

# Neuraminidas-hämmarna har bra effekt vid influensa

... om de ges snabbt efter symtomdebut eller som profylax till smittade



**BO-ERIC MALMVALL**, adjungerad professor, institutionen för molekylär och klinisk medicin, Hälsouniversitetet i Linköping; överläkare, infektionskliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping bo-eric.malmvall@lj.se

Nästan varje år insjuknar 2–15 procent av befolkningen i influensa. Under några veckor är vårdavdelningar på medicin- och infektionskliniker överfulla när äldre patienter måste tas om hand för svår influensa eller dess komplikationer.

Under vinterveckor med hög influensaaktivitet dör 3 000–4 000 fler personer än under motsvarande veckor andra år utan influensa.

## Alltför få vaccineras mot influensa i Sverige

Vaccination av medicinska riskgrupper och personer över 65 år är den ojämförligt viktigaste åtgärden för att minska sjuklighet och dödlighet i influensa. Förra året vaccinerades dock inte mer än hälften av personer över 65 års ålder [1]. Sverige har ingen inhemsk produktion av influensavaccin. I år tog de importerade doserna slut innan vaccinationssäsongen var till ända.

Det svenska sjukvårdssystemet har uppenbara brister i sin organisation och infrastruktur vad gäller att förse riskgrupper med influensavaccin, trots vaccinets väldokumenterade effekt och Socialstyrelsens rekommendation. Huruvida årets brist på vaccin beror på att sjukvårdshuvudmännen följt rekommendationerna och vaccinerat en större andel av riskgrupperna eller om fel grupper fått vaccinet är inte känt.

## Neuraminidashämmarna effektiva komplement till vaccin

I en översiktsartikel i New England Journal of Medicine påpekar Anne Moscona [2] att antivirala medel mot influensa, främst neuraminidashämmare, kan spela en viktig roll för att minska sjuklighet och död till följd av influensa. Medlen är mycket effektiva om de ges tidigt i sjukdomsförloppet, helst inom 12 timmar efter symtomdebuten. Neuraminidashämmarna, som funnits några år, har i Sverige använts sparsamt – sannolikt alltför sparsamt.

Influensavirus av såväl typ A som typ B har två viktiga glykoproteiner på sin yta: dels hemagglutinin som utgör bindningsmolekyl mot cellen, dels neuraminidas som klyver denna bindning när nybildade virus ska frigges från en infekterad cell. De båda neuraminidashämmarna zanamivir (Relenza) och oseltamivir (Tamiflu) hämmar denna klyvning och förhindrar att vi-

rus frisätts från cellen för att infektera andra celler. Båda medlen har effekt mot influensa av såväl typ A som typ B.

Amantadin och rimantadin är två äldre läkemedel med effekt mot influensa typ A men inte typ B. Av dessa har amantadin marknadsförts i Sverige och kan fortfarande fås på licens under namnet Virofral. Detta medel har en del allvarliga biverkningar och stor tendens till resistensutveckling. I en nyligen presenterad sammanställning av influensa A(H3N2)-stammar insamlade i 26 av USAs stater under hösten 2005 uppvisar 92 procent resistens mot amantadin. Med hänsyn till detta fynd rekommenderas inte längre användning av amantadin i USA [3]. Enligt min uppfattning bör detta medel inte heller användas i Sverige.

Uppdaterade svenska rekommendationer om behandling och profylax av influensa med antivirala medel har nyligen publicerats [4, 5]. De amerikanska rekommendationerna skiljer sig från de svenska genom att föreslå en bredare användning av neuraminidashämmare för såväl behandling som profylax.

**Zanamivir – mindre risk för resistens.** De båda neuraminidashämmarna är effektiva läkemedel med få biverkningar. Zanamivir ges som inhalation på indikationen behandling av influensa A eller B. Medlet tillhandahålls i Sverige men marknadsförs inte aktivt för närvarande. Koncentrationen av aktiv substans i andningsvägarna har uppskattats till över 1 000 gånger den nivå som inhiberar 50 procent av virus (IC<sub>50</sub>). Den höga koncentrationen i lungan och att effekten startar inom 10 sekunder är viktiga faktorer som sannolikt reducerar risken för resistensutveckling.

Zanamivir har få biverkningar även om hosta, bronkospasm och tillfälligt nedsatt lungfunktion har rapporterats. Om patienter med lungsjukdomar använder zanamivir rekommenderas att de har snabbverkande bronkdilaterande medel tillhands. Medlet är godkänt i USA från 7 års ålder, i Europa från 12 år. Till vuxna ges zanamivir i dosen 10 mg, motsvarande två inhalationer två gånger dagligen.

**Oseltamivir – lätt att ta men fler får biverkningar.** Oseltamivir, som ges i kapslar, är en prekursor som i levern omvandlas till aktiv substans. Dosen till vuxna är 75 mg × 2 vid behandling och 75 mg × 1 vid profylax. Utsöndring sker genom njurarna, och dosen ska reduceras om kreatininclearance understiger 30 µmol/l.

Oseltamivir är godkänt för behandling av influensa A och B

## SAMMANFATTAT

Neuraminidashämmare (oseltamivir och zanamivir) kan ha en viktig roll för att minska sjuklighet och död i influensa. Medlen är mycket effektiva om de ges tidigt i sjukdomsförloppet, helst inom 12 timmar från symtomdebut. De har funnits några år i Sverige men använts alltför sparsamt. Båda preparaten har profylaktisk effekt mot influensa A och B. I Sverige är dock endast oseltamivir registrerat på denna indikation. Zanamivir tycks ha mindre benägenhet för resistensutveckling än oseltamivir. För patienter som klarar inhalationsbe-

handling rekommenderas i första hand zanamivir. Vaccination av alla över 65 år och personer i medicinska riskgrupper är viktigaste åtgärd för att minimera sjuklighet och död i influensa, men neuraminidashämmarna borde ha en större plats i den terapeutiska arsenalen mot influensa hos riskpatienter. Kravet på tidig behandling ställer sjukvården inför en stor utmaning. Riskpatienter borde få tillgång till dessa medel inom 12 timmar från sjukdomsdebut eller som profylax när influensa finns i den omedelbara omgivningen.

**»Det är uppenbart att dessa medel givna tidigt vid influensa är effektiva och har få biverkningar. De ger symtomlindring, minskad risk för antibiotikakrävande infektioner och troligen minskad risk för död, särskilt bland äldre och personer i medicinska riskgrupper.«**

såväl i Europa som i USA från 1 års ålder. För profylax är det godkänt för vuxna och ungdomar över 13 år.

Även oseltamivir har få allvarliga biverkningar, även om försämrat diabetesläge, arytm, konfusion och allvarliga hudbiverkningar registrerats. Övergående illamående och kräkningar förekommer dock så ofta som i 9–10 procent av behandlade fall. Risken för resistensutveckling tycks vara högre för oseltamivir än för zanamivir.

För barn under 1 års ålder rekommenderas inte oseltamivir. Höga koncentrationer av medlet har uppmätts i hjärnan hos unga råttor, vilket skapat oro för att hjärnan hos små barn kan skadas. Medlet rekommenderas inte heller till gravida eller ammande kvinnor.

**Tidig behandling ger bäst klinisk effekt**

I kliniska studier tycks effekten av de båda medlen vara likvärdig. När medlen ges 36–48 timmar efter sjukdomsdebuten reducerar de sjukdomsdurationen hos tidigare friska medelålders patienter med 1–2 dagar. I en studie gavs oseltamivir inom 36 timmar efter sjukdomsdebut till i övrigt friska personer i åldrarna 18–65 år. För gruppen med virologiskt verifierad influensa reducerades medianturationen av influensasymtom med 30 procent (3–4,3 dagar) [6].

Tidigt insatt behandling tycks vara den mest kritiska faktorn för behandlingseffekten. Om neuraminidashämmare ges inom 12 timmar efter symtomdebut förkortas sjukdomsdurationen hos i övrigt friska personer i åldrarna 12–70 år med mer än 3 dagar jämfört med om behandlingen startas efter 48 timmar [7]. Behandling som startas 36–48 timmar efter sjukdomsdebut speglar inte på ett rättvist sätt dessa medels goda effekt vid tidig behandlingsstart (inom 12 timmar) under sjukdomsförloppet.

**God effekt även hos äldre och barn**

I en metaanalys omfattande influensapositiva patienter över 65 år rapporteras att zanamivir reducerar sjukdomsdurationen med två dagar och oseltamivir med cirka 0,5 dagar. I en kanadensisk studie gavs oseltamivir senast 48 timmar efter sjukdomsdebut till äldre boende på institution. Den behandlade gruppen hade färre förskrivningar av antibiotika för luftvägsinfektioner, färre sjukhusinläggningar och färre dödsfall.

I en studie bland barn reducerade oseltamivir sjukdomsdurationen med 36 timmar och incidensen av komplicerande otitis media med 44 procent.

**God profylaktisk effekt**

Givet som profylax har oseltamivir och zanamivir en effekt som uppskattats till 70–90 procent hos friska vuxna. I ett fåtal studier har oseltamivir givits som säsongprofylax på äldreboende och visat en mer än 90-procentig reduktion av laboratorieverifierad influensa. Oseltamivir har också visat sig effektivt som postexponeringsprofylax givet till barn från 1 års ålder. Såväl i Sverige som i USA är oseltamivir, men inte zanamivir, registrerat för profylax.

**Effekt mot fågelinfluensa**

Det nu aktuella fågelinfluensaviruset H5N1 är känsligt för

neuraminidashämmarna. Man har också visat att dessa medel är aktiva mot sparade virusstammar från spanska sjukan 1918 och utbrott av fågelinfluensa 1997 och 1999.

Vid en eventuell kommande influensapandemi kommer neuraminidashämmare att vara grundbulten i såväl profylax som behandling, åtminstone i pandemins initiala fas innan man fått fram vaccin. Svenska myndigheter har lagt upp beredskapslager av oseltamivir, främst för att täcka behovet av profylax eller behandling till personer med risk för allvarlig sjukdom och personer sysselsatta i verksamheter av betydelse för viktiga samhällsfunktioner [8].

**Ökad användning rekommenderas**

Hur ska neuraminidashämmare användas under år med »normala« influensautbrott? Det är uppenbart att dessa medel givna tidigt vid influensa är effektiva och har få biverkningar. De ger symtomlindring, minskad risk för antibiotikakrävande infektioner och troligen minskad risk för död, särskilt bland äldre och personer i medicinska riskgrupper. Läkemedelsverket rekommenderar dessa medel till influensapatienter som kräver sjukhusvård och till medicinska riskgrupper där patienterna har ökad risk för komplicerat förlopp.

I den amerikanska översikt som här refereras [2] tar författaren en annan ståndpunkt: Neuraminidashämmarna ska helst ges inom 12 timmar efter sjukdomsdebut. Att begränsa användningen till svårt sjuka är ologiskt, eftersom det under de första timmarna inte är möjligt att identifiera de patienter som utvecklar svår influensa. Ett rationellt användande av dessa medel kräver snabb läkarbedömning och användande av snabbtest som inom någon timme kan ge en virologisk diagnos. Om influensa är virologiskt påvisad i närmiljön har kliniska symtom hos vuxna i form av feber och hosta högt prediktivt värde för diagnosen influensa. Hos barn är situationen svårare, eftersom samtidig förekomst av RS-virusinfektioner gör dessa symtom mindre specifika för influensa.

De amerikanska profylaxrekommendationerna är vidare än de svenska. Oseltamivir kan ges som profylax till icke-vaccinerade personer i ett hushåll med ett fall av verifierad influensa. På äldreboenden rekommenderar man profylax till alla, såväl vaccinerade som ovaccinerade, så snart influensa upptäckts i samhället.

**Färsk Cochrane-analys**

I en färsk Cochrane-analys, som bygger på en metaanalys av 52 studier, visas att såväl zanamivir som oseltamivir har skyddseffekt mot influensa, förkortar sjukdomsdurationen och minskar risken för bakteriella komplikationer. Medlen minskar, men stoppar inte, virusutsöndringen [9]. I sin slutsats värderar författarna de påvisade effekterna lågt, och deras rekommendation blir att inte använda neuraminidashämmarna vid »seasonal influenza control« utan spara dessa medel till allvarliga influensaepidemier eller -pandemier. De definierar inte begreppet allvarlig epidemi.

Författarnas huvudfokus tycks vara dessa medels förmåga att stoppa epidemier, inte den individuella effekten av profylax givna till riskpersoner som utsatts för smitta. I de refererade studierna finns ingen analys av mycket tidigt (<24 timmar) insatt behandling av påvisad influensa hos personer med risk för svår sjukdom. Cochrane-analysens slutsats speglar inte neuramini-

**»Strävan att bygga beredskapslager av detta läkemedel [oseltamivir] får inte begränsa ett rationellt användande under »vanliga« influensautbrott.«**

dashämmarnas effektivitet vid behandling av enskilda individer och inte heller den profylaktiska effekten hos personer boende i hushåll eller äldreboenden med fall av virologiskt påvisad influensa.

En annan tydlig slutsats i Cochrane-analysen är att amantadin och rimantadin inte bör användas.

### Rationell handläggning av influensa – världens utmaning

En rationell användning av neuraminidashämmare ställer sjukvården inför enorma svårigheter. Med nuvarande kunskap finns evidens för att rekommendera diagnostik och behandling av influensa redan under det första sjukdomsdygnet.

Av kapacitetsskäl måste sjukvården dock göra prioriteringar. Medlen bör, enligt min mening, reserveras till äldre och personer i de medicinska riskgrupperna. Det är viktigt att dessa personer får snabb kontakt med sjukvården för diagnos och antiviral terapi redan under det första sjukdomsdygnet.

Särskilt viktig är denna strategi för personer som inte vaccinerats. Det kan också finnas skäl att behandla även vaccinerade individer, särskilt under år när den cirkulerande influensastammen stämmer dåligt överens med vaccinstammarna. Att vänta med behandling av influensa tills sjukhusvård blir aktuell är detsamma som att missa möjligheten till effektiv terapi för en grupp utsatta patienter, som löper ökad risk för svår sjukdom och död.

Oseltamivir bör också i Sverige användas som profylax till riskpatienter, inklusive till dem som fyllt 65 år och som av någon anledning inte vaccinerats när influensa påvisats i närmiljön. För äldre vaccinerade såväl som ovaccinerade rekommenderas oseltamivir om influensa är virologiskt verifierad i närmiljön.

### Glöm inte zanamivir

Personer som inte har lungsjukdom och kan hantera oral inhalationsterapi bör ges zanamivir som behandling mot influensa med tanke på den låga risken för resistensutveckling och de fåtaliga biverkningarna. Oseltamivir kan reserveras för profylax och för behandling av personer med lungsjukdomar och personer som av någon anledning inte kan hantera inhalationsbehandling.

På grund av oron för en eventuell kommande pandemi är oseltamivir ett mycket eftertraktat läkemedel. Strävan att bygga beredskapslager av detta läkemedel får inte begränsa ett rationellt användande under »vanliga« influensautbrott. En organisation bör finnas som tillåter att beredskapslagret omsätts för att täcka aktuella behov.

### Vaccination viktigast

Vaccination av alla över 65 års ålder och personer i medicinska riskgrupper är den viktigaste åtgärden för att minimera sjuklighet och död i influensa. De båda neuraminidashämmarna är viktiga komplement, som enligt min bedömning används alldeles för lite och alldeles för sent i Sverige.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### REFERENSER

1. Malmvall BE, Åbom PE. Influenza-vaccination av alla över 65 år – utopi eller möjlighet. *Läkartidningen*. 2004;101(51-52):4196-201.
2. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1363-73.
3. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among Influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA*. 2006;295:891-4.
4. Läkemedelsverket, Referensgruppen för antiviral terapi. Behandling och profylax av influensa med antivirala medel: behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2005;(16)5:9-22.
5. Uhnöo I, Linde A. Antivirala läkemedel vid influensa – aktuella rekommendationer. *Influensaläkemedel ersätter inte vaccination men är ett bra komplement*. *Läkartidningen*. 2005;102(49):3802-8.
6. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2000;283:1016-24.
7. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al; IMPACT Study Group. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:123-9.
8. Lindberg A, Tegnell A. Influenza, fåglar och pandemihot. Hela samhället bör planera för en extrem situation, inklusive hög sjukfrånvaro. *Läkartidningen*. 2005;102(49):3810-3.
9. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systemic review. *Lancet*. 2006;367:303-13.