

İNFLUENZA SAĞALTIMINDA YENİLİKLER

Ekin ERTEM

GİRİŞ

İnfluenza A ve B virüslerinin oluşturduğu influenza, tıbbi bakımın gereksinim duyulduğu bir enfeksiyon olması nedeniyle akut solunum yolu hastalıkları içinde ayrı bir öneme sahiptir. İnfluenza, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Her yıl influenza nedeniyle yaşamlarını kaybedenlerin % 90'dan fazlasını 65 yaş üzerindeki kişiler oluşturmaktadır. Hastalık morbiditesi yönünden en riskli grup ise çocuklar ve genç erişkinler olmakta, toplumun bu kesiminde hastalık nedeniyle iş ve/veya okul faaliyetleri durmakta, üretkenlik azalmakta ve dolayısıyla büyük ekonomik kayıplar meydana gelmektedir (11,15).

İnfluenza pandemilerinin geçmişte oluşturduğu tıbbi, ekonomik ve toplum sağlığına ilişkin tehditlerin iyi bilinmesi, bu hastalığı, aşı geliştirme çalışmalarının önde gelen hedeflerinden biri durumuna getirmiştir. İnfluenza aşısı yaklaşık 50 yıldan bu yana korunma programlarının temel taşı oluşturmuştur. İnfluenza aşısının klinik, ekonomik ve toplum sağlığına ilişkin yararları tartışılmaz olmakla birlikte, aşının etkinliği, aşıya, virolojik ve epidemiyolojik özelliklere ve konağa ilişkin etmenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Aşı ile epidemiyolojik suşların önemli ölçüde örtüştüğü ideal koşullarda bile, aşı etkinliğinin sağlıklı kişilerde % 70-90, yaşlılarda ise % 30-50 gibi oranlara erişebildiği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, belirli risk gruplarında aşılama oranlarının artırılmasına ilişkin zorlukların süregelmesi, bağışıklamadaki eksikliklerin başka yollarla kapatılması gerekliliğini doğurmuştur (12,15).

AMANTADİN ve RİMANTADİN

İnfluenza virüslerine karşı 1960'larda geliştirilen ilk antiviral bileşikler olan amantadin ve onun bir türevidir olan rimantadin, sözü edilen bu eksikliklerin bazılarını karşılamıştır. Her iki ilaç da tüm influenza A suşlarına etkilidir ve komplike olmamış influenza enfeksiyonlarının profilaksi ve sağaltımında kullanılabilir. İki ilaç arasında farmakokinetikleri yönünden bazı farklılıklar bulunmaktadır. Amantadinin yarılanma ömrü 12-18 saat olup, metabolize olmadan böbrekler yolu ile vücuttan atılır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olanlarda veya böbrek fonksiyonları yavaşlamış olan yaşlı kişilerde hızlı bir birikim gösterebilir ki, böyle durumlarda dozun azaltılması gerekir. Amantadin kullanımı sırasında ortaya çıkabilen yan etkiler, genellikle minör ve geriye dönüşümlü santral sinir sistemi belirtileri şeklindedir. Rimantadin ise, vücutta metabolize olan bir ilaçtır; böbrekler yoluyla % 15'den azı değişmeden, geri kalanı ise metabolik ürünler halinde atılır. Birikimi yavaş olduğundan, yan etkiler ancak uzun süre profilaksi amaçlı kullanıldığında ve genellikle ileri derecede böbrek yetmezliği olanlarda gözlenir (11,12).

Amantadin ve rimantadin gerek deneysel olarak oluşturulmuş, gerekse doğal influenza enfeksiyonlarının sağaltım ve profilaksisinde kullanılabilir ilaçlardır. Mevsimsel profilaksi amacıyla, salgın başlangıcında iki hafta süreyle uygulandıklarında, yüksek etkinlik gösterirler. Aile ortamlarında ya da bakımevlerinde, indeks olgu ile temas eden bireylerin korunmaları amacı ile de kullanılabilirler. Ancak, ilaçların eşzamanlı olarak hem profilak-

si, hem de sağaltım için uygulanmaları durumunda etkisiz kaldıkları ve dirençli suşların geliştiği bildirilmektedir. Sözü edilen ilaçların, yüksek risk taşıyan gruplar dışında kalan erişkin ve çocuklardaki doğal influenza infeksiyonlarının sağaltımında plasebo ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda, ilaç kullananlarda klinik belirtilerin hafiflediği, ateşin daha kısa sürede düştüğü, virüs atılımının düzeyi ve süresinin azaldığı gösterilmiştir.

Amantadin ve rimantadin kanıtlanmış klinik yararlarına karşın, özellikle amantadinin santral sinir sistemi üzerindeki istenmeyen etkileri, infekte olmuş kişilere uygulandıklarında hızlı mutasyonlar ile yayılma olasılığı bulunan dirençli suşların ortaya çıkması ve influenza B infeksiyonlarında etkisiz olmaları gibi nedenlerle kullanımları sınırlı kalmış ilaçlardır (15).

NÖRAMİDİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (ZANAMİVİR ve OSELTAMİVİR)

Amantadin ve rimantadinin belirtilen dezavantajları nedeniyle yaygın biçimde kullanılmamaları sonucunda, araştırmacılar yeni, etkin ve güvenli antiviral bileşiklere yönelik arayışlarını sürdürmüşler ve son yıllarda teknolojik olanakların da yardımı ile, influenza virüslerinin replikasyonunda çok önemli role sahip olan nöraminidaz enziminin antiviral etki için iyi bir hedef olabileceğini göstermişlerdir. Bu amaç doğrultusunda geliştirilen ve son zamanlarda influenza sağaltımında kullanılmaları onaylanmış iki ilaç; zanamivir (GG167) ve oseltamivir fosfat (GS 4104)'tır. Profilaktik kullanımlarına ilişkin çalışmalardan da umut verici sonuçlar alınmaktadır. Son zamanlarda üzerinde çalışılan bir başka ajan da, RWJ-270201'dir (1,7,10,11,13).

Farmakokinetik özellikler

Zanamivir ve oseltamivir influenza virüslerinin önemli bir yüzey proteini ve virülans faktörü olan nöraminidaz enziminin selektif inhibitörleri olup, potansiyel olarak tüm A ve B influenza virüslerine etkilidirler. Zanamivir ağız yoluyla uygulandığında emilimi olmadığından, üst ve alt solunum yollarına inhalasyon yoluyla uygulanır. Lokal kullanımında sistemik emiliminin çok düşük olması nedeniyle, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek duyulmaz. Sadece, astımı ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkospazma neden olabileceğinden dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir. İntranasal ve inhalasyon yolu ile verildiğinde yarılanma ömrü 3.5 saat olmakta ve antiviral etkisi 9 saat sonra görülmektedir (11).

Oseltamivir ağız yoluyla uygulandığında emilimi yüksek olan bir ilaçtır. İlaç esteri (GS 4104) şeklinde emildikten sonra aktif metabolitine (GS 4071) dönüşür, 2-3 saatte zirve değerlere ulaşır ve % 95'i böbrekler yoluyla atılır. İlacın farmakokinetik özellikleri sağlıklı yaşlılarda gençlerde olduğu gibidir. Kreatinin klirensindeki azalmalara bağlı olarak aktif bileşikle temas süresi uzamaktadır. İlaç karaciğerde düşük düzeyde metabolize olur ve plazma proteinlerine de düşük oranda bağlanır (6,11).

Direnç

İn-vitro çalışmalarda, arka arkaya yapılan pasajlar sonucunda, nöraminidaz inhibitörlerine karşı dirençli influenza virüsü kökenleri elde edilebilmektedir. Nöraminidaz molekülünün aktif bölgesi ileri derecede korunmalı bir bölge olmakla birlikte, bu gen bölgesinde de mutasyonlar olabilmekte ve sonuçta nöraminidazın yapısının bozulmasıyla virüsün virülansında azalma meydana gelmektedir. İnfluenza A virüsünde, nöraminidazın 119 ve 292. pozisyonlarındaki aminoasitlerdeki mutasyonların zanamivir direnci ile, 292'dekilerin ise oseltamivir direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İn-vitro olarak, influenza B virüslerinde nöraminidaz inhibitörlerine karşı dirençli mutantlar elde edilememiş olmakla birlikte, zanamivirin iki hafta süreyle kullanıldığı immün sistemi baskılanmış

bir çocuktaki infeksiyon sırasında dirençli bir köken izole edilebilmiştir (3). Oseltamivirin sağaltım amacıyla kullanıldığı geniş çaplı araştırmalarda, % 1 oranında dirençli suşlara rastlandığı bildirilmiştir. Klinik kullanımda antivirallere direnç sorununun ne gibi olumsuz etkiler yaratacağı henüz kesin olarak bilinmemektedir (3,4,7).

Klinik etkinlik

Zanamivir ve oseltamivirin profilaktik ve terapötik etkinliklerinin araştırıldığı çok sayıda plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, sağlıklı erişkinlerde deneysel olarak oluşturulan influenza infeksiyonlarında, doğal yoldan edinilen influenza infeksiyonlarında (sağaltım amacı ile) ve influenza virüsleri ile karşılaşmış ancak henüz infeksiyonun gelişmediği kişiler üzerinde (profilaksi amacı ile) yapılmışlardır.

Doğal influenza infeksiyonlarının sağaltımı

Influenza infeksiyonu, daha önce de belirtildiği gibi, önceden sağlıklı erişkin ve çocuklarda yüksek morbiditeye neden olmakta ve 5-6 gün süre ile iş veya okul aktivitelerinin kısıtlanmasına, 3-4 günlük bir yatak istirahatine ve sonuçta üretim kaybı ile birlikte büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Infeksiyon sırasında gelişebilecek komplikasyonların antibiyotiklerle sağaltımının yanı sıra hastane ve hekim masrafları da ek bir ekonomik sorun oluşturmaktadır. Sayılan bu olumsuzluklara ek olarak, özellikle küçük çocuklar ve yaşlılarda gelişen komplikasyonlar mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Sadece ABD’de her yıl influenza nedeni ile hastaneye yatırılan olgu sayısı 150,000, hastalık nedeniyle ölenlerin sayısı da 20,000 civarında olmaktadır. Bu veriler, influenza infeksiyonlarının sağaltılabilir olmalarının önemini vurgulamaktadır. Burada önemle hatırlanması gereken nokta, mevcut antiviral ilaçların influenza bakteriyel komplikasyonlarının sağaltımında yararlı olamayacakları, böyle durumlarda etken olan bakterilere yönelik antibakteriyel sağaltımın uygulanması gerektiğidir (1,10,13).

Kuzey ve Güney yarımkürelerde, toplumda influenza virüsünün varlığının saptandığı mevsimlerde gerçekleştirilen çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü çalışmalar sonucunda zanamivir ve oseltamivirin komplikasyonsuz influenza infeksiyonlarının sağaltımında etkili ilaçlar oldukları gösterilmiştir. Bu amaçla ilk denenen ilaç zanamivirdir. İlacın günde iki kez 10 mg dozunda, 5 gün süreyle ve inhalasyon yolu ile uygulandığı çalışmalarda esas alınan iyileşme kriteri, hastalık semptomlarında düzelleme olmasıdır. Sağaltımın başarılı olabilmesi için, semptomların başlangıcından sonraki en geç 36-48 saat içinde ilaca başlanması gerekmektedir. Değişik araştırmacılar ve son olarak da MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) çalışma grubu tarafından zanamivir ile yapılan faz III çalışmalarda, başlangıçta 37.8°C ve üzerinde ateş semptomu olan hastalarda iyileşmenin daha çabuk olduğu gözlenmiştir. Ayrıca yine bu çalışmalarda, ilaç kullanılan gruplarda komplikasyon gelişme oranında ve buna bağlı antibiyotik kullanma oranlarında belirgin azalmalar olduğu da gözlenmiştir (2,8,11).

Oseltamivirin terapötik etkinliğinin araştırıldığı faz II ve faz III çalışmalarda, ilacın 75-150 mg dozlarında günde iki kez ve 5 gün süreyle kullanılması halinde, hastalığın majör belirtilerinin şiddetini azalttığı ve hastalık süresini kısalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, önceden sağlıklı olan kişilerde bronşit, sinüzit gibi komplikasyonlarda, plasebo grubuna göre % 50 azalma olduğu görülmüştür. Klinik etkinlik yönünden iki doz arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (11,14).

Her iki ilacın da, çocuklar, bakımevlerindeki yaşlılar ve kronik hava yolu obstrüksiyonu olanlar gibi yüksek riskli gruplar üzerinde sağaltıcı etkinliklerinin araştırılacağı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Doğal influenza infeksiyonlarının profilaksisi

Seçilmiş topluluklarda influenzadan korunmada aşı ilk seçenek ise de, son yıllarda antiviral profilaksi aşılama ek bir uygulama olarak ele alınmaktadır. Özellikle alerji, immün yetmezlik gibi nedenlerle aşı olamayan veya yeni aşılansın ancak henüz antikor yanıtının ortaya çıkmamış olduğu kişilerle, aşı kapsamı dışındaki virüs tipleri ile infekte olan kişilerde (bu durumun bir örneği 1997-1998 influenza mevsiminde yaşanmıştır) antiviral profilaksi önem kazanmaktadır. Ayrıca, yaşlı kişilerde aşı etkinliğinin düşük olması ve bu kişilerde tipik influenza semptomlarının (ateş yüksekliği ve öksürük gibi) görülmeyişine bağlı olarak tanının gecikmesi, komplikasyonların sıkça gözlenmesi ve hastalığın yüksek oranda mortalite ile sonuçlanması da, profilaksinin bu gruptaki hastalarda ne derece önemli olduğunu vurgulamaktadır. Sözü edilen bu durumlarda, iki profilaksi şeması uygulanabilir. Antiviral ilaç, influenza mevsiminde birkaç hafta süreyle kullanılabilir gibi, indeks olgunun tanımlanmasından sonra başlanıp, son olgunun tanımlanmasından sonraki 7. güne kadar sürdürülebilir.

Nöraminidaz inhibitörlerinden zanamivir, iyi tolere edilmesi, direnç gelişiminin olmaması gibi nedenlerle profilakside kullanılması onaylanmış bir ilaçtır. Monto ve arkadaşları (9) tarafından 1107 sağlıklı erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, günde tek doz (10 mg) 4 hafta süreyle uygulanan zanamivirin, laboratuvar incelemesiyle kanıtlanmış ve olgu tanımına uyan klinik influenzaın önlenmesinde plaseboya göre % 67, laboratuvar incelenmesiyle kanıtlanmış ateşli hastalığın önlenmesinde ise % 84 etkili olduğu bulunmuştur. İlacın uygulandığı süre içinde plaseboya göre anlamlı bir yan etkisi gözlenmemiştir. Zanamivirin aşuya ek olarak uygulandığı çalışmalarda, aşısız olanlardaki uygulama sonuçları ile karşılaştırıldığında, influenza insidansını anlamlı şekilde azalttığı da gözlenmiştir.

Oseltamivirin profilaktik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalardan da umut verici sonuçlar alınmaktadır. İlacın 1997-1998 kış mevsiminde, 1559 aşısız, sağlıklı kişi üzerinde yapılan ve uzun süreli profilaksideki rolünü araştıran bir çalışmanın sonuçlarına göre, influenza mevsiminin başlangıcında günde bir kez 75 mg dozunda 6 hafta süreyle verilmesi ile infeksiyon insidansının plaseboya göre anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (5). Aynı ilaç, % 80'i önceden aşılansın ve % 98'inde komorbiditenin bulunduğu, ortalama yaşları 82 olan 548 kişilik bir yüksek riskli grupta profilaktik amaçla 6 hafta süreyle uygulanmış ve koruyuculuğu % 92 olarak bulunmuştur (7). En az bir indeks olgunun saptandığı aileler içinde influenza yayılımının önlenmesinde (temas sonrası profilaksi) oseltamivirin rolünün araştırıldığı bir çalışmada ise, ilacın koruyuculuk oranı % 82 bulunmuştur (7).

RWJ-270201

Yeni tanımlansın, oral yoldan kullanılabilir bir nöraminidaz inhibitördür. İn-vitro çalışmalarda çok sayıda influenza A ve B virüsüne etkili olduğu bulunmuştur. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, letal infeksiyonları önlediği ve yüksek dozlarda bile toksik etkisinin gözlenmediği bildirilmiştir. İnsanlarda halen, influenza A infeksiyonlarında 200-400 mg dozlarında denenmektedir (7).

KAYNAKLAR

- 1- Calfee DP, Hayden FG: New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors, *Drugs* 56:537 (1998).
- 2- Dunn CJ, Gaa KL: Zanamivir: a review of its use in influenza, *Drugs* 58:761 (1999).

- 3- Gubareva LV, Matrosovich MN, Brenner MK, et al: Evidence of zanamivir resistance in an immunocompromised child infected with influenza B virus, *J Infect Dis* 178:1257 (1998).
- 4- Gubareva LV, Webster RG: Neuraminidase inhibitors: new candidate drugs for influenza, *Infect Med* 16:345 (1999).
- 5- Hayden FG, et al: Use of selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza, *N Engl J Med* 341:1336 (1999).
- 6- He G, Massarella J, Ward P: Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802, *Clin Pharmacokinet* 37:471 (1999).
- 7- Kaiser L: The role of neuraminidase inhibitors in influenza, *Second International Symposium on Influenza and Other Respiratory Viruses*, Grand Cayman, Cayman Islands (1999).
- 8- Monto AS, Fleming DM, Henry D, de Groot R, Makela M, Klein T, et al: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B infections, *J Infect Dis* 180:254 (1999).
- 9- Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults, *JAMA* 282:31 (1999).
- 10- Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections, *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (RR-14):1 (1999).
- 11- Nicholson KG: *Managing Influenza in Primary Care*, Blackwell Science Inc., Philadelphia (1999).
- 12- Patriarca PA: New options for prevention and control of influenza, *JAMA* 282:75 (1999).
- 13- Shigeta S: Recent progress in anti-influenza chemotherapy, *Drugs RD (New Zealand)* 2:153 (1999).
- 14- Treanor JJ, et al: Drug shown effective in reducing length and severity of flu, *JAMA* 283:1016, 1056 (2000).
- 15- Treanor JJ: Influenza virus, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baski" kitabinda s. 1823, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).