

Nye midler mot influensa

LEGEMIDLER I PRAKSIS

STONE WESTERGREN

RELIS Sør
Rikshospitalets apotek
Rikshospitalet
0027 Oslo

Influensa er et tilbakevendende tema i massemediene, blant helsepersonell og folk flest. Influenzavirus kan forårsake akutt sykdom hos en stor del av befolkningen og det er stor interesse for nye behandlingsmuligheter. Det er nå registrert ett preparat i Norge til behandling av influensa, og flere kommer. Hva kan vi forvente av disse midlene?

Influensa kan ramme store deler av befolkningen, og har konsekvenser som økt sykkelighet og sykefravær. Influenzautbrudd kan føre til overdødelighet og Statens institutt for folkehelse (Folkehelse) anbefaler vaksinasjon av personer i risikogrupper. Mulighetene til behandling har tidligere vært meget begrenset, utover generelle råd om symptomlindring og sengeleie. Det er nå utviklet nye midler, neuraminidasehemmere, for behandling av influensa. Zanamivir (Relenza) har markedsføringstillatelse i Europa. Oseltamivir (Tamiflu) markedsføres foreløpig bare i USA.

Effekter

Enzymet neuraminidase hos influensa A- og B-virus kreves for replisering og frisetting av virus fra infiserte celler. Hemming av neuraminidaseaktivitet reduserer virusfrisetting og virusspredning (1).

Et vesentlig spørsmål er om pasientene blir forttere friske med behandling. Effekt måles i tid til symptomlindring, med sekundære endepunkter som tilbakevenden til normal aktivitet og bruk av antibiotika og symptomlindrende legemidler (tab 1). Medianverdi for tid til symptomlindring (behandlingsgevinst) er i størrelsesorden fra 1 dag (2), 1,5 dager (3, 4) og opp til 2,5 dager (1) kortere i behandlingsgruppe i forhold til placebogruppe hos pasienter med verifisert influensainfeksjon. Selv om tid til symptomlindring var kortere, hadde halvparten av pasientene ikke oppnådd full symptomlindring etter fem dagers behandling med zanamivir (1). Feberfrie pasienter hadde ikke alltid effekt av behandling (3, 5).

Tabell 1

Tid til symptomlindring hos pasienter med verifisert influensa, behandlet med zanamivir eller placebo

Zanamivir				Placebo			
Referanse	Alder på pasienter (år)	Tid fra symptom til behandlingsstart (timer)	Median tid til symptomlindring (dager)	Tid til symptomlindring for 70 % av pasientene	Median tid til symptomlindring (dager)	Tid til symptomlindring for 70 % av pasientene	Behandlingsgevinst (dager)
1	12 – 81	Ikke oppgitt Krav i protokoll: Under 48 timer	5	7	7,5	10,5	2,5
3	37 ± 13,8	25 ± 7	5	8	6,5	10	1,5
4	12 – 88	22,5 ± 8	5,5	9	7	12	1,5
5	31 ± 11	£ 31	5,5	6,5	5	8,5	1

25 – 40 % av studiepasientene hadde ikke verifiserbar influensa, men kom med i studiene på grunn av luftveissymptomer tilsvarende inklusjonskriteriene. Resultatene blir ikke vesentlig forandret dersom disse tas med i analysene.

Effekt forutsetter relativt rask behandlingsstart. Norsk/svensk preparatomtale angir at behandling skal starte innen 48 timer etter symptomdebut, i England 36 timer. I en studie fant man ikke effekt dersom behandlingen ble startet etter 30 timer (5). Resultatene tyder på at zanamivir og oseltamivir bedrer feberfølelse, hoste og muskelsmerter (1, 3, 6).

Et annet spørsmål er om man kommer raskere tilbake i normal aktivitet. I studiene varierte dette fra ingen (3) til 1,5 dager (1), og en metaanalyse beregnet gevinsten til 0,5 dager (2). Behandling med zanamivir forutsetter legebesøk innen en begrenset tidsperiode. Pasienter som antar at de har influensa, vil muligens ønske en rask legetime, og dermed gi økt press på allmennpraktikere (7). Kostnadene vil bli en konsekvens av antall pasienter som søker lege, ønsket om behandling og kriterier for bruk. I Norge er ikke preparatet refusjonsberettiget, og pasientene må bære kostnadene selv. For pasienter uten influensa kan dette medføre utgifter uten effekt. For pasienter med influensa må det også vurderes om kostnader står i forhold til terapigevinst. Det er hittil ikke vist effekter på sykefravær og kostnader forbundet med dette.

Profylaktisk bruk

Oseltamivir er godkjent til influensaprofylakse i USA, zanamivir hittil bare i Sveits. Profylaktisk bruk gir grunn til spørsmål om hvor stor del av befolkningen som skal behandles, og hvor stor risikoen for å få influensa må være for at dette skal være hensiktsmessig. Man kan tenke seg flere scenarioer, fra korttidsbehandling av utsatte personer, til omfattende bruk blant store deler av befolkningen hele vinteren. Profylaktisk effekt er undersøkt blant annet for familiemedlemmer og studenter. Det er lite materiale om profylakse blant svekkede eldre på institusjon, selv om disse gjerne nevnes som en hovedgruppe for profylaktisk bruk. Vaksine er uansett et bedre alternativ for disse pasientene. Det tar imidlertid 2 – 3 uker før man oppnår full virkning av vaksinen. Profylaksestudiene viser at midlene har en viss effekt, men at behandlede personer også kan få influensa. Med en forekomst av influensainfeksjon på 4 – 6 % i placebogruppene og 1 – 2 % i behandlingsgruppene (8, 9) var sjansen for *ikke* å få influensa på rundt 94 % i placebogruppen og 98 % i behandlingsgruppen, selv om antall influensatilfeller reduseres med 60 %. Profylakse til familiemedlemmer gav ny influensasykdom i 8 % av behandlede familier, og i 29 % av familiene i placebogruppen (10). Dersom det åpnes for profylaktisk bruk, må den blant annet baseres på en sterk sannsynlighet for at vedkommende vil bli eller har vært eksponert for virus.

Risiko for resistensutvikling må klarlegges. Det er beskrevet virusmutasjoner og resistens hos ca. 1,5 % av oseltamivirpasientene (11). Zanamivir har gitt resistens hos en immunsupprimert (transplantert) pasient, og dette bør følges opp nøye ved økende anvendelse (12).

Bivirkninger

Respirasjonsbesvær etter inhalasjonsbehandling med zanamivir er rapportert de siste par år og teksten i Felleskatalogen er endret tilsvarende. Tidligere het det at man på grunn av begrensninger i antall behandlede pasienter ikke har kunnet vise at preparatet er effektivt hos blant annet pasienter med astma og kronisk luftveissykdom. Det har senere vist seg at slike pasienter kan være mer utsatt for luftveisbivirkninger enn andre. I februar 2000 advarte produsenten om at preparatet kan forårsake bronkospasme og svekkelse av respirasjonen. Det tilrådes spesiell forsiktighet ved forskrivning til pasienter med astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom, som bør ha en raskt virkende bronkodilator tilgjengelig. Ved slike reaksjoner skal pasienten seponere preparatet og kontakte lege. Respiratoriske bivirkninger er hittil klassifisert som svært sjeldne, men forekomsten kan være høyere hos pasienter med luftveislidelser. Det foreligger få gode studier av høyrisikopasienter med kardiovaskulær eller respiratorisk sykdom, men få pasienter har vært inkludert i de ordinære studiene. Det er publisert en studie, riktignok med svakheter i studiedesignen, av zanamivir gitt til ca. 260 pasienter med astma/kronisk obstruktiv lungesykdom hvor man ikke fant spesielle problemer (4). Antallet er imidlertid for lite til å si noe sikkert om bivirkningsrisiko, spesielt for mindre vanlige bivirkninger. Høsten 1999 ble refusjon av utgifter til zanamivir diskutert i England. National Center for Clinical Excellence (NICE) fant ikke behandlingen kostnadseffektiv og dokumentert for eldre og risikopasienter som det var ment å behandle. Denne anbefalingen er senere endret. NICE mener nå at zanamivir kan forskrives til voksne i risikogrupper (13), men dette synet er omdiskutert (14).

Konklusjon

Neuraminidasemhemmeren zanamivir er godkjent for behandling av influensa. Midlet kan forkorte sykdomsperioden i noen grad, men effekten varierer. Virkningen avhenger av rask behandlingsstart, og er best hos pasienter med feber. Det er gjort enkelte studier av profylaktisk bruk. Profylakse åpner for prinsipielle spørsmål om omfang, varighet og inklusjonskriterier, og setter spesielle krav til bivirkningsprofil. Resistensutvikling er beskrevet, men omfang og klinisk betydning er foreløpig ikke avklart.

Zanamivir kan gi respiratoriske bivirkninger som bronkokonstriksjon og det tilrådes forsiktighet ved bruk til pasienter med luftveissykdom.

Midlene erstatter ikke vaksinerings av risikopasienter.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Hovedbudskap

- - Neuraminidasehemmere erstatter ikke vaksinerings av risikopasienter.
- - Perioden med influensasymptomer kan reduseres med 1 – 2,5 dager, men også behandlede pasienter vil gjennomgående være syke noen dager.
- – Det er sett få bivirkninger i studier, men rapporter om bronkokonstriksjon etter markedsføring har gjort at forsiktighetsreglene er skjerpet.

LITTERATUR

1. Mäkela MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene OK et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect* 2000; 40: 42 – 8.
2. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *The Cochrane Library* 2000;
3. Oxford: Update Software, 2000. 3. The MIST study group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877 – 81.
4. Murphy KR, Eivindson A, Pauksens K, Stein WJ, Tellier G, Watts R et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 337 – 49.
5. Hayden FG, Osterhaus ADME, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874 – 80.
6. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized, controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845 – 50.
7. Nguyen-Van-Tam JS. Zanamivir for influenza: a public health perspective. *BMJ* 1999; 319: 655 – 6.
8. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336 – 43.
9. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crips A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31 – 5.
10. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282 – 9.
11. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343: 1778 – 87.
12. Läkemedelsverket, Sverige. (www.mpa.se/mono/relenza.html).
13. Ramsay S. UK guidelines for influenza drug updated. *Lancet* 2000; 356: 1830.
14. DTB and UK doctors reject Relenza. *Scrip* 2001; nr. 2601: 4.

Publisert: 10. februar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.