

Läkemedelsbehandling vid influensa

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-01-12
Komplettering 04-05-04
Version 1:1

Kompletterande information

Alertrapporten "Läkemedelsbehandling vid influensa" som publicerades i januari 2001, handlar endast om zanamivir (relenza) som vid det tillfället var den enda neuraminidashämmaren som var godkänd för behandling av influensa. I juni 2002 godkändes även läkemedlet oseltamivir (tamiflu). Vid samma tid anordnade Läkemedelsverket ett möte för att i samarbete med Referensgruppen för Antiviral terapi utarbeta nya rekommendationer kring behandling och profylax av influensa med antivirala medel. För fördjupad information om de båda läkemedlen hänvisas till bakgrundsdocumentationen till Läkemedelsverkets rekommendation [19].

En genomgång av sju hälsoekonomiska modellstudier visar att beräknad kostnad per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår varierar stort mellan studierna – från 60 000 till 2 500 000 kronor beroende på de antaganden som gjorts [12-18]. Det saknas konsensus om vilka antaganden som är rimliga att basera dessa beräkningar på.

Förändringar i version 1:1 består endast av denna kompletterande information med referenser.

Alerts bedömning

Metoden: Zanamivir (Relenza) är ett antiviralt läkemedel för behandling av influensa. Preparatet godkändes i februari 1999. Zanamivir är ett pulver som inhaleras med en Diskhaler via munnen. För att behandlingen ska få effekt måste den inledas inom 48 timmar efter insjuknandet. Läkarkontakt krävs innan behandlingen inleds för att diagnos ska kunna ställas, patienter med kontraindikationer ska kunna exkluderas och för att specifik instruktion om inhalationen med Diskhaler ska kunna ges.

Patientnytta: Patientnyttan av zanamivir har utvärderats i tre kontrollerade och randomiserade studier huvudsakligen på tidigare friska vuxna. Den sammanlagda effekten i dessa tre studier visar att zanamivir minskar symtomens varaktighet med 1,0 dagar (medianvärde) i hela populationen. Behandlingen kan i sällsynta fall ge biverkningar i form av bronkospasm och andningssvårigheter, speciellt hos patienter som har en bakomliggande kronisk obstruktiv lungsjukdom. I influensatider kan det bli en anhopning av patienter med akuta influensaliknande symtom i väntrum på vårdcentraler och annan typ av läkarmottagningar, vilket kan medföra en ökad risk för överföring av smitta till medpatienter.

Kostnadseffektivitet: I en modellberäkning från Storbritannien uppskattas de hälsovinster som uppkommer vid behandling med zanamivir omvandlade till kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ge en kostnad på cirka 500 000 kronor, vilket motsvarar cirka 1 400 kronor per dag.

Kunskapsläge 2001-01-12: Det finns god* vetenskaplig dokumentation som visar att zanamivir ger en symtomlindrande effekt hos tidigare friska vuxna. Det saknas tillfredställande dokumentation om behandlingens effekter för patienter med ökad risk för komplikationer av influensa, vilka i första hand skulle kunna dra nytta av behandling, dvs äldre (> 65 år) patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom, metaboliska sjukdomar (exempelvis diabetes) samt med gravt nedsatt immunförsvar.

Med tanke på medlets begränsade effekt på influensasjukdomen bör behandlingen begränsas till individer tillhörande de medicinska riskgrupperna, vilka riskerar att få allvarliga följsjukdomar. Vid användning av zanamivir bör man således väga sjukdomens svårighetsgrad mot en förhållandevis hög kostnad per hälsovinst och även beakta att effekten för de medicinska riskgrupperna är bristfälligt studerad. Vidare bör kostnadseffektivitet och konsekvenser för sjukvårdsorganisationen belysas bättre.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Influensa är en akut luftvägssjukdom som orsakas av influensavirus. Det finns tre sorters influensavirus – A, B och C. Influensa A och B ger likartade besvär medan C ger en mild luftvägsinfektion. Influensaepidemier som domineras av typ A förekommer årligen under perioden november till maj. Influensa kan variera från en svår sjukdom med hög feber och allmänpåverkan till en lindrig övre luftvägsinfektion. Det typiska insjuknandet sker oftast mycket plötsligt efter en kort inkubationstid på 1–3 dagar. De dominerande symtomen vid influensa A och B utgörs av hög feber upp till 39–40 grader, huvudvärk, uttalad muskelvärk och torrhosta. Vid okomplicerad influensa sjunker febern efter 3–5 dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter 5–7 dagar. Postinfektios asteni med trötthet kan dock kvarstå i ett par veckor. Hos barn och äldre kan den kliniska bilden vara mer ospecifik. Komplikationer i form av bihåle- och öroninflammation och bronkit kan förekomma i efterförloppet. Hos äldre (över 65 år) och patienter med underliggande sjukdomar tillstöter inte sällan komplikationer, framför allt i form bakteriell lunginflammation som är den vanligaste orsaken till influensarelaterade dödsfall.

Zanamivir är en antiviral substans som selektivt hämmar enzymet neuraminidas och är verksamt både mot influensa A och B. Enzymhämmningen förhindrar att viruspartiklarna frigörs från den infekterade cellen och från virusspridning i luftvägar och sekret. Preparatet godkändes i februari 1999 med indikationen "behandling av influensa A och B hos vuxna och ungdomar, 12 år och äldre, med symtom på influensa när influensa cirkulerar i samhället" [11].

Zanamivir är ett receptbelagt pulver som inhaleras via munnen med hjälp av en Diskhaler i dosen 2 inhalationer två gånger dagligen. Behandlingen pågår under fem dagar. Influensavirus kan vanligen påvisas strax innan sjukdomsdebuten och ökar till höga nivåer inom 24–48 timmar varefter virusmängden sjunker snabbt och inom cirka fem dagar ned till en nivå som inte går att mäta. Zanamivir kan bara förväntas ha effekt under den period som virus mångfaldigas och måste därför sättas så snart som möjligt och senast inom 48 timmar. Snabbtest för diagnostik av influensa inom öppen vård har prövats men är ännu inte i allmänt bruk. Behandlingen måste således i dagsläget påbörjas enbart baserat på den kliniska symtombilden.

Målgrupp

Andelen insjuknade under en influensaepidemi varierar mellan 2 och 15 procent av befolkningen. Målgruppen för antiviral behandling bör enligt rekommendation från expertmöte arrangerat av Läkemedelsverket och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) begränsas till individer som tillhör de medicinska riskgrupperna [1]. Hit hör äldre över 65 år, patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom eller metaboliska sjukdomar, exempelvis diabetes, samt patienter med gravt nedsatt immunförsvar. Man kan därutöver överväga att behandla övriga patienter med svår influensa, dvs med hög feber och påtaglig allmänpåverkan. Omkring 1,5 miljoner människor i Sverige hör till de medicinska riskgrupperna. Hur många av dessa som insjuknar i influensa varierar mellan åren beroende på hur svår epidemin är.

Relation till andra metoder

Den viktigaste åtgärden för att kontrollera influensa är årlig vaccination av medicinska riskgrupper. Zanamivir är inte avsett att vara en ersättning för vaccination, utan ett komplement till detta. En utbredd influensavaccination minskar behovet av medel för behandling av akut influensa. Överensstämmelsen mellan epidemistammen och de virustyper som ingår i vaccinet avgör skyddseffekten, som således kan variera från 0 och 90 procent. Andra faktorer som styr vaccinationseffekten är individfaktorer såsom hög ålder och grad av immunkompetens (förmåga att bygga upp immunitet). Ett genomsnittligt skydd hos friska vuxna är 60–80 procent, medan den är lägre hos personer över 65 år. Studier har visat att vaccinering av de medicinska riskgrupperna minskar risken för influensarelaterade komplikationer, mätt som behov av sjukhusvård, och risken för dödligt förlopp [10]. Socialstyrelsen rekommenderar därför sedan 1997 årlig återkommande vaccination mot aktuella influensavirus för alla över 65 år, för hjärt- eller lungsjuka oavsett ålder samt för personer med annan svår kronisk sjukdom [1; SOSFS 1997:21]. De senaste åren har omkring 750 000 vaccindoser distribuerats och då inte enbart till de medicinska riskgrupperna.

Amantadin (Virofral) var vid registreringen av zanamivir det enda godkända läkemedlet mot influensa. Amantadin har hittills använts i mycket begränsad utsträckning på grund av att det saknar effekt mot

influenza B och kan medföra centralnervösa biverkningar och snabb resistensutveckling. Amantadin är det enda läkemedel som är godkänt för profylax och då endast mot influensa A. Zanamivir är för närvarande det enda registrerade läkemedlet i Sverige, som är aktivt mot såväl influensa A som B.

Patientnytta

Zanamivir har studerats i tre fas III studier (n=1588 patienter) och i sex fas II studier (n=2343 patienter). Studierna var i princip upplagda på samma sätt och alla var randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade. Placebo bestod av laktos i inhalation. I studierna inkluderades patienter äldre än 12 år med influensaliknande sjukdom (feber mer än 37,8 grader och/eller symtom på feber, samt minst två av följande symtom: huvudvärk, muskelvärk, hosta och halsont) med debut inom 36–48 timmar. Huruvida patienterna hade influensa fastställdes i efterhand med virusodling och antikroppsanalys. Primärt effektmått var mediantid till försvinnande av kliniskt signifikanta influensasymtom. Sekundära effektmått värderade bland annat tid till försvinnande av individuella symtom, tid till återgång till normal aktivitet och incidens av komplikationer och användning av antibiotika.

Av fas III studierna är två publicerade [4,9]. I den ena studien (MIST studien) från Australien, Nya Zeeland och Sydafrika deltog 455 patienter varav 227 randomiserades till zanamivir och 228 till placebo [4]. Vaccinerade patienter kunde ingå i studien liksom patienter med ökad risk för allvarliga komplikationer vid insjuknande i influensa. Medelåldern var 37 år. Mediantid till symtomlindring var 6,5 dagar i placebogruppen och 5,0 dagar i zanamivirgruppen (95-procentigt konfidensintervall (KI) = 0.5, 2.5). I den andra studien utförd i Europa [9] rekryterades 356 patienter varav 277 (78%) hade laboratorieverifierad influensa. Av patienterna tillhörde 32 (9%) de medicinska riskgrupperna. Medelåldern var 37 år. Zanamivir visades reducera mediantiden till symtomlindring från 7.5 dagar i placebogruppen till 5.0 dagar (95% KI = 1.0, 4.0). I en tredje, ännu ej publicerad studie som utförts i USA inkluderades totalt 777 patienter varav 569 med verifierad influensa. (Studien ingår i ansökan för godkännande). Zanamivir visades minska tiden med symtom med 1.0 dag (från 6.0 till 5.0 dagar), en skillnad som ej utföll signifikant ($p=0.078$, 95% KI = 0.0, 1.5).

Av de totalt 1 588 patienterna i fas III studierna var 1 167 (73%) influensapositiva varav 609 behandlades med zanamivir och 558 med placebo. Den sammanlagda effekten visade att behandling med zanamivir minskade symtomens varaktighet med 1,0 dag (95% KI 0.4–1.7) i hela studiepopulationen. Sekundära effektmått visade att zanamivirpatienterna hade signifikant kortare duration av hosta, svaghet och myalgi jämfört med placebo. Sekundärkomplikationer förekom generellt i låg frekvens och totalt var de, liksom bruket av antibiotika, cirka 20 procent lägre i zanamivirgruppen (ej statistiskt signifikant). Få patienter i de medicinska riskgrupperna inkluderades, totalt 217, vilket ej tillät någon meningsfull effektanalys. Inga säkerhetsproblem identifierades dock i denna grupp.

Två av fas II studierna finns publicerade [3,5]. I dessa studier administrerades zanamivir också på annat sätt, dvs nasalt, och gavs i frekventare dosering. I den ena studien slogs två studier med likartat upplägg i Europa respektive Nordamerika samman [3]. Patienterna randomiserades till 5 dagars behandling med:

- 1) zanamivir inhalation + zanamivir nasalspray (n=141)
- 2) zanamivir inhalation + placebo nasalspray (n=132)
- 3) placebo inhalation + placebo nasalspray (n=144).

Det är oklart huruvida patienterna instruerades i att använda Diskhaler och nässpray innan behandlingen inleddes och om de patienter som inte kunde använda dessa utslöts. Av de randomiserade hade 63 procent influensa. Medelåldern för de med diagnostiserad influensa var 31 år. Tid till symtomlindring (median) var signifikant skild med 4,0 dagar i grupp 1 och 2 medan den var 5,0 dagar i placebogruppen. I den andra fas II studien som publicerats efter registreringen ingick patienter från Nordamerika och Europa [5]. Patienterna behandlades med placebo (n=422), zanamivir x 2 (n=419) eller zanamivir x 4 (n=415). Tid till symtomlindring (median) var 7,0 dagar i placebogruppen mot 6,0 i respektive zanamivirgrupp. Sammanfattningsvis medförde en större tillförd dos av zanamivir, i form av frekventare dosering, eller ett tillägg av zanamivir i nässpray inte någon tydlig ytterligare effekt.

Studier av behandling med Zanamivir på medicinska riskgrupper pågår. Sammanlagt har drygt 270 sådana patienter ingått i ovan refererade studier [7]. Nyligen har en randomiserad studie rörande säkerhet och effekt av zanamivir hos drygt 500 patienter med astma eller kronisk bronkit med lindrig till måttlig allvarlighetsgrad publicerats [8]. Resultaten visar på en likartad effekt som i tidigare studier med en förkortning av sjukdomstiden med cirka 1,5 dagar.

Studier med jämförelser med andra medel som amantadin (Virofral) saknas.

Den kliniska effekten vid rutinmässig användning av zanamivir är svår att bedöma utifrån resultaten från de kliniska studierna då:

- (1) Patienterna måste kunna komma till behandling inom två dygn för att kunna erhålla effekt.
- (2) Den diagnostiska träffsäkerheten på kliniska kriterier inom rutinsjukvård sannolikt blir lägre än i studierna eftersom snabbdiagnostiska tester för influensa inte finns tillgängliga i öppenvården idag.
- (3) Det är oklart hur väl de patienter som utgör den huvudsakliga målgruppen kommer att klara av att inhalera läkemedlet.
- (4) De medicinska riskgrupperna, som tillhör den grupp som har störst behov av terapi, är bristfälligt utvärderade. I vilken mån zanamivir signifikant reducerar sekundära komplikationer, leder till minskat antibiotikabruk, vårdkonsumtion och influensarelaterad mortalitet har inte belysts i tillräcklig omfattning.

Komplikationer och biverkningar

Kunskapen om läkemedlets biverkningar är ännu relativt begränsad. I studierna, såväl av tidigare friska patienter som patienter tillhörande de medicinska riskgrupperna, har inga allvarliga säkerhetsproblem påvisats. Efter godkännandet, då medlet kommit till användning av en större mängd patienter, har respiratoriska biverkningar i form av bronkospasm och andningssvårigheter rapporterats i sällsynta fall (<1/10 000) [1]. Detta gäller speciellt för patienter med underliggande astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Läkemedlet bör inte förskrivas till barn yngre än 12 år eller till patienter med svår obstruktiv lungsjukdom. Säkerheten under graviditet är inte studerad så gravida kvinnor bör tills vidare därför inte behandlas.

Risken att influensa förväxlas med annan allvarlig sjukdom som sepsis och bakteriell lunginflammation bör understrykas eftersom behandlingen inleds på kliniska kriterier och tidigt i sjukdomsförloppet när symtombilden är okaraktäristisk.

En viktig riskfaktor som inte är fullständigt utvärderad avser resistensutveckling. Hittills har bara ett kliniskt isolat av influensa B med resistens mot zanamivir påvisats. In vitro kan dock resistens med mutationer i neuraminidas och hemagglutinin framkallas.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Priset per 5-dagarskur med zanamivir är cirka 200 kronor. Dessutom tillkommer kostnad för ett läkarbesök med cirka 800 kronor. Det saknas hälsoekonomiska utvärderingar av kostnadseffektivitet baserad på faktiska data om kostnader och effekter. En modellanalys från Storbritannien visar att kostnaden för zanamivirbehandling vid en influensaepidemi är cirka 38 000 pund (530 000 kronor) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, vilket motsvarar cirka 1 400 kronor per vunnen dag med full hälsa. Applicerat på enbart riskindivider blir kostnaden mellan 9 300 och 31 500 pund (130 000–441 000 kronor) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Dessa beräkningar bedöms av NICE (National Institute of Clinical Excellence) som osäkra.

Sjukvårdens struktur och organisation

En omfattande användning av zanamivir skulle komma att kräva organisatoriska förändringar i hälso- och sjukvården. Behandling med zanamivir kräver läkarkontakt dels för att utesluta annan allvarligare febersjukdom och dels för att ge instruktioner kring handhavandet av läkemedlet. Därför kan det vid epidemier bli en anhopning av patienter med influensaliknande symtom i väntrum, vilket medför ökad risk för överföring av smitta till medpatienter.

Eftersom behandling skall sättas in så tidigt som möjligt men senast 48 timmar efter insjuknandet måste vården organiseras så att personer som tror sig ha influensa får möjlighet att träffa en läkare med mycket kort varsel. Användningen kan tidvis få stor inverkan på handläggningen av patienter i den akuta verksamheten.

Etiska aspekter

En mer omfattande användning av zanamivir kan skapa prioriteringsproblem. Vid en influensaepidemi kan man förvänta sig svårigheter i vården när man möter en efterfrågan på influensaläkemedel från personer med förkylning/influensa, men som inte tillhör de medicinska riskgrupperna.

Utbredning i Sverige

Antal sålda dygnsdoser (DDD) av Relenza under perioden oktober 1999 – augusti 2000 var 22 280, varav 78 procent såldes under december och januari.

Pågående forskning

Zanamivirs potential för att förebygga influensa i samhället och i familjen har utvärderats i två studier [6,2]. Flera multicenterstudier, involverande även centra i Sverige, pågår där såväl behandling som profylax med zanamivir studeras på medicinska riskgrupper, på sjukhem och i ytterligare familjestudier. Resultaten beräknas redovisas år 2001.

Oseltamivir (Tamiflu) är den andra neuraminidashämmaren som varit under prövning för behandling av influensa och det finns viss publicerad information. Företaget har dragit tillbaka sin ansökan till den europeiska läkemedelsmyndigheten för att komplettera med ytterligare data. Det pågår även kliniska prövningar med en tredje neuraminidashämmare. De nya enzymhämmarna skiljer sig avseende administrationsväg (tabletter).

Sakkunniga

Agneta Björck Linné, Dr Med Sci, Leg. Apotekare, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Hans Liedholm, Docent, överläkare, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Ingrid Uhnoo, Docent, Läkemedelsverket, Uppsala.

Synpunkter på dokumentet har inhämtats från Glaxo Wellcome AB.

Referenser

1. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 1999;8:7-13 och 2000;6:33-44 (uppdaterad version).
2. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammonnd JM, Sharp SJ, Ossi MJ. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282-9.
3. Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874-80
4. MIST. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of influenza in the Southern Hemisphere trialist study group). *Lancet* 1998;352:1877-81
5. Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Grot R, Makela M, Klein T, Elliott M, Keene ON, Man CY. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180: 254-61
6. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA* 1999;282:31-35
7. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomised placebocontrolled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled analysis. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:23-29
8. Murphy KR, Eivindson A, Pauksen K, Stein WJ, Tellier G, Watts R, Léophonte P, Sharp SJ, Loeschel E. 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 (5):337-349.
9. Mäkelä MJ, Pauksen K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, Webster A. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomised double-blind, placebo-controlled European study. *Journal of Infection* 2000;40: 42-4
10. Nicol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84
11. Produktmonografi för Zanamivir. Information från Läkemedelsverket 1999;4:27-32

Kompletterande referenser till version 1:1, i maj 2004

12. Armstrong EP, Kahn ZM, Perri LR. The cost effectiveness of zanamivir and oseltamivir for influenza treatment. *Formulary* 2000;35:979-89.
13. Brady B, McAuley L, Shukla VK. Economic evaluation of Zanamivir for the treatment of influenza. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante: Ottawa; 2001;i-63.
14. Burls A, Clark W, Stewart T, Preston C, Bryan S, Jefferson T et al. Zanamivir for the treatment of influenza in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1-87.
15. Griffin AD, Perry AS, Fleming DM. Cost-effectiveness analysis of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B in high-risk patients. *Pharmacoeconomics* 2001;19:293-301.
16. Husereau DR, Brady B, McGeer A. An assessment of oseltamivir for the treatment of suspected influenza. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2002 (Technology Overview Issue 7): 12.
17. Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors DM, Lamb SC, Rutherford C. Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia. *Pharmacoeconomics* 2000;17:611-20.
18. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health* 2003;6:116-25.
19. Behandlingsrekommendation. Behandling och profylax av influensa med antivirala medel. Information från Läkemedelsverket 6:2002.