

Hans Liedholm, docent, överläkare, enheten för läkemedel, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(Hans.liedholm@smi.mas.lu.se)

Engelsk metaanalys om zanamivir och oseltamivir

Kunskapen om influensamedlens effekter fortfarande otillräcklig

■ Influenza är en virussjukdom som varje säsong skördar många offer. I och med introduktionen av neuraminidas-hämmarna zanamivir (Relenza, inhalationspulver) 1999 och oseltamivir (Tamiflu, tabletter) 2002 uppstod nya möjligheter att påverka influensa A och B. Introduktionen av zanamivir väckte stor uppmärksamhet i England, eftersom det nyinrättade NICE (National institute for clinical excellence), som har till uppgift att ge rekommendationer efter bedömning på framför allt vetenskapliga grunder, inte rekommenderade Relenza åt den engelska sjukvården. Bedömningen gällde bara den följande influensasäsongen, eftersom man ville avvakta fler studier. NICE omvärderade rekommendationen året därpå. Men även det beslutet väckte stor uppmärksamhet, och NICE anklagades till och med för feighet.

I juni 2003 publicerade BMJ en metaanalys av dessa två medels effekter mot influensa [1]. Uppdraget till författarna hade givits av NICE som ett led i en förnyad bedömning för år 2003.

Relevant litteratur eftersöktes i flera databaser, samtidigt som författare, företag och andra källor kontaktades för att få en bild av genomförda studier. Endast engelskspråkiga, randomiserade, kontrollerade studier eftersöktes, både opublicerade och sådana som publicerats före den 31 december 2001.

Det insamlade materialets metodologiska kvalitet undersöktes med validerade instrument för bedömning av randomiseringsmetod, skydd av allokeringschema, maskering av undersökare och patienter samt fullständigheten i uppföljning. Studier med minst en relevant händelse togs med. Primär händelse i behandlingsstudierna var »tid till lindring av symtom« och »komplikationer som krävt antibiotikabehandling«. Författarna bedömde också »tid till återgång till normal aktivitet« och »remiss till sjukhus«.

I preventionsstudierna var primär händelse antalet individer med symtomgivande och laboratorieverifierad influensa vid studiens slut. För oseltamivir fanns även data som gällde profylax av personer på institutioner under influensasäsong.

Av ursprungliga behandlingsstudier, 44 zanamivir- och 18 oseltamivirstudier, återstod 8 respektive 9 studier efter kvalitetsbedömning. Dessa omfattade nära 6 000 patienter som behandlats i fem dagar. Av ursprungliga profylaxstudier, 11

SAMMANFATTAT

I och med introduktionen av neuraminidashämmarna zanamivir 1999 och oseltamivir 2002 uppstod nya möjligheter att påverka influensa A och B.

Enligt en metaanalys, publicerad i BMJ, är dock kunskapen otillräcklig beträffande nyttan av dessa två antivirala medel vid behandling eller som profylax vid influensa.

zanamivir- och 7 oseltamivirstudier, återstod vardera 4 studier. Dessa omfattade drygt 5 500 personer som behandlats från fem dagar upp till sex veckor.

Vid litteraturinsamling till metaanalyser framhävs ofta att det språk som en publikation är skriven på kan orsaka problem om datainsamlarna inte behärskar det. För många är det kanske oväntat att de flesta migränstudier lär vara skrivna på japanska. I den här analysen uteslöt man tre behandlingsstudier (zanamivir) och en profylaxstudie (oseltamivir) som inte var skrivna på engelska.

Genomgången av studierna följde metodanvisningar enligt QUOROM (Quality of reports of meta-analysis of randomised controlled trials), en fastställd norm med checklistor och flödesdiagram, upprättad 1999. För att uppskatta behandlingseffekten i analysen användes en »random effect model« för att man skulle kunna ta hänsyn till skillnader mellan olika studier. Denna modell anses ge den mest realistiska uppskattningen av effektens variationsvidd av troligt sanna resultat.

De båda läkemedlen bedömdes var för sig. De behandlade patienterna delades upp i tre grupper – barn upp till 12 år, friska vuxna (12–65 år) och vuxna med hög risk (över 65 år med eller utan annan samtidig sjukdom).

II Resultat – behandling

Zanamivir

Mediantiden till lindring av symtom minskade med 0,8 dagar hos för övrigt friska jämfört med placebo och med 1,0 dagar hos för övrigt friska barn. Hos den influensapositiva popula-

ANNONS

ANNONS

Tabell 1. Effekter av två antivirala medel.

Studietyyp	Minskning i tid till lindring av symtom jämfört med placebo, median (95% konfidensintervall)
<i>Zanamivir-behandling</i>	
Kombinerad effekt hos annars friska, högriskpatienter och barn	1,00 dagar (0,48–1,52 dagar)
Influensapositiva, samma tre populationer	1,00 dagar (0,40–1,60 dagar)
<i>Oseltamivir-behandling</i>	
Kombinerad effekt hos annars friska, högriskpatienter och barn	20,90 timmar (6,13–35,70 timmar)
Influensapositiva, samma tre populationer	53,80 timmar (18,24–53,36 timmar)

tionen varierade minskningen mellan 1,0 dagar hos barn till 2,0 dagar hos högriskpatienter.

Det fanns få bearbetningsbara data vad gäller komplikationer som krävt antibiotika, men enligt författarna till en tidigare publicerad men avgränsad analys kunde en drygt 4-procentig absolut riskminskning för antibiotikabruk ses hos de zanamivirbehandlade. Någon statistiskt säkerställd minskning av antibiotikaanvändningen hos högriskpatienterna, den intressantaste gruppen, fann man dock inte.

Oseltamivir

Mediantiden till lindring av symtom minskade från 0,4 dagar hos högriskpatienter jämfört med placebo och 0,9 dagar hos för övrigt friska barn. Hos den influensapositiva populationen varierade den tiden mellan 0,4 och 1,5 dagar hos dessa grupper.

I en studie av friska vuxna sågs ingen skillnad vad gäller komplikationer som krävt antibiotika. Däremot sågs en signifikant minskning av sådana komplikationer hos influensapositiva grupper. I en barnstudie sågs också en viss minskning.

Förutsättningarna för att uppnå symtomlindring var att medlen givits inom 48 timmar efter symtomdebut. Författarna av metaanalysen uppmanar till viss försiktighet i tolkningen, eftersom definitionerna av vad man menat med »lindring av symtom« varierat både för olika studier och för barn och vuxna. De skalor som använts för beskrivning av tid till en händelse varierade, och antalet individer som befunnits vara influensapositiva ansågs ligga högre än vad som antas kunna identifieras i praxis. Effekter som uppnåtts i studierna bedömdes således inte rimligen kunna uppnås i vanlig sjukvård.

En viktig fråga är förstås hur komplikationer till insjuknande i influensa kan förhindras med antiviral terapi. Befintliga data för bestämning av eventuella uppkomna komplikationer var svåra att bedöma. Relationerna mellan till exempel antibiotikaförbrukning och förekomst av mer allvarliga komplikationer var oklara. Uppgifter om sådana komplikationer som inläggningar på sjukhus, dödsfall eller biverkningar, hur angelägna för bedömningen de än anses vara, var mycket sparsamma. Statistiskt sett bedömdes studierna ha varit alltför små för att klara av den uppgiften, liksom möjligheten att upptäcka eventuell resistensutveckling mot behandlingen, en annan outredd fråga.

I Tabell 1 visas detaljer från de kombinerade resultaten av studier på de tre grupperna av patienter som fått zanamivir respektive oseltamivir. Effektivitetsvariabeln är tid till lindring av symtom.

II Resultat – profylax

Hos annars friska individer kunde man se en cirka 70-procentig relativ minskning av risken för att få symtomgivande, laboratorieverifierad influensa jämfört med placebo. Båda prepara-

ten uppvisade snarlika resultat. Något högre siffror sågs i studier av hushåll med influensasmitta. För oseltamivir fanns det också uppgifter om något bättre resultat hos äldre, till stor del redan vaccinerade personer. För att ge en tydligare bild redovisas resultat från två profylaxstudier i metaanalysen.

I en studie fick 553 individer profylaktisk behandling med zanamivir, 10 mg per dag som inhalation, i fyra veckor. Motsvarande placebogrupp utgjordes av 554 personer. Influensa kunde verifieras hos 34 placebofall jämfört med 11 som fått zanamivir. Detta ger en oddskvot på 0,31 och en absolut riskminskning på 4 procent. NNT, numbers needed to treat (antal som behövde behandlas), blev 25 med 95 procents konfidensintervall 16–53.

I en annan studie behandlades 276 personer i äldreboenden med oseltamivir, 75 mg per dag i sex veckor; 272 personer fick placebo. Influensa kunde verifieras hos en som fått oseltamivir och tolv som fått placebo. Detta ger en oddskvot på 0,08 och en absolut riskminskning på 4 procent. NNT blev 25 med 95 procents konfidensintervall 14–56.

Trots förekomst av vissa uppgifter i studierna ansåg metaanalysens författare att kunskapen om effekt av profylaktisk behandling med dessa influensamedel var otillräcklig beträffande barn och skräpiga äldre i institutionsvård.

II Diskussion

Författarna av metaanalysen menar att befintliga behandlingsstudier är otillräckliga för en säker bedömning rörande högriskpopulationer och att profylaxstudier är otillräckliga beträffande alla populationer. Data är helt otillräckliga beträffande effekten av profylax hos barn samt skräpiga äldre i institutionsvård. Jämförande studier mellan de två läkemedlen efterfrågas liksom värdet av tilläggsbehandling till influensavaccination.

Metaanalysen ger inte så mycket ny information utöver vad som blev känt rätt kort efter introduktionen av dessa medel. Vilket av medlen som kan vara bäst kan man inte sluta sig till, eftersom det inte finns någon jämförande studie, inte heller data med jämförelse med vaccination.

Vissa detaljer tar inte författarna upp, och de kan tyckas ligga utanför uppdraget. Emellertid är det så att i flera zanamivirstudier (både terapi- och profylaxstudier) har vissa grupper samtidigt fått aktivt läkemedel, både som inhalationspulver och som nasalspray. Någon omfattande diskussion av värdet av nasalspray eller hur den påverkat studiegenomförandet (två samtidiga behandlingar för samma åkomma) finns inte i de studier som inkluderat den.

Det finns också senare uppgifter om att äldre patienter inte tillfredsställande klarar av inhalationstekniken med den nuvarande inhalationsutrustningen [2]. Detta har inte rapporterats i studierna men bör givetvis uppfattas som hinder för fullgod behandling av en del patienter. Detta är exempel på hur resultat från studier skiljer sig från ett genomförande under mer realistiska förhållanden.

Det är inte utan att man instämmer i kommentaren, i samma nummer av BMJ, att de genomförda studierna innehållit otillräckligt med användbara kliniska uppgifter och att de varit väldigt korta – många patienter som haft influensa är ju inte ordentligt besvärslösa förrän flera veckor efter insjuknandet [3]. Ett viktigt område att undersöka framöver är värdet av dessa antivirala läkemedel som tilläggsbehandling till vaccin – särskilt som vaccination mot influensa inte är 100-procentig effektiv.

Överensstämmer resultaten med svenska riktlinjer?

De av Läkemedelsverket (LV) och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) utgivna riktlinjerna för behandling och profylax av influensa år 2002 (www.rav.nu) skiljer sig något

från slutsatserna i metaanalysen. Beträffande behandling är man i princip överens – någon behandling anses knappast vara motiverad eller meningsfullt påvisad. Beträffande profylaktisk behandling skiljer sig tolkningen. Det primära effektmåttet i profylaxstudier har i huvudsak gällt påvisbart virus i laboratorietest, och dokumentationen anses otillräcklig. Riktlinjerna är däremot mer positiva. Denna diskrepans bör nog ses som den skillnad som finns mellan en striktare tolkning av befintlig evidens och det medicinska behovet av att försöka påverka besvärliga kliniska situationer.

Användning i Sverige

Förekomst av verifierad influensa, enligt Smittskyddsinstitutets influensarapporter (www.smittskyddsinstitutet.se), och användningen av läkemedlen har varit så pass blygsam de senaste säsongerna att någon bedömning av hur vi hanterat dessa medel inte är meningsfull.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-9.
2. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:577-9.
3. Hansen L. Commentary: We need to determine who benefits most from flu treatments. *BMJ* 2003;326:1239-40.