

İNFLUENZA-ANTİVİRALLER

Dr.Hayriye GÖNÜLLÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Kliniği-Nisan 2019

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Infectious Diseases Society of America



hiv medicine association



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza^a

Timothy M. Uyeki,¹ Henry H. Bernstein,² John S. Bradley,^{3,4} Janet A. Englund,⁵ Thomas M. File Jr,⁶ Alicia M. Fry,¹ Stefan Gravenstein,⁷ Frederick G. Hayden,⁸ Scott A. Harper,⁹ Jon Mark Hirshon,¹⁰ Michael G. Ison,¹¹ B. Lynn Johnston,¹² Shandra L. Knight,¹³ Allison McGeer,¹⁴ Laura E. Riley,¹⁵ Cameron R. Wolfe,¹⁶ Paul E. Alexander,^{17,18} and Andrew T. Pavia¹⁹

influenza-Giriş

Table 1. Infectious Diseases Society of America–US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines

Category and Grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from 1 or more properly randomized controlled trials
II	Evidence from 1 or more well-designed clinical trials, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

İnfluenza-Giriş

- Orthomyxovirus ailesinden
- Zarflı RNA virüsü
- Matriks proteinlerine göre 3 immünolojik tip:
A, B ve C.

İnfluenza-Giriş

- İnfluenza A veya B virüsleri özellikle bazı yüksek riskli popülasyonlarda mortalite-morbidite nedeni olabilmekte
- Akut solunum yolu hastalığı
- Özellikle kış mevsiminde

İnfluenza-Giriş

- Çoğu zaman komplikasyonsuz iyileşir
- Komplikasyonlar
 - Çok küçük çocuklar
 - Yaşlı yetişkinler,
 - Hamile ve doğumdan sonraki 2 hafta içinde
 - Komorbid duruma sahip olanlar (nörolojik bozukluklar, pulmoner, kardiyak ve metabolik)
 - İmmün sistemi baskılananlar

İnfluenza-Giriş

- Uygun tanı yöntemlerinin kullanımı ve sonuçları doğru yorumlama ile
 - Hastalar tanınabilir, gereksiz testler ve uygunsuz antibiyotik kullanımı önlenir
 - **Antiviral ilaçların** uygun kullanımı artar

İnfluenza-Giriş

- **Antivirallerle erken tedavi**
 - Semptomların süresini azaltır
 - Bazı komplikasyonların riskini (bronşit, otitis media, pnömoni) azaltır
 - Hastaneye yatışı azaltır
 - Yüksek riskli popülasyonlarda ölümleri azaltır

İnfluenza-Giriş

- Yıllık aşılama, influenza etkisinin önlenmesi veya azaltılması için en iyi yöntemdir
- Ancak bazı durumlarda **antiviral ilaçlar** ile kemoprofilaksi,
 - Maruziyet öncesi veya maruziyet sonrası hastalığın önlenmesinde kullanılabilir
 - Bazı popülasyonlardaki salgınlara kontrol edilmesine yardımcı olabilir

İnfluenza-Klinik

Komplike Olmayan İnflüenzanın Semptom ve Bulguları_a

Genel	Baş,göz, kulak,burun, boğaz	Nöromusküler	Gastrointestinal	Pulmoner
Ateş	Baş ağrısı	Miyalji, artralji	Karın ağrısı	Nonprodüktif öksürük
Titreme	Nazal konjesyon	Halsizlik, güçsüzlük	Kusma	Plöritik göğüs ağrısı
Yorgunluk	Rinore	Göğüs ağrısı	Diare	
	Boğaz ağrısı, ses kısıklığı			

a:Ateşli veya ateşsiz solunumsal veya sistemik semptom ve bulguların ani başlaması

İnfluenza-Klinik

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonlar

İnfant ve okul öncesi

- Solunum sistemi komplikasyonu olmaksızın ateş varlığı, “sepsis benzeri sendrom”
- Orta kulak iltihabı
- kabakulak
- bronşiyolit
- krup hastalığı
- Reaktif hava yolu hastalığı
- Pnömoni
- Miyokardit, perikardit
- Rabdomiyoliz
- Ateşli nöbetler
- Ensefalopati ve ensefalit
- İnvaziv bakteri koinfeksiyonu
- Reye sendromu (aspirin maruziyeti ile)
- Ani ölüm
- Kronik hastalığın alevlenmesi

İnfluenza-Klinik

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonlar

Okul çağı çocukları

- Orta kulak iltihabı
- Kabakulak
- Bronşit
- Sinüzit
- Reaktif hava yolu hastalığı
- Pnömoni
- Miyokardit, perikardit
- Miyozit (bilateral gastroknemius, soleus)
- Rabdomiyoliz
- Ensefalopati ve ensefalit
- İnvaziv bakteri koinfeksiyonu
- Reye sendromu (aspirin kullanımı ile)
- Toksik şok sendromu
- Ani ölüm
- Kronik hastalığın alevlenmesi

İnfluenza-Klinik

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonlar

Erişkin

- Kabakulak
- Bronşit
- Sinüzit
- Reaktif hava yolu hastalığı
- Pnömoni
- Miyokardit, perikardit
- Miyozit
- Rabdomiyoliz
- İnvaziv bakteri koinfeksiyonu
- İnvaziv mantar koinfeksiyonu (nadir)
- Staphylococcus aureus'a bağlı toksik şok sendromu veya Streptococcus pyogenes
- Akut kardiyovasküler olayların tetiklenmesi (kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay
- Akut böbrek hasarı ve akut böbrek yetmezliği (rabdomiyoliz veya multiorgan yetmezliği)
- Ensefalopati ve ensefalit
- Kronik hastalığın alevlenmesi

İnfluenza-Klinik

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonlar

Yaşlı

Pnömoni
İnvaziv bakteri koinfeksiyonu
Miyozit
Kronik hastalığın alevlenmesi

Gebe-Postpartum dönem

Dehidratasyon
Pnömoni
Kardiyopulmoner hastalık
Erken doğum
Fetal kayıp

İmmunsupresif

Pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu daha yaygın-şiddetli olabilir.

İnfluenza-Klinik

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonlar

Tüm yaşlar

Solunum yetmezliği
Akut solunum sıkıntısı sendromu
Multiorgan yetmezliği
Sepsis

İnfluenza-Tanı

İnfluenza İçin Hangi Hastalar Test Edilmeli? Ayaktan Hastalar (Acil Servis Hastaları Dahil)

Test sonuçlarının klinik tedaviyi etkileyebileceği, **influenza benzeri hastalığı, pnömoni veya spesifik olmayan solunum yolu hastalıkları** (örn. Ateşsiz öksürük) bulunan **immün sistemi baskılanmış** kişileri içeren yüksek riskli hastaları test etmelidir (A–III).

Test sonuçlarının klinik tedaviyi etkileyebileceği **ateşli veya ateşsiz solunum semptomlarının akut başlangıcı** olan ve **kronik tıbbi durumların alevlenmesi** (örneğin astım, KOAH, kalp yetmezliği) veya **bilinen influenza komplikasyonlarının** (ör. , pnömomi) varlığında test etmeli (A-III)

İnfluenza-Tanı

İnfluenza İçin Hangi Hastalar Test Edilmeli? Ayaktan Hastalar (Acil Servis Hastaları Dahil)

- İnfluenza salgını olmaksızın düşük influenza aktivitesi sırasında

Özellikle immün sistemi baskılanmış ve yüksek riskli hastalar için ateşli veya ateşsiz solunum semptomları varlığında influenza testini düşünebilirler (B-III).

İnfluenza-Tanı

Örnekler?

- Ayakta tedavi gören (tercihen semptomların başlamasından sonraki 4 gün içinde) üst solunum yolu örnekleri toplamalıdır (A-II).
 - Tercihen nazofarengeal örnekler
- Mekanik ventilasyonda takip edilen solunum yetmezliği olan hastalardan üst solunum yolu numuneleri negatif olsa bile endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj sıvısı numuneleri toplamalıdır (A-II).

İnfluenza-Tanı

- RNA'nın amplifikasyonu ile ilişkili moleküler biyoloji teknikler
- A ve B influenza tiplerinden kaynaklanan karışık enfeksiyonları tespit etmek ve virüsün suşunu tanımlamak mümkün hale geldi

Influenza-Tani Hangi Test?

Testing Category	Method	Influenza Viruses Detected	Distinguishes Influenza A Virus Subtypes	Time to Results	Performance
Rapid molecular assay	Nucleic acid amplification	Influenza A or B viral RNA	No	15–30 minutes	High sensitivity; high specificity
Rapid influenza diagnostic test	Antigen detection	Influenza A or B virus antigens	No	10–15 minutes	Low to moderate sensitivity (higher with analyzer device); high specificity;
Direct and indirect immunofluorescence assays	Antigen detection	Influenza A or B virus antigens	No	1–4 hours	Moderate sensitivity; high specificity
Molecular assays (including RT-PCR)	Nucleic acid amplification	Influenza A or B viral RNA	Yes, if subtype primers are used	1–8 hours	High sensitivity; high specificity
Multiplex molecular assays	Nucleic acid amplification	Influenza A or B viral RNA, other viral or bacterial targets (RNA or DNA)	Yes, if subtype primers are used	1–2 hours	High sensitivity; high specificity
Rapid cell culture (shell vial and cell mixtures)	Virus isolation	Influenza A or B virus	Yes	1–3 days	High sensitivity; high specificity
Viral culture (tissue cell culture)	Virus isolation	Influenza A or B virus	Yes	3–10 days	High sensitivity; high specificity

İnfluenza-Tedavi

Şüpheli veya Kesinleşmiş İnfluenza
Enfeksiyonlu Hangi Hastalara Antiviral Tedavi
Verelim?

Klinisyenler,
influenza aşılama geçmişine bakılmaksızın, teyid edilmiş ya da şüpheli influenzalı
yetişkinler ve çocuklar için mümkün olan
en kısa sürede antiviral tedaviye başlanmalıdır

Hospitalize edilmeden önceki hastalık süresine bakılmaksızın influenza nedeni ile hospitalize olan her yaş grubu hasta (A-II).

Hastalık süresine bakılmaksızın, şiddetli veya ilerleyici hastalığı olan herhangi bir yaşta ayakta tedavi gören hastalar (A-III).

Kronik tıbbi durumları olan ve immün sistemi baskılanmış hastalar da dahil olmak üzere, influenzadan kaynaklanan yüksek komplikasyon riski taşıyan ayaktan hastalar (A-II).

2 yaşından küçük çocuklar ve yetişkinler ≥ 65 yaş (A-III).

Hamile kadınlar ve doğum sonrası 2 hafta içinde olanlar (A-III).

Klinisyenler, influenza aşısı öyküsünden bağımsız olarak teyid edilmiş ya da şüpheli influenza ile influenza komplikasyonu riski yüksek olmayan yetişkinler ve çocuklar için **antiviral tedaviyi düşünebilirler;**

Prezentasyondan 2 gün önce hastalığı başlayan ayaktan hastalar (C-I).

İnfluenzadan kaynaklı komplikasyon geliştirme riski yüksek olan kişilerin (özellikle İS hasta) ev içi temasta olduğu semptomatik ayaktan hastalar (C-III).

İnfluenzadan kaynaklı komplikasyon geliştirme riski yüksek olan kişilerin (özellikle İS hasta) bakımından sorumlu semptomatik sağlık çalışanları (C-III).

Hangi Antiviraller? , Doz? ve Süre ?

Tek bir neuraminidaz inhibitörü (NAI) (oral oseltamivir, inhale zanamivir veya intravenöz peramivir) ile mümkün olan en kısa sürede antiviral tedaviye başlamalı ve NAI'lerin bir kombinasyonunu kullanmamalıdır (A-I).

Klinisyenler rutin olarak FDA'in önerdiğinden daha yüksek dozlarını kullanmamalıdır (A-II).

Klinisyenler, iyi görünümlü, ayaktan komplikasyonsuz influenza hastalarını 5 gün boyunca oral oseltamivir veya inhale zanamivir veya tek doz intravenöz peramivir ile tedavi etmelidir (A-1).

Klinisyenler, influenza viral replikasyonunun uzun sürdüğü için, teyid edilmiş veya şüpheli bir bağışıklık sistemi baskılanması olan veya ciddi alt solunum yolu hastalığı (özellikle pnömoni veya ARDS) için hastaneye yatış gerektiren hastalar için daha uzun süreli antiviral tedavi süresi düşünebilir (C- III).

**Şüpheli Veya Teyid Edilmiş İnfluenzası Olan Bir Hastada,
Üst Veya Alt Solunum Yolu Bakteriyel Koenfeksiyonu Ne Zaman
Göz Önünde Bulundurulmalı, Araştırılmalı ve Tedavi Edilmeli?**

Başlangıçta ciddi hastalık ile prezente olan (pnömoni, solunum yetmezliği, ateş, hipotansiyon), şüpheli veya laboratuvar onaylı influenzalı hastalarında bakteriyel koinfeksiyonu araştırmalı ve ampirik olarak tedavi etmelidir (A-II).

Klinisyenler, özellikle antivirallerle tedavi edilenlerde, ilk iyileşmeden sonra kötüleşen hastalarda bakteriyel koinfeksiyon araştırmalı ve ampirik olarak tedavi edilse iyi olur (A-III).

Klinisyenler, 3-5 günlük antiviral tedaviden sonra düzelmeyen hastalarda bakteriyel koinfeksiyonu araştırmayı düşünebilirler (C-III).

Antiviral Kemoprofilaksiste Kimlere Dikkat Edilmeli?

Kurumsal salgınlar dışında rutin ve yaygın kullanılmamalı

Klinisyenler, influenzadan komplikasyon geliştirme riski çok yüksek olan ve aşılamanın kontrendike olduğu, kullanılamayacağı veya etkinliğinin düşük olması beklenen (örneğin, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış kişiler) **yetişkinler ve >3 ay bebekler için influenza mevsimi süresince antiviral kemoprofilaksiyi düşünebilirler (C-II).**

Klinisyenler, hematopoetik kök hücre nakli sonrası ilk 6–12 aydaki alıcıları ve solid organ alıcıları gibi, influenzadan komplikasyon geliştirme riski çok yüksek olan **yetişkinler ve >3 ay bebekler için influenza mevsimi süresince antiviral kemoprofilaksiyi düşünebilirler (C-II).**

Klinisyenler, herhangi bir nedenle aşılanmamış yüksek riskli kişilerle yakın temasta olan yetişkinler (sağlık personeli de dahil olmak üzere) ve ≥ 3 ay arasındaki çocuklar için influenza aktivitesi sırasında kısa süreli antiviral kemoprofilaksiyi düşünebilirler (C-III).

Maruziyet Öncesi İnfluenza İçin Kemoprofilaksi Hangi ilaç? Süre?

Klinisyenler profilaksi alan ancak semptomatik hale gelen kişilerde influenza testi istemeli ve tercihen kontrendike değilse farklı bir direnç profiline sahip bir antiviral geçmeli (A-II)

İnfluenzaya Maruz Kalan Hangi Asemptomatik Kişilere
Maruziyet sonrası Profilaksi Verelim? Ne zaman?

İnfluenza ile yakın temas varsa (salgın değilse) en az 7 gün (A-III)

Antiviral Dozlar

Antiviral Agents and Age Group		Treatment Dosing	Chemoprophylaxis Dosing
Oseltamivir			
Adults	75 mg twice daily		75 mg once daily
Pregnancy (any trimester) ^a	75 mg twice daily ^b		75 mg once daily ^b
Children (1 year or older) ≤15 kg	30 mg twice daily		30 mg once daily
Children >15–23 kg	45 mg twice daily		45 mg once daily
Children >23–40 kg	60 mg twice daily		60 mg once daily
Children >40 kg	75 mg twice daily		75 mg once daily
Infants 9–11 months	3.5 mg/kg per dose twice daily ^c		3.5 mg/kg per dose once daily ^c
	3 mg/kg per dose twice daily ^c		3 mg/kg per dose once daily ^c
Term infants 0–8 months	3 mg/kg per dose twice daily		3 mg/kg per dose once daily if ≥3 months; not recommended for infants <3 months unless the situation is judged critical due to lack of safety and efficacy data
Preterm infants	See details in footnote ^a		No data
Zanamivir			
Adults	10 mg (two 5-mg inhalations), twice daily		10 mg (two 5-mg inhalations), once daily
Children (≥7 years)	10 mg (two 5-mg inhalations), twice daily		10 mg (two 5-mg inhalations), once daily
Peramivir ^d			
Adults	600 mg intravenous infusion once, given over 15–30 minutes		NA
Children (2–12 years)	One 12 mg/kg dose, up to 600 mg maximum, intravenous, given over 15–30 minutes		NA
Children (13–17 years)	600 mg intravenous infusion once, given over 15–30 minutes		NA

Antiviral-Yeni

- **Baloksavir, pimodivir, favipiravir (polimeraz inhibitörleri)**
- **Baloksavir** akut komplikasyonsuz influenzada 48 saatten daha kısa süredir semptomatik olan ≥ 12 yaşları arasındaki hastalarda (FDA onaylı)
- Bir faz 3 randomize kontrollü çalışmada semptomları 48 satten uzun sürmeyen komplike olmayan influenzalı hastalarda tek doz **baloksavirin**, oseltamivir ve

Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al; Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. N Engl J Med **2018; 379:913–23**

- Tek doz **baloksavirin**, **5 günlük** oseltamivire göre klinik yararada fark yoktu
- Klinik olarak iyi tolere edildi (oseltamivir ve plaseboya göre fark yok)
- Oseltamivire göre üst solunum yolu spesmenlerinde virusun kalma süresini anlamlı olarak kısalttı.
- % 10 hastada virüs mutasyonu görüldü.

Antiviral-Yeni★

40 kg - <80 kg: 40 mg oral tek doz
≥80 kg: 80 mg oral tek doz

29.1 saat düşürmüştür

Ancak Tek bir baloksavir dozu, günde iki kez 5 gün kullanılan oseltamivire göre anlamlı derecede farklı değildi.

Baloksavir sistemik antibiyotik kullanımını ve plaseboyla karşılaştırıldığında influenzaya bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azaltılmış

Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high risk influenza patients (CAPSTONE-2 Study). Late breaker Abstract LB16. Presented on October 6, 2018 at ID Week 2018, San Francisco, CA. Open Forum Infectious Diseases, ofy209. Available at: <https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofy209/5106888>. Accessed 8 November 2018.

TEŞEKKÜRLER