

Neuraminidaseremmers voor de behandeling van influenza

P.L.B. Bruijnzeel

Een influenza-infectie ontwikkelt zich jaarlijks opnieuw bij ongeveer 20% van de wereldbevolking. Ofschoon vaccinatie de uitgelezen strategie is om influenza te voorkomen, kan in geval van een pandemie deze strategie tekortschieten omdat er gewoon te weinig vaccin voorradig is. In die situatie zijn effectieve antivirale middelen onmisbaar. Antivirale middelen verdienen om deze reden een plaats in de behandelstrategie van een influenza-epidemie.

Er zijn op dit ogenblik vier geneesmiddelen op de markt die ingezet kunnen worden voor de behandeling of profylaxe van influenza. Dit zijn de adamantanen, amantadine en rimantadine, en de nieuwere klasse neuraminidaseremmers, zanamivir en oseltamivir. De adamantanen werken in de virusgastheercel door het virusdeeltje te ontmantelen. Ze werken alleen tegen influenza-A en kunnen ernstige toxische bijwerkingen geven. Daarnaast geven ze bij gebruik snel aanleiding tot de ontwikkeling van resistente virusstammen. De neuraminidaseremmers daarentegen remmen effectief het afstaan van het virusdeeltje door de gastheercel en voorkomen daarmee de infectie van andere gastheercellen. Hierdoor kan de virusinfectie beperkt worden tot de primaire plaats van infectie, te weten de luchtwegen. Ze werken tegen alle stammen van influenza en geven geen aanleiding tot resistentievorming. Zanamivir kan als bijwerking respiratoire en gastrointestinale symptomen geven. Vooral de respiratoire effecten kunnen belastend zijn. Oseltamivir kan als tijdelijke bijwerking misselijkheid, overgeven en abdominale pijn geven. Zanamivir wordt via orale inhalatie als droge poeder toegediend, oseltamivir wordt oraal toegediend. Van zanamivir bereikt 10–

20% als actieve stof de long, de rest slaat neer in de keelholte. Vijf tot 15% van de totaal toegediende dosering wordt geabsorbeerd en uitgescheiden via de urine. Oseltamivir heeft, in tegenstelling tot zanamivir, een goede biologische beschikbaarheid; het wordt na opname in de dunne darm door leverenzymen (esterases) in de actieve stof omgezet en daarna via de bloedbaan door het lichaam verspreid. De halfwaardetijd is 6–10 uur. Sinds eind jaren 90 zijn er klinische onderzoeken verricht met beide geneesmiddelen bij gezonde volwassenen, ouderen en kinderen. De laatste twee groepen worden door de autoriteiten aangemerkt als speciale risicogroepen. Deze klinische onderzoeken tonen enige algemene trends. Wanneer binnen de eerste 48 uur nadat klinische verschijnselen optreden, behandeld wordt, treedt in het algemeen een verkorting op in de duur van de symptomen van 0,5 tot enkele dagen. Dit geldt voor beide neuraminidaseremmers en in principe voor de hele populatie. Bij ouderen leidt dit tot het extra voordeel dat geen antibiotica behoeven te worden voorgeschreven, ziekenhuisopnames worden vermeden en de mortaliteit gereduceerd wordt. Op dit ogenblik is door de FDA alleen oseltamivir als profylacticum toegestaan. In de hele populatie kon een duidelijk profylactisch effect van oseltamivir worden aangetoond.

De behandelstrategie met deze geneesmiddelen, die op basis van de tot dusver verrichte onderzoeken kan worden afgeleid, is dat men in geval van een vastgestelde infectie binnen 48 uur met de actieve behandeling moet beginnen, en liefst binnen 12 uur. Dus, hoe sneller met de behandeling wordt begonnen, hoe effectiever deze uitwerkt. Als men de middelen profylactisch wil inzetten moet men bij vaststelling van een dreigende influenza-epidemie de risicogroepen (vooral de ouderen) als eerste behandelen.

P.L.B. Bruijnzeel (✉)
Utrecht

Kunnen deze antivirale middelen nu ook ingezet worden bij een pandemie als de dreigende vogelpest?

Antivirale geneesmiddelen dienen een integraal deel van de behandelstrategie bij een pandemie te vormen. Deze uitspraak is mede gebaseerd op de gunstige beschermende effecten die de adamantanen hebben gehad bij de pandemieën van 1968 en 1977. Voor de behandeling van het H5N1-influenza-A-virus (vogelpest) uit 2004 komen alleen de neuraminidaseremmers in aanmerking, omdat het vogelpest virusresistent is voor de adamantanen. Het probleem waar men echter mee te kampen heeft is dat de voorraden van de neuraminidaseremmers ruim tekortschieten om daar de hele populatie mee te kunnen behandelen. Er zal dus in de te volgen behandelstrategie bij een pandemie aangegeven moeten worden welke groepen als eerste in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling

In een zeer lezenswaardig overzicht over de vogelpest worden nog eens een aantal belangrijke aspecten van de vogelpest op een rij gezet.

- a. Transmissie: deze is voornamelijk van vogel op mens via inhalatie. Mogelijk kan besmetting ook verlopen via het drinkwater, maar daar zijn de meningen nog over verdeeld. Overdracht van mens op mens lijkt onwaarschijnlijk.
- b. Klinische symptomatologie: de incubatieperiode is in het algemeen 2–4 dagen. Initieel heeft de patiënt hoge koorts ($>38^{\circ}\text{C}$) en een typisch influenzabeeld met aandoening van de lagere luchtwegen. Er moet met nadruk op gewezen worden dat patiënten met vogelpest zelden last hebben van conjunctivitis. Vaak hebben ze wel last van waterige diarree zonder bloedbimenging en soms hebben ze last van braken, abdominale pijn, pleurapijn en bloedneuzen. Na gemiddeld vijf dagen ontwikkelen zich ademnood, kortademigheid en inspiratoire crepitaties. Het klinische beeld is dat van een fulminante pneumonie. Na ongeveer 6–7 dagen (met een range van 4–13 dagen) gaat deze over in een acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) met disfunctioneren van vele organen en veelal een hoge kans op mortaliteit.
- c. Diagnostiek: voor de juiste diagnostiek van influenza-A (H5N1) moet het virus geïsoleerd worden of, met behulp van moleculair-biologische technieken, het virusspecifiek RNA aangetoond worden. Voor het

verzamelen van het te analyseren materiaal moeten tussen 2 en 15 dagen na begin van de ziekte een keeluitstrijk maken (NB: geen neusuitstrijk).

- d. Behandeling: met neuraminidaseremmers (zie voorgaande).
- e. Preventie: immunisatie. Er wordt hard gewerkt aan de ontwikkeling van beschermende vaccins. Zij zijn echter nog niet voorhanden. Voor onbeschermd hospitaalpersoneel en naaste familieleden van besmette personen zou een chemoprophylaxe met 75 mg oseltamivir/dag gedurende 7–10 dagen dienen te worden overwogen. Dit zou opgenomen kunnen worden in de behandelstrategie bij een pandemie.

De referent wil hier benadrukken dat beide gerefereerde artikelen zeer de moeite van het lezen waard zijn.

Opmerking redactie: In de eerste plaats is bovenstaand referaat bedoeld om een overzicht te geven over antivirale farmacotherapie. Voor werkers in de eerstelijns geneeskunde willen we daarom benadrukken dat de meeste influenzavirusinfecties een ongecompliceerd verloop hebben, vaak zonder medisch ingrijpen. Het gevaar van een influenza-infectie ligt bij hoogrisicopatiënten, zelfs als ze gevaccineerd zijn, zoals diabetici, mensen met furunkels of andere bacteriële aandoeningen, gebruikers van cytostatica, patiënten met een verminderde afweer, patiënten met COPD, enz.

Belangenverstrengeling: Geen

Literatuur

- Amantadine: In Nederland verkrijgbaar als Symmetrel®
 Oseltamivir: In Nederland verkrijgbaar als Tamiflu®
 Rimantadine: In Nederland niet in de handel
 Zanamivir: In Nederland verkrijgbaar als Relenza®

Literatuur

- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73.
 The writing committee of the WHO consultation on human influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.