

Erişkin Hastada İnfluenza Tedavisi

Prof. Dr. Deniz Akduman

**Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

- İnfluenza virus enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunu olup beraberinde de ekonomik bir yük getirmektedir.
- DSÖ Tahminleri:
 - * Dünya genelinde ortalama interpandemik influenza yükü: 1 milyar olgu/yıl
 - * 3-5 milyon ağır olgu/yıl
 - * 300 000-500 000 ölüm/yıl

İnfluenza Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Dört lisanlı ürün söz konusu:

**Nöraminidaz İnhibitörleri:
İnfluenza A ve B virüslerine
etkili**

Oseltamivir

Zanamivir

**Adamantanlar:
Sadece İnfluenza A
virusüne etkili**

Amantadin

Rimantadin

Adamantanlar: Amantadin (Symmetrel), Rimantadin (Flumandin)

- Amantadin simetrik trisiklik amin olup rimantadin amantadinin alfa-metil derivativesidir. ≥ 1 yaş FDA onaylı
- **Etki mekanizması:** Virusun M2 proteinine bağlanarak, iyon kanalı oluşmasını inhibe eder, pH bağımlı ribonukleoprotein yapımını ve viral genomun zarfından ayrılmasını engeller. Bazı virus suşlarında HA olgunlaşmasını da inhibe ederler
- Oral yoldan iyi absorbe olurlar. Amantadin glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon ile değişmeden, rimantadin karaciğerde metabolize olarak, %10'u değişmeden, %20-40'ı metabolit olarak idrarla atılır
- Nazal sekresyonlarda plazma ile aynı konsantrasyonlarda bulunur. Rimantadin nazal sekresyonlardaki konsantrasyonu daha yüksektir

Adamantanlar: Amantadin (Symmetrel), Rimantadin (Flumandin)

- **En önemli yan etkileri:** Geri-dönüşümlü nörotoksisite (uykusuzluk, anksiyete, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu, konfüzyon, konvulzyon, halüsinasyon), epilepsi hastalarında nöbet riskini arttırır
- Kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dk olan hastalarda amantadin, ≤ 10 ml/dk olanlarda rimantadin dozu ayarlanmalıdır
- Ağır karaciğer yetmezliğinde rimantadin dozu %50 azaltılır
- Yaşlılarda her iki ilacın dozu da %50 azaltılır
- Erişkinde önerilen tedavi süresi 3-5 gün olup tedavi ve profilakside önerilen doz: 1x200mg/g po veya 2x100mg/g po
- Tedavi sırasında direnç gelişimi bildirilmiştir

Nöraminidaz İnhibitörleri: Oseltamivir (Tamiflu), Zanamivir (Relenza)

- **Etki mekanizması ve yapı:** Nöraminidaz aktivitesini inhibe eden siyalik asit analoglarıdır
- Nöraminidaz glikoproteini virusun enfekte hücreden çıkışını ve solunum yollarına penetrasyonunu kolaylaştırır

Oseltamivir

- Oral oseltamivir kolay emilir, gastrointestinal kanal, karaciğer ve kanda esterazlarla aktif metabolitlere metabolize olur
- Besinler emilimini geciktirir ancak biyoyararlanımını azaltmaz
- Bronkoalveoler sıvıda plazma düzeyinin %50'si saptanır
- Yeni patojenik kuş virüslerine (H5N1, H7N7, H9N2) etkili
- Ön ilaç ve karboksilat formu böbrekten değişmeden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılır
- En önemli yan etkisi: Bulantı, kusma (%10-15)
- Oseltamivir kullanımı sırasında Japon adolesanlarda geçici nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiş (kendine zarar verme, deliryum) Ancak son yayınlar oseltamivirin nöropsikiyatrik olayları arttırmadığı yönünde
- FDA, oseltamivir kullananların davranış bozukluğu açısından yakın takibini önermekte

MMWR/January 21, 2011/Vol. 60/No. 1

Aktaş F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2008 Nobel Tıp

Zanamivir

- Oral biyoyararlanımı çok az
- Oral inhalasyon için kuru toz içeren disk inhaler ile uygulanır, bu yolla %15'i akciğerlerde, kalanı orofarinksde depolanır
- Bronkospazma yol açabilir, altta yatan havayolu hastalığı olanlarda kullanımı önerilmez
- Altta yatan respiratuar ve kardiyak hastalığı bulunmayanlarda onay almıştır

MMWR/January 21, 2011/Vol. 60/No. 1

Aktaş F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2008 Nobel Tıp

Zanamivir

- Allerjik reaksiyonlar, orofaringeal ve fasiyal ödem bildirilmiş
- En sık saptanan yan etkiler: Diyare, bulantı, sinüzit, nazal bulgu ve semptomlar, bronşit, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak burun boğaz enfeksiyonları (her biri <%5)

TABLE 1. Recommended dosage and schedule of influenza antiviral medications* for treatment† and chemoprophylaxis‡

Antiviral agent		Age group (yrs)				
		1-6	7-9	10-12	13-64	≥65
Zanamivir	Treatment, influenza A and B	NA	10 mg (2 inhalations) twice daily	10 mg (2 inhalations) twice daily	10 mg (2 inhalations) twice daily	10 mg (2 inhalations) twice daily
	Chemoprophylaxis, influenza A and B	NA for ages 1-4	Ages 5-9 10 mg (2 inhalations) once daily	10 mg (2 inhalations) once daily	10 mg (2 inhalations) once daily	10 mg (2 inhalations) once daily
Oseltamivir [§]	Treatment,** influenza A and B	Dose varies by child's weight**	Dose varies by child's weight**	Dose varies by child's weight** >40 kg = adult dose	75 mg twice daily	75 mg twice daily
	Chemoprophylaxis, influenza A and B	Dose varies by child's weight**	Dose varies by child's weight**	Dose varies by child's weight** >40 kg = adult dose	75 mg once daily	75 mg once daily

Treatment

Recommended duration for antiviral treatment is 5 days. Longer treatment courses for patients who remain severely ill after 5 days of treatment can be considered.

Nöraminidaz inhibitörlerinin Karaciğer, Böbrek Yetmezliğinde Kullanımı ve İlaç Etkileşimleri

- Böbrek yetmezliği:
 - * **Oseltamivir**: Kreatinin klerensi 10-30ml/dk ise tedavi dozu 1x75 mg/gün, profilaksi dozu gūnaşırı 75 mg'a azaltılır
 - * **Zanamivir**: Hafif-orta böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekmez
- Karaciğer yetmezliğinde kullanımlarına dair yeterli veri yok
- Probenesid'in oseltamivirin böbrek atılımını %50 azaltması dışında ilaç etkileşimleri yoktur
- Her iki ilaç için de yaşlılarda doz azaltılması gerekmez

MMWR/January 21, 2011/Vol. 60/No. 1

Aktaş F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2008 Nobel Tıp

Gebelikte Antiviral Kullanımı

- Adamantanlar ve nöraminidaz inhibitörleri gebelik kategorisi C'de bulunur
- Gebelik sırasında kullanımlarının preterm doğum, erken membran ruptürü, malformasyonlar, anne ve bebek için uzamış hospitalizasyon, malformasyon, düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz sonuçlarla bağlantısı gösterilmemiştir
- Gebelerde oseltamivir zanamivire tercih edilir
- Tedavi ve kemoprofilaksiste kullanılan dozlar gebe olmayanlarla aynıdır.

- Dolaşımdaki influenza A H3N2 ve 2009 H1N1 virüsleri adamantanlara dirençli. Amantadin ve rimantadin dolaşmakta olan influenza A virüs enfeksiyonlarının tedavisinde ve kemoproflaksisinde önerilmemekte
- Nadir durumlar dışında influenza A ve B virüsleri oseltamivir ve zanamivire duyarlı olup oseltamivir ve zanamivir tedavi ve profilakside önerilen primer ilaçlar

MMWR/January 21, 2011/Vol. 60/No. 1

CDC. FluView: week ending May 20, 2010. Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, CDC;2010

<http://www.cdc.gov/flu/weekly>. Accessed December 16, 2010

influenza Viruslarında Antiviral Direnci

TABLE 2. Summary of antiviral resistance among influenza viruses worldwide, December 2010^a

Antiviral	Influenza A viruses		Influenza B viruses [†]
	2009 H1N1	H3N2	B
Adamantanes (not recommended currently)	Resistant	Resistant	No activity
Oseltamivir	Susceptible	Susceptible	Susceptible
Zanamivir	Susceptible	Susceptible	Susceptible

^a Information regarding antiviral resistance is updated weekly and is available at <http://www.cdc.gov/flu/weekly>. Rare instances of infection with oseltamivir-resistant 2009 H1N1 virus strains have been reported; >99% of influenza viruses circulating since September 2009 have been sensitive to oseltamivir.

[†] Yamagata and Victoria lineages

Nadiren:

- Sporadik oseltamivir dirençli 2009 H1N1 enfeksiyonları, kısıtlı bulaş epizodları
- Mevsimsel influenza tedavisi sırasında oseltamivir ve zanamivire direnç gelişimi
- Tedavi sırasında oseltamivire direnç gelişimi mevsimsel influenza A H1N1 şuşlarında mevsimsel H3N2 şuşlarına göre daha sık saptanmıştır.
- Tedavi ilk 48 saati içerisinde oseltamivire direnç geliştiren 2009 H1N1 şuşları
- Ev temaslıları arasında nöraminidaz inhibitörlerine dirençli İnfluenza B geçişi
- Uzun süreli tedavi altındaki immunsuprese çocuklardan zanamivire duyarlılığı azalmış İnfluenza A şuşlarının izolasyonu
- Bağışıklığı ciddi şekilde basılanmış pediatrik hastalarda nöraminidaz inhibitörlerine çoklu direnç gösteren veya duyarlılığı azalmış 2009 H1N1 şuşları ile enfeksiyon ve uzun viral replikasyon

- 2007-2008'de mevsimsel influenza A H1N1 suşlarında nöraminidaz geninde H275Y mutasyonuna bağlı oseltamivir direnci saptanmış
- Bu olgularda oseltamivir kullanımı veya oseltamivir kullananlarla temas öyküsü yok
- Hastalık tablosu duyarlı suşlardakiyle benzer.
- 2009 H1N1 virüslerinin ortaya çıkmasından sonra Oseltamivir dirençli mevsimsel H1N1 dolaşımı çok azalmış
- Günümüze dek bildirilen tüm sporadik oseltamivir dirençli 2009 H1N1 virüs enfeksiyonlarında H275Y mutasyonu mevcut ve bunlar zanamivire duyarlı
- Aralık, 2010'dan beri ise dünya genelinde oseltamivir-dirençli 2009 H1N1 geçişi saptanmamış.
- Post pandemik dönemde (2009'dan sonra) mevsimsel İnfluenza A H1N1 suşları nadiren saptanmakta olup, 2009 H1N1 suşları predominant mevsimsel influenza A H1N1 suşları olarak kabul edilmiştir

- Erken antiviral tedavi:
 - * Semptomların süresini ve şiddetini,
 - * Hospitalizasyon ihtiyacını
 - * İnfluenza komplikasyonlarını , influenzaya bağlı ağır hastalık, ölüm riskini
 - * Antibiyotik kullanımını
 - * Viral yayım miktarını ve süresini azaltır.

- Konfirme edilmiş veya olası influenza enfeksiyonu düşünülen:
 - * Hospitalize
 - * Ağır, komplike, progresif hastalığı olan veya
 - * İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek riskli olguların mümkün olan en erken sürede antiviral tedavisi önerilmektedir.

İnfluenza Komplikasyonları Açısından Yüksek Riskli Olup Antiviral Tedavi Önerilenler

<2 yaş çocuklar

≥65 yaş

Altta Yatan Kronik: Pulmoner (Astım dahil), kardiyovasküler (tek başına hipertansiyon hariç), renal, hepatik, hematolojik (orak hücreli anemi dahil), metabolik (Diabetes mellitus dahil) hastalığı olanlar, nörolojik ve nöro-gelişimsel bozukluğu olanlar (beyin, spinal kord, periferik sinir, kas bozuklukları, serebral palsy, epilepsi ve nöbetle giden bozukluklar, inme, mental retardasyon, orta-ağır gelişme geriliği, kas distrofi, spinal kord hasarı olanlar)

İmmünyüpresif hastalar (HIV enfeksiyonu, immünyüpresif ilaç kullanımı)

Gebe veya doğum sonrası ilk 2 hafta içerisinde olanlar

<19 yaşındaki uzun süreli aspirin tedavisi alanlar

Amerikan kıızılderilileri ve Alaska yerlileri

Morbid obez olanlar (Vücut kitle indeksi ≥ 40)

Huzurevi veya diğer benzeri kronik bakım merkezlerinde kalanlar

- Ayaktan tedavi edilen yüksek riskli hastalarda tedavi kararı , hastalığın ağırlık derecesi ve progresyonu, hastanın yaşı, altta yatan hastalıklar, hastalığın influenza olma olasılığı, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre göz önünde bulundurularak alınmalıdır.
- Antiviral tedavi hastalık başlangıcından itibaren ilk 48 saat içerisinde başlandığı takdirde en yararlı olmaktadır.
- Ancak ağır, komplike veya progresif hastalığı olan ve hospitalize olgularda hastalık başlangıcından >48 saat sonrasında başlanıldığında da fayda sağlamaktadır.
- Antiviral tedavi daha öncesinde sağlıklı, semptomatik, yüksek riskli olmayan ayaktan hastalarda da semptomların ilk 48 saati içerisinde başlanılabilecekse semptomatik süreyi azaltmak için düşünülebilir.

Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection

Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza
N Engl J Med 2010; 362:1708-1719 | May 6, 2010 | DOI: 10.1056/NEJMra1000449

Seasonal Influenza in Adults and Children— Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Scott A. Harper,¹ John S. Bradley,^{2,3} Janet A. Englund,⁴ Thomas M. File,⁵ Stefan Gravenstein,^{2,6} Frederick G. Hayden,⁷
Allison J. McGeer,^{1,4} Kathleen M. Neuzil,^{4,5} Andrew T. Pavia,¹⁰ Michael L. Tapper,^{11,12} Timothy M. Uyeki,¹
and Richard K. Zimmerman¹³

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1003–32

Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season

<http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm#4>

- Ağır hastalar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda , semptomların başlangıcından itibaren ilk 5 gün içerisinde başlanıldığında antiviral tedavinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Thorax. 2010 Jun;65(6):510-5.

Outcomes of adults hospitalised with severe influenza.

Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, Wong RY, Sin WY, Hui WM, Ngai KL, Cockram CS, Lai RW, Sung JJ.

Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.

JAMA. 2010 Apr 21;303(15):1517-25.

Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States.

Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ; Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group.

Clin Infect Dis. 2007 Dec 15;45(12):1568-75.

Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada.

McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, Low DE; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network.

Toronto Medical Laboratories and Mount Sinai Hospital, Toronto, ON M5G 1X5 Canada. amcgeer@mtsina.on.ca

- Oseltamivir semptomların başlangıcından itibaren ilk 4 gün içerisinde verildiğinde hospitalize hastalarda surviyi arttırdığı, ağır klinik sonlanım riskini azalttığı gösterilmiştir

- Tedaviye tanısal test sonuçları beklenilmeden empirik olarak başlanılmalıdır
- İnfluenza şüphesi olan hastalar ilk test sonuçları negatif olsa bile alternatif bir tanı söz konusu değilse ve klinik olarak influenza ihtimali uzak bulunmadıkça tam tedavi süresini tamamlamalıdır
- Tedavi ve kemoprofilaksi kararları alınırken testlerin negatif ve pozitif prediktif değerleri dikkate alınmalı,
- Özellikle influenza sezonunda (-) hızlı Ag test sonuçları tedavi ve enfeksiyon kontrol kararları alınırken kullanılmamalıdır
- Aşılanmış olmak, influenza ile uyumlu semptom ve bulguları olan hastalarda influenza enfeksiyonunu ekarte ettirmez
- Tedavi düzenlenirken lokal ve ulusal influenza dinamikleri, antiviral direnç verileri dikkate alınmalıdır

MMWR/January 21, 2011/Vol. 60leri/No. 1

CDC 2011-2012 Influenza Antiviral Medications: A summary for Clinicians

<http://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinicians.pdf>

- İnfluenza seyri sırasında sekonder bakteriyel pnömoni riski yüksektir. Toplum kaynaklı pnömonili olgularda influenza ihtimali de söz konusuysa olası bakteriyel patojenlere (MRSA dahil) etkili antibiyotik tedavi de birlikte verilmelidir.
- Ventilatör ve sıvı elektrolit ihtiyacı yakından takip edilmelidir.
- Uzamış hastalık durumunda 5 günden uzun süreyle tedavi kararı klinik olarak verilir. İmmünsuprese, ağır seyirli olgularda daha uzun süreli tedavi gerekli olabilir.

- Ağır hastalık tedavisinde önerilenden daha yüksek doz antiviral kullanımının etkinliği ile ilgili yeterli veri yok

Clin Pharmacokinet. 1999 Dec;37(6):471-84.

Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802.

He G, Massarella J, Ward P.

Department of Clinical Pharmacology, Roche Global Development, Palo Alto, California 94304, USA. george.he@roche.com

N Engl J Med. 2008 Jan 17;358(3):261-73.

Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans.

Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soeroso S, Uyeki TM.

Ministry of Health and Population, Cairo.

- İnfluenza A H5N1 ile ağır hastalıkta oseltamivir dozunun iki kat arttırılması (2x150mg/gün) destek lenmiş; bu dozun tolere edilebildiğine ve faydalı olabileceğine dair sınırlı veri söz konusudur.

CMAJ. 2010 Mar 9;182(4):357-63. Epub 2010 Feb 16.

Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza.

Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, Kanji S, Rello J, Kumar A.

Department of Pharmacy, St. Boniface General Hospital, and Department of Internal Medicine, the Faculty of Pharmacy, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba.

PLoS One. 2008;3(10):e3410. Epub 2008 Oct 15.

Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza.

Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, Horby P, Wertheim H, Lindegardh N, de Jong MD, Stepniewska K, Hanh TT, Hien ND, Bien NM, Chau NQ, Fox A, Ngoc NM, Crusat M, Farrar JJ, White NJ, Ha NH, Lien TT, Trung NV, Day N, Binh NG.

Oxford University Clinical Research Unit, Hanoi, Vietnam. btaylor@oucru.org

PLoS One. 2010 Jun 3;5(6):e10938.

Plasma concentrations of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in critically ill children on extracorporeal membrane oxygenation support.

Wildschut ED, de Hoog M, Ahsman MJ, Tibboel D, Osterhaus AD, Fraaij PL.

Intensive Care and Department of Paediatric Surgery, Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands.

- Kritik hastalarda oseltamivirin enterik absorpsiyonunun iyi olduğunu, gastrik tüpten verilmesi halinde sistemik absorpsiyonun sağlanacağına dair sınırlı veri mevcut
- Ancak gastrik staz veya kanama durumunda bu yolla verildiğinde absorpsiyonu azalabilir

- Kritik hastalarda parenteral ilaçlar tercih edilebilir ancak bu şekilde daha fazla yarar sağlandığını gösteren klinik çalışma yok ve bu preparatların hiçbiri FDA onayı almamış.
- Deneysel iv ilaçlar ve kombine antiviral tedavi yaklaşımları ile ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç var.
- Peramivir, influenza A ve B viruslarına etkili, deneysel parenteral (İV) nöraminidaz inhibitörü
- Deneysel iv zanamivir preparatları klinikte başarıyla kullanılmış, oseltamivir dirençli 2009 H1N1 virusuyla olası veya kanıtlanmış ağır hastalık varlığında kullanımı önerilmektedir.
- Entübe hastalarda zanamivir disk inhaler kullanımı mümkün değil. Zanamivir nebulize formu henüz lisans almamış olmakla birlikte iyi tolere edildiğine dair kısıtlı veri var
- Disk inhalerdeki lisanslı toz formunun nebulize preparasyonunun kullanımı ventilatör tüplerinde tıkanıklığa yol açabileceğinden önerilmemekte.

Kemoprofilaksi

- Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda kanıtlanmış influenza olgusu ile temas sonrasında profilaktik olarak verildiğinde:
 - * Zanamivir %72-82
 - * Oseltamivir %68-89oranında influenza gelişimini önlemekte
- Sağlıklı erişkinlerde, influenza sezonunda verildiğinde
 - * Zanamivir %84
 - * Oseltamivir %82 oranında febril, kanıtlanmış influenza gelişimini önler

Kemoprofilaksi

- CDC direnç gelişimini önlemek açısından antivirallerin kemoprofilaksi amacıyla yaygın veya rutin kullanımını önermemektedir
- Gereksiz kemoprofilaksi influenza komplikasyonları için yüksek riskli hastalarda ve ağır hastalık durumunda yeterli antiviral temininde güçlük yaratabilir
- Kemoprofilaksi kararı verilirken temas eden kişinin influenza komplikasyonları açısından risk durumu, temas tipi ve temas süresi, halk sağlığı otoritelerinin önerileri göz önünde bulundurulmalıdır

Kemoprofilaksi

- Kemoprofilaksinin etkili olabilmesi için antiviral ilacın potansiyel temas süresi boyunca her gün, en son temastan 10 gün sonrasına dek devam edilmesi gerekir
- Aynı evde yaşayan aile bireylerinden birinde olası veya kanıtlanmış influenza saptanması ve bir diğzerinin influenza komplikasyonları açısından yüksek riskli olması (<6 aylık bebek) halinde tüm non-enfekte aile bireylerine 10 gün süreyle kemoprofilaksi verilir. Böyle durumlarda ideali uygun aile bireylerinin aşılansdır (A1)

- Kemoprofilaksi, influenza sezonunda geç aşılanmış yüksek riskli erişkinlere aşılama sonrası yeterli antikor yanıtı gelişene dek erişkinde ilk 2 hafta, daha önce aşılanmamış 9 yaş altı 2 doz aşi gerektiren çocuklarda ikinci aşıdan 2 hafta sonrasına dek toplam 6 haftalık süre boyunca uygulanmalıdır
- İNFLUENZA komplikasyonları için yüksek riskli kişilerde, aşının temin edilemediği, kontrendike olduğu veya etkinliğinin düşük olması beklenen durumlarda kemoprofilaksiye tüm influenza sezonu boyunca devam edilmelidir
- İNFLUENZA sezonunda, influenza komplikasyonları açısından yüksek riskli kişilerle yakın temas halinde olan aşısız erişkin ve ≥ 1 yaşındaki çocuklara kemoprofilaksi verilmeli, mümkün olan en kısa sürede aşi da uygulanmalıdır;

Kemoprofilaksi

- Son temas üzerinden 48 saat geçtiyse kemoprofilaksi önerilmez
- Kemoprofilaksi enfeksiyon riskini tamamen ortadan kaldırmaz, etkisi antiviral kullanımı kesildiği anda sonlanır
- Aşılamanın bir alternatifi olmayıp, aşının temin edilebiliyorsa ve kullanımında bir engel yoksa kemoprofilaksi aşılama yerine kullanılmamalıdır
- 72 saatten uzun süredir kemoprofilaksi altındaki bir kişide influenza benzeri hastalık geliştiği takdirde, nöraminidaz inhibitörlerine dirençli virus olasılığı göz önünde bulundurulmalı, influenza enfeksiyonu laboratuvar olarak doğrulanmalıdır

Huzurevi ve benzeri bakım merkezleri, hastane, cezaevi gibi toplu yaşanan yerlerde influenza salgını kontrolü

- İnfluenza mevsimi boyunca merkezde kalanlar arasında 72 saat arayla ≥ 2 olguda influenza benzeri hastalık geliştiği takdirde, olgular influenza açısından test edilmelidir. İnfluenza sezonunda 1 pozitif laboratuvar sonucu ile birlikte 72 saat arayla ≥ 2 olguda influenza benzeri hastalık geliştiği takdirde influenza salgını düşünülmeli, enfeksiyon kontrol önlemleri laboratuvar sonuçları beklenilmeden alınmalı, aşılama ve kemoprofilaksi uygulamaları başlatılmalıdır(A2)
- Negatif RIDT sonuçları RT-PCR ve viral kültür ile doğrulanmalıdır

- Sezon dışında ise salgın kontrolüne yönelik aşılama ve kemoprofilaksi uygulamaları için laboratuvar sonuçları beklenilebilir
- Laboratuvar sonuçları beklenirken hastaların kohortlanması, izolasyon, hasta personel ve ziyaretçi girişinin kısıtlanması, hasta personel taraması, yeni olgular için aktif surveyans uygulanmalıdır
- İdeal olarak influenza sezonu öncesinde sağlık personeli aşılanmalı
- İnfluenza salgını saptanan kronik bakımevleri ve huzurevlerinde aşılama durumundan bağımsız olarak tüm kalanlara kemoprofilaksi(A1)
- Aşının kontrendike olduğu veya temin edilemediği aşısız personele veya aşı etkinliğinin düşük olması beklenen durumlarda (aşılama durumundan bağımsız olarak) salgın görülen merkezdeki tüm sağlık personeline kemoprofilaksi uygulanmalıdır
- Aşılanan personel için kemoprofilaksiye aşılama sonrasında 2 hafta süreyle, yeterli antikor düzeyi oluşana dek devam edilmelidir
- Salgın durumunda kemoprofilaksiye minimum 14 gün süreyle, yeni olgular görülmeye devam ediyorsa son olgunun saptanmasından 7 gün sonrasına dek (hangisi daha uzunsa) devam edilmelidir

İnfluenza Aşıları

- İnfluenza ve komplikasyonlarından korunmanın en etkin yolu mevsimsel influenza aşısı ile aşılama
- 2010 yılında ACIP'in yaptığı ≥ 6 aylık olan herkesin aşılama önerisi halen geçerliliğini korumakta
- 2012-2013 ABD aşıları
A/California/7/2009(H1N1)-benzeri
A/Victoria/361/2011(H3N2)-benzeri
B/Wisconsin/1/2010-benzeri (Yamagata lineage)
Antijenlerini içermektedir
- Aşı içeriğindeki A H1N1 virusu 2009 H1N1 virusundan elde edilmiş olup 2009 yılı monovalent aşıda, 2010-2011, 2011-2012 mevsimsel influenza aşılarında da yer almaktadır
- 2012-2013 aşı içeriğindeki A H3N2 ve B virusları 2011-2012 aşı içeriğinden farklıdır.

İnfluenza Aşıları

- FDA onaylı kullanımda olan iki tip aşı söz konusudur:
 - * Trivalent inaktive influenza virus aşısı (TİV)
 - * Canlı attenüe influenza virus aşısı (CAİV)
- **TİV:** im deltoid kasa veya uyluk anterolateraline uygulanır, ≥6 aylık olan sağlıklı bireylere, altta yatan kronik hastalığı olanlara ve gebelere uygulanabilir
- 2011-2012 sezonunda mikroenjeksiyon sistemli intradermal TİV kullanıma girmiştir:18-64 yaş grubuna önerilir. Deltoid bölgeden uygulanır
- 2010-2011 sezonunda kullanıma giren, ≥65 yaş grubuna önerilen yüksek doz im TİV
- **CAİV:** gebe olmayan 2-49 yaş grubundaki sağlıklı kişilere önerilir, nazal sprey şeklinde uygulanabilir
- TİV ve CAİV: Bir A H3N2, bir A H1N1 ve bir B virus içerir

http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm

<http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm>

TABLE. Influenza vaccine information, by age group — United States, 2012–13 influenza season*

Vaccine	Trade name	Manufacturer	Presentation	Mercury content		Age group	No. of doses	Route
				(μg Hg per 0.5 mL dose)	Ovalbumin content (μg per 0.5 mL dose) [†]			
TIV	Fluzone	Sanofi Pasteur	0.25 mL prefilled syringe	0.0	— [§]	6–35 mos	1 or 2 [§]	IM**
			0.5 mL prefilled syringe	0.0	— [§]	≥ 36 mos	1 or 2 [§]	IM**
			0.5 mL vial	0.0	— [§]	≥ 36 mos	1 or 2 [§]	IM**
			5.0 mL multidose vial	25.0	— [§]	≥ 6 mos	1 or 2 [§]	IM**
TIV	Agriflu	Novartis Vaccines	0.5 mL prefilled syringe	0	<0.4	≥ 18 yrs	1	IM**
TIV	Fluvirin	Novartis Vaccines	0.5 mL prefilled syringe	≤ 1	≤ 1	≥ 4 yrs	1 or 2 [§]	IM**
			5.0 mL multidose vial	25.0	≤ 1			
TIV	Fluarix	GlaxoSmithKline	0.5 mL prefilled syringe	0	≤ 0.05	≥ 3 yrs	1 or 2 [§]	IM**
TIV	FluLaval	ID Biomedical Corporation of Quebec (distributed by GlaxoSmithKline)	5.0 mL multidose vial	<25.0	≤ 0.3	≥ 18 yrs	1	IM**
TIV	Afluria	CSL Biotherapies (distributed by Merck)	0.5 mL prefilled syringe	0.0	≤ 1	≥ 9 yrs ^{††}	1	IM**
			5.0 mL multidose vial	24.5	≤ 1			
TIV high-dose ^{§§}	Fluzone High-Dose	Sanofi Pasteur	0.5 mL prefilled syringe	0.0	— [§]	≥ 65 yrs	1	IM**
TIV intradermal ^{¶¶}	Fluzone Intradermal	Sanofi Pasteur	0.1 mL prefilled microinjection system	0.0 (per 0.1 mL)	— [§]	18–64 yrs	1	ID
LAIV	FluMist ^{***}	MedImmune	0.2 mL prefilled intranasal sprayer	0.0 (per 0.2 mL)	<0.24 (per 0.2 mL) ^{†††}	2–49 yrs ^{§§§}	1 or 2 [§]	IN

- ABD'de lisanslı tüm influenza aşıları yumurtada üretilir ve adjuvan içermez. Bazı multi-doz TIV preparatlarında antibakteriyel olarak timerosal bulunabilir
- Aşının etkili olabilmesi için influenza aktivitesi başlamadan uygulanmalıdır
- Aşı temin edilir edilmez aşılamaya başlanılmalı, influenza sezonu boyunca aşılamaya devam edilmelidir
- İnfluenza sezonu Ekimde başlayabilir
- Mevsimsel influenza aktivitesi genellikle Ocak, Şubat aylarında veya daha sonra pik yapar
- Aşılamaya Eylül ayında başlanıp, Mayıs sonuna kadar devam edilebilir

Aşı Yan Etkileri-TIV

- En sık saptanan yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (%64), kızarıklık ve ısı artışı(<2 günde düzelir)
- Ateş, halsizlik, myalji gibi sistemik semptomlar: Özellikle daha önce aşılanmamış küçük çocuklara
- Gözlerde kızarıklık, ses kısıklığı, öksürük (24 saatte geçer)
- Erken hipersensitivite reaksiyonları nadir
- Nisan 2010'da Avustralya'da <5yaş altı çocuklarda aşılama sonrasında febril konvulzyon nedeniyle aşılama durdurulmuştur (CLS/Fluvax, Afluria). ACIP bu aşının 6ay-8yaş arasında kullanımını önermemektedir
- 6 ay-4 yaş arası 200 000 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada febril konvulzyonlar en çok PCV13 ile birlikte uygulanma durumunda 12-23 aylık çocuklarda saptanmış (her 2225 aşılanan çocukta fazladan 1 febril konvulzyon) ancak aşı şemasında bir değişiklik önerilmemekte
- Aşı ile Guillian-Barre sendromu riski milyonda bir olarak saptanmış

Aşı Yan Etkileri-CAİV

- En sık burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ateş (çocuklarda), boğaz ağrısı (erişkinde)
- <5 yaş altında astım ataklarında artış
- Diğer: Baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik yorgunluk, kas ağrıları, öksürük, üşüme, sinüzit

http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm

TIV -Kontrendikasyonlar

- <6 ay yaş grubu
- Daha önce TIV sonrası ciddi allerjik reaksiyon öyküsü olanlarda kontrendike

Önlemler:

- Daha önce TIV veya CAİV sonrası 6 hafta içerisinde Guillian-Barre Sendromu geçirenler
- Orta-ağır ateşli veya ateşsiz akut hastalık geçirenlerde taburcu olacak kadar iyileşene dek aşılama yapılmamalıdır
- 2012-2013 sezonunda ACIP Önerileri: Yumurta tüketimi sonrasında sadece ürtiker gelişenlerde ek önlemler alınması halinde TIV yapılabilir.

Bu durumda

- CAİV yerine TIV kullanılmalıdır
- Aşı yumurta allerjisi belirtilerinin farkına varılabileceği bir merkezde uygulanmalı
- Aşılama sonrası kişi 30 dakika gözlenmelidir
- Anafilaksi tarzında yumurta allerjisi gelişenlerde aşılama öncesinde allerji uzmanına danışılmalıdır

CAİV- Kontrendikasyonlar

- Yumurtaya karşı anafilasi tarzında allerjisi olanlar
- Daha önce CAİV sonrasında anafilaksi tarzında reaksiyon gelişenlerde kontrendike
- <2yaş, ≥50yaş grubu
- Gebeler
- İmmun supresifler
- Uzun süreli aspirin tedavisi alan çocuk ve adolesanlar
- İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek riskli altta yatan kronik hastalığı olanlarda da CAİV yapılmamalıdır
(Etkinlik ve güvenilirliği bilinmiyor)
- **Önlemler:** Daha önce TIV veya CAİV sonrası 6 hafta içerisinde Guillian-Barre Sendromu geçirenler
- Orta-ağır ateşli veya ateşsiz akut hastalık geçirenlerde taburcu olacak kadar iyileşene dek aşılama yapılmamalıdır

http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm

Sonuç:

- İnfluenza önemli bir sağlık problemi olup beraberinde ağır ekonomik yük getirmektedir,
- Tanısal testlerin ve antivirallerin uygun kullanımı influenza enfeksiyonuna bağlı komplikasyon ve ağır hastalığı önleyebilir, hastalık süresi, hospitalizasyon ihtiyacını, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir
- İnfluenza ve komplikasyonlarından korunmanın en etkin yolu aşılmadır
- Kemoprofilaksi öncelikle influenza komplikasyonları açısından yüksek riskli gruba ve bunların aşısız yakın temaslılarında düşünülmeli aşılama yerine kullanılmamalıdır

TEŞEKKÜR EDERİM

