

İNFLUENZA TEDAVİSİ

Volkan KORTEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Altunizade, İSTANBUL
korten@tnn.net

ÖZET

Nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir ve oseltamivir) son yıllarda giderek artan bir şekilde influenza tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İlaçlar semptom başlangıcından itibaren ilk 48 saat içinde verilirse en fazla yararı sağlamaktadırlar. Bu sürenin kısalması daha da etkin olmalarına yol açmaktadır. Zanamivirin önerilen dozu günde 2 kez 10 mg (iki inhalasyon), oseltamivirin ise günde 2 kez 75 mg'dır. Yakın dönemde gözlenen direnç artışı nedeni ile ABD'deki Hastalık Kontrol Merkezi 2005-2006 kalan dönemde amantadin veya rimantadinin tedavi ya da profilaksi amacı ile kullanımını tavsiye etmemektedir. Nöraminidaz inhibitörleri şu anda kuş gribi viruslarının tedavi ve profilaksisinde tek seçenek olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar sözcükler: influenza, kuş gribi, oseltamivir, zanamivir

SUMMARY

Treatment of Influenza

Neuraminidase inhibitors (oseltamivir or zanamivir) are increasingly being used in treatment of influenza in recent years. The benefits of treatment are greatest when medications are initiated in the first 48 hours of symptom onset. The initiation of treatment at earlier times shortened the illness proportionately. The recommended dose of zanamivir is 10 mg (two inhalations) twice daily; the recommended dose of oseltamivir is 75 mg twice daily. Based on the recent resistance data, the CDC has recommended against the use of amantadine or rimantadine for treatment or prevention of influenza during the remainder of the 2005-2006 season. Neuraminidase inhibitors are currently the only options for treatment or prophylaxis in humans infected with avian influenza viruses.

Keywords: avian influenza, influenza, oseltamivir, zanamivir

İnfluenza her yıl salgınlar şeklinde dünyada % 20'ye varabilen bir popülasyonu etkilemekte, önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır⁽⁷⁾. Korunmada aşı halen en önemli araç olmasına rağmen, aşı suşları belirlendikten sonra da antijenik değişimler olabilmekte ve aşı etkinliği azalabilmektedir. Yeni bir virus ortaya çıktığında başlangıçta aşı üretiminin yetersiz kalacağı herkesin bilgisi dahilindedir. Bu nedenle antiviral ilaçlar daha da önem kazanmıştır.

İnfluenza tedavi ve profilaksisi için temel olarak iki grup ilaç bulunmaktadır⁽⁷⁾.

A) Nöraminidaz inhibitörleri (zanamivir ve oseltamivir): İnfluenza A ve B viruslarına karşı etkilidirler. Yeni oluşan virusun konak hücresinden ayrılma aşamasına etki ederler. Bu şekilde yeni hücrelerin infekte olması engellenir ve

infeksiyonun solunum sistemindeki yayılımı durdurulur. Zanamivirin sadece tedavi için kullanım izni vardır.

B) M2 inhibitörleri (amantadin ve rimantadin): Hücre içinde virusun kılıf çıkarma evresine etkilidirler. Sadece influenza A'ya etkili olan bu ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. Zaten dirençli izolatlardaki belirgin artış nedeni ile 2005-2006 influenza mevsiminde ABD'de kullanılmaması önerilmiştir ([http:// www. cdc.gov/ flu/han011406.htm](http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm),16 Ocak 2006).

Tedavinin yararları: İlaçlar, semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saat içinde alınırsa en fazla yararı göstermekte ve semptom süresini 1-3 gün kısaltmaktadır⁽⁵⁾. Her iki ilacın kuş gribi virusu H5N1'e karşı aktif olduğunu gösteren deliller bulunmaktadır.

Zanamivir: Zanamivirin oral biyoyararlanımı yoktur ve bir inhaler aracılığı ile oral inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. Aktif ilacın % 10-20'si akciğerlere erişir, kalanı orofarenkste kalır. Bu sistemik bir ilaç etkisi istenmediğinde bir avantaj olarak kabul edilebilir. İnhibitör etkisi 10 saniye içinde başlamakta ve nöraminidaz enziminin IC50 değerinin 1000 misli konsantrasyonlara ulaşabilmektedir⁽⁷⁾. Zanamivirin sağlıklı erişkinlerde yapılan erken çalışmalarında hastalık başlangıcından itibaren ilk 36-48 saatte ilacın alınması durumunda semptomatik hastalıkta 1-2 gün azalma tespit edilmiştir⁽⁴⁾. Başlangıçtaki çalışmalarda oral inhalasyon yanına eklenen intranasal uygulamanın ek bir yarar getirmediği gözlenmiştir. İlaç 2002'den önce yapılan çift kör kontrollü çalışmalarda median semptom süresini çocuklarda 1.0, sağlıklı erişkinlerde 0.8, yaşlı veya komorbiditesi olanlarda 0.9 gün kısaltmıştır⁽³⁾. Zanamivir 7 yaş üstü çocuklara verilebilir. Zanamivir doz ve tedavi süresi günde iki kez 10 mg (iki 5 mg'lık inhalasyon) olmak üzere 5 gündür. Zanamivir öksürük, bronkospazm ve astma ya da diğer kronik akciğer hastalığı olanlarda solunum fonksiyonlarında geçici bir azalmaya yol açabilir. Kronik akciğer hastalığı olanların yanında kısa etkili bir bronkodilatör bulundurmaları tavsiye edilir.

Oseltamivir: Oral kapsül veya süspansiyon yapmak için toz olarak mevcuttur. İyi bir biyoyaralanıma sahiptir ve tüm vucuda geniş olarak dağılır. Yarı ömrü 6-10 saattir. Primer olarak renal yolla atıldığından renal yetmezlikte doz ayarına gereksinim vardır⁽⁷⁾. Oseltamivirin sağlıklı erişkinlerde yapılan erken çalışmalarında hastalık başlangıcından itibaren ilk 36 saatte ilacın alınması durumunda hastalık süresinde % 30 azalma (4.3 günden 3'e) tespit edilmiştir⁽⁸⁾. Hastalık şiddetinde de % 40 azalma gözlenmiştir. Hastalarda 24 saat gibi kısa sürede ateşte azalma ve semptomların düzelmesi tespit edilmiştir. Bunun ötesinde tedavi alanlarda ikincil komplikasyonlara daha az rastlanmıştır. Oseltamivirle 2002'den önce yapılan çift kör kontrollü çalışmaları değerlendiren bir meta analizde median semptom süresinin çocuklarda 0.9, sağlıklı erişkinlerde 0.9, yaşlı veya komorbiditesi olanlarda 0.4 gün kısalttığı tespit edilmiştir⁽³⁾. İlaç ne kadar erken başlanırsa yarar da o kadar belirgin olmaktadır. Bunun değerlendirildiği 1426 kişilik IMPACT çalışmasında, ateş başlangıcından sonra ilk 12 saat içinde ilacı alanlarda 48. saatte alanlara göre hastalık süresi 3 gün kısaltılmıştır⁽¹⁾. Benzer gözlemler Japonya'da influenza B virusu ile de yapılmıştır⁽⁶⁾. Bir yaşından itibaren kullanılabilir. Oseltamivirin erişkin ve 40 kg üzeri çocuklarda doz ve tedavi süresi günde iki kez 75 mg olmak üzere 5 gündür⁽⁷⁾. En önemli yan etkiler % 5-10 civarında görülen bulantı, kusma ve karın ağrısıdır; genellikle ilacın kesilmesini gerektirmezler. İlacın tok karna alınması emilimi etkilemez ve gastrointestinal yan etkileri azaltabilir.

Nöraminidaz inhibitörleri, M2 inhibitörlerine göre daha az viral direnç gelişimine yol açarlar. Ancak çocuklarda tedavi

esnasında direnç gelişimi biraz daha fazla görülmüştür. M2 inhibitörleri 2004 yılında izole edilen kuş gribi (H5N1) viruslarına karşı etkisizken, bu suşlar zanamivir ve oseltamivire karşı duyarlıdır⁽⁷⁾. Her iki ilaç da gebelik Kategori C sınıfına dahil olup, yeterli insan bilgisi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları minör iskelet değişiklikleri gözlenmiştir.

M2 inhibitörleri: Erken çalışmalarda her iki ilaç da (amantadin ve rimantadin) çoğunluğu genç hastalarda komplike olmayan influenza A infeksiyonlarında semptom süresini ortalama 1 gün ve şiddetini % 50 azaltmışlardır. Önceleri Asya, daha sonra da Amerika'da yüksek düzeylerde direnç görülmesi bu ilaçların bundan sonraki kullanımları için endişe yaratmaktadır⁽²⁾. Amantadin kullanımı esnasında daha çok santral sinir sistemi etkilerine bağlı olarak % 13-17 oranında ilaç kesilmesini gerektiren yan etkiler ortaya çıkmaktadır⁽⁷⁾. Bunlar endişe, uykusuzluk, konfüzyon, düşünme bozukluğu, boşluk hissi veya hallüsinasyonlar olabilmektedir. Yan etkiler yaşlılarda daha fazla görülmektedir. Rimantadin daha az santral sinir sistemi etkilerine yol açmakta olup, ilaç kesilmesi plasebo düzeyindedir. M2 inhibitörleri altında 2-3 gün süre içinde direnç gelişimi gözlenebilmektedir. Dirençli viruslar stabil olup, virulans ve bulaşıcılıklarını devam ettirebilmektedirler.

Genel semptomatik tedavi: Ateş, baş ağrısı ve miyalji için parasetamol kullanılmalıdır. Özellikle 18 yaş altı çocuklarda olmak üzere Reye sendromu olasılığı nedeni ile salisilat kullanımından kaçınılmalıdır. Belirgin öksürüğü olanlara öksürük baskılayıcılar verilebilir. Akut hastalık boyunca hidrasyon ve istirahat tavsiye edilmelidir. Antibiyotikler yalnızca bakteriyel pnömoni, otitis media veya sinüzit gibi komplikasyonlar varlığında kullanılmalıdır.

Sonuç olarak nöraminidaz inhibitörleri grip salgını esnasında hastalıkla uyumlu semptomları gösterenlerde veya hızlı testlerle tanı konulanlarda semptomlar son 48 saat içinde başlamışsa, ideal olarak da ilk 12 saat içinde kullanılmalıdır. Kontrollü çalışmalar bulunmamasına rağmen influenza nedeni ile hastaneye yatırılmış veya kritik olarak hasta olan kişilere daha geç başlama yönünde bir istisna yapılabilir. Nöraminidaz inhibitörleri şu anda kuş gribi viruslarına karşı tek tedavi ve profilaksi seçeneğidir. Birçok ülke beklenen pandemiye karşı oseltamivir stoklamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P et al: Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment, J Antimicrob Chemother 2003;51(1):123-9.
2. Bright RA, Medina MJ, Xu X et al: Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to

- 2005: a cause for concern, *Lancet* 2005;366(9492):1175-81.
3. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials, *Br Med J* 2003;326(7401):1235.
 4. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group, *N Engl J Med* 1997;337(13):874-80.
 5. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A: Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review, *Lancet* 2006;367(9507):303-13.
 6. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N et al: Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season, *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1309-16.
 7. Moscona A: Neuraminidase inhibitors for influenza, *N Engl J Med* 2005;353(13):1363-73.
 8. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al: Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group, *JAMA* 2000;283(8):1016-24.