

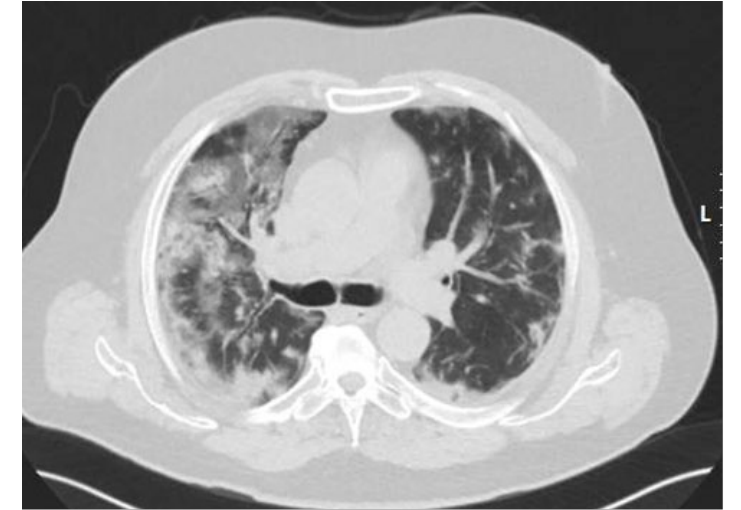
Antiviral behandling vid influensa och covid-19

Sara Cajander – Sara Cajander, ÖL Infektionskliniken USÖ
Biträdande lektor Örebro Universitet



Pandemin- våren 2020

- Stort inflöde av patienter med respiratorisk svikt
- Otydlighet gällande hur patienterna skulle handläggas kliniskt





Nationellt vårdprogram för covid-19

- Juni 2020 version 1.0
- Svenska infektionsläkarföreningen:
- Lars-Magnus Andersson, Magnus Gisslén, Piotr Nowak, Katarina Niward, Fredrik Månsson och Sara Cajander.
- [Covid-19 - Nationellt vårdprogram - Infektion.net](#)

Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 3.2 september 2021

framtaget av
Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen
och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Sammanfattning av behandlingar som sänker dödlighet i Covid-19



ANTIVIRALER

Remdesivir, Nirmatrelvir+r,
molnupiravir

Monoclonal ab

CORTICOSTEROIDS

Baricitinib, tofacitinib

tocilizumab

HEPARIN

ANTI-KOAGULANTIA



ANTI-INFLAMMATORISKA



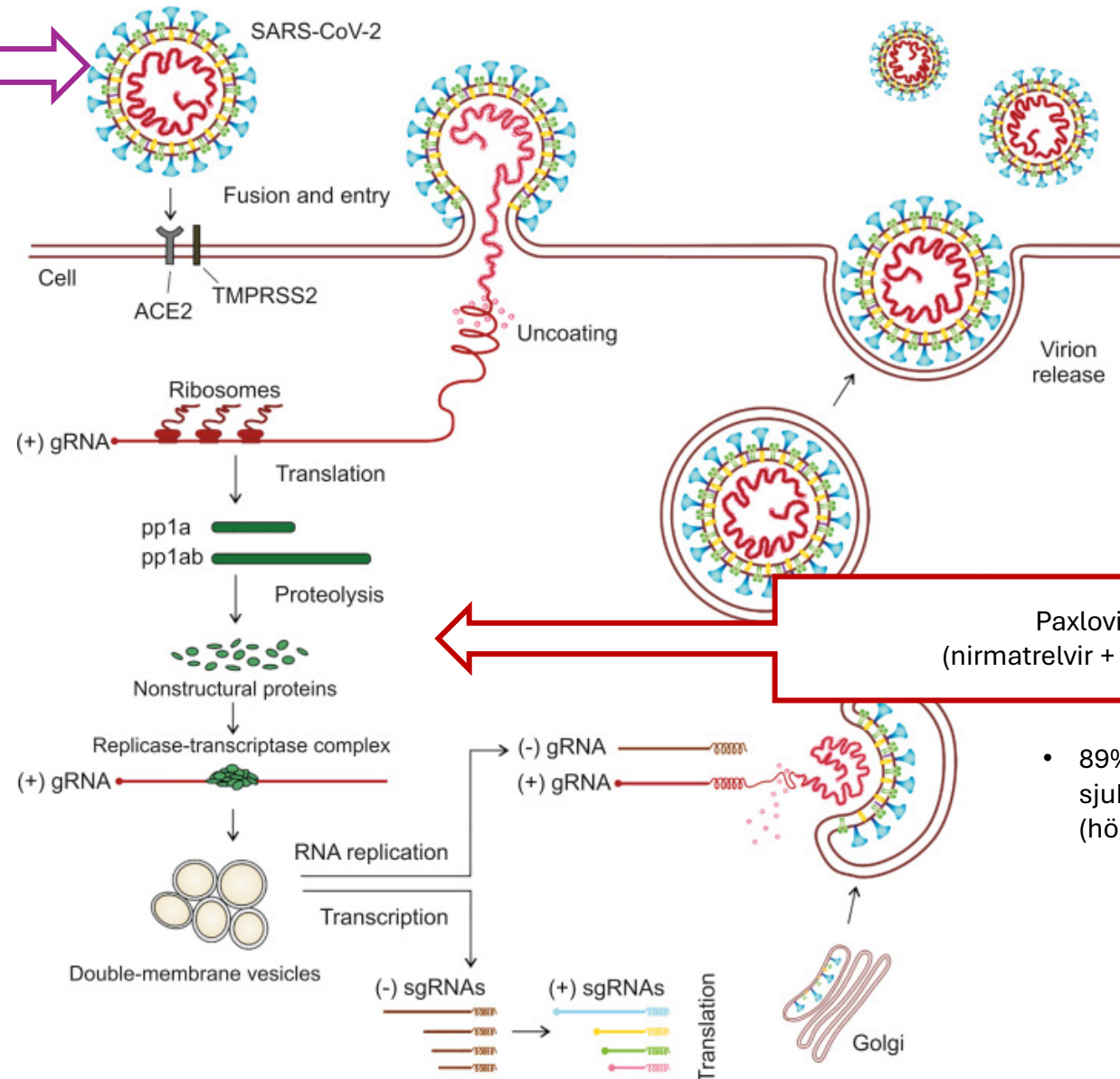


Monoklonala ak

Antiviraler

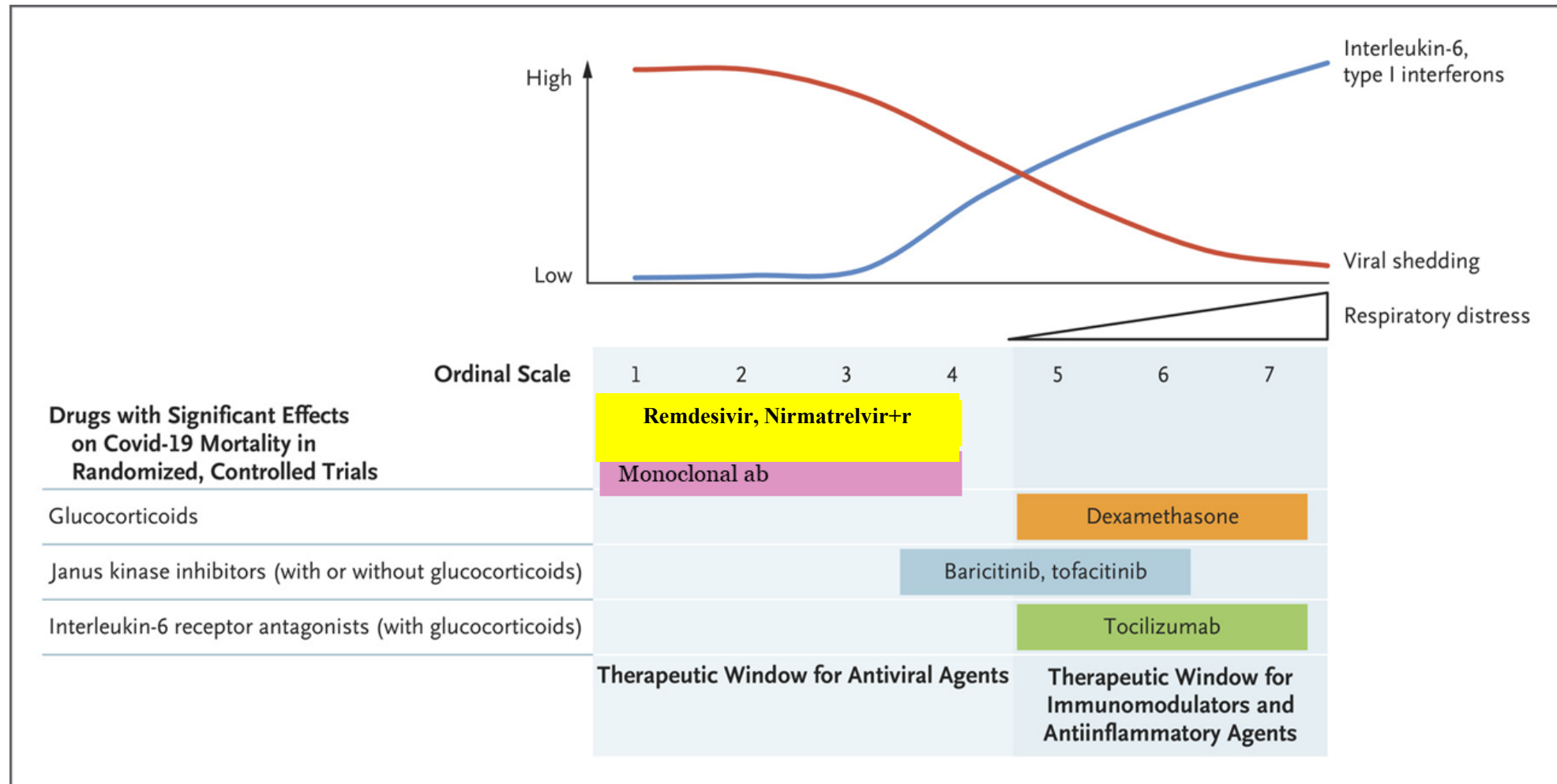
Veklury (remdesivir)

- 87% riskreduktion död/sjukhusvård (högriskpatienter)



Paxlovid
(nirmatrelvir + ritonavir)

- 89% riskreduktion sjukhusvård/död (högriskpatienter)



(Adapded from Stebbing NEJM July 2021)

Paxlovids Achilles

Interaktioner och pris

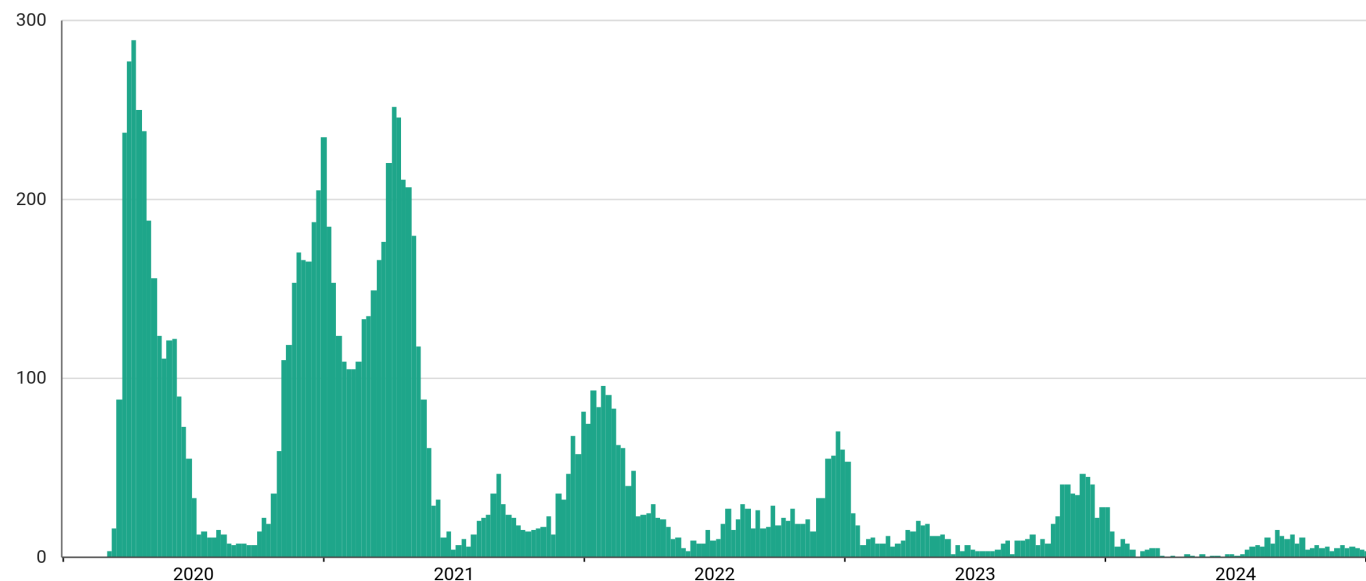
- Kan leda till allvarliga biverkningar pga förhöjda koncentrationer av vissa läkemedel
- *NOAK, Statiner, Takrolimus/everolimus, Clopidogrel, sämre effekt, paxlovid kontraindicerat < 6v efter PCI*
- [Liverpool COVID-19 Interactions \(covid19-druginteractions.org\)](https://liverpool-covid-19-interactions.org/)
- **10 000 kr**



Läget idag - IVA-vårdade per vecka sedan 2020

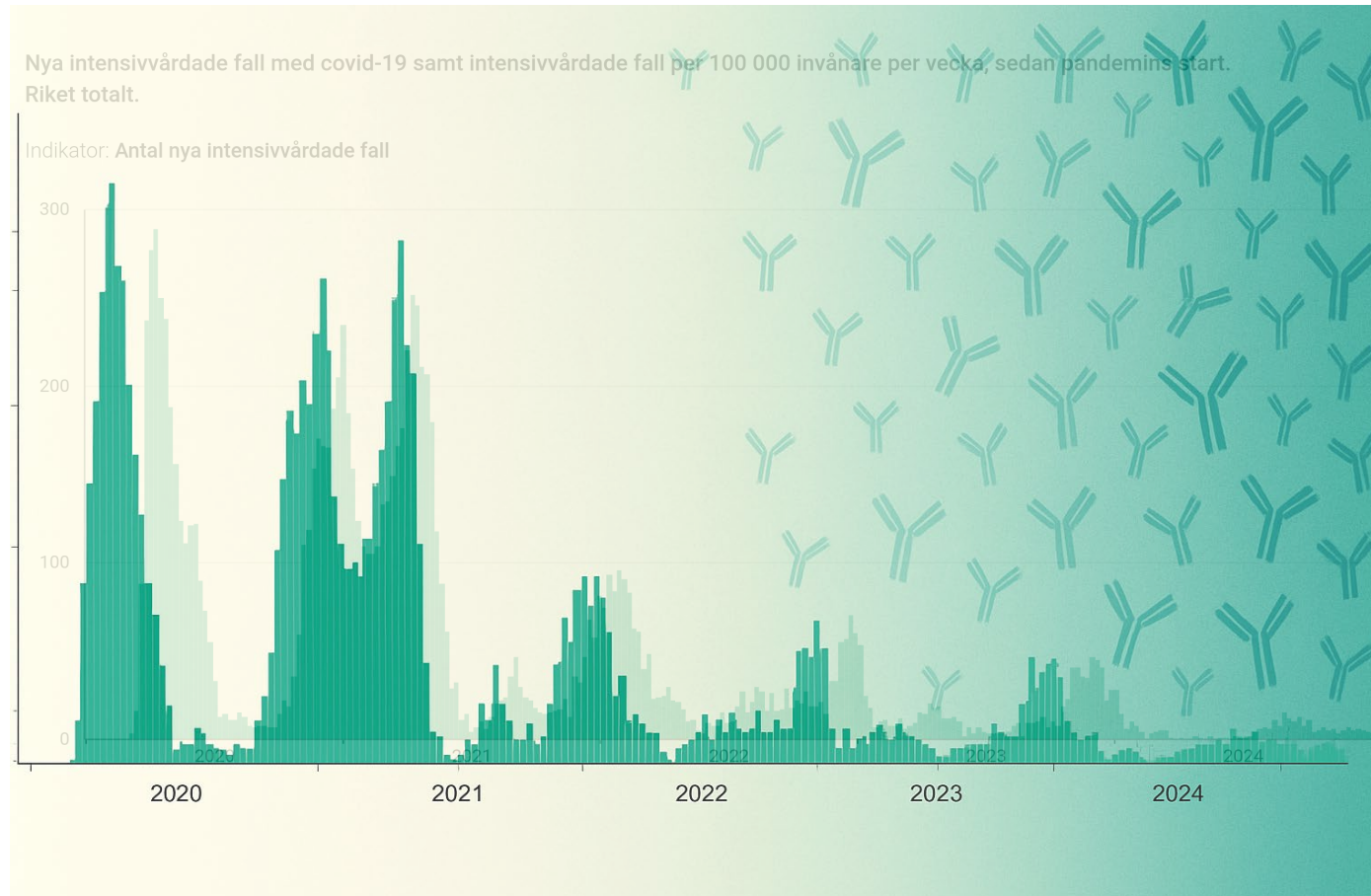
Nya intensivvårdade fall med covid-19 samt intensivvårdade fall per 100 000 invånare per vecka, sedan pandemins start.
Riket totalt.

Indikator: Antal nya intensivvårdade fall



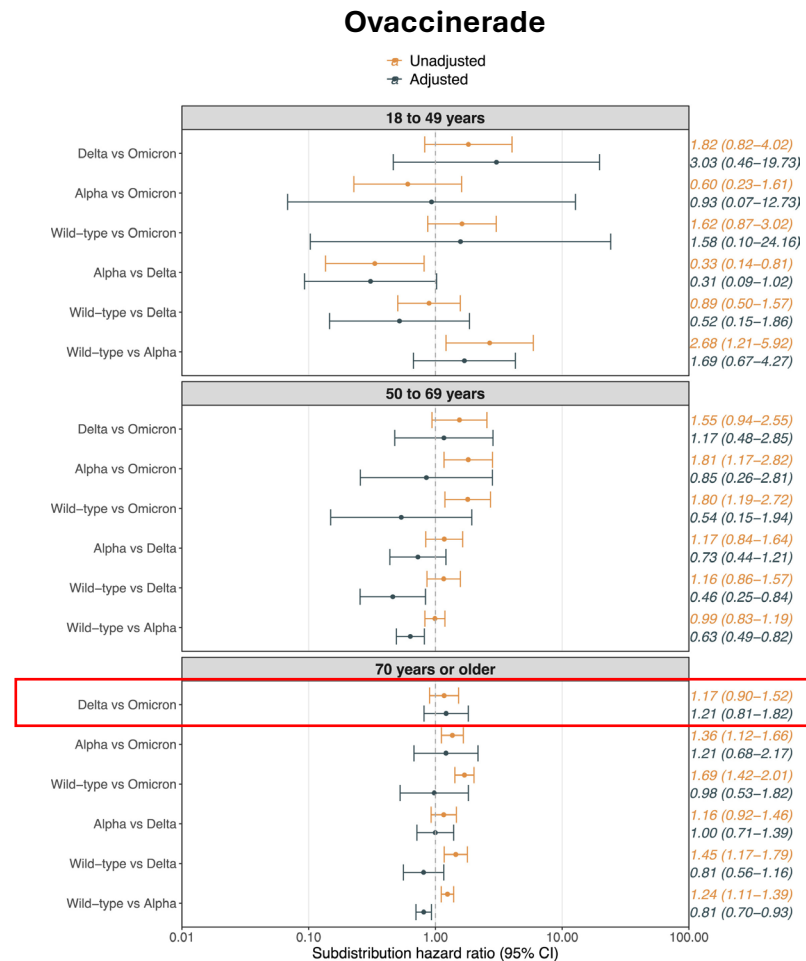
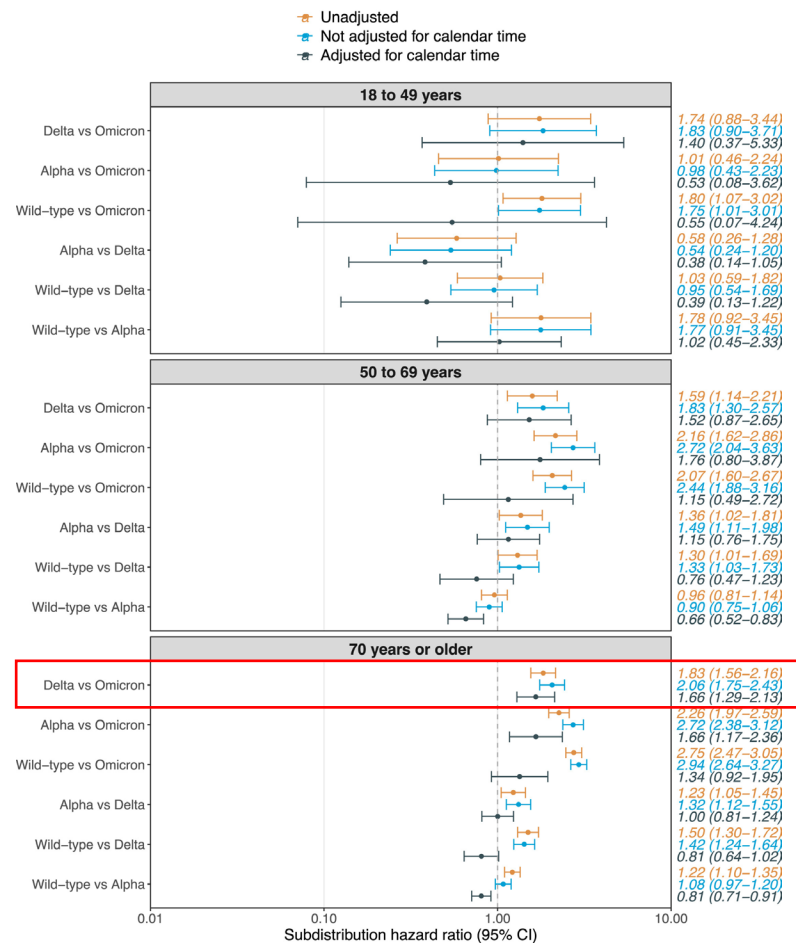


Immunitet



Omikron vs Delta

- Immunitet viktig förklaring till sjunkande mortalitet
- Delta significant högre 28 d sjukhusmortalitet jmf Omikron i gruppen >70 år
- Men detta gäller inte ovaccinerade. Där är det fortfarande samma risk vid delta jmf omicron





Real-world data 2022-2023 visar att paxlovid fortfarande har effekt

Analysis	Cumulative incidence (95% CI)		RR (95% CI)	Absolute risk difference (95% CI)	NNT2
	Paxlovid	No Paxlovid			
Main results					
Hospitalization as the main outcome	0.015 (0.014, 0.015)	0.024 (0.023, 0.024)	0.614 (0.593, 0.636) *	0.009 (0.009, 0.010)*	111 (100, 111)
Death as a main outcome	0.001 (0.001, 0.001)	0.003 (0.003, 0.003)	0.389 (0.333, 0.446) *	0.002 (0.001, 0.002)*	500 (500, 1,000)
Death and hospitalization composite outcome	0.015 (0.015, 0.016)	0.026 (0.025, 0.026)	0.597 (0.577, 0.617) *	0.010 (0.010, 0.011)*	100 (91, 100)
Vaccination, stratified analysis ¹					
Vaccination-adjusted analysis	0.011 (0.010, 0.011)	0.018 (0.018, 0.019)	0.599 (0.559, 0.639) *	0.007 (0.006, 0.008)*	143 (125, 167)
Fully vaccinated patients only	0.009 (0.009, 0.010)	0.016 (0.016, 0.017)	0.579 (0.533, 0.626) *	0.007 (0.006, 0.008)*	143 (125, 167)
Unvaccinated patients only	0.017 (0.016, 0.019)	0.023 (0.022, 0.025)	0.739 (0.664, 0.813) *	0.006 (0.004, 0.008)*	167 (125, 250)
Age, stratified analysis					
Ages 18 to 49 years	0.015 (0.014, 0.016)	0.022 (0.021, 0.023)	0.670 (0.632, 0.708) *	0.007 (0.006, 0.008)*	143 (125, 167)
Ages 50 to 65 years	0.009 (0.009, 0.010)	0.016 (0.016, 0.017)	0.564 (0.520, 0.608) *	0.007 (0.006, 0.008)*	143 (125, 167)
Ages 65+ years	0.019 (0.018, 0.020)	0.033 (0.032, 0.033)	0.590 (0.560, 0.621) *	0.013 (0.012, 0.015)*	77 (67, 84)

* $p < 0.001$.

¹Vaccination-adjusted analysis replicates the analysis examining the effect of Paxlovid on hospitalization as our main outcome, controlling for the effect of being fully vaccinated, relative to being unvaccinated. “Fully vaccinated” included only patients that completed a full course (2 or more doses) of vaccination at least 14 days prior to index, and “unvaccinated patients” included only patients who received no vaccinations prior to index. Partially vaccinated patients and patients who were fully vaccinated fewer than 14 days prior to index were excluded from the analysis. For Vaccination-stratified analysis, our study cohort used a modified cohort of patients from clinical sites with reliable information on patient vaccination status.

²NNT calculated as $(1 \div \text{absolute risk difference})$, corresponding to the expected number of patients that must be treated to prevent the outcome in one patient within the specified follow-up period, rounded up to the nearest integer.

CI, confidence interval; COVID-19, Coronavirus Disease 2019; RR, relative risk.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004493.t003>

- Target trial emulation
- Minst en riskfaktor
- 700 000 patienter 34 sites
- Signifikant skyddande effekt mot död eller sjukhusvård
- Höga NNT
- NNT 77 Ålder > 65år

Paxlovid - Långtidsdata

Retrospektiv studie från Hong Kong

N= 50 055 sjukhusvårdade som fått paxlovid inom 5 dagar

Paxlovidgruppen hade lägre post akut mortalitet, efter dag 21

Lägre förekomst av vissa komplikationer, bla njursvikt kranskärslssjukdom lungkomplikationer

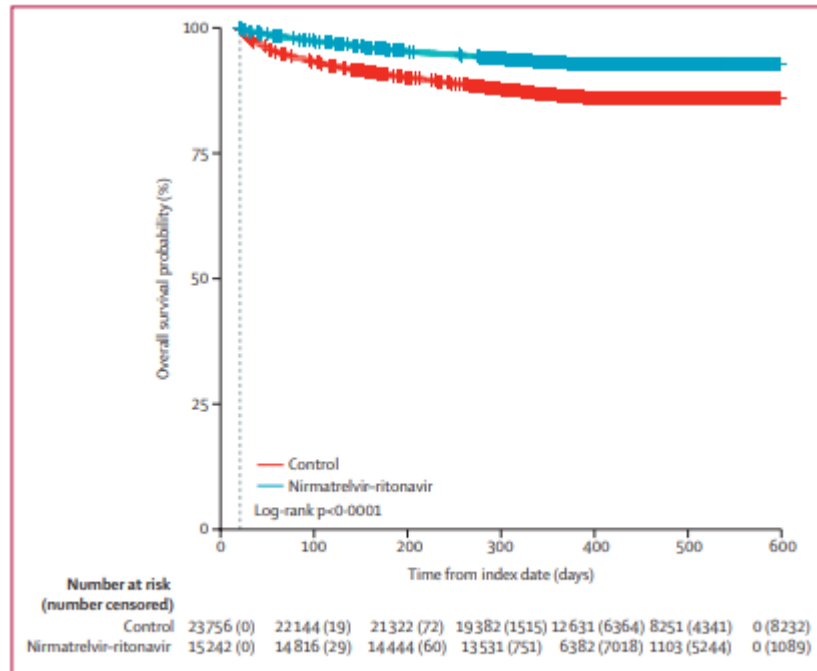


Figure 2: Kaplan-Meier curve for post-acute inpatient mortality
The shaded area indicates the 95% CI. The dashed line shows day 21, the starting point for outcome evaluation.

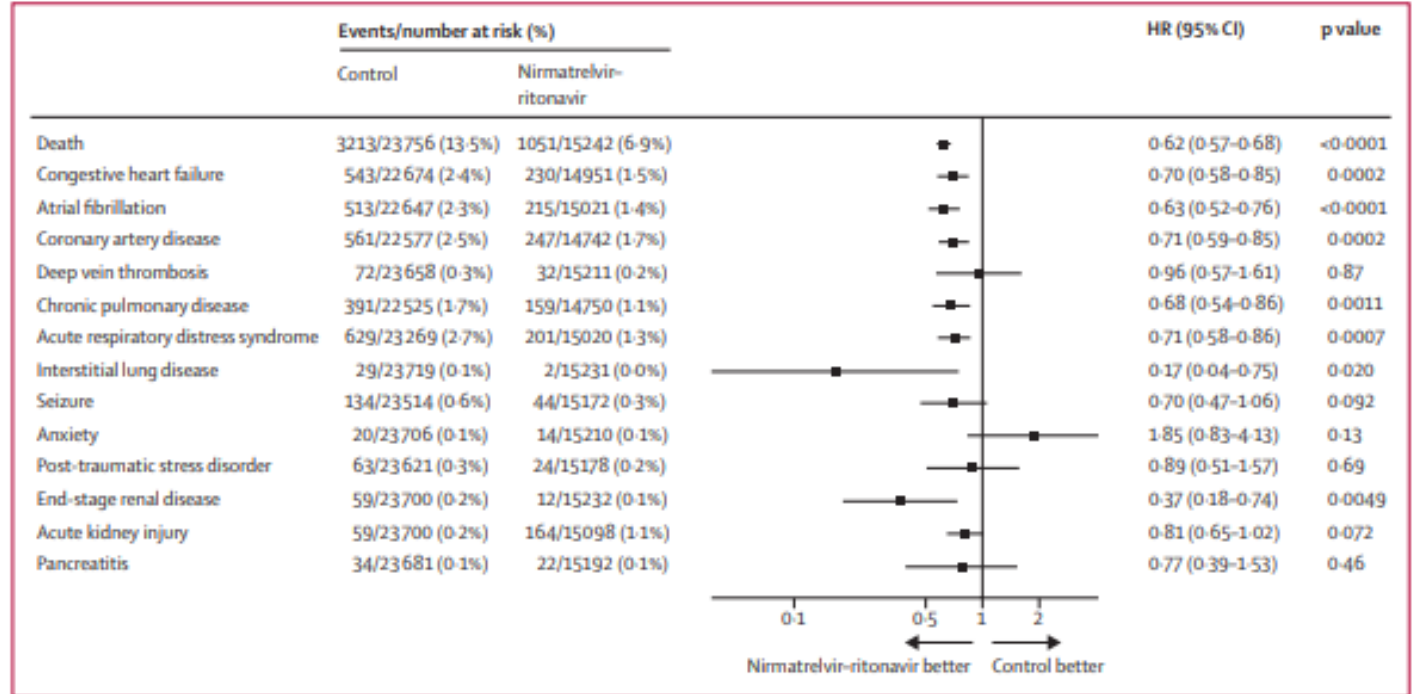


Figure 3: The effect of nirmatrelvir-ritonavir on outcomes after applying standardised mortality ratio weights
HR=hazard ratio.

Sena kardiovaskulära komplikationer

153,760 individer med COVID-19

Veterans hospital USA

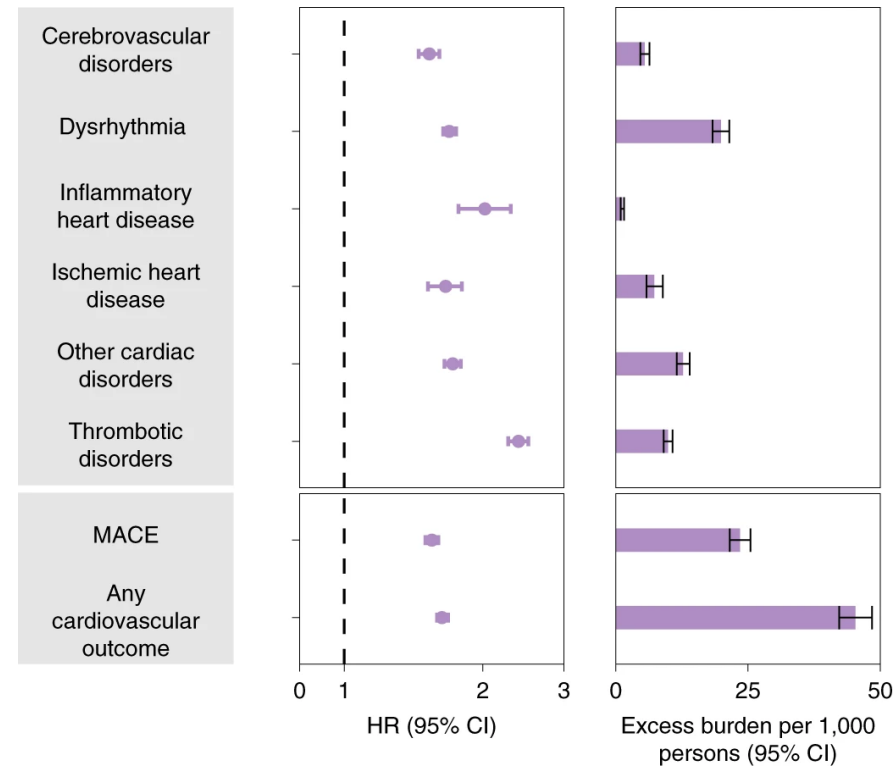
Longitudinella studier



OPEN

Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19

Yan Xie^{1,2,3}, Evan Xu^{1,4}, Benjamin Bowe^{1,2} and Ziyad Al-Aly^{1,2,5,6,7}



Antal döda i Covid-19 per säsong

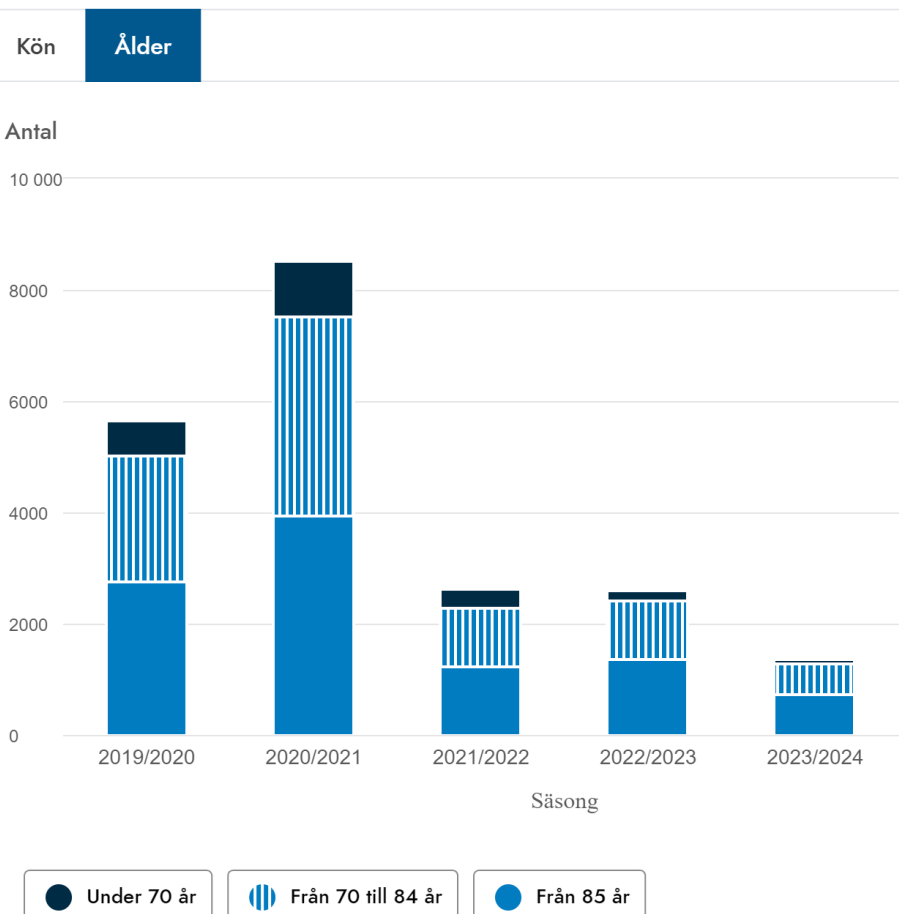
Minskar över tid

Äldre >70 år

Döda i covid-19 – kön och ålder

Antal döda i covid-19 i Sverige uppdelat på kön och ålder per säsong, enligt dödsorsaksintyg inkomna fram till det datum som anges i info-i

Måttenheter: Antal (antal per 100 000 invånare)



Källa: Socialstyrelsens dödsorsaksregister

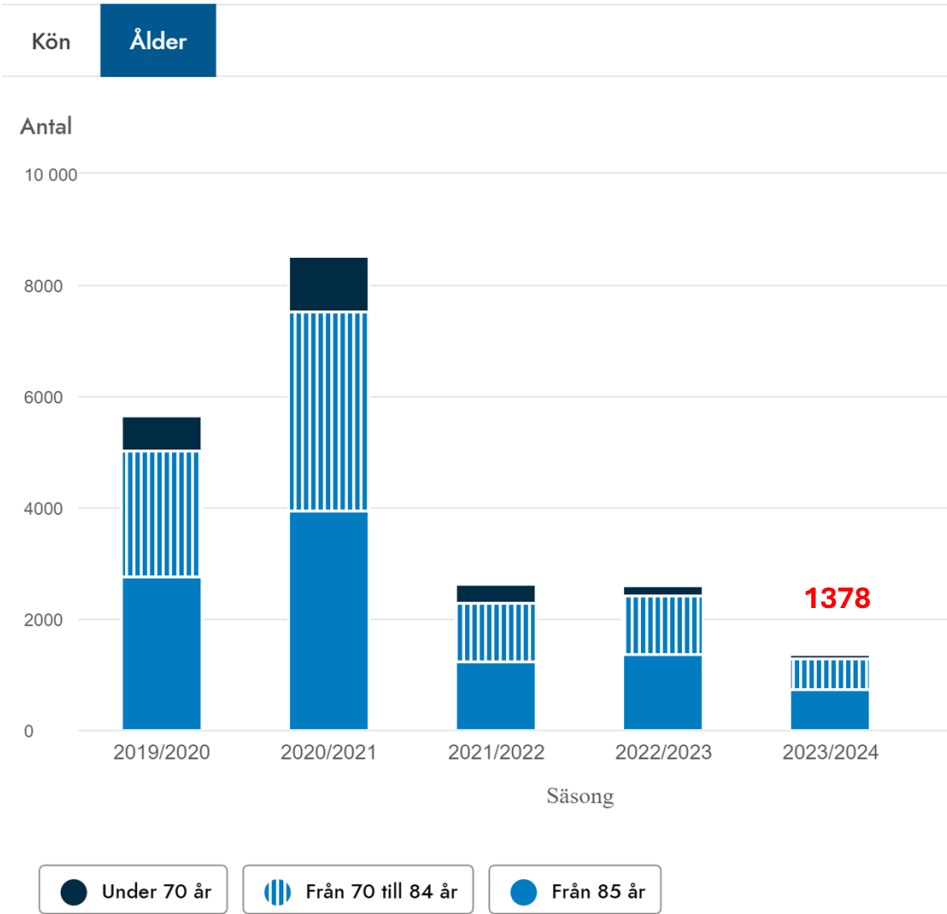
Uppdaterad 2025-01-23



Döda i covid-19 – kön och ålder

Antal döda i covid-19 i Sverige uppdelat på kön och ålder per säsong, enligt dödsorsaksintyg inkomna fram till det datum som anges i info-i

Måttenhhet: Antal (antal per 100 000 invånare)

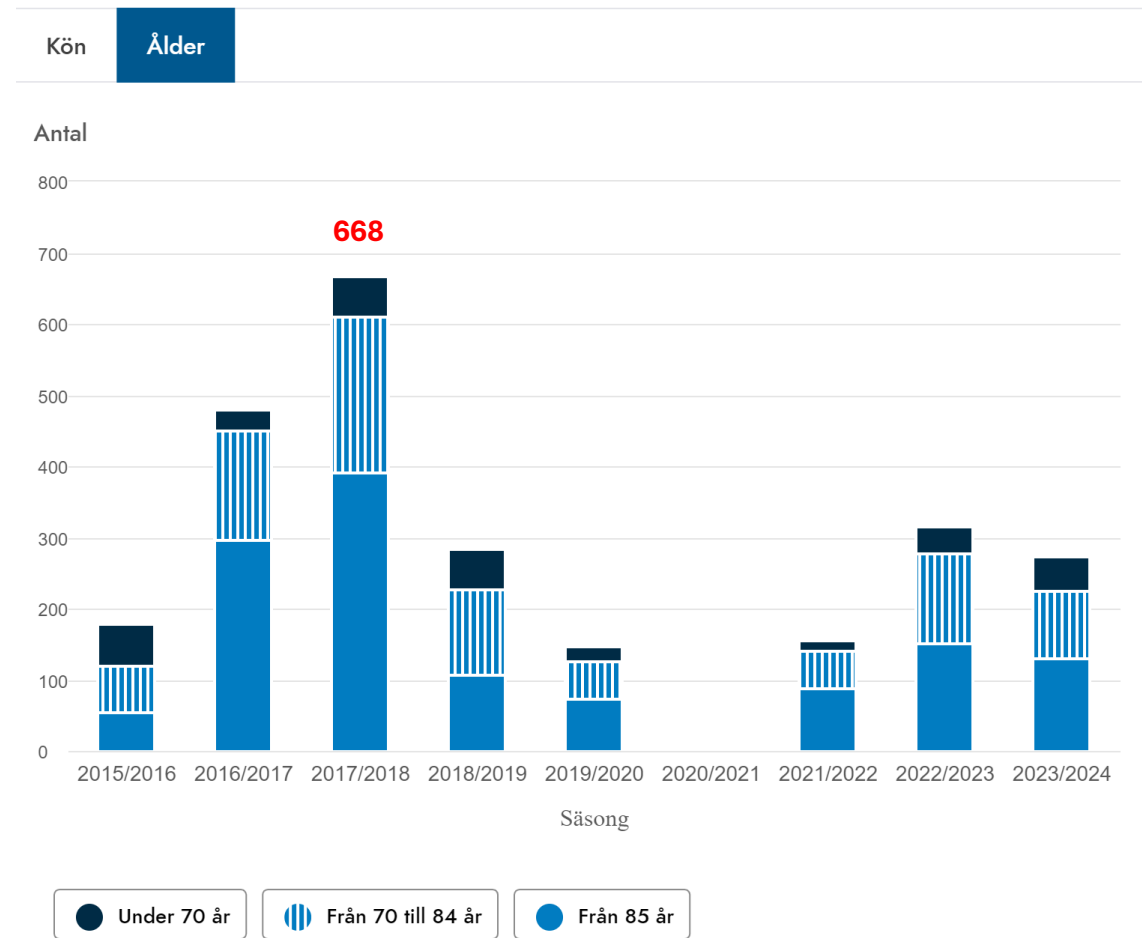


Källa: Socialstyrelsens dödsorsaksregister
Uppdaterad 2025-01-23

Döda i influensa – kön och ålder

Antal döda i influensa i Sverige uppdelat på kön och ålder per säsong, enligt dödsorsaksintyg inkomna fram till det datum som anges i info-i

Måttenhhet: Antal (antal per 100 000 invånare)

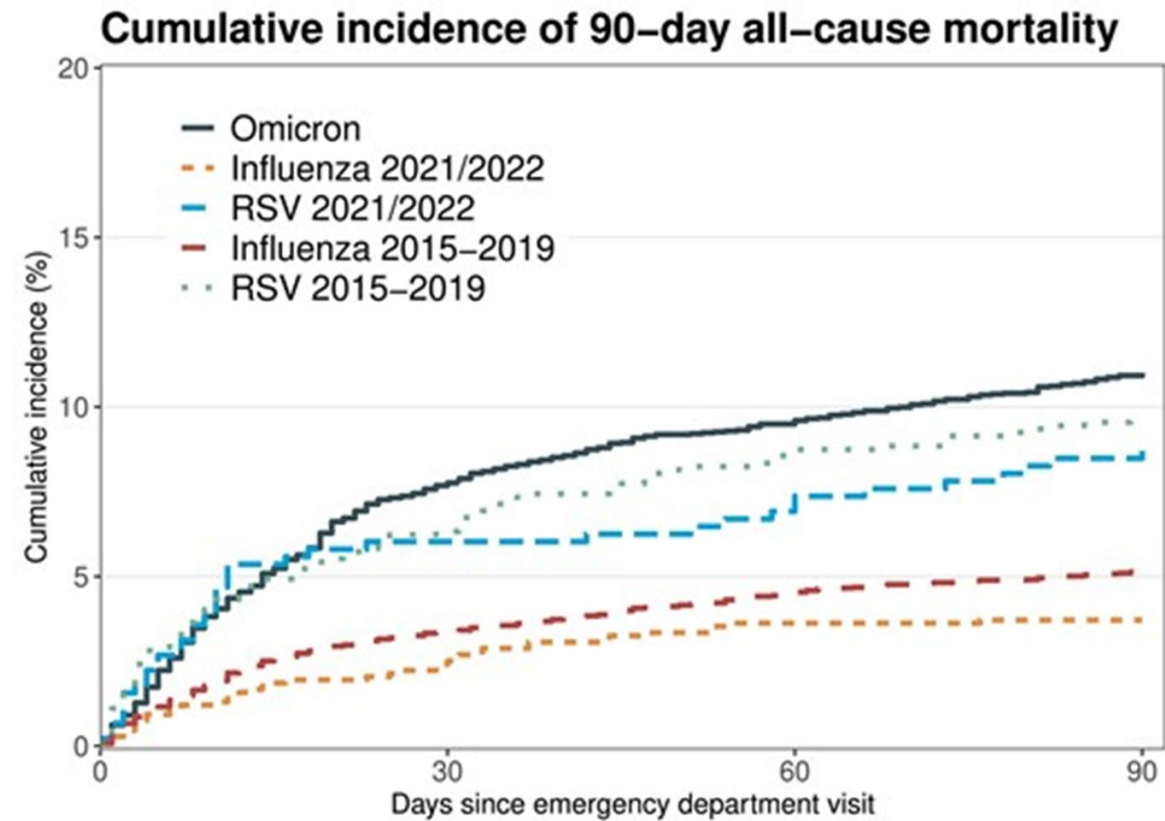


Källa: Socialstyrelsens dödsorsaksregister
Uppdaterad 2024-11-28

Influenta mortalitet

Ca 5% 90 dagars mortalitet i Sverige bland patienter på akuten

Ventilatorbehandlade ca 30% IVA mortalitet





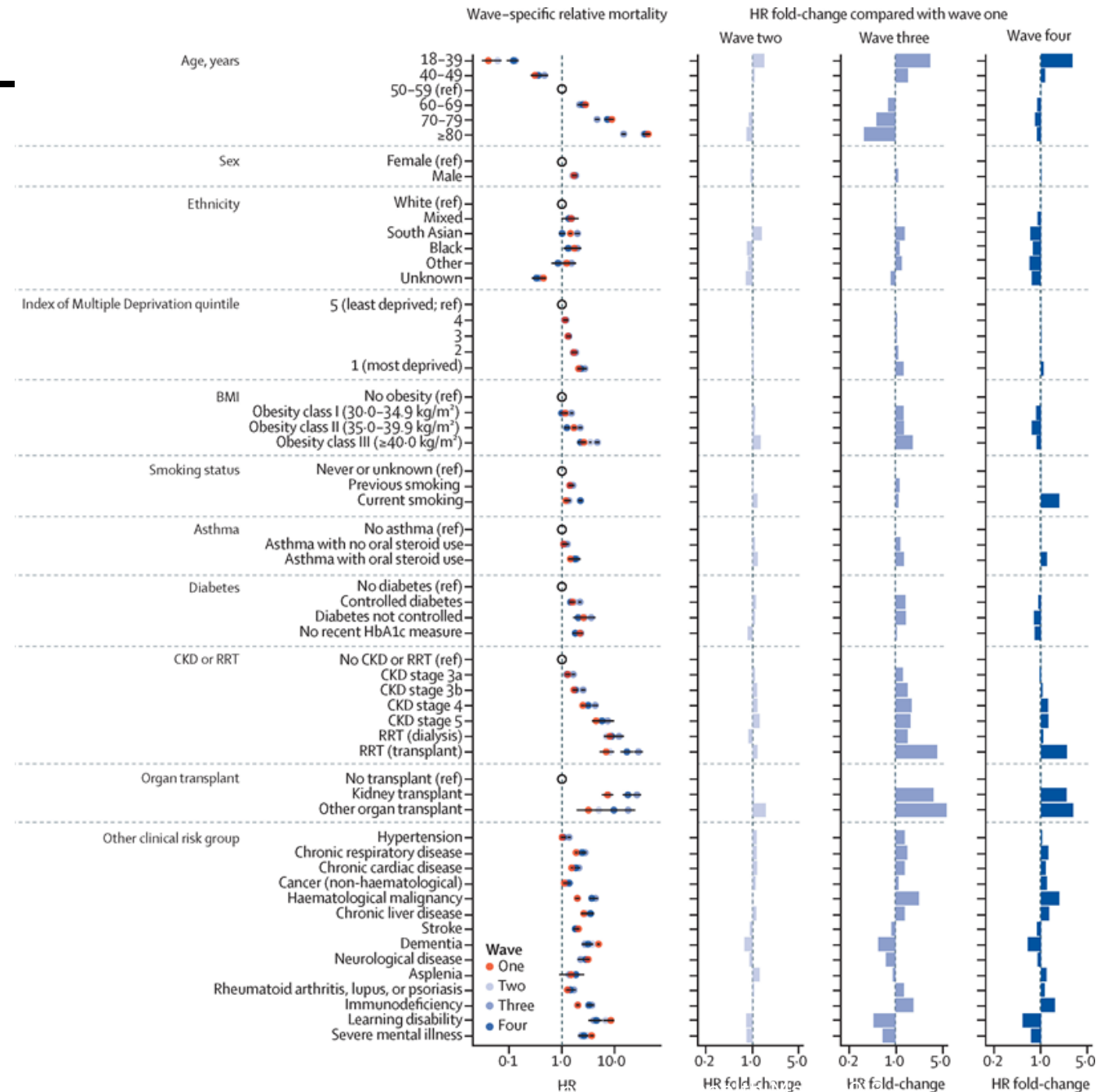
Riskfaktorer för död 2020-2022

COVID-19 relaterad död

19 miljoner per våg

Relativ risk uppdelat på subgrupper

Ålder, njursvikt, diabetes m dålig kontroll,
organtransplanterade, hematologisk malignitet, BMI
>40



(Nab et al. The Lancet public health May 2023)



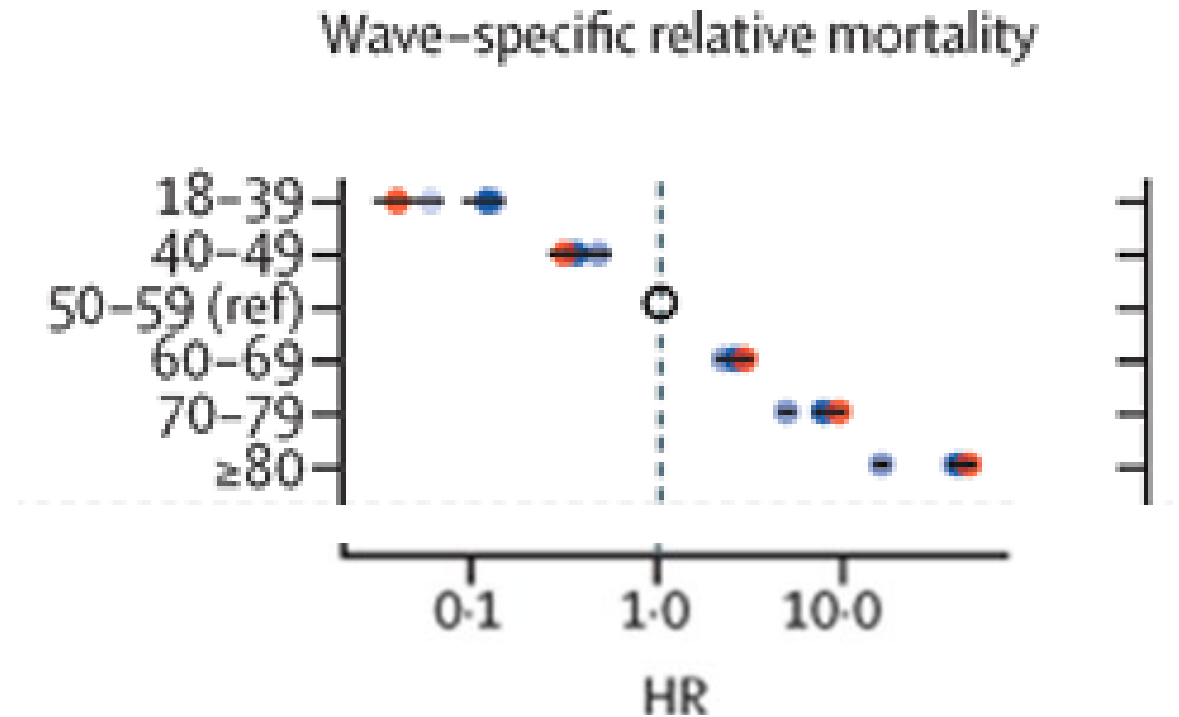
Riskfaktorer för död 2020-2022

COVID-19 relaterad död

19 miljoner per våg

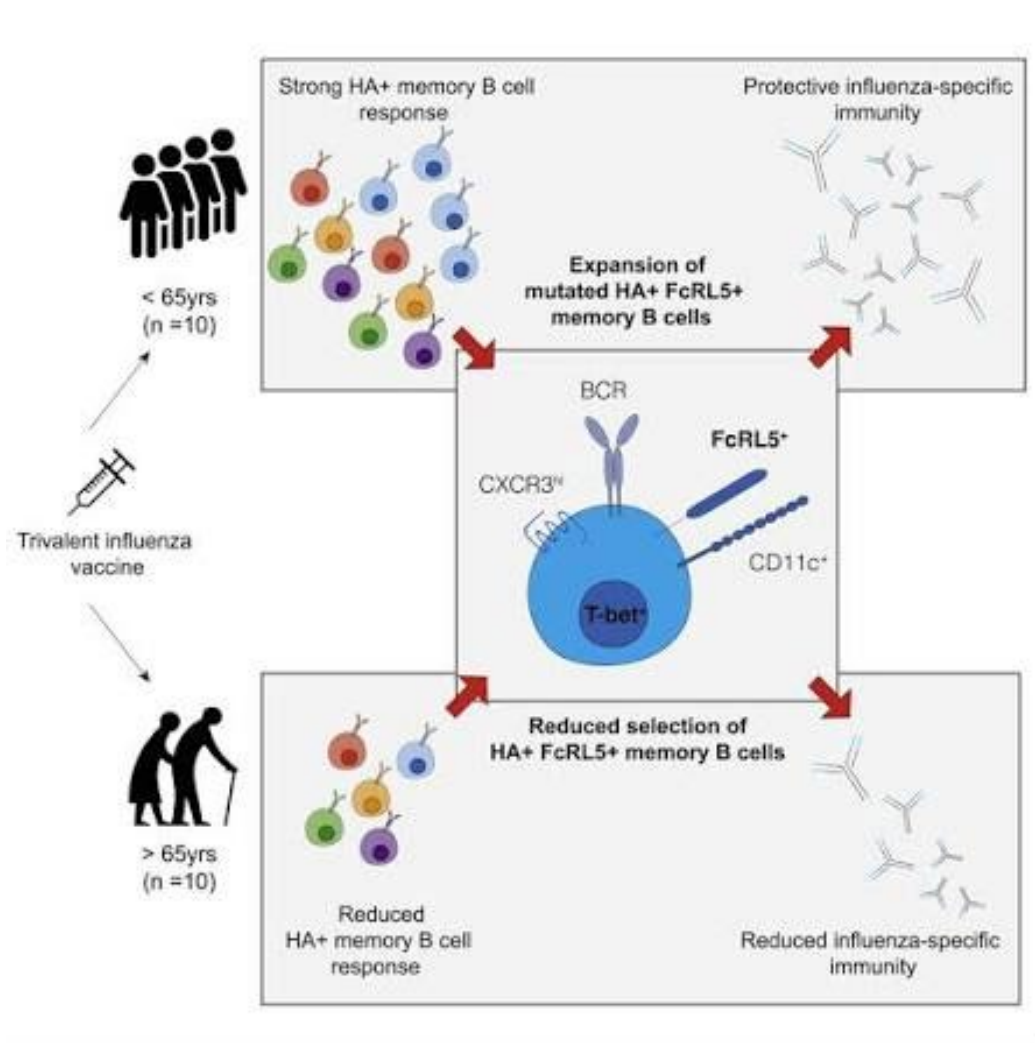
Relativ risk uppdelat på subgrupper

Ålder, njursvikt, diabetes m dålig kontroll,
organtransplanterade, hematologisk malignitet, BMI
>40



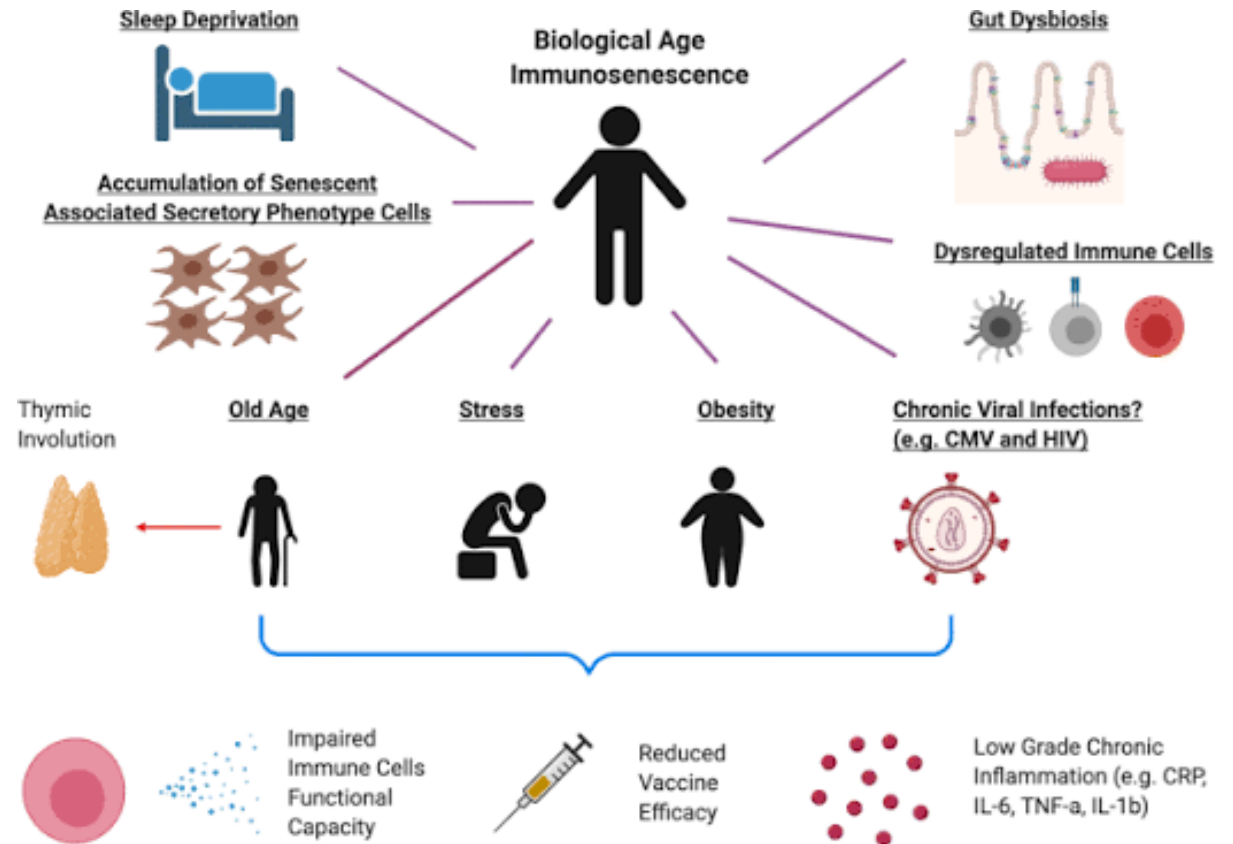
Riskfaktorer för svår sjukdom

Ålder - 65 år ?



- Inflammaging
- Immunosenescence

Kronologisk vs Biologisk ålder



Indikation för antiviral behandling vid covid-19 enligt vårdprogram

- Immunsuppression
- Samsjuklighet med hög risk; En svår kronisk sjukdom eller multipla komorbiditeter
- Hög ålder

Tabell 1: Tidig antiviral behandling vid mild-måttlig covid-19.

Komorbiditet	<65 år	65–79 år	≥80 år	Kommentar
<i>Ingen risk eller samsjuklighet med låg risk</i>	Antiviral behandling rekommenderas ej (IB)	Antiviral behandling rekommenderas ej (IB)	Antiviral behandling bör övervägas (IB)	Hög ålder är en oberoende riskfaktor där risken ökar för varje år och är särskilt hög för de allra äldsta.
<i>Samsjuklighet med hög risk*</i>	Antiviral behandling rekommenderas ej (IIaB)	Antiviral behandling bör övervägas (IIaB)	Antiviral behandling bör övervägas (IIaB)	Multipla komorbiditeter stärker indikation för behandling. Se riskfaktorer för svår sjukdom och död*.
<i>Uttalad immunsuppression**</i>	Antiviral behandling bör övervägas (IIaB)	Antiviral behandling ska övervägas (IIaB)	Antiviral behandling rekommenderas (IB)	Multipla komorbiditeter stärker indikation för behandling. Se riskfaktorer för svår sjukdom och död*.

*De tre främsta riskfaktorerna för covid-19-relaterad svår sjukdom och död är:

- hög ålder
- svår och/eller multipla komorbiditeter
- uttalad immunsuppression till följd av sjukdom eller behandling.

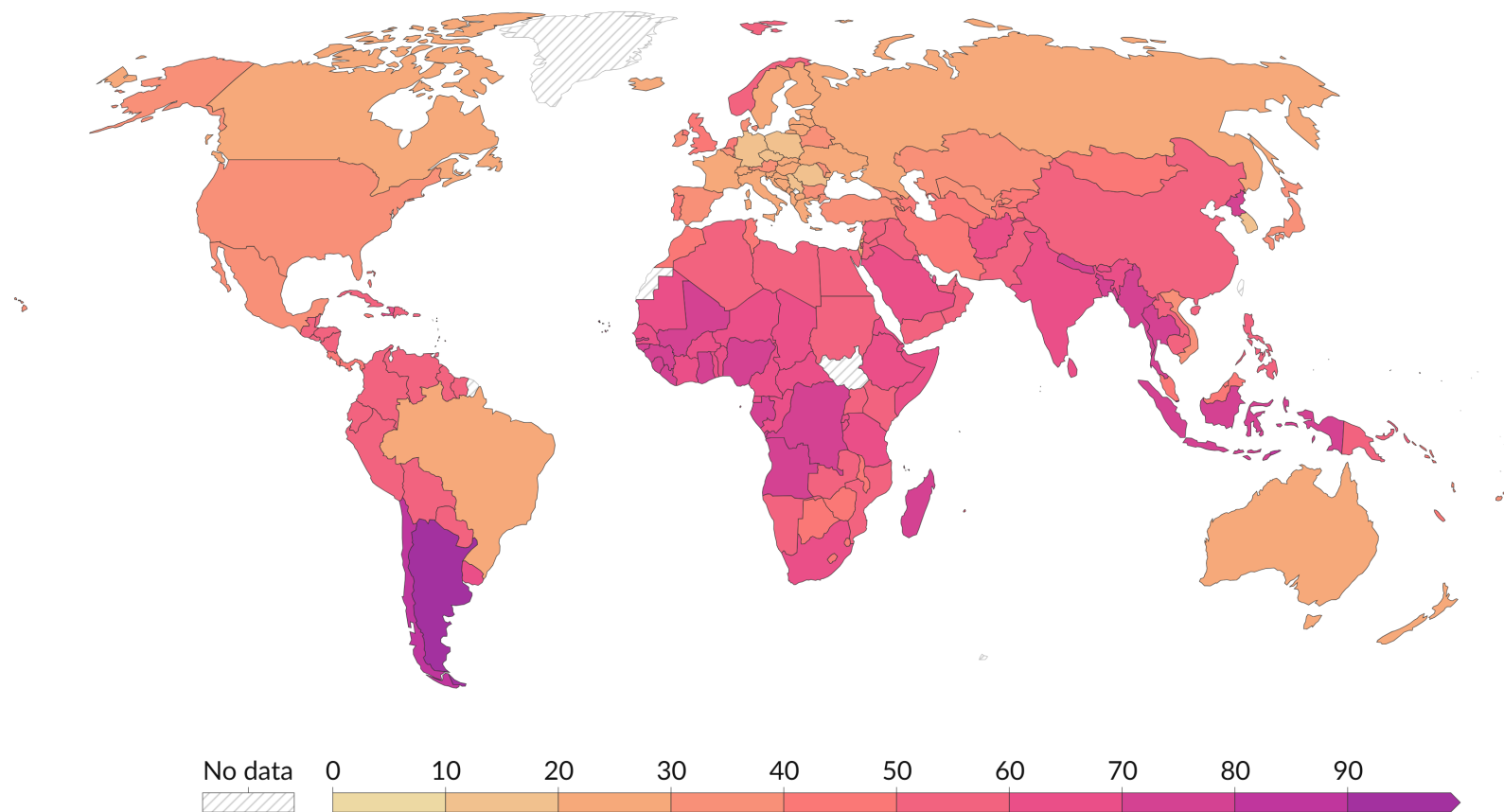


Influenza

- 5-10% drabbas
- 3 to 5 miljoner svåra fall
- 650 000 dödsfall
- ~25% beror på bakteriella sekundärinfektioner

Respiratory death rate from seasonal influenza, age 65+, 2011

Estimated annual number of deaths per 100,000 people in the age group. This focuses on respiratory flu deaths. It does not include deaths from other complications of the flu, such as cardiovascular disease.



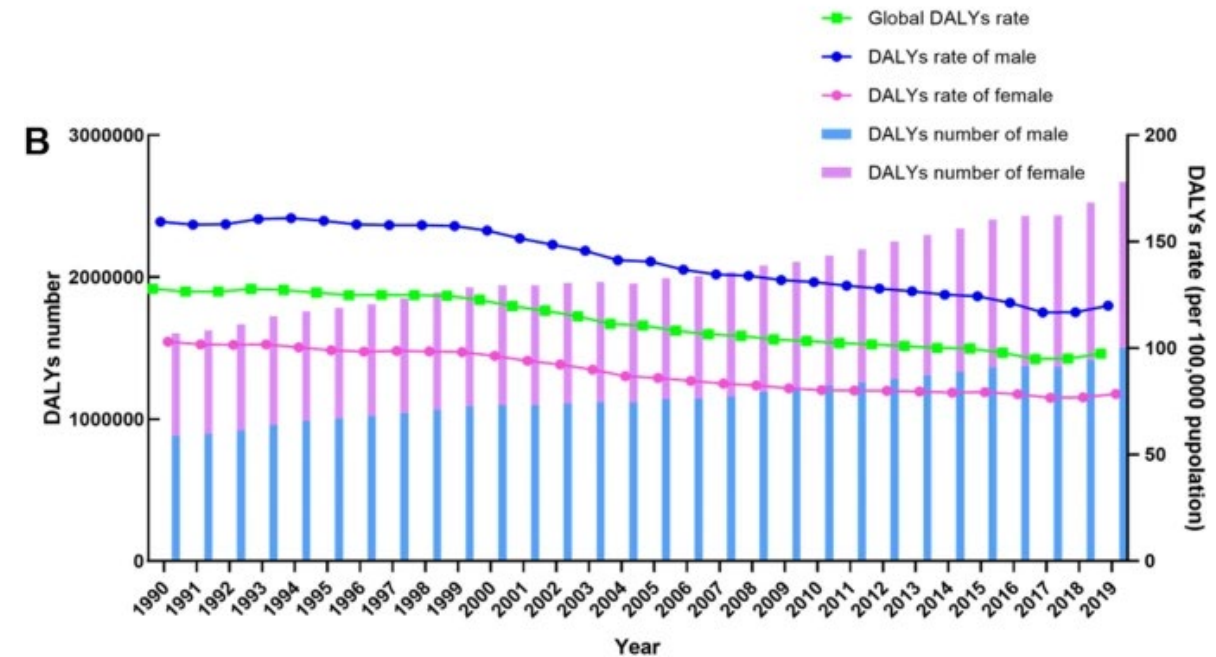
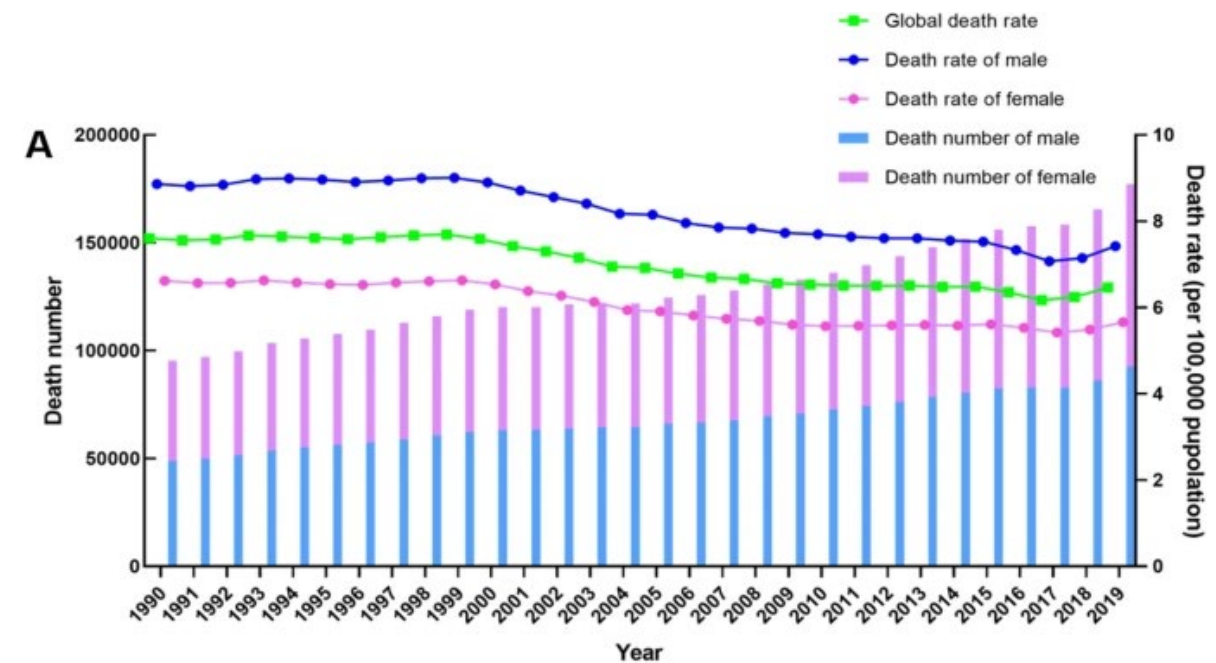
Data source: Global Pandemic Mortality Project II (2019)

OurWorldinData.org/influenza-deaths | CC BY

Note: This shows an average between 2002 and 2011, excluding the 2009 Swine flu pandemic season.

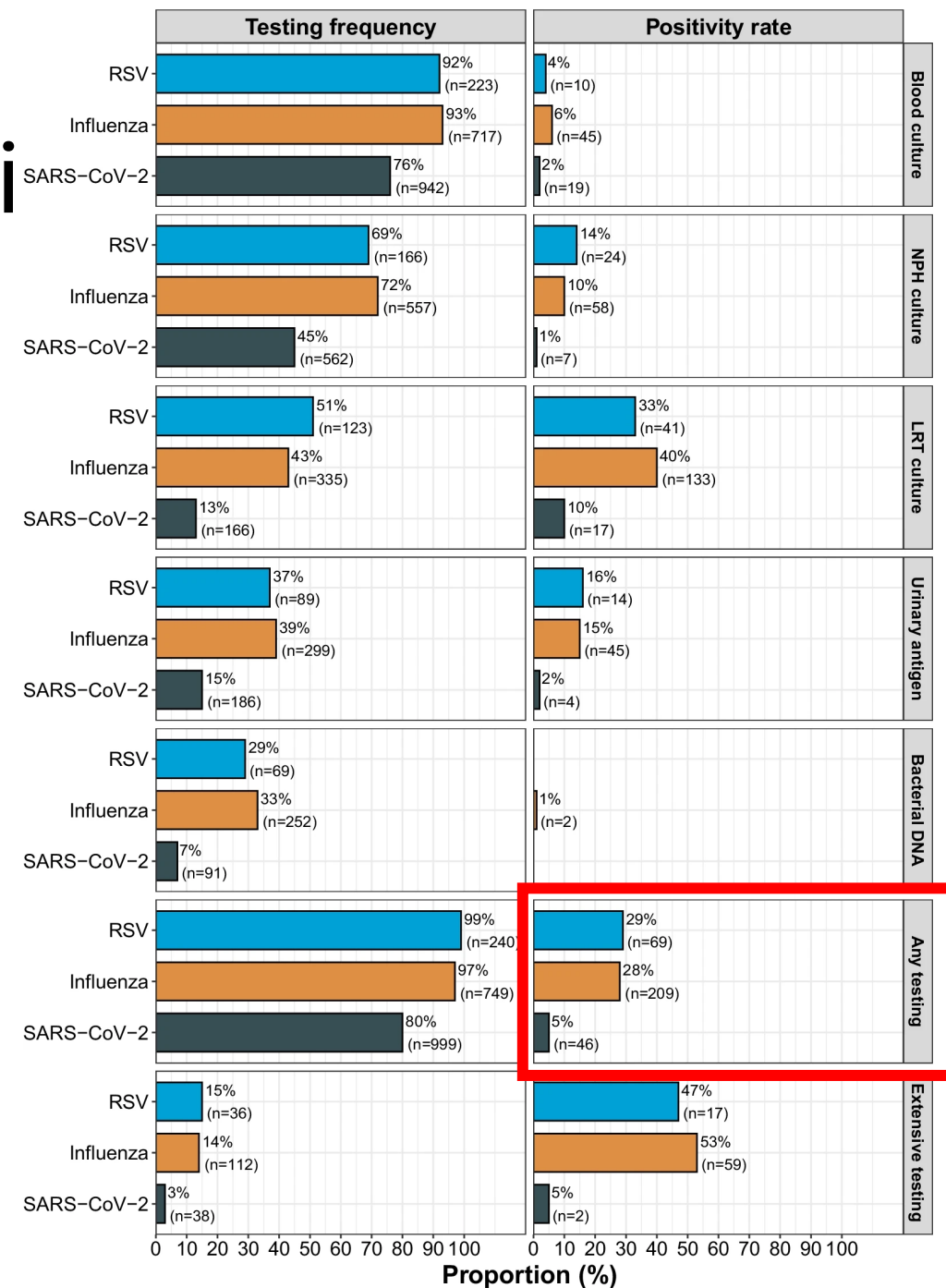
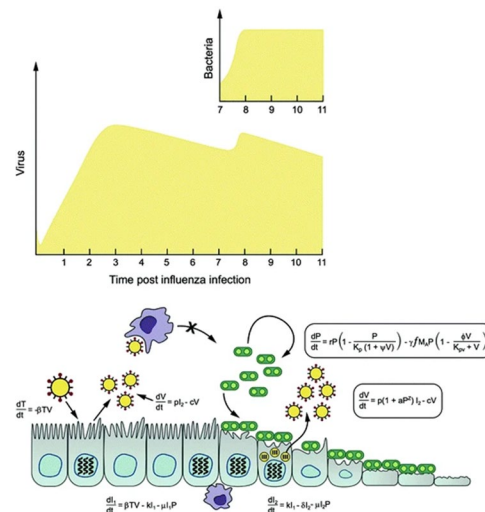
Influenza

- Decreasing death rate
- Global burden still high



Sekundära bakteriella infekti

- Influenza **28%**
- Covid-19 **5%**
- *S.pneumoniae*, *S.aureus*
- 2–3.5× ↑ risk of död vs endast influensa
-





- Animal studies show that dormant cancer cells can be activated by COVID-19 or influenza
- May trigger cancer relapse

Chia, S. B. et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09332-0> (2025).
Albregues, J. et al. Science 361, eaao4227 (2018).
Fane, M. E. et al. Nature 606, 396–405 (2022).

‘Sleeping’ cancer cells in the lungs can be roused by COVID and flu

Inflammation from the respiratory infections seems to be the culprit, study in mice finds.

By [Max Kozlov](#)

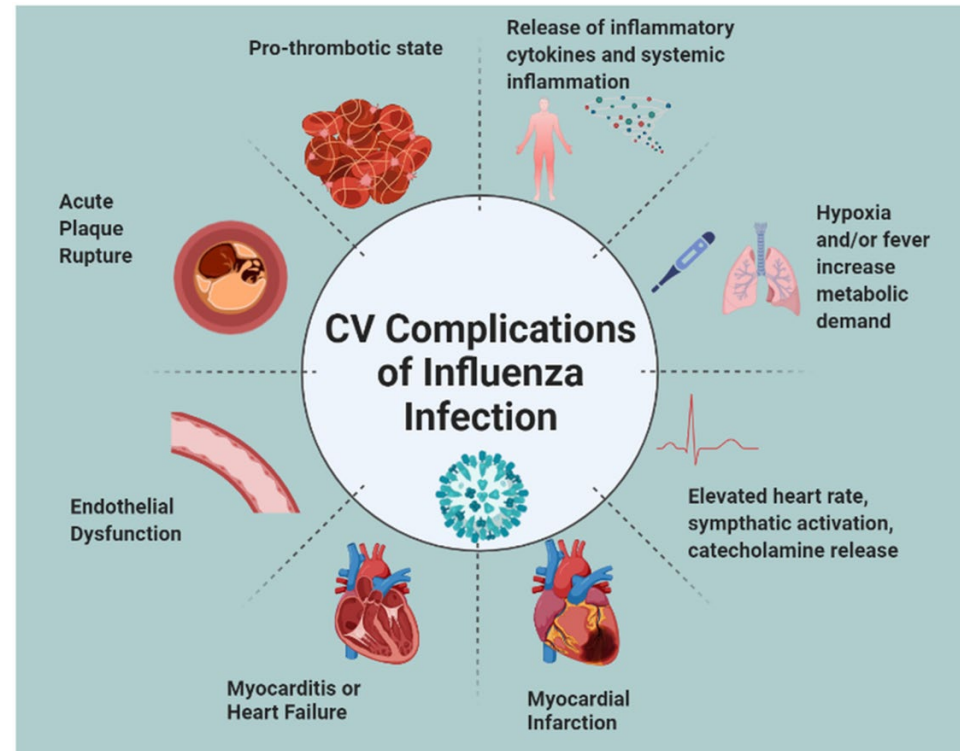


People infected with the virus that causes COVID-19 (lungs of a person with the disease shown) have a nearly twofold increased risk of cancer-related death, data show. Credit: Rajaaisya/Science Photo Library

Influensa komplikationer

Komplikationer

- försämring av underliggande sjukdomar
- ökad risk för hjärtinfarkt och stroke under influensasäsong

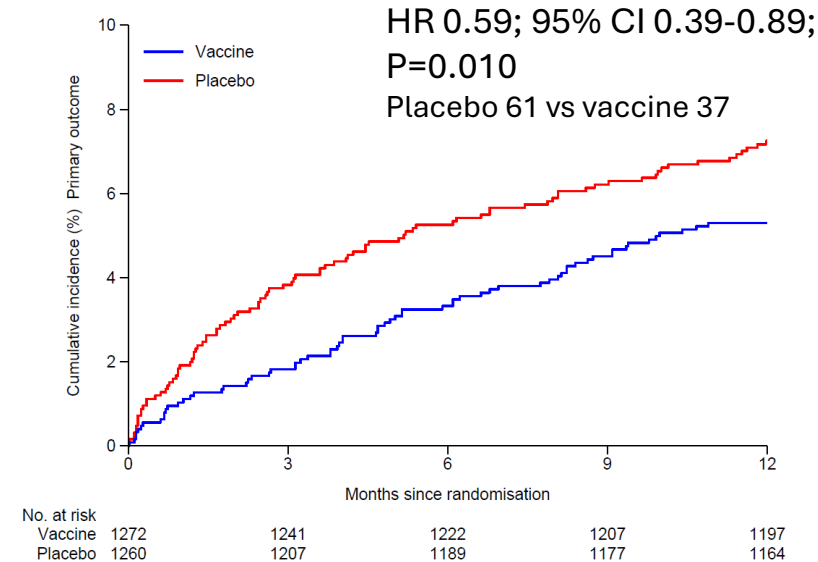


Influenza vaccine trial results

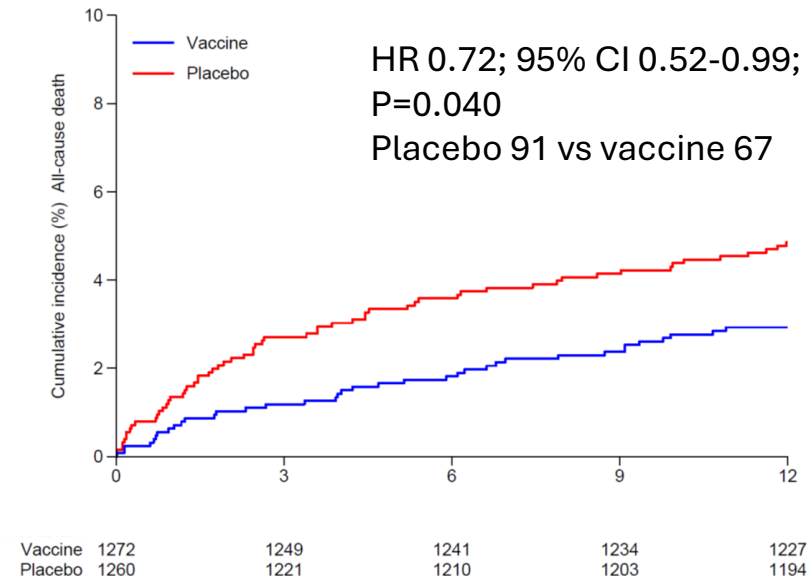
A placebo-controlled RCT in patients with AMI, 2571 patients, 30 centers, 4 influenza seasons – flu vaccine/placebo ≤ 72 h – The IAMI trial

- ✓ 28% risk reduction in the primary endpoint (death, MI, stent thrombosis)
- ✓ 41% lower all-cause mortality in vaccinated patients

All-cause death



Primary composite endpoint (death, AMI, stent thrombosis)



Impact on ESC and ACC/AHA guidelines

13.3.8. Vaccination

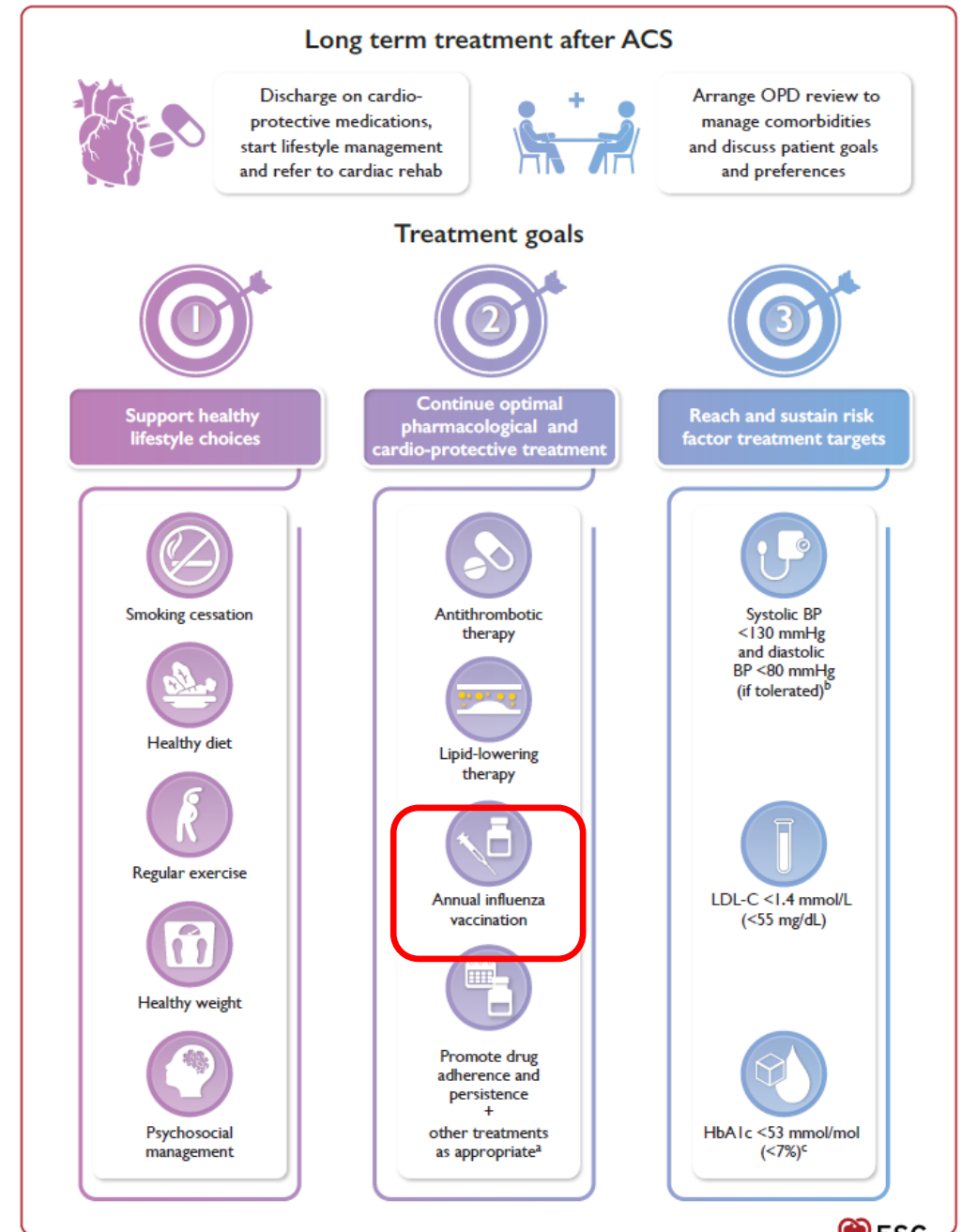
An annual influenza vaccination in patients with stable ASCVD appears to be associated with reduced incidence of MI, an improved prognosis in patients with HF, and decreased CV risk in adults aged 65 years and older.^{843,844} In addition, influenza vaccination given early after an MI or in high-risk CAD has been shown to result in a lower risk of all-cause death and CV death at 12 months.^{845–847} Therefore, influenza vaccination is recommended for all ACS patients and should be given preferentially during index hospitalization during influenza season for those not protected by a seasonal influenza vaccination.

Vaccination		
Influenza vaccination is recommended for all ACS patients. ^{843,845–847}	I	A

Recommendation for Immunization

Referenced studies that support recommendation are summarized in the Evidence Table.

COR	LOE	Recommendation
1	A	1. In patients with ACS without a contraindication, annual influenza vaccination is recommended to reduce the risk of death and MACE. ^{1–4}





Influensa – antiviral behand

- Rekommenderas till personer i **medicinsk riskgrupp** eller till personer med influensasjukdom som **kräver slutenvård** eller orsakar kraftig allmänpåverkan.
- Kan övervägas till personer i nära kontakt (exempelvis hushållskontakter) med personer som tillhör medicinsk riskgrupp.

Faktaruta 2. Riskgrupper för svår influensa enligt Folkhälsomyndigheten.

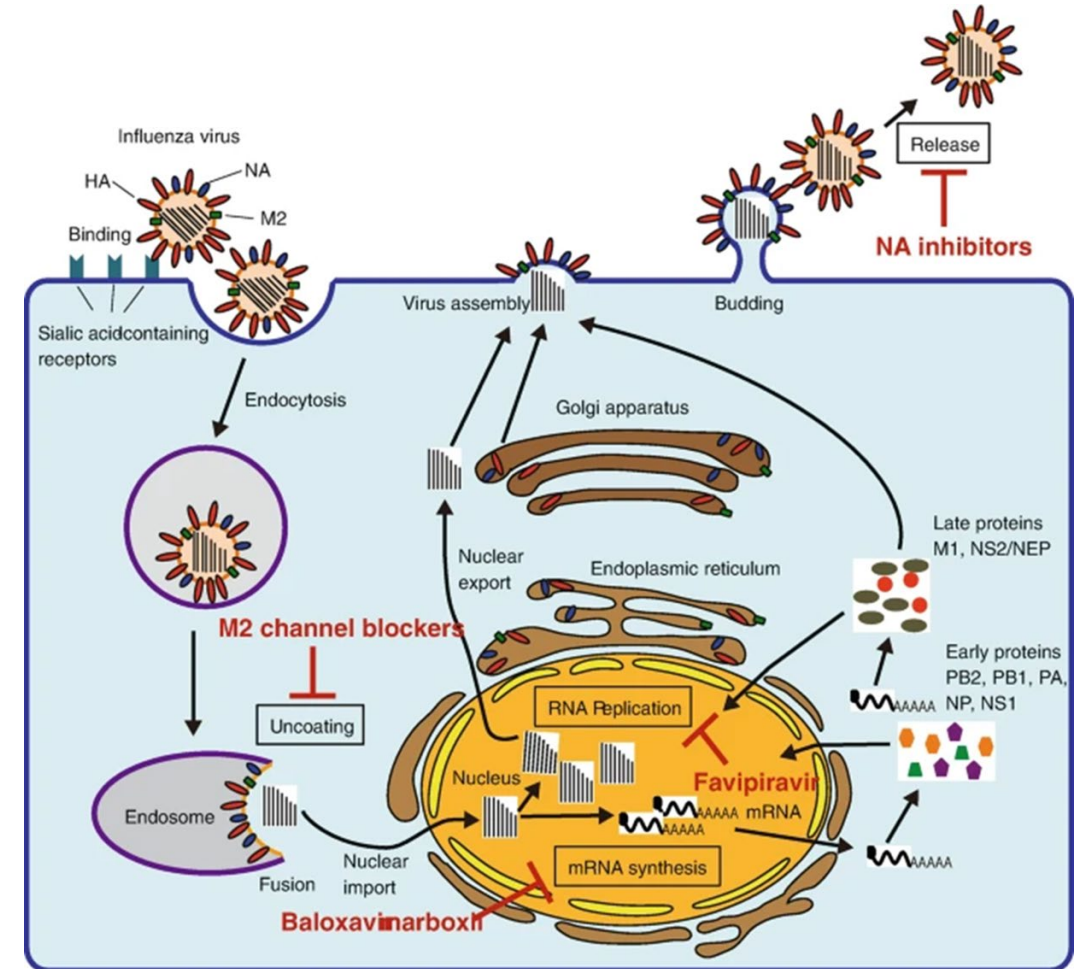
Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper finns på Folkhälsomyndighetens webbplats, [folkhalsomyndigheten.se](https://www.folkhalsomyndigheten.se).

- Personer över 65 år.
- Gravida, framför allt i andra och tredje trimestern, samt nyförlösta upp till två veckor postpartum.
- Vuxna och barn med följande sjukdomar eller tillstånd (i text benämnda riskfaktorer):
 - kronisk hjärtsjukdom
 - kronisk lungsjukdom, såsom KOL och svår astma
 - andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (till exempel extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller flerfunktionshinder)
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - diabetes mellitus typ 1 och 2
 - tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling.

Översikt antiviral behandling i Sverige

Tabell 1. Översikt med standarddosering av läkemedel godkända för behandling av influensa hos vuxna.

Substans, beredningsform	Godkänt läkemedel	Åldersgrupp	Dosering	Duration
Oseltamivir, kapsel	Ebilfumin, Tamiflu	Vuxna, barn från 13 år	75 mg x 2	5 dagar
Zanamivir, inhalation	Relenza	Vuxna, barn från 5 år	10 mg x 2	5 dagar
Zanamivir, infusion	Dectova	Vuxna	600 mg x 2	5 till 10 dagar
Baloxavir, tablett	Xofluza	Vuxna	< 80 kg; 40 mg ≥ 80 kg; 80 mg	Engångsdos
Baloxavir, granulat till oral suspension 2 mg/ml	Xofluza	Vuxna, barn från 1 år	<20 kg; 1 ml/kg kroppsvikt >20 kg–80 kg; 20 ml >80 kg; 40 ml	Engångsdos





Baloxavir (Xofluza®) 1 tabl engångsdos

- **Effekt likvärdig med oseltamivir**
- Snabbare tid till klinisk återhämtning **influenza B** (74.6 vs. 101.6 h) (CAPSTONE-2)
- Snabbare hämning av virusreplikation
- **Post expositions profylax**
- Resistensutveckling
- 1260 kr (ej förmån)



DAYS	xofluza (baloxavir marboxil) (oral) 12	oseltamivir
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
	1 TABLET, 1 DAY	10 CAPSULES, 10 DAYS

Vilken effekt har antiviraler vid influensa?

- **Kliniska prövningar:**
- Vid post-expositionsprofylax skyddar antiviraler mot att utveckla symptom.
- Tamiflu minskar sannolikt vårdtid hos sjukhusvårdade med svår sjukdom: Förkortar ca (1,63 d). Få RCTs.
- **Mortalitet? Oklart saknas RCTs**



Vilken effekt har tamiflu på överlevnad vid influensa?

- Retrospektiva data talar för effekt hos sjukhusvårdade, beroende på patienturval
- Groeneveld et al. Tamiflu, 11.4% **lägre 30 d mortalitet/IVA inläggning NNT 9** (Hög andel hjärtsjukdom 60% och immunsuppression 46%)
- Sharma et al. Ingen signifikant mortalitetsskillnad men **kortare vårdtid och lägre risk för återinläggning** (Låg andel hjärtsjukdom 17,8%, och immunsuppression 0,6%)
- Meta-analys av 90 observationsstudier visar **mortalitetseffekt** av Tamiflu (aOR 0.81, 95% CI 0.70–0.93). Tidigt insatt jmf ej behandling aOR 0,5.





Hur gör man på SÄBO?

Provta direkt från luftvägar (PCR) för influensa, RSV och covid vid typiska symptom (ex feber, hosta, smärta, heshet, ögonrodnad)

- Oseltamivir/Tamiflu påbörjas direkt, men kan sättas ut vid neg test. (5 dagar)
- Isolera och behandla influensaexponerade med Oseltamivir/Tamiflu (10 dagar) vid bekräftad diagnos
- Paxlovid påbörjas till riskpatienter vid positivt test, symptomdebut inom 5 dagar . OBS! Interaktioner
- Justera doser efter njurfunktion

Sammanfattning

Covid-19

- Antiviraler skyddar mot utveckling av svår sjukdom/död när de ges till riskpatienter med mild sjukdom **inom 5 dagar** från symtomdebut
- Antiviraler har effekt trots omikronvariant
- Relativt dyra behandlingar (10.000-20.000 kr)
- Tidig provtagning viktig



Influensa

- Antiviraler har effekt hos högriskpatienter med svår sjukdom, bäst effekt vid tidig insättning < **48 h**.
- Har god skyddseffekt vid postexpositionsprofylax
- Relativt billiga behandlingar (250-1300 kr)
- Tidig provtagning viktig
- Var uppmärksamma på sekundärinfektion och sepsis

TACK för att ni lyssnade

- Frågor?

Tabell 1: Tidig antiviral behandling vid mild-måttlig covid-19.

Komorbiditet	<65 år	65–79 år	≥80 år	Kommentar
<i>Ingen risk eller samsjuklighet med låg risk</i>	Antiviral behandling rekommenderas ej (IB)	Antiviral behandling rekommenderas ej (IB)	Antiviral behandling bör övervägas (IB)	Hög ålder är en oberoende riskfaktor där risken ökar för varje år och är särskilt hög för de allra äldsta.
<i>Samsjuklighet med hög risk*</i>	Antiviral behandling rekommenderas ej (IIaB)	Antiviral behandling bör övervägas (IIaB)	Antiviral behandling bör övervägas (IIaB)	Multipla komorbiditeter stärker indikation för behandling. Se riskfaktorer för svår sjukdom och död*.
<i>Uttalad immunsuppression**</i>	Antiviral behandling bör övervägas (IIaB)	Antiviral behandling ska övervägas (IIaB)	Antiviral behandling rekommenderas (IB)	Multipla komorbiditeter stärker indikation för behandling. Se riskfaktorer för svår sjukdom och död*.

*De tre främsta riskfaktorerna för covid-19-relaterad svår sjukdom och död är:

- hög ålder
- svår och/eller multipla komorbiditeter
- uttalad immunsuppression till följd av sjukdom eller behandling.