

Influensa - vaccinera gärna men vänta med Relenza!

Ragnar Norrby diskuterade behandling och profylax mot influensa i Läkartidningen nr 40/99. Det framstod tydligt att åtgärden nummer ett är influensavaccinering, bedömd som den troligen mest kostnadseffektiva insatsen. När sedan Norrby kom att diskutera det eventuella värdet av zanamivir (Relenza), ett nytt medel som fått indikationen »Behandling av influensa A och B hos vuxna och ungdomar (≥ 12 år)», spred han ändå en positiv syn på medlet.

Vi uppfattar den publicerade dokumentationen som alldeles för otillräcklig för de slutsatser som Norrby drar. I de publicerade studierna finns äldre och riskpatienter (sådana patienter som man gärna värnar om inför influensaepidemier) mycket sparsamt rekryterade och de har inte undersökts separat i någon studie. Patienterna har varit relativt unga – medelåldern i studierna har varierat mellan 29 och 38 år – och patienter med annan sjukdom som skulle kunna leda till ett utdraget eller ett klart komplicerat förlopp är få och dåligt redovisade. Studierna har ännu inte haft som primärt effektmål att klara ut om komplikationerna blir färre eller lindrigare, de har bara haft som mål att undersöka om de allvarigaste influensasymtomen kunnat minska jämfört med placebo-behandling. Den minskningen är hittills mycket beskedlig. Data som klarar ut om t ex sjukskrivningstiden i samband med inträffad influensa kunnat minskas finns ej.

Förslaget från Norrby att äldre patienter i så kallat särskilt boende skulle kunna klara av inhalation av Relenza med hjälp av Diskhaler bedöms som orealistiskt av kolleger i primärvården.

Många frågor om användbarheten av Relenza har ställts av flera ledarskrifter (Lancet JAMA), liksom av NHS' i England specialorgan National Institute of Clinical Excellence (NICE) som kom med ett utlåtande den 8 oktober [1-3]. En uppseendeväckande reaktion på utlåtandet från NICE är att den engelske premiärministern Tony Blair uppvakts av läkemedelsindustrin som protesterat mot rekommendationerna (Lancet 9 oktober 1999).

Sammanfattat fastslog NICE följande i sitt pressmeddelande:

– Hos i övrigt friska individer är influensa en självläkande åkomma. Effek-

ten av Relenza är måttlig hos dessa och den inskränker sig till en minskning av symtom på en dag. Kostnaden för detta är osäker men bedöms kunna bli avsevärd.

– Inflytandet på primärvårdens resurser ansågs kunna bli oproportionerligt stort i förhållande till de eventuella fördelar som de influensasjuka kan uppnå, användningen av primärvårdens samlade resurser skulle komma att störas betydligt.

– Några tydliga belägg för att Relenza skulle kunna förordas till »högriskpatienter» finns inte. Det finns också otillräcklig evidens för förskrivning av Relenza till någon annan, specifik patientgrupp.

– NICE förordar vaccinering till »högriskpatienter». Institutets värdering gäller åtminstone influensasäsongen 1999/2000, ny bedömning kommer att göras senare.

Replik:

Mitt råd att försöka med zanamivir i utvalda fall

Jag tyckte jag var försiktig i min utvärdering av zanamivir (Relenza), men det tycker man uppenbart inte i Malmö. Viktigt är att inse hur detta preparat verkar. Genom att hämma virusreplikationen minskar det mängden nybildat influensavirus. Detta leder hos den immunologiskt normala individen till att man reducerar varaktigheten av influensasymtom med i genomsnitt (medianvärde) 1,5 dag. Betydelsen av detta kan diskuteras från strikt klinisk synpunkt. Om det innebär att individen kan återgå till normal verksamhet 1,5 dag tidigare torde dock de farmakoekonomiska vinsterna bli betydande.

Orsaken till de relativt måttliga effekterna av zanamivir och andra antivirala medel på förloppet hos immunologiskt normala patienter är att antalet viruspartiklar i vävnaderna är maximalt vid insjuknandet och sedan snabbt sjunker. Hos immundefekta individer ses däremot en förlängd virusreproduktion. Mot denna bakgrund och eftersom za-

Trots att Relenza har en farmakologiskt intressant verkningsmekanism saknas det tillräckligt med data om effekten vid behandling av influensa hos »högriskpatienter». När sådana data är publicerade och kan värderas bör medlets plats på nytt diskuteras.

Hans Liedholm

docent, överläkare,

Agneta Björck Linné

leg apotekare

Läkemedelskommittén i Sydvästra Skånes sjukvårdsdistrikt

Referenser

1. Read RC. Treating influenza with zanamivir. Lancet 1998; 352: 1872-3.
2. Patriarca PA. New options for prevention and control of influenza. JAMA 1999; 282: 75-7.
3. National Institute for Clinical Excellence. Press release. URL: www.nice.org.uk/updates/press/0810pr.htm.

namivir är ett preparat med förmånlig biverkningsprofil, dristade jag mig att föreslå att man på basen av föreliggande dokumentation försöksvis kan använda det i utvalda fall där risk för ett komplicerat förlopp av en influensainfektion föreligger.

Som stöd för detta kan åberopas analys av de patienter som ingick i studien i den södra hemisfären [1, 2]. Man visade där att hos 76 »högriskpatienter» reducerade Relenza tiden till symtomfrihet till 5,5 dagar (jämfört med 8,0 dagar i placebogruppen, $p=0,048$). I denna grupp fann man också en 70-procentig minskning av influensakomplicationer ($P=0,004$) och en 61-procentig minskning av antibiotikaanvändningen ($p=0,025$).

I en i år presenterad analys av 195 patienter (106 på zanamivir och 89 på placebo) som var 65 år eller äldre och som ingick i zanamivirstudier, reducerades symtomdurationen med 32 procent (inte signifikant, $P=0,114$) och

ANNONS

symtomintensiteten var signifikant minskad ($P=0,007$) [3]. Inga skillnader sågs mellan placebo och zanamivir vad gällde biverkningar.

För mig är dessa resultat tillräckliga för att ge rådet att försöka med zanamivir i utvalda fall.

Problemet, som jag tror till del för-

klarar oenigheten, är att det vid registreringen av ett nytt läkemedel finns begränsad publicerad dokumentation, eftersom det finns en stark önskan att så snabbt som möjligt få ut nya preparat.

Det är ju också så att de registrerande myndigheterna bedömer fabrikan- tens dokumentation, som alltid är myc-

ket mera detaljerad än publicerade arti- klar.

Slutligen tror jag Liedhom och Björck Linné vet att tidskrifter av typ Lancet, New England Journal of Medicine och JAMA har mycket kraftiga be- gränsningar av artiklars längd, vilket ofta omöjliggör förmedling av detaljin- formation.

Jag är fullt medveten om att ett all- mänt bruk av zanamivir skulle ge oac- ceptabla konsekvenser för sjukvården och har heller inte förespråkat detta. Däremot tror jag även »högriskpatienter» kan använda en inhalationsutrust- ning som Diskhaler – det har ju gått vid astmabehandling.

Ragnar Norrby
professor,
infektionskliniken,
Universitetssjukhuset Lund

Läkemedelsverket:

Begränsad plats för Relenza

Relenza har för närvarande en be- gränsad plats i terapin. Den viktigaste åtgärden inför den väntade årliga in- fluensaepidemin är, som tidigare, vac- cinering av medicinska riskgrupper. Så sammanfattar Läkemedelsverket nya rekommendationer om profylax och behandling av influensa. Råden har utarbetats efter ett möte mellan Läkemedelsverket och Referensgrup- pen för antiviral terapi (TAV) i sep- tember 1999.

De finns på Läkemedelsverkets hemsida: www.mpa.se och inom kort på Referensgruppen för antiviral tera- pis hemsida: www.rav.nu

Under senhösten/vintern inträffar varje år en influensaepidemi som le- der till följsjukdomar och ett antal dödsfall, framför allt i vissa riskgrup- per: personer över 65 år och personer med hjärt-, kärl- och lungsjukdomar. Den viktigaste åtgärden för att minska de medicinska konsekvenserna av in- fluensa är vaccinering av riskgrupper- na, understryker Läkemedelsverket.

I februari 1999 godkändes ett nytt läkemedel mot influensa, Relenza, som ges som inhalation. För att ha ef- fekt måste behandlingen påbörjas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter insjuknandet. Effektivit- eten av läkemedlet har framför allt ut- värderats i kliniska studier på för öv- rigt friska vuxna patienter i åldern 12–65 år. Behandling med Relenza har i denna grupp visats förkorta sjuk- domstiden med i genomsnitt 1,5 dagar hos individer med laboratorieverifierad influensa. Medlet har däremot ingen effekt hos patienter med annan luftvägsinfektion. I de medicinska

riskgrupperna är effektdokumenta- tionen ännu begränsad, men data ty- der på att sjukdomsförloppet förkor- tas åtminstone lika mycket samt att frekvensen av följsjukdomar reduce- ras.

Många utan influensa riskerar att få medlet

Då det för närvarande saknas snabbtest inom rutinsjukvården för att påvisa influensa måste diagnosen stäl- las utifrån de kliniska symtomen hos patienten samt kunskap om det aktu- ella influensaläget. I de stora kliniska studierna, som utfördes under pågåen- de influensaepidemi, var den diagnos- tiska träffsäkerheten 60–70 procent, vilket innebar att många patienter med annan luftvägsinfektion kom att be- handlas. Den genomsnittliga minsk- ningen av sjukdomstiden blev därför bara cirka ett dygn i hela den behand- lade populationen.

Då behandlingsvinsten av Relenza hos i övrigt friska personer är begrän- sad och då risken för komplikationer av sjukdomen är mycket låg bedöms den medicinska nyttan vara liten, var- för antiviral behandling inte förordas generellt. Symtomlindrande behan- dling med febernedsättande och andra symtomlindrande medel rekommen- deras i första hand. Vid svår influensa med hög feber och påverkat allmän- tillstånd bör dock antiviral terapi över- vägas i denna grupp. För de medicins- ka riskgrupperna bedöms den medi- cinska nyttan vara större, varför anti- viral behandling med Relenza kan rekommenderas, konkluderar Läkeme- delsverket.

Referenser

1. MIST Study Group. Randomised trial of ef- ficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infec- tions. Lancet 1998; 352: 1877-81.
2. Silagy CA, Campion KJ, Keene O. The ef- ficacy and safety of zanamivir in the treat- ment of influenza in otherwise healthy and »high risk» individuals. Abstract H-56, 38th Interscience Conference on Antimicro- bial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998, American Society of Microbiology, Washington D.C., 1998.
3. Lalezari J, Elliot M, Keene O. The efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treat- ment of influenza A and B in "high risk" in- dividuals – results of phase II and III clinical studies. Abstract 282, 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1999, American Society of Microbiology, Washington D.C., 1999.

Är mammografi- screening effektiv?

Tyvär har debatten i Läkartidningen inte lett fram till något svar på frågan om mammografiscreeningen är effek- tiv, till skillnad från om den har en effekt [1-3]. Enligt en sammanställning av de fem svenska kontrollerade studierna hade mammografiscreening, tolv år ef- ter det att man erbjudit screening, minskat dödligheten av bröstcancer med