Median duration of illness was reduced by 21 h (17 %) in the study group compared with the control group (p = 0.0002). <i>Study group:</i> 105 h (95 % CI, 91 to 112) <i>Control group:</i> 126 h (95 % CI, 117 to 137)</p> <p>Oseltamivir treatment reduced cough, coryza and duration of fever. Recovery of virus from the upper respiratory tract declined faster in oseltamivir treated subjects. Oseltamivir treatment did not inhibit antibody response to influenza infection.</p> <p>New diagnosis of otitis media was reduced by 44 % (12 % versus 21 %).</p> <p>The incidence of physician-prescribed antibiotics was significantly lower in influenza-infected oseltamivir (68 of 217, 31 %) than placebo (97 of 235, 41 %) recipients (p = 0.03).</p> <p>Median total acetaminophen consumption was 31% less for subjects in the oseltamivir (40 mg/kg) compared with the placebo (59 mg/kg) groups (p = 0.002).</p>	<p>Comments: No patients in the study group and two patients in the control group required hospitalization during the study period.</p> <p>Children in the placebo group experienced influenza symptoms for a median of 5.7 days after enrollment.</p> <p>The study was funded by Hoffmann-La Roche</p> <p>Quality of the study: 1 ++</p>

		<p>Oseltamivir therapy was generally well tolerated. The most common adverse events were those involving the gastrointestinal system: emesis was reported in 14.3 % of patients receiving oseltamivir compared with 8.5 % receiving placebo.</p> <p>Discontinuation because of adverse events was low in both groups (1.8 % with oseltamivir versus 1.1 % with placebo).</p> <p>In oseltamivir recipients 10 of 182 (5.5 %) posttreatment influenza isolates had a 50 % inhibitory concentration for neuraminidase inhibition higher than pre-treatment value, indicating in vitro resistance.</p> <p>Conclusions as stated by the authors: Oseltamivir given within 48 h of onset of illness is an effective and well-tolerated therapy for acute influenza A and B illness in previously healthy children. Secondary complications were significantly decreased.</p>	
--	--	---	--

Vedlegg 3

Figur 1: Forventet kostnad per vunne leveår gitt forskjellige sannsynligheter for en pandemi.



Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004 St. Olavs plass

0130 Oslo

Tlf: 23 25 50 00

Faks: 23 25 50 10

post@kunnskapssenteret.no

www.kunnskapssenteret.no

Organisasjonsnummer: 986 303 537

ISBN 82-8121-017-6

ISSN 1503-9544