

# Vaccinera mot influensa, behandla eller låta naturen ha sin gång?

Nytt antiviralt medel kan bli dyrt vid utbrett bruk

Varje vinter drabbas vi av minst ett utbrott av influensa. Normalt ser vi först fall av infektioner med influensa A-virus under perioden december–februari. Något senare följer mera sporadiska fall av influensa B. Dessa utbrott frestar hårt på sjukvården, samhället och, inte minst, den drabbade individen. Dödligheten bland äldre ökar under influensatider, främst till följd av bakteriella pneumonier som komplicerar förloppet hos redan sköra patienter.

Vad kan göras för att lindra effekterna av influensan? Vi har tidigare haft två alternativ: vaccinera eller behandla med amantadin, ett Parkinsonmedel med effekt mot influensavirus. Nu finns en tredje möjlighet, behandling med en ny antiviral substans, zanamivir, som i motsats till amantadin har effekt också mot influensa B-virus.

## Epidemiologi

Typiskt för influensavirus är att de har en tendens att förändras i sin antigena sammansättning. Detta är mest uttalat hos influensa A-virus. De antigena förändringarna ses i virus ytproteiner, främst hemagglutinin (H) och neuraminidas (N). Är förändringen så omfattande att tidigare genomgången infektion med influensa A inte ger immunologiskt skydd mot den nya stammen talar man om antigen skifte. Konsekvensen blir en pandemi, en världsomfattande epidemi. Sist vi såg detta var 1968–1969 med Hong Kong-influensan.

Det senaste utbrottet med en helt ny, mycket virulent influensa A-stam beskrevs 1997–1998 i Hong Kong (fågel-

eller kycklinginfluensan orsakad av influensa A-virus H5N1), men det orsakade inte en pandemi [1].

Antigen skifte som leder till humanpatogena virus inträffar med långa mellanrum (tio år eller mer), men det förekommer ofta att virus förändras i mindre utsträckning, antigen drift. Tidigare genomgånga infektioner med liknande virus ger då ett visst skydd, och epidemierna blir mindre.

I influensavirus epidemiologi finns en mycket tydlig, och väsentligen oförklarad, årstidsvariation. I Sverige förekommer inte influensainfektioner under sommar och tidig höst, och också på södra halvklotet är utbrotten bundna till den kalla årstiden.

## Vaccination kan vara kostnadseffektivt

Influensavacciner består av neuraminidas och hemagglutinin som renas från viruskulturer. Sammansättningen, dvs vilka virusstammar som vaccinet skall produceras från, bestäms årligen av WHO.

En injektion med vaccinet ger normalt 70–80 procents skydd under en influensasäsong.

Socialstyrelsen rekommenderar att medicinska riskgrupper, t ex patienter med hjärt- eller lungsjukdomar eller med defekt immunförsvaret samt äldre (personer över 65 år) vaccineras årligen (SOSF 1997:21). Under senare år har tillgången på vaccin varit god. Eftersom

biverkningarna av moderna influensavacciner normalt är få och lindriga kan man tänka sig att vara mera liberal med vaccination även av yngre och friska personer.

Ett argument för detta är att ett normalfall av influensa hos en i övrigt frisk person resulterar i hög feber, muskelsmärter och torrhosta under cirka en vecka och ofta följs av en period på upp till några månader med postinfektios asteni med uttalad trötthet. Samhälls-ekonomiskt blir vaccination ett kostnadseffektivt alternativ till att låta naturen ha sin gång.

## Nytt läkemedel slår mot både influensa A och B

På marknaden finns idag två läkemedel – amantadin och zanamivir – som stoppar virusreproduktionen.

Amantadin (Virofral) utvecklades ursprungligen för behandling av Parkinsons sjukdom men befanns blockera bildningen av ett protein, M2, vid förökningen av influensa A-virus. Det har sedan länge rekommenderats för tidig behandling (inom 48 timmar efter insjuknandet) samt för profylax till äldre patienter (>65 år) i samband med influensautbrott i omgivningen. Nackdelarna med amantadin har varit dels att det saknar effekt mot influensa B-virus, dels att det ger bl a centralnervösa (se Fass) biverkningar.

Zanamivir (Relenza), som är nyregistrerat, hämmar selektivt bildningen av neuraminidas hos såväl influensa A som B-virus [2]. Resistens kan uppkomma, men den praktiska betydelsen av detta är svår att värdera [3, 4]. Preparatet tillförs som en oral inhalation med en inhalator (Diskhaler).

Två stora placebokontrollerade behandlingsstudier finns publicerade. I den första, utförd i USA och Europa, randomiserades 262 patienter till placebo, oral inhalation av 10 mg zanamivir eller oral plus nasal inhalation av zanamivir (10 mg/inhalation) två gånger dagligen [5]. Eftersom närmast identis-

En generösare attityd till vaccination även av andra kategorier än riskgrupperna bör övervägas om vaccintillgången är god.

FOTO: SUPERSTOCK/GREAT SHOTS

## Författare

RAGNAR NORRBY  
professor, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Lund  
E-post: Ragnar.Norrby@infek.lu.se

ka resultat erhöles i de båda grupper som fått aktiv behandling, kombinerades dessa vid resultatbedömningen.

Zanamivir minskade durationen av symtom med cirka ett dygn, en skillnad som var signifikant. En viktig observation var att man hos patienter där behandlingen satts in senare än 30 timmar efter symtomdebuten inte fann någon effekt av zanamivir.

Detta förklaras av att patienterna har maximalt antal viruspartiklar i infekterade vävnader i samband med eller kort tid efter insjuknandet, därefter sjunker virusmängden även utan behandling.

Den andra studien utfördes i Australien, Nya Zeeland och Sydafrika [6]. Där randomiserades 455 patienter med influensasyntom till placebo eller 10 mg oralt inhalerat zanamivir två gånger dagligen under fem dagar. Durationen av kliniska symtom minskade hos patienter med verifierad influensavirusinfektion från 6 dagar i placebogrupper till 4,5 dagar hos zanamivirbehandlade patienter ( $P=0,004$ ).

En viktig observation var att hos 76 randomiserade patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna förelåg signifikanta minskningar av komplikationer till influensa och antibiotikabehandling hos dem som erhållit zanamivir. Både i denna studie och i den som utfördes i Europa och USA föreföll zanamivir vara fritt från biverkningar.

Det står klart att zanamivir utgör ett nytt och intressant alternativ för behandling av influensainfektioner.

På denna indikation torde det klart vara att föredra före amantadin, eftersom det tycks ge färre biverkningar och det är aktivt mot såväl influensa A som B.

I en tredje studie från USA värderades effekten av zanamivir som profylax [7]. Placebo eller preparatet i en dos om 10 mg per dag inhalerades en gång dagligen under 28 dagar. Klinisk och laboratorieverifierad influensa diagnostiserades hos 34 av 544 patienter i placebogrupper (6 procent) och hos 11 av

*Behandlingen måste sättas in på basen av kliniska symtom. Den snabbdiagnostik av influensavirus som finns kan inte betraktas som rutindiagnostik. Den är tekniskt relativt krävande: celler från sugprov från nasofarynx stryks ut på objektglas och undersöks med immunfluorescens. Skulle alla med influensasyntom behandlas blir resultatet sannolikt en våldsam överbehandling och för både patienter och samhälle en kostnad som skulle bli svår att försvara. Profylax med zanamivir blir svårare att genomföra och sannolikt mycket dyrbar.*

553 (2 procent) i zanamivirgruppen ( $P<0,001$ ), en skyddseffekt på 67 procent (95 procents konfidensintervall 39–83 procent).

### **Det finns en risk för kostnadsexplosion**

En viktig fråga är: Vem bör behandlas med zanamivir?

När detta skrevs var priset för preparatet inte känt, men eftersom det rör sig om ett nytt originalpreparat med betydande utvecklingskostnader, torde priset per behandling inte bli lågt. Behandlingen måste sättas in på basen av kliniska symtom. Den snabbdiagnostik av influensavirus som finns kan inte betraktas som rutindiagnostik. Den är tekniskt relativt krävande: celler från sugprov från nasofarynx stryks ut på objektglas och undersöks med immunfluorescens. Skulle alla med influensasyntom behandlas blir resultatet sannolikt en våldsam överbehandling och för både patienter och samhälle en kostnad som skulle bli svår att försvara.

Profylax med zanamivir blir svårare att genomföra och sannolikt mycket dyrbar. Om vi håller på principen att förebyggande insatser av denna typ inte skall omfattas av läkemedelsförmånens högkostnadsskydd kommer patienterna att få bära hela kostnaden. Eftersom en influensasäsong varar cirka fyra månader uppkommer också frågan om hur länge profylax skall ges.

### **Förslag till prevention och behandling**

Man skulle kunna tänka sig följande relativt enkla regler:

- Vaccin ges till medicinska riskgrupper, inklusive individer över 65 års ålder. Läkarkåren och den offentliga sjukvården bör aktivt medverka till att så många som möjligt i denna grupp vaccineras.
- Om det finns tillgång på vaccin, och intresse hos den enskilda personen,

bör en utvidgad grupp vaccineras.

- Zanamivir ges till patienter som har riskfaktorer och som insjuknat i influensaliknande symtom under perioden november till april och där behandlingen kan sättas in inom 48 (helst 24) timmar efter insjuknandet. Detta gäller oavsett om individerna vaccinerats eller inte. Läkemedelsverket påpekar att informationen om preparatets effekt hos riskpatienter är begränsad [8]. Dock torde det vara motiverat att extrapolera den information som finns för icke riskpatienter och anta att riskpatienter kan ha nytta av behandlingen, vilket också analysen av en liten grupp riskpatienter inom studien i södra hemisfären tyder på [6].
- Behandling med zanamivir kan övervägas till andra patientkategorier. Man bör, för att undvika över-

förskrivning, ställa hårda krav på den kliniska diagnosen (feber, muskelvärk och torrhosta bör alltid föreligga), det epidemiologiska sambandet (rätt tid på året och känt utbrott i landet) samt att behandlingen skall sättas in inom 48 (helst 24) timmar efter symptomdebuten. Under influensasatider är ju sjukvården mycket hårt belastad, och att det kan bli svårt att hantera en plötslig kraftig efterfrågan på zanamivirbehandling.

- Läkemedelsprofylax bör bara bli aktuell när fall inträffar i den omedelbara omgivningen till ovaccinerade riskpatienter, t ex i särskilt boende. Trots att informationen är begränsad till en studie utförd på friska försökspersoner torde profylax med zanamivir under högst tio dagar vara att föredra framför amantadin.

### Sammanfattning

De årliga influensautbrotten medför en betydande mortalitet. Man bör i förväg dra upp riktlinjer för vilka åtgärder som skall vidtas för att minska konsekvenserna för individen och sjukvårdsapparaten. Det är märkligt att vi varje år blir lika förvånade över att vi drabbas av en influensaepidemi.

Viktigast är att vaccinera individer som på grund av underliggande sjukdomar eller hög ålder riskerar ett komplicerat förlopp av infektionen. En viktig orsak till att så få av dessa patienter vaccinerats är en utbredd passivitet hos läkarkåren. En generösare attityd till vaccination även av andra kategorier bör övervägas om vaccintillgången är god.

Antiviral behandling med zanamivir bör övervägas när influensadiagnosen är sannolik och risk för komplicerat förlopp föreligger. I andra fall bör zanamivir sättas in främst om det finns medicinska orsaker som kan leda till ett komplicerat förlopp. Det är viktigt att komma ihåg att zanamivirbehandling insatt senare än 48 timmar efter ett insjuknande i influensa är verkningslös.

### Referenser

1. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with fatal respiratory illness. *Science* 1998; 279: 393-6.
2. von Itsein M, Wu WY, Kok GB, Pegg MS, Dayson JC, Jin B et al. Rational design of potent sialidase based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993; 363: 418-23.
3. Barnett J, Dempsey M, Tisdale M, Rothbart PH, de Groot R, Osterhaus A. Susceptibility monitoring of influenza virus clinical isolates to the neuraminidase inhibitor zanamivir (GG167) during phase II clinical efficacy trials. (Abstract) 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 1997. Abstract No. H-93. Washington DC: ASM, 1997.
4. Gubareva LV, Matreosovich MN, Brenner MK, Bethell RC, Webster RG. Evidence for zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza virus. *J Infect Dis* 1998; 178: 1257-62.
5. Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson FG et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza-zavir infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80.
6. 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.
7. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson Jr JM, Elliot MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA* 1999; 282: 31-5.
8. Relenza (zanamivir). Läkemedelsmonografi. Information från Läkemedelsverket 1999; 10 (4): 27-32.



www.lakartidningen.se

**Fulltext  
på Internet**

- Ansvarsnämndsärenden
- Debatt
- Disputation
- Ledare
- Läkemedelsnytt
- Meddelanden
- Medicinhistorisk paus
- Medicinsk kommentar
- Nya tjänster
- Stipendier
- Skvaller