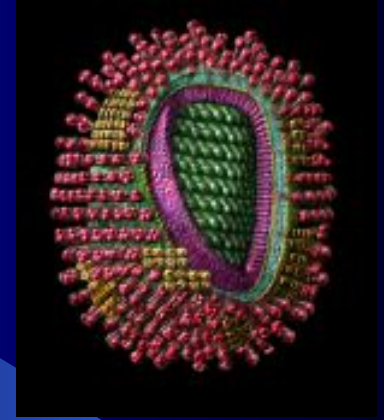


INFLUENZA TEDAVİSİ

Dr. Oral ÖNCÜL
GATA Haydarpaşa

Influenza Virus



- **Önemli bir pandemi etkenidir**
- **Her yıl 25-50 milyon insanı etkilemektedir**
- **Ciddi mortalite ve morbidite nedenidir**
- **Pandemik atakta 2-3 milyon ölüm**
- **Yılda 20-25 milyar \$ ekonomik kayıp**

Influenza Tedavisi

- **Palyatif (Destek) tedavisi**
- **Spesifik (Antiviral) tedavi**

Palyatif Tedavi

- **Analjezik, antipiretik (Asetaminofen, aspirin..)**
- **Dekonjestanlar (Pseudoefedrin..)**
- **Yatak istirahati**
- **Hidrasyon**
- **Askorbik asit**
- **Temiz hava sirkülasyonu**
- **Sigaradan kaçınma**
- **El yıkama**

Antiviral Tedaviyi Gerektiren Faktörler

- Aşının elde edilemediği durumlar
- Aşıya yanıtızsız ya da kısmi yanıt
- Koruyucu antikor gelişim süresi (10-14 gün)
- Aşı içeriğinden farklı viral serotipler
- Aşıya rağmen riskli hasta grubu

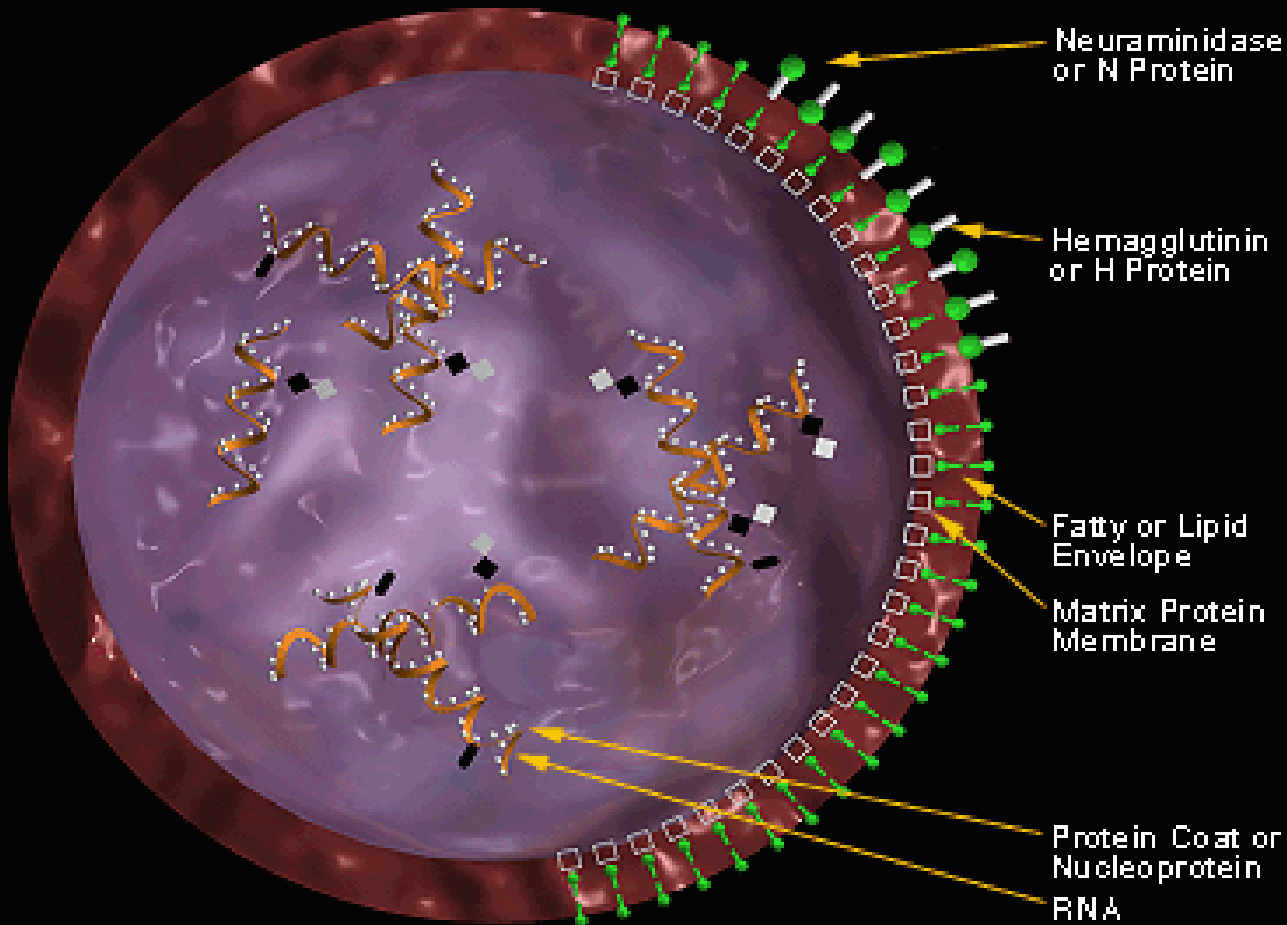
Risk Grupları

- **> 50 yaş grubu**
- **Kronik kalp, akciğer, böbrek hastaları**
- **DM, immunsupresyonlu ve malign hastalar**
- **Günlük bakım merkezlerindeki hastalar**
- **Influenza salgınına maruz kalan gebeler**
- **Pediyatrik yaş grubu**

Antiviral Tedavi

- **Amantadine (Symmetrel^R)**
- **Rimantadine (Flumadine^R)**
- **Zanamivir (Relenza^R)**
- **Oseltamivir (Tamiflu^R)**

Schematic Model for Influenza Virus Particles

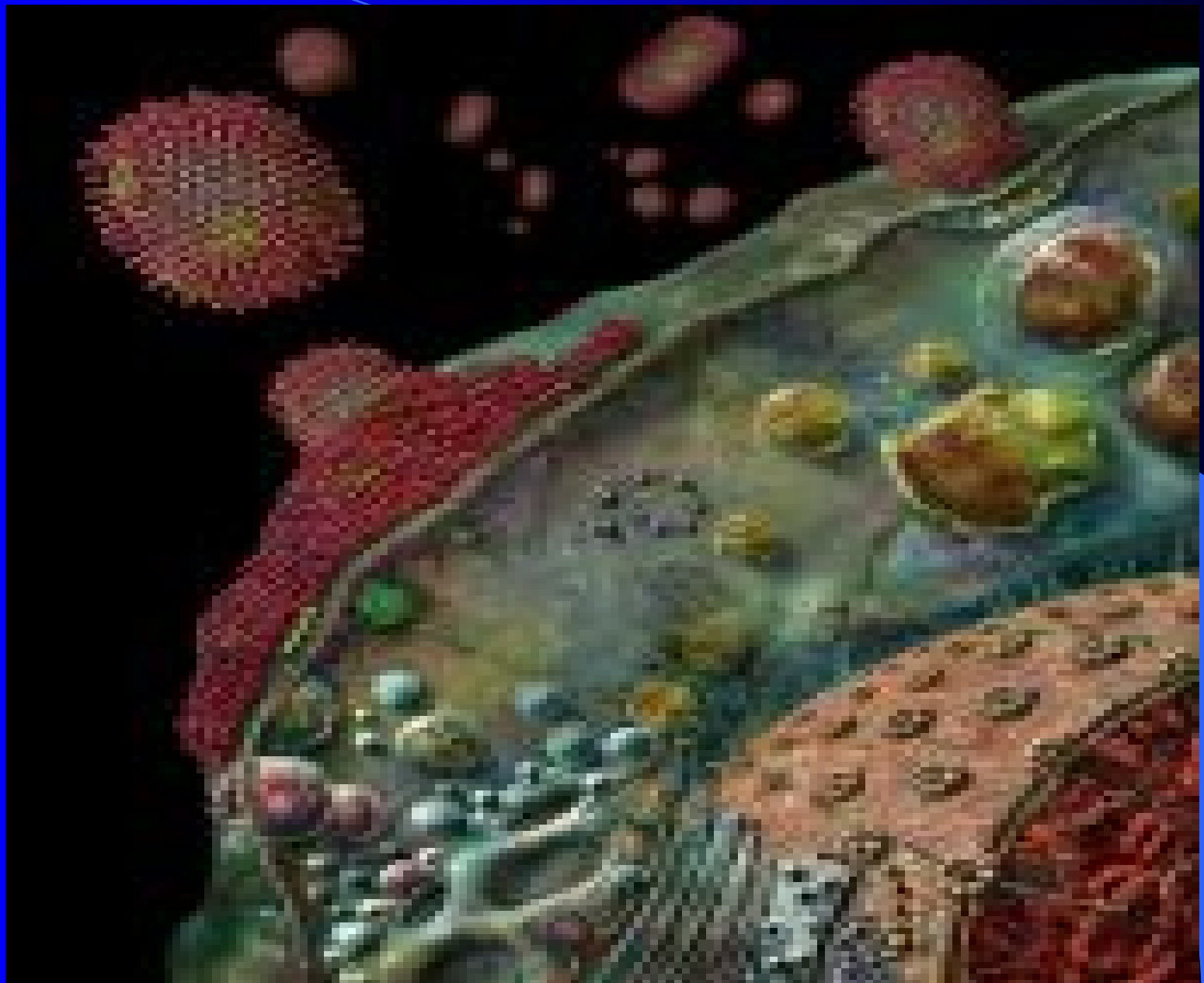


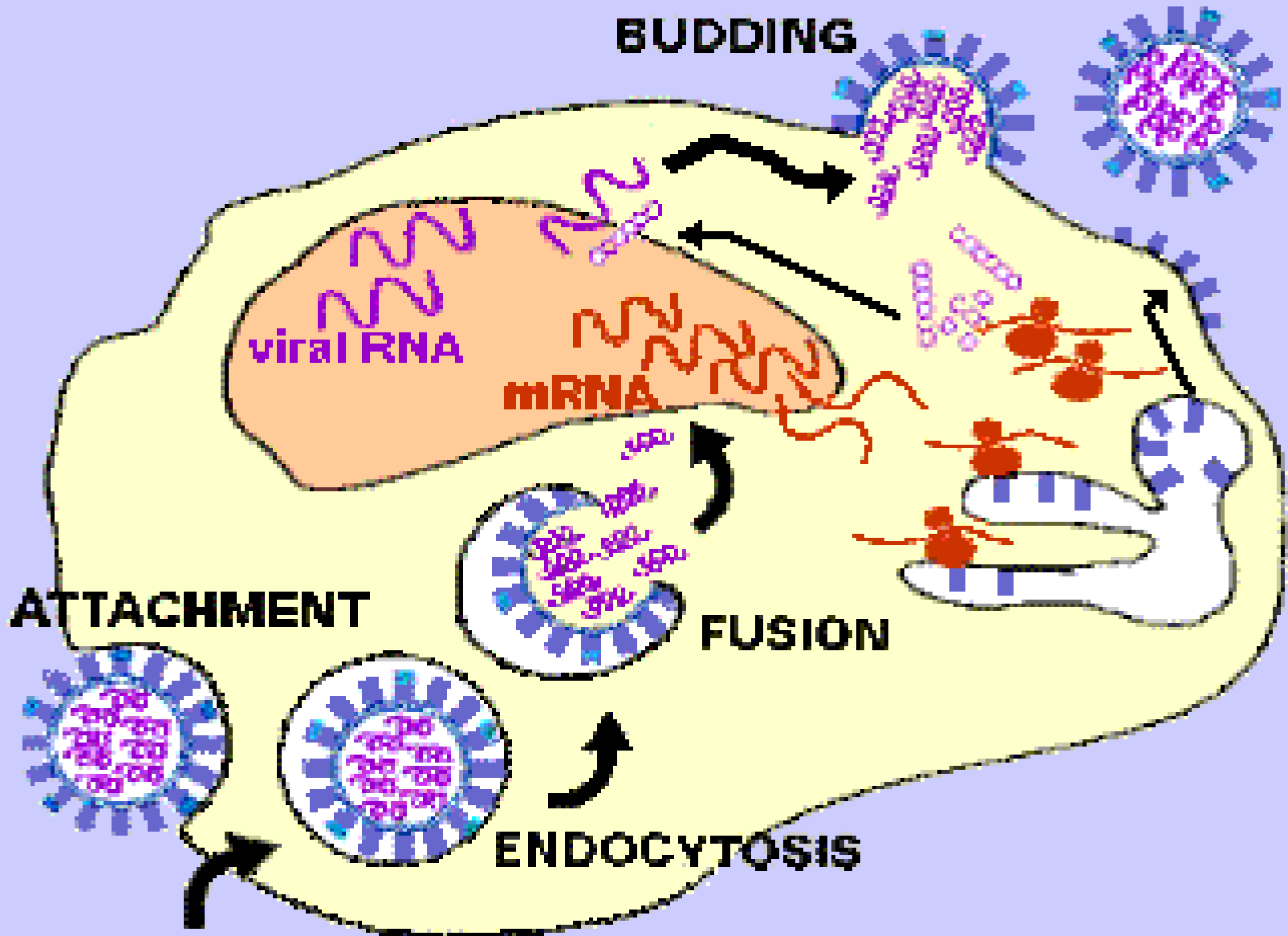
Modified with permission from HN Eisen and Lippincott - Raven,
Microbiology, Fourth Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1990.

Close

Hemaglutinin ve Nöraminidaz

- **Hemaglutinin**
- Doku kültüründe eritrosit aglutinasyonu
- Virusa tutunma, penetrasyon ve füzyon
- 15 tip
- Nötralizan antikor
- **Nöraminidaz**
- NF mukus tabakadan virus penetrasyonu
- 9 tip
- Olgunlaşan virionların yayılması
- Viremi





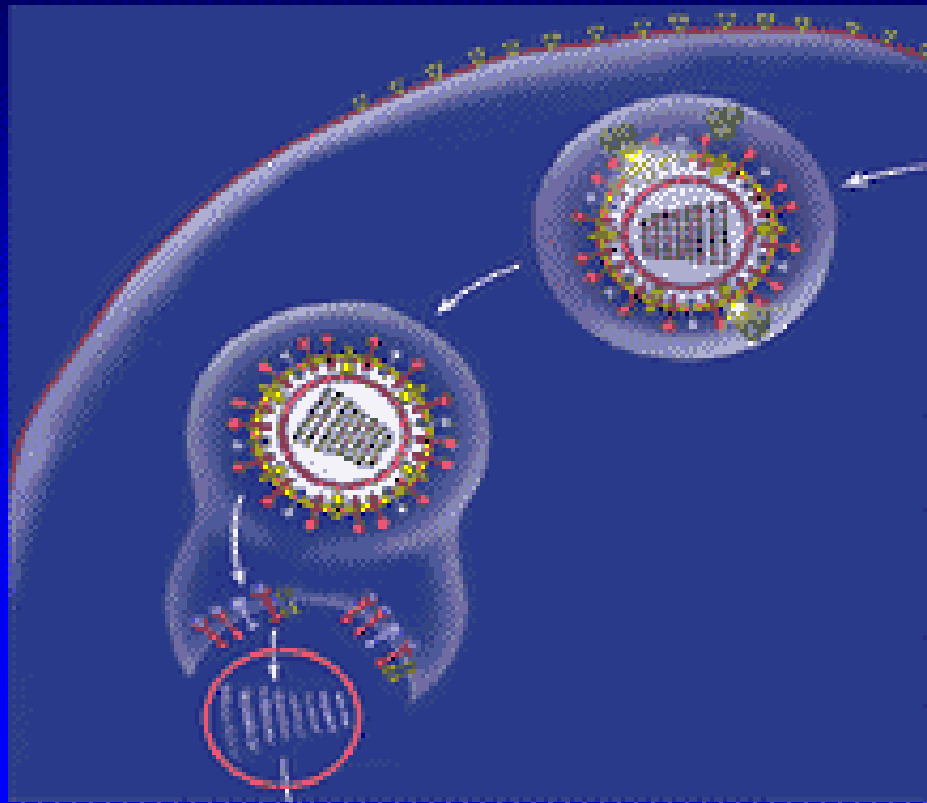
Amantadine-Rimantadine

- **M2 inhibitörü antivirallerdir**
- **Influenza A'ya etkilidirler**
- **Amantadine 1966'da proflaksi onayı**
- **Amantadine 1973'de tedavi onayı**
- **Rimantadine 1993'de tedavi onayı**

M2 İnhibitörleri Etki Mekanizması

- **M2 Influenza A'nın lipit tabakası altında**
- **Viral tutunma sonrası proton kanalları oluşturur**
- **Hızlı bir H⁺ iyon geçişi**
- **Koruyucu kılıftan çıkma**
- **Genom salınımı ve transkripsiyon**
- **Amantadine ve Rimantadine M2 inhibisyonu**
- **Erken viral replikasyonu engeller**

Amantadine and Rimantadine: Mechanism of Action



- Blocks M2 protein channel (type A only)
- Disrupts hydrogen transport, viral uncoating in host cell and therefore viral RNA transcription

M2 İnhibitörlerinde Farmakokinetik

- **Amantadine böbrekten değişmeden atılır**
- **RY'de doz azaltımı gereklidir**
- **Rimantadine KC'de metabolize edilir**
- **İlk 48 saatte güçlü antiviral etkinlik**
- **Tedavide etkinlikleri %70-90**
- **Proflaksi etkinlikleri %30**
- **Farmakokinetik etkileşim**

M2 İnhibitörlerinde Yan Etkiler

- **Olguların yaklaşık 1/3'ünde gözlenir**
- **Proflaksi uygulamalarında daha sık**
- **SSS yan etkileri $A > R$**
- **GİS yan etkileri her ikisinde de benzer**
- **Amantadine ile üriner, KVS, oküler yan etki**

M2 İnhibitör Dozları

Ürün Adı	Amantadine	Rimantadine
Yetişkin	2 x 100 mg/gün	2 x 100 mg/gün
Geriatrik	2 x 50 mg/gün	2 x 50 mg/gün
Pediyatrik	5 mg/kg/gün (1-9 y) 100 mg/gün (10-12 y)	5 mg/kg/gün (1-9 y) 100 mg/gün (10-12 y)
Renal yetmezlik	Azaltılmalı	100 mg/gün
Hepatik yetmezlik	Değişmez	100 mg/gün

M2 İnhibitörlerinde Antiviral Direnç

- Olguların 1/3'ünde 2-3 günde görülür
- Direnç gelişimi 2 preparatı da etkiler
- Aile içinde ve günlük bakım merkezlerinde sık
- Amantadine'de direnç oranı %10-30
- Rimantadine'de % 0.8-5

Nöraminidaz İnhibitörleri

- **Oseltamivir, Zanamivir**
- **Influenza A ve B'ye etkilidir**
- **1999'da tedavi onayı**
- **Zanamivir ≥ 7 yaş, Oseltamivir ≥ 1 yaş**
- **Oseltamivir ≥ 13 yaş proflaksi onayı (2000)**

Nöraminidaz inhibitörleri Etki Mekanizması

- **Viral yüzden çıkıntı oluşturan peptidler**
- **Hemaglutinin –reseptör etkileşimi ve füzyon**
- **Konak reseptörle bağlantı bölgesinde yarıлма**
- **Yarık alanına infekte viriyon salınımı**
- **Müsin tabaka ve sekresyonun kırılması**
- **İnhibisyonu viral partikül yayılımını önler**

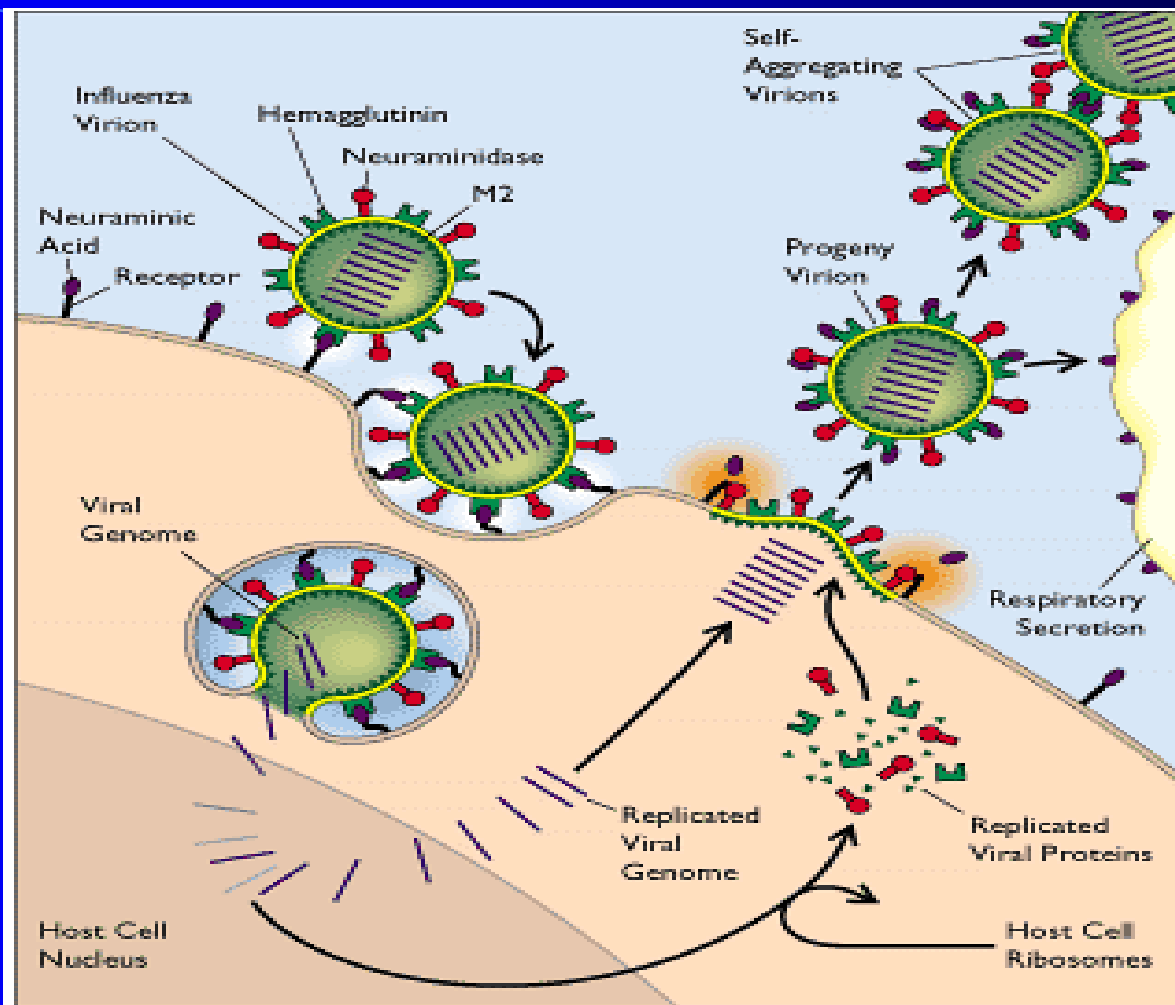


Illustration: Seward Hung

Figure 2. Replicative cycle of an influenza virus offers multiple targets for antiviral drugs. The pathogen enters host cells via the binding of a coat glycoprotein, hemagglutinin, to cell-surface receptors that end in neuraminic acid. Within the cell, the viral genome (eight RNA strands) replicates both itself and all viral proteins. Back at the cell surface, progeny virions self-assemble. They bud from the cell via neuraminidase-mediated cleavage of the same receptor types with which hemagglutinin had interacted. Outside the cell, neuraminidase remains essential to free the virus from neuraminic-acid residues on respiratory secretions and on other virions. Accordingly, neuraminidase inhibitors—the newest antivirals—act by leaving flu virions stuck to cell surfaces, to respiratory secretions, and to each other. Earlier drugs had targeted the M2 viral coat protein of influenza A.

Nöraminidaz inhibitörlerinin Farmakokinetiği

- **Zanamivir'in GİS emilimi yetersizdir**
- **Oral inhalasyon ile aerosol partikülleri**
- **%7-21 akciğer penetrasyonu, %4-17 sistemik**
- **Zanamivir t $\frac{1}{2}$ 2.5-5.1 saat**
- **Oseltamivir %80 absorpsiyon**
- **Hepatik esteraz ile Oseltamivir karboksilat**
- **Her ikisi de değişmeden böbrekle atılır**

Nöraminidaz inhibitörlerinin Yan Etkileri

- **Zanamivir, astma ve KOAH'da riskli**
- **Olguların %20'sinde FEV 1 hızını artırır**
- **İshal, bulantı, sinüzit, öksürük, boğaz ağrısı**
- **Oseltamivir %9 bulantı, %10 kusma**
- **Çocuk yaş grubunda risk fazla**
- **Yan etkiler ilaç kesilmesini gerektirmez**

Nöraminidaz İnhibitör Dozları

Ürün Adı	Zanamivir	Oseltamivir
Yetişkin	2 x 100 mg/gün (inh)	2 x 75 mg/gün
Geriatrik	Aynı doz	2 mg/gün
Pediyatrik	Önerilmez	Önerilmez
Renal yetmezlik	Aynı doz	Aynı doz
Hepatik yetmezlik	Aynı doz	Aynı doz

Nöraminidaz İnhibitörleri ve Direnç

- **Nöraminidaz aktif bölgesinde mutasyon**
- **Hemaglutinin aktif bölgesinde mutasyon**
- **Bu bölgelerin influenzalarda iyi korunması**
- **Düşük olasılıkta direnç gelişimi**
- **Hayvan deneylerinde düşük mutasyon oranı**
- **Azalmış duyarlılık tek suş tanımı**

Antiviral İlaçların Gebelikte Kullanımı

- Dört ajanla ilgili yeterli çalışma yoktur
- Amantadine kullanımı 3.trimestirde 2 olgu
- A ve R yüksek dozda hayvanlarda teratojen
- Yarar / zarar oranı incelenerek kullanılmalı
- Gebelerde aşı ile korumaya ağırlık verilmeli

Antiviral İlaçların Karşılaştırılması

Antiviral ilaç ve yıl	Ticari isim	İnfluenza tipi	Onaylanan grup	Tedavi maliyeti (5 gün) \$
Amantadine 1966	Symmetrel ^R	A	1 yaş ≥ T/P	10
Rimantadine 1993	Flumadine ^R	A	1 yaş ≥ P 12 ≥ T	15-20
Zanamivir 1999	Relenza ^R	A ve B	7 yaş ≥ T	40-45
Oseltamivir 1999	Tamiflu ^R	A ve B	13 yaş ≥ P 1 yaş ≥ T	50-55

Antivirallerin Karşılaştırılması

Ajan adı	Amantadine	Rimantadine	Zanamivir	Oseltamivir
Ürün şekli	Tablet, şurup	Tablet, şurup	İnhaler	Kapsül, süspansiyon
Tedavi süresi	5-7 gün	5-7 gün	5 gün	5 gün
Fiyatı	5 USD	20 USD	35 USD	42 USD
Etkinlik	1-1.5 gün	1-1.5 gün	1.5-2 gün	1.5-2 gün

Ribavirin

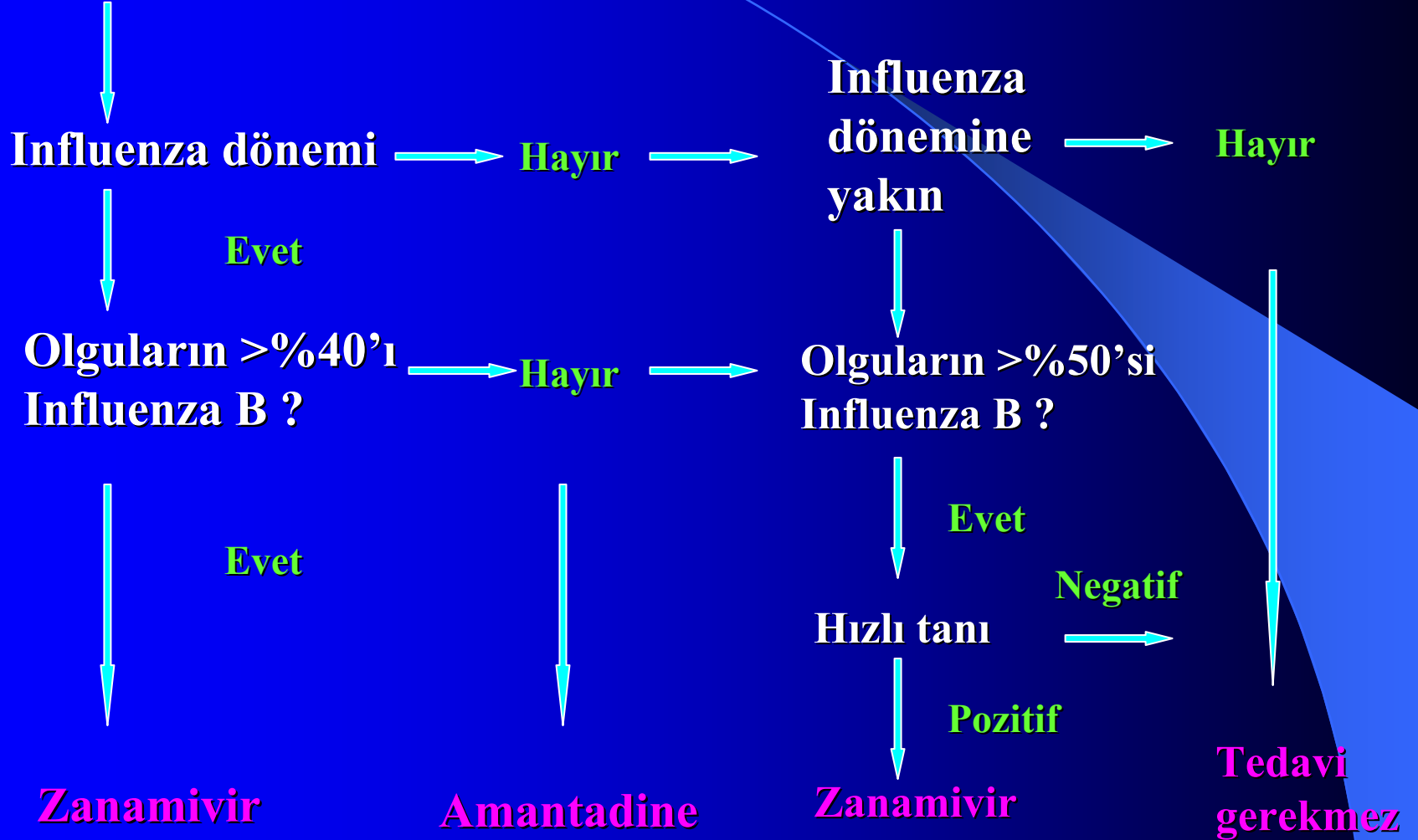
- **Influenza A ve B tedavisinde etkili**
- **İnhalasyon formu kullanılır**
- **İlk 24 saatte kullanımı önerilmektedir**
- **İlk gün dozu 6 gr ve üzerinde olmalıdır**
- **Tedavi 4 gün sürdürülür,**
- **Etkinliği nöraminidaz inhibitörlerinden az**

Antiviral Tedavi

- **Tedavi uygulanmayan** → **471 USD**
- **Amantadine uygulanan** → **263 USD**
- **Zanamivir uygulanan** → **232 USD**

• Rothberg MB, et al. J Gen Intern Med, 2003

Influenza semptomları taşıyan hasta <48 saat



Yeni Geliştirilen Ajanlar

- **Poramivire**
- **RNA i inhibitörleri**
- **BCX-1812**
- **RMJ-270201**
- **Hemaglutinin + C3d intranazal preparat**

Poramivire

- **Influenza A ve B üzerine selektif güçlü etki**
- **İn vitro etkinlik Z ve O'dan daha güçlü**
- **Daha düşük konsantrasyonla güçlü etki**
- **Akciğerde viral yük üzerine en belirgin etki**
- **Günde tek doz uygulanım avantajı**
- **Seri hücre kültürlerinde minimal direnç oranı**
- **Faz III çalışmaları halen devam ediyor**

• **Smece DF, et al. Exper Opin Invest Drugs, 2002**

RNA i İnhibitörleri

- **Influenza A'da RNA i fragmanı ile sessiz form**
- **İmmün sistemden kaçış**
- **Hızlı ve artmış virulan etki**
- **RNA i inhibisyonu ile antiviral etkinlik**
- **HCV, HBV, HIV, Influenza A**

• **Haasnoot J, et al. J Biomed Sci, 2003**

İntranazal Hemaglutinin + C3d preparatı

- **Kolera toksin B ve E.coli LT intranazal aşı**
- **Influenza virus hemaglutinin + C3d**
- **Adjuvanlı ve adjuvansız uygulama**
- **Lokal Ig A ve serum Ig G düzeylerinde artış**
- **Güçlü bir koruyucu etkinlik**
- **Uzun süreli proflaksi etkinliği**

Sonuç

- **Kolay tanı yöntemlerinden faydalanılmalı**
- **Tedavi erken dönemde başlatılmalı (< 48 h)**
- **Tedavi maliyeti göz önünde bulundurulmalı**
- **Çocuk yaş grubu onaylanan ilaç seçilmeli**
- **Risk gruplarında aşılama**
- **EL YIKAMA !**