

# Kan oseltamivir (Tamiflu) användas vid dialyskrävande njursvikt?



**Kan oseltamivir (Tamiflu) användas som profylax för och behandling av influensa hos patienter med njursvikt?**

Denna fråga har ställts med lite olika vinklingar av ett flertal frågeställare den senaste tiden och gäller både patienter i regelbunden dialys (såväl hemodialys som peritonealdialys) och intensivvårdade patienter med olika former av extrakorporeal behandling, vanligen kontinuerlig venovenös hemodiafiltration (CVVHD).

**SVAR: STAFFAN ROSENBORG**, Karolic (Huddinge), september 2009  
Drugline nr: 23904

Oseltamivir är farmakologiskt inaktivt men omvandlas snabbt till aktivt oseltamivirkarboxylat av esteraser i lever och/eller tarmvägg [1, 2]. Inga interaktioner har påvisats med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-enzym [2]. Ungefär 80 procent av en given dos oseltamivir når systemcirkulationen som oseltamivirkarboxylat. Denna aktiva metabolit har en distributionsvolym på mellan 23 och 26 liter och en försumbar proteinbindning. Inaktivt oseltamivir är däremot till 42 procent proteinbundet [1].

Oseltamivirkarboxylat verkar genom att hämma viralt neuraminidas och är aktivt mot influensa A och B [2]. Oseltamivir är förstahandsvalet när det gäller antiviral behandling av den nya influensa (H1N1), huvudsakligen därför att det finns erfarenhet av behandling



Foto: Colourbox

Flera frågeställare vill veta om oseltamivir (Tamiflu) är lämpligt att använda vid influensa hos patienter med njursvikt.

av allvarliga fall av denna influensastam, medan andra neuraminidashämmare bara har studerats vid säsongsinfluensa [3].

Oseltamivirkarboxylat utsöndras huvudsakligen renalt (cirka 99 procent) genom både glomerulär filtration och tubulär sekretion. Probenecid och cimetidin ökar exponeringen för oseltamivirkarboxylat 2–3 gånger. Möjligen är oseltamivir en svag hämmare av tubulära anjontransportörer, men kliniskt signifikanta interaktioner förefaller osannolika [1, 2].

**Dosreduktion rekommenderas** vid nedsatt njurfunktion [2, 4], och tillverkaren avråder från användning av oseltamivir vid grav (GFR <10 ml/min) eller dialyskrävande njursvikt [4]. Dock finns det en publicerad studie av farmakokinetiken hos patienter i regelbunden hemodialys (HD) och peritonealdialys (CAPD) [5].

Utifrån en farmakokinetisk modell predicerade författarna att en dos om 30 mg oseltamivir efter varannan behandling vid HD, respektive en gång/vecka vid CAPD, skulle ge patienterna en tillräcklig exponering för oseltamivirkarboxylat för både behandling av (5

dagar) och profylax mot (6 veckor) influensa A-infektion. Härfter genomförde de en studie med 12 HD- och 12 CAPD-patienter. De kunde visa att den föreslagna doseringsregimen gav patienterna ungefär fyrfaldigt högre exponering (AUC) och dalkoncentrationer i samma storleksordning som hos friska frivilliga som fick dosen 75 mg två gånger dagligen [1, 5]. Ingen ackumulering av oseltamivirkarboxylat noterades vid upprepad dosering med den prövade regimen [5].

Att oseltamivirkarboxylat är dialyserbart har visats både i den nyss nämnda studien och i en liten studie med tre individer med allvarlig influensa A-infektion [6]. De tre fallen gällde en 30-årig man, en 22-årig gravid kvinna och en 76-årig kvinna som intensivvårdades och behandlades med kontinuerlig venovenös hemofiltration (CVVH). Alla patienter fick samma oseltamivirdos (150 mg×2). Exponeringen för oseltamivirkarboxylat var följaktligen mycket hög hos den patient som hade sämst njurfunktion.

Det kunde visas att oseltamivirkarboxylat var fritt dialyserbart med en sievingkoefficient strax över 1,0 [6]. Således torde dosjustering under CVVHD kunna göras genom att approximera clearance av oseltamivirkarboxylat med summan av restnjurfunktion, dialysat- och infusatflöde. Dosering kan sedan ske utifrån tillverkarens doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion.

**Oseltamivir förefaller** vara vältolererat i doser upp till 500 mg×2 hos friska frivilliga [1]. Den vanligaste biverkan är illamående och kräkning vilket förefaller vara en koncentrationsberoende biverkan som drabbar 6–10 procent i placebogruppen, 17–19 procent av patienter och försökspersoner som givits dosen 75 mg×2, 27 procent av patienter som fått dosen 150 mg×2, och 50 procent av dialyspatienterna [2, 5]. Illamåendet uppges dock vara av måttlig intensitet, och patienterna kräks sällan ihållande, men i vissa fall kan behandlingen behöva avbrytas [6].

**Underdosering kan eventuellt** leda till terapivikt. IC<sub>50</sub> för laboratoriestammar av influensa ligger mellan 0,2 och

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farm mag Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberunda, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <www.lic.nu>

## »Sammanfattningsvis kan konstateras att oseltamivirs aktiva karboxylatmetabolit elimineras renalt och är fritt dialyserbar.«

43 ng/ml (0,6–150 nmol/l). Dalkoncentrationer hos friska frivilliga som fått 75 mg×2 ligger mellan 150 och 220 ng/ml (530–780 nmol/l), och har visats både förebygga och behandla såväl experimentell som naturligt förvärvad influensainfektion [1]. Dalkoncentrationerna hos dialyspatienter som fått den anpassade doseringsregimen var snarlika (cirka 200 ng/ml = 700 nmol/l) [5].

Farmakologiska laboratoriet vid Karolinska universitetssjukhuset har nyligen satt upp en metod för att mäta plasmakoncentrationer av oseltamivir och oseltamivirkarboxylat. För provtagningsanvisning var god se <[\[www.karolinska.se/farmakologi\]\(http://www.karolinska.se/farmakologi\)>. Koncentrationsbestämning kan då användas framför allt för att undvika underdosering men också för att bedöma om utrymme för dosminskning kan finnas hos patienter med biverkningar.](http://</a></p></div><div data-bbox=)

**Sammanfattningsvis** kan konstateras att oseltamivirs aktiva karboxylatmetabolit elimineras renalt och är fritt dialyserbar. Hos dialyspatienter som fick 30 mg efter varannan dialysbehandling vid hemodialys, respektive en gång/vecka vid peritonealdialys, erhöles plasmakoncentrationer av oseltamivirkarboxylat som visats vara effektiva hos njurfriska individer.

Vid kontinuerlig dialysbehandling krävs hänsynstagande till restnjurfunktion och flödesinställningar för att kunna uppskatta sammanlagd eliminationskapacitet, varefter dosering torde kunna ske i enlighet med tillverkarens rekommendationer.

### REFERENSER

1. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(6):471-84.
2. EMEA. Scientific discussion Tamiflu. London: European Medicines Agency; 2009. Tillgängligt via: <http://www.emea.europa.eu>
3. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. WHO; 2009. [http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)
4. Produktresumé Tamiflu. Tillgängligt via: <http://www.fass.se>
5. Robson R, Buttimore A, Lynn K, Brewster M, Ward P. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2556-62.
6. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS One*. 2008;3(10):e3410.