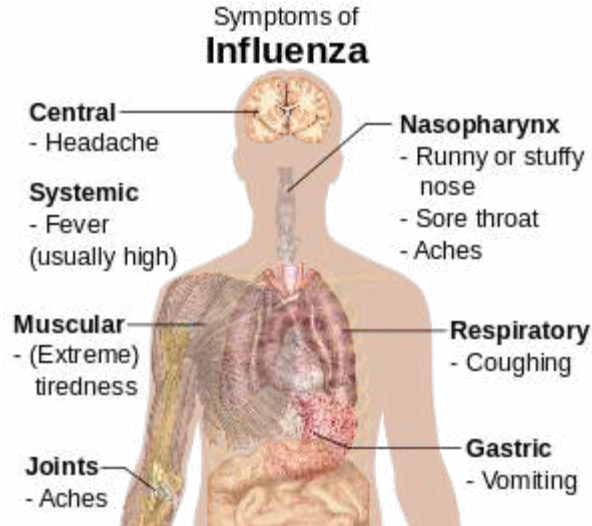


İnfluenza Virüs Enfeksiyonu Tedavisi

Uz Dr Şebnem Çalık

**İzmir Bozyaka Eğitim ve
Araştırma Hastanesi**

Influenza



- Klinik kendini sınırlayan hastalıktan ölüme kadar değişmektedir
- Korunmada aşı en etkili yöntemdir.
 - Aşılama oranı?
 - Aşı etkinliği?
- Bu nedenle antiviral ilaçlar önemini korumaktadır

Antiviral Tedaviyi Gerektiren Durumlar

Dođrulanmıř veya olası influenza enfeksiyonu dűřűnűlen olgularda:

- Ağır, komplike, progresif hastalığı olanlar
- İnfluenza komplikasyonları gelişmesi beklenen olgular
- Diğer durumlar

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

İnfluenza Komplikasyonları Açısından Yüksek Riskli Olgular-1

- <2 yaş çocuklar
- ≥65 yaş
- Astım, KOAH, kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalığı olanlar
- Hemodinamisi bozulmuş kalp hastaları
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar
- Kanser hastaları
- Diabetes mellitus gibi kronik metabolik hastalığı olanlar
- Nörolojik ve nöro-gelişimsel bozukluğu olanlar

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

İnfluenza Komplikasyonları Açısından Yüksek Riskli Olgular-2

- Başıklığı baskılanmış olgular (HIV enfeksiyonu ya da ilaca bağı)
- Orak hücreli anemi ve diğr hemoglobinopatiler
- Gebeler veya doğum sonrası ilk 2 hafta içerisinde olanlar
- Uzun süre aspirin tedavisi alan olgular (Romatoid artirt, Kawasaki gibi)
- Amerikan Kızılderilileri ve Alaska yerlileri
- Morbid obez olanlar (Vücut kitle indeksi ≥ 40)
- Huzurevi veya diğr benzeri kronik bakım merkezlerinde kalanlar

Antiviral tedaviyi gerektiren diğer durumlar

- Aşışının elde edilemediği durumlar
- Aşıya yanıtızsız ya da kısmi yanıt olması
- Koruyucu antikor gelişim süresi (10-14 gün)
- Aşı içeriğinden farklı serotiplerle enfeksiyon

Erken antiviral tedavi:

- Semptomların süresini ve şiddetini,
- Hastanede kalış süresini
- İnfluenza komplikasyonlarını, ölüm riskini
- Antibiyotik kullanımını
- Viral yayılım miktarını ve süresini azaltır

IDSA Guidelines for Seasonal Influenza in adults and Children

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

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

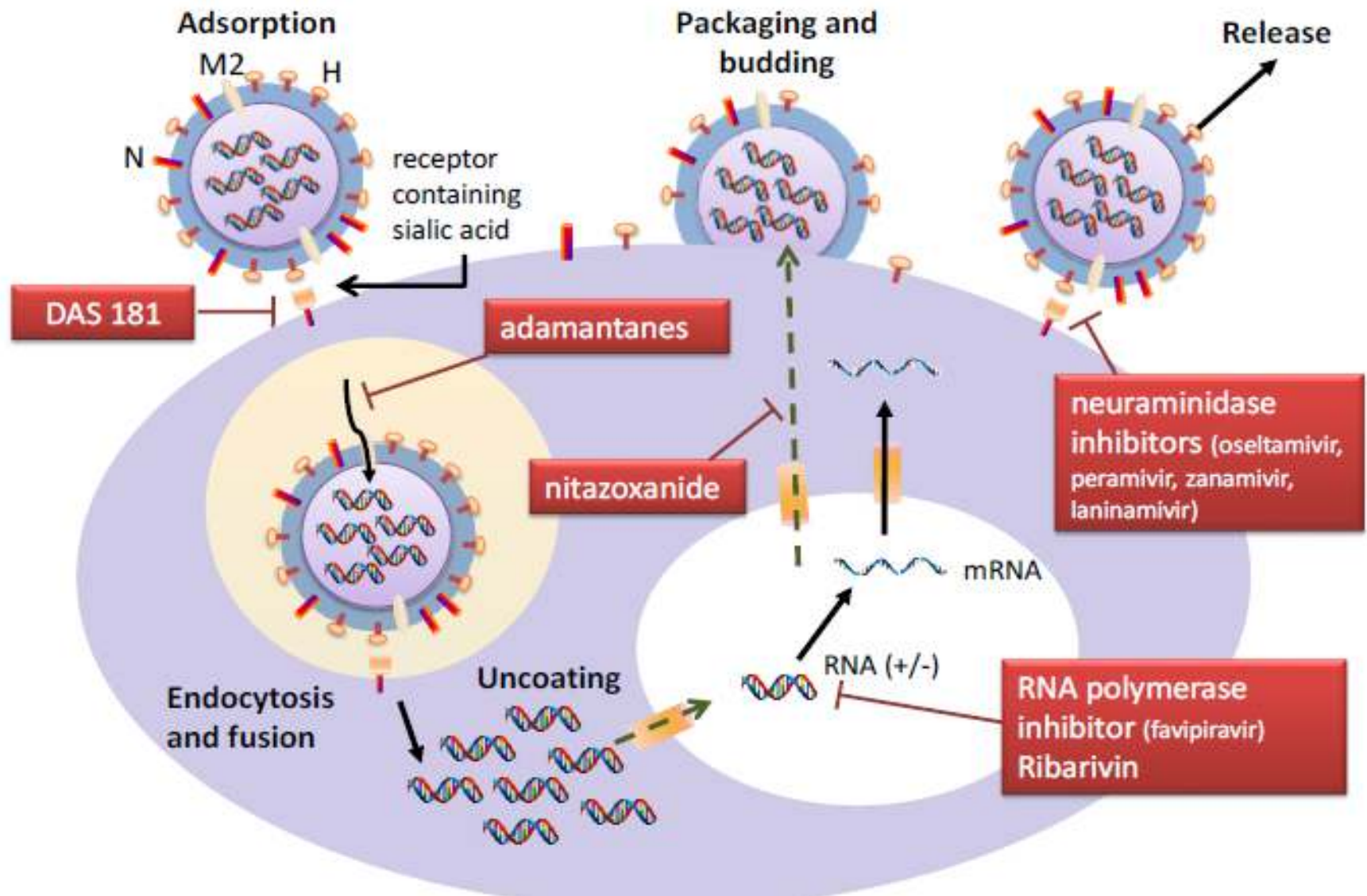
Scott A. Harper,¹ John S. Bradley,^{2,3} Janet A. Englund,⁴ Thomas M. File,⁵ Stefan Gravenstein,^{2,4} Frederick G. Hayden,⁶
Allison J. McGeer,^{1,4} Kathleen M. Neuzil,^{4,5} Andrew T. Pavia,¹⁰ Michael L. Tapper,^{11,12} Timothy M. Uyeki,⁷
and Richard K. Zimmerman¹³

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

Tedavi ampiriktir

- Testlerin pozitif ve negatif prediktif değerleri dikkate alınmalıdır
- Tedavi dzenlenirken ulusal influenza dinamikleri ve antiviral direnç verileri dikkate alınmalıdır
- Tedavi süresi tamamlanmalıdır

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



Piyasada bulunan antiviral ilaçlar

➤ M2 inhibitörleri (Adamantanlar)

- Amantadin, rimantadin

➤ Nöraminidaz inhibitörleri

- Oseltamivir, zanamivir

M2 inhibitörleri

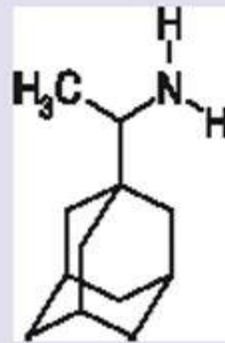
Commercially available M2 inhibitors (adamantanes)^{1,2}

Antiviral

Amantadine
(symmetrel)

Rimantidine (flumadine)

Structure



Prophylaxis dosing*

100 mg BID

100 mg BID

Treatment dosing*

100 mg BID

100 mg BID

Route of administration

Oral

Oral

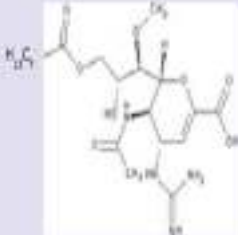
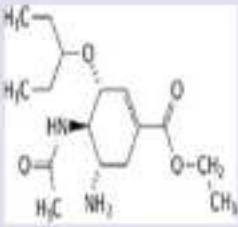
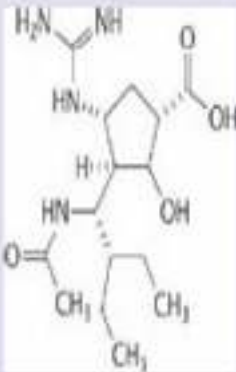
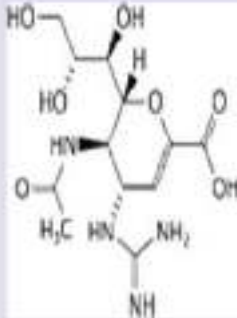
M2 inhibitörleri

- Uykusuzluk, anksiyete, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu, konfuzyon, konvulzyon, halüsinasyon yan etkileri vardır (rimantadin ile daha az)
- Tedavi sırasında hızlı direnç gelişimi
- İleri yaşta doz ayarlanması gerekir

Ison MG. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7 :7-13.

Nöraminidaz İnhibitörleri

Commercially available neuraminidase inhibitors⁶

Antiviral	Laninamivir (Inavir)	Oseltamivir (Tamiflu)	Peramivir (Rapiacta, PeramiFlu)	Zanamivir (Relenza)
Structure				
Prophylaxis dosing*	Not indicated	75 mg QD for 10 days	Not indicated	10 mg QD for 10–28 days
Treatment dosing*	40 mg single dose	75 mg BID for 5 days	600 mg QD for 5–10 days	10 mg BID for 5 days
Route of administration	Inhaled	Oral**	Parenteral	Inhaled**

Oseltamivir

- 1999'da erişkinde kullanılması için onay aldı
- 30, 45, 75 mg oral kapsül şekli ve oral süspansiyon şekli (12 mg/mL)
- Bronkoalveoler sıvıda plazma düzeyinin %50'si saptanır
- Yan etki:

Bulantı, kusma (%10-15)

Çok nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ciddi cilt döküntüleri

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

Oseltamivir

- Japon adolesanlarda geçici nöropsikiyatrik olaylar bildirilmiştir
- Ancak son yayınlar oseltamivirin nöropsikiyatrik olayları arttırmadığı yönündedir
- FDA, oseltamivir kullananların davranış bozukluğu açısından
 - 2006 yakın takip
 - 2012 önerilmiyor

[William A](#) et al. Med Gen Med. 2007; 9(4): 23.

Toovey Set al. [Adv Ther.](#) 2012;29(10):826-48.

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 hastanede yatan hastalarda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir

Oseltamivir	Erişkin	Çocuk
Tedavi 5 gün	2x75 mg	<1 yaş 2x3 mg/kg ≥ 1 yaş ≤15 kg 2x30 mg 16-23 kg 2x45 mg 24-40 kg 2x60 mg >40 kg 2x75 mg
Profilaksi 7 gün	1x75 mg	3-12 ay 3 mg/kg/gün ≥12 ay ≤15 kg 1x30 mg 16-23 kg 1x40 mg 24-40 kg 1x60 mg >40 kg 1x75 mg
Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekir Karaciğer yetmezliğinde önerilmez		

Antiviral resistance in human infections caused by seasonal, pandemic and avian influenza viruses. Typical mutations associated with clinical resistance are shown.

	Neuraminidase Inhibitors		Adamantanes
	Oseltamivir	Zanamivir	Amantadine, Rimantadine
A/H3N2	<3%	rare	>99%
	R292K, E119V (a)		S31N (b)
A/H1N1 (2007-08)	>99%	rare	rare
	H275Y (c)		
A/H1N1 _{pdm09}	<3%	rare	>99%
	H275Y (c)		
B	rare	rare	100%
	I221V/T (d)		
A/H5N1	rare	rare	variable (b)
	H275Y (c)		
	Oseltamivir	Zanamivir	Oseltamivir
A/H7N9	data limited	rare	>99%
	R294K (e)		

Incidence of resistance as reported in surveillance studies on clinical samples (rare < 1%) (see text). (a) R292K and E119V (N2 numbering) mutations cause resistance to oseltamivir, and reduce susceptibility to zanamivir and peramivir; (b) S31N (M2 numbering) mutation causes resistance to amantadine and rimantadine. Susceptibility among A/H5N1 isolates varies according to geographical area and clade of virus; (c) H275Y (N1 numbering) mutation causes resistance to oseltamivir and cross-resistance to peramivir; zanamivir, and laninamivir susceptibility are not significantly affected; (d) I221V/T (influenza B numbering) causes reduced susceptibility to oseltamivir but not zanamivir; (e) R294K (N9 numbering) mutation causes resistance to oseltamivir and peramivir, and reduces susceptibility to zanamivir and laninamivir. Incidence of this mutation is unclear but likely infrequent.

Zanamivir (Relenza)

- 1999'da lisans almıştır
- Polarite nedeniyle ağız yoluyla iyi emilmez
- Diskhaler yardımıyla kullanılır
- Bronkokonstrüksiyona neden olabilir
- Solunum cihazına bağlı hastalarda tıkanmaya neden olabilir

[Kamali A, et al](#)[Infect Drug Resist.](#) 2013;6:187-98.

Zanamivir

- H275Y nöraminidaz mutasyonu geliştirmiş oseltamivir dirençli kökenlere etkilidir
- İntravenöz formu ile ilgili klinik çalışmalar sürmektedir
- H1N1 pandemisi sırasında ARDS tablosu gelişen, yoğun bakımda izlenen hastalarda FDA tarafından acil kullanım izni almıştır

Kamali A, Holodniv M. Infect Drug Resist 2013;6:187-98.

Zanamivir	Erişkin	Çocuk
Tedavi 5 gün	2x10 mg	≥ 7 yaş 2x10 mg
Profilaksi 7 gün	1x10 mg	≥ 5 yaş 1x10 mg

Her blister 5 mg zanamivir ve laktoz içerir
Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmez
Maliyeti 32.35 TL
Yan etkiler: Diyare, bulantı, nazal semptomlar, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi

NA inhibitors (NAIs)

Peramivir (IV)*, zanamivir (IV)*, oseltamivir (IV)
A-315675 (oral)(120,121)

Long-acting NAIs (LANIs)

Laninamivir (topical)*
ZNV dimers (topical)*

Conjugated sialidase

DAS181 (topical)*

Protease inhibitors

Aprotinin (topical, IV) (122)

HA inhibitors and viral binding agents

Peptides- FluPep (topical) (123), Entry Blocker (topical) (124), HB80/36 (70), Flufirvitide (72,73)
Arbidol (oral) (125,126)
Cyanovirin-N (topical) (127)
lota-carrageenan (topical) (128)
Pentraxin PTX3 (IP) (129)
Polymer bound 6' sialyl-N-acetylactosamine (topical)(130)
CYSTUS052 (topical) (131)
Recombinant human galectin-1 (topical)(132)

Polymerase inhibitors

Ribavirin (oral, IV, inhaled)(3)
Favipiravir/T-705 (oral)*
Viramidine (oral) (133)
Antisense oligonucleotides (IV, topical) (134,135)

M gene

Antisense oligonucleotide (AVI-7100) (topical, IV)*

NP inhibitors

Nucleozin (IP) (136,137)
Antisense oligonucleotides (IV) (93,138)

Interferons (139-143)

IFN inducers- poly-ICLC (topical) (144,145); (107), nitazoxanide (PO)*
RIG-I activator (5'PPP-RNA) (IV) (146)

Antibodies to viral proteins

Convalescent plasma, hyperimmune globulin*
Anti-HA, M2e, NA, NP*

Other topical agents

Cationic airway lining modulators (iCALM- topical)(16,147)
Surfactant nano-emulsions (topical) (148)

Peramivir

- İlk parenteral nöraminidaz inhibitörüdür
- 2009 yılında H1N1 pandemisinde FDA tarafından acil kullanım izni verildi (600 mg/gün İV, 5-10 gün)
- 2010 yılında Güney Kore (PeramiFlu®), Çin ve Japonya (Rapiacta)'da lisanslı
- Aralık 2014'te ABD'de ≥ 18 yaş komplike olmayan influenza tedavisinde 600 mg/gün İV peramivir FDA onayı almıştır (Rapivab)
- Bir flakonda 200 mg/mL bulunur (Maliyeti 954 \$)

Recommendation of intravenous peramivir use for the treatment of influenza

Subjects	Dosage	Duration	Reference for guidance or underlying data for recommendation
Severe or complicated hospitalized, high-risk patients			
Adults (≥ 18 years)	Single 300 mg or 600 mg dose	5–10 days	Centers for Disease Control and Prevention Ison et al ²⁴
	300 mg twice daily or 600 mg once daily	5 days	
	400 mg or 200 mg once daily	5 days	Ison et al ²⁴
	300 mg or 600 mg once daily (600 mg is better)	1–5 days	Kohno et al ¹¹
	300 mg or 600 mg once daily	1–5 days	Kohno et al ²⁵
Uncomplicated adults			
Adults	300 mg or 600 mg	1 day	Kohno et al ¹¹
Children			
Children	(mg/kg)	Initial treatment courses of 5 days or 10 days are permitted	Centers for Disease Control and Prevention
Birth through 30 days	6 mg/kg		
31 days through 90 days	8 mg/kg		
91 days through 180 days	10 mg/kg		
181 days through 5 years	12 mg/kg		
6 years through 17 years	10 mg/kg		
	The maximum daily dose is 600 mg		
H7N9 pediatric patients	Higher-dose NAIs;	NAIs (for example, 10 days of treatment)	Centers for Disease Control and Prevention ⁹²
Children <5 years, with highest risk for those aged <2 years old	optimal dose is uncertain	optimal duration is uncertain	Longer courses of treatment (for example, 10 days of treatment) should be considered for severely ill hospitalized H7N9 patients
Infected with NAI-resistant virus	Once daily 10 mg/kg	5 days	Japan Pediatric Society ⁹⁸

Abbreviation: NAI, neuraminidase inhibitor.

Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous Peramivir in Children with 2009 Pandemic H1N1 Influenza A Virus Infection

Norio Sugaya,^a Shigeru Kohno,^b Toru Ishibashi,^c Toshihiro Wajima,^c and Takao Takahashi^d

Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(1): 369–377

Use of Intravenous Peramivir for Treatment of Severe Influenza A(H1N1)pdm09

Janice K. Louie^{1*}, Samuel Yang¹, Cynthia Yen¹, Meileen Acosta¹, Robert Schechter¹, Timothy M. Uyeki²

PLoS One 2012;7(6):e40261.

Clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors—oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir—for treatment of influenza A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 infection: an observational study in the 2010–2011 influenza season in Japan

Yugo Shobugawa · Reiko Saito · Isamu Sato · Takashi Kawashima · Clyde Dapat · Isolde Caperig Dapat · Hiroki Kondo · Yasushi Suzuki · Kousuke Saito · Hiroshi Suzuki

J Infect Chemother 2012;18(6):858-64

-
- Kreatin klirensi <50 mL/dk ise doz ayarlanmalıdır
 - Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması ile ilgili öneri yoktur
 - Yan etkiler:

Bulantı, kusma, ishal ve nötropeni

Nadiren cilt lezyonları (döküntüler, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu) bildirilmiştir

FDA. Peramivir IV Questions and Answers for
Health Care Providers.

Laninamivir oktanoat

- Uzun etkili nöraminidaz inhibitörüdür
- Japonya (Inavir) 'da lisanslıdır. İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının tedavisinde (2010), profilaksisinde (2013) onay almıştır
- Kuru toz, inhaler ile uygulanır (20mg)
- Maliyeti 48 TL
- Yan etkileri:
 - Anormal davranışlar
 - Bulantı, ishal, baş dönmesi

Kashiwagi S. Int j Antimicrob Agents 2012;40(5):381-8

Laninamivir oktanoat	Erişkin	Çocuk
Tedavi	40 mg tek doz	<10 yaş 20 mg tek doz
		>10 yaş 40 mg tek doz
Profilaksi	Günde 20 mg 2 gün	<10 yaş Önerilmez
		>10 yaş Günde 20 mg 2 gün

http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/005690.html

Gebelerde Nöraminidaz İnhibitörlerinin Kullanılması

- M2 inhibitörleri ve nöraminidaz inhibitörleri gebelik kategorisi C'de bulunur
- Gebelik komplikasyonları ile bağlantısı gösterilmemiştir
- Oseltamivir ile zanamivirden daha fazla klinik deneyim mevcuttur
- Peramivir ve laninamivir ile olumsuz sonuçlar bildirilmemiştir
- Tedavi ve kemoprofilaksiste kullanılan dozlar gebe olmayanlarla aynıdır

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

Minikami H, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Oct;23(10):1084-7

Favipiravir

- Birçok RNA virüsüne etkilidir (Ebola)
- RNA polimeraz inhibitörüdür
- İnfluenza A ve B kökenlerine etkilidir (M2 ve Nöraminidaz inhibitörü dirençli olanlar dahil)
- Japonya'da 2014'te İnfluenza pandemisi için lisans almıştır (Avigan)

<http://www.toyama-chemical.co>

Takashita E, et al. *Antiviral Res* 2015 May;117:27-38.

Combination Effects of Peramivir and Favipiravir against Oseltamivir-Resistant 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Infection in Mice

PLoS One 2014;9(7):e101325

Combinations of favipiravir and peramivir for the treatment of pandemic influenza A/California/04/2009 (H1N1) virus infections in mice

E. Bart Tarbet^{*,a}, Masako Maekawa^b, Yousuke Furuta^b, Y.S. Babu^c, John D. Morrey^a, and Donald F. Smee^a

Antiviral Res 2012 Apr;94(1):103-10

***In vitro* activity of favipiravir and neuraminidase inhibitor combinations against oseltamivir-sensitive and oseltamivir-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus**

E. Bart Tarbet · Almut H. Vollmer · Brett L. Hurst · Dale L. Barnard · Yousuke Furuta · Donald F. Smee

Arch Virol (2014) 159:1279–1291

Ribavirin

- Nükleozid analogu, geniş spektrumlu antiviral etkinlik
- İnvitro İnfluenza A ve B'ye etkili olduğu gösterilmiştir
- PO, intravenöz formu mevcuttur
- Hemolitik anemi yan etkisi tedavide dezavantajdır

Krol E et al. Biochim Polk 2014;61(3):495-504

Effects of Double Combinations of Amantadine, Oseltamivir, and Ribavirin on Influenza A (H5N1) Virus Infections in Cell Culture and in Mice[▽]

Donald F. Smee,* Brett L. Hurst, Min-Hui Wong, Kevin W. Bailey, and John D. Morrey

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009, p. 2120–2128

Oseltamivir-Ribavirin Combination Therapy for Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Infection in Mice[▽]

Natalia A. Ilyushina,^{1,2} Alan Hay,³ Neziha Yilmaz,⁴ Adrianus C. M. Boon,¹
Robert G. Webster,^{1,5} and Elena A. Govorkova^{1*}

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008, p. 3889–3897

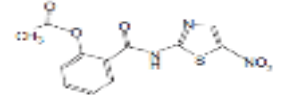
Triple Combination of Amantadine, Ribavirin, and Oseltamivir Is Highly Active and Synergistic against Drug Resistant Influenza Virus Strains *In Vitro*

Jack T. Nguyen^{1*}, Justin D. Hoopes², Minh H. Le¹, Donald F. Smee², Amy K. Patick¹, Dennis J. Faix³,
Patrick J. Blair³, Menno D. de Jong⁴, Mark N. Prichard⁵, Gregory T. Went^{1*}

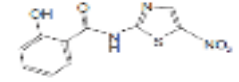
PLoS One. 2010; 5(2): e9332

Nitazoksanid

Nitazoxanide



Tizoxanide



- 1970 yılında geliştirilmiş oral protozoon ve helmint ilacıdır (Türkiye’de bulunmamaktadır)
- Geniş spektrumlu antiviral etkinliği vardır
- Plazma esterazları ile metaboliti olan tizoksanide dönüşür.
- Translasyon sonrası hemaglütininin olgunlaşmasını engeller (farklı etki mekanizması)
- Tizoksanidin invitro İnfluenza A ve B kökenlerinin çoğalmasını baskıladığı gösterilmiştir (pandemik influenza ve kuş gribi H7N9 dahil)
- Invitro çalışmalarda oseltamivir ve zanamivir ile sinerjistik etkisi gösterilmiştir
- Akut komplike olmayan İnfluenza olgularında nitazoksanid 600 mg’ın oseltamivir ile etkinliğini araştıran büyük global bir faz 3 çalışması sürmektedir

Belardo G, et al .Antimicrob Agents Chemother 2015;59(2):1061-9.

Rossignol JF. Antiviral Res 2014 Oct;110:94-10

İlaç dışı tedaviler

- Konvalesan plazma/hiperimmünglobulin
- İntravenöz immünglobülin
- N-Asetil Sistein
- Plazmaferez
- Statinler, gemfibrozil
- Makrolitler
- Pioglitazonlar
- Seleksib
- Meselazin