Zdravljenje in profilaksa

C. Hoffmann, S. Korsman in B.S. Kamps

Prevod: Marko Kovačević

Uvod

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

Večino pacientov z nekomplicirano humano gripo, posebej najstnike in mlajše odrasle osebe, je možno zdraviti simptomatsko, in pri njih niso potrebne nobene specifične intervencije. Pri starejših osebah je dobra opcija zdravljenje s protivirusnimi zdravili. Dajanje teh zdravil je treba pretehtati pri osebah, ki so v visokem tveganju, posebej pa pri pacientih, ki že imajo osnovno obolenje, kot tudi v številnih specialnih okoliščinah.

Inhibitorji nevraminidaze so učinkoviti proti vsem variantam, ki so do sedaj povzročale zbolevanje ljudi, vključujoč virus iz pandemije l. 1918(Tumpey 2005). Kaže, da je pri humani gripi H5N1 je v nekaterih primerih uspešno zdravljenje s peroralnim inhibitorjem nevraminidaze oseltamivirjem, toda pri nekaterih ljudeh ni bilo uspešno. Nedavno so prijavili pojav rezistenčnih sevov (de Jong 2005). Poleg tega kaže, da je pri težkih primerih H5N1 doziranje in zdravljenje drugačno.

V primeru pandemije v bodočnosti, bodo imela protivirusna zdravila pomembno vlogo v zgodnji fazi, ko še ne bo na razpolago cepiva proti novemu sevu, ali pa v času, dokler bo primanjkovalo cepiva.

Protivirusna zdravila

Od štirih protivirusnih zdravil, ki so sedaj na razpolago za okužbe za gripo A (dva inhibitorja nevraminidaze in dva inhibitorja M2 jonskih kanalčkov), samo inhibitorji nevraminidaze delujejo tudi na gripo B. Vsa zdravila so najbolj učinkovita, če se jih začne dajati znotraj nekaj ur po pojavu simptomov. Splošno so odobrena za uporabo znotraj 48 ur po pojavu simptomov. Zmožna so spremeniti tako težo bolezni, kot tudi zmanjšati intenziteto simptomov gripe in skrajšati trajanje bolezni za približno 1 do 3 dni. Vendar se še vedno razpravlja o razmerah, pri katerih protivirusno zdravljenje lahko povzroča zmanjšanje resnih komplikacij in hospitalizacij. Uspešnost zdravljenja je delno odvisna od časa preteklega od pojava simptomov, do začetka zdravljenja: bolje je, če se z zdravljenjem začne takoj.

Inhibitorji nevraminidaze, oseltamivir in zanamivir, povzročajo manj stranskih učinkov kot jih inhibitorji M2 ionskih kanalčkov rimantadin in amantadin, kar kaže tudi, da se manj pogosto razvije rezistenca na zdravilo. O klinični farmakologiji, nezaželenih učinkih in o profilih rezistence je razprava v poglavju Zdravila.

Inhibitor nevraminidaze, oseltamivir (Tamiflu®) je splošno zdravilo izbire za zdravljenje humane gripe H5N1.

Inhibitorji nevraminidaze

Ta zdravila, ki so uvedena v uporabo l. 1999 in 2000, ovirajo normalno funkcioniranje nevraminidaze virusa gripe tako, da posnemajo sialično kislino, ki je naravni substrat

nevraminidaze (Varghese 1992, Varghese 1995). Virusna nevraminidaza je odgovorna za cepljenje rezidujev sialične kisline v na novo oblikovane virione. S tem ima pomembno vlogo v sproščanju in pospeševanju širjenja virusa znotraj respiratornega trakta. Kadar so virioni gripe izpostavljeni inhibitorjem nevraminidaze, se nakopičijo na zunanjosti celice in s tem je omejeno širjenje okužbe z izločki sluznice (McNicholl 2001) in zmanjšana kužnost virusa (glej sliko na http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363/F1). Eksperimentalni dokazi kažejo, da je nevraminidaza virusa gripe pomembna v zgodnji fazi invazije virusa, na ciliarni epitel zračnih poti človeka (Matrosovich 2004). Oblikovanje inhibitorjev nevraminidaze je rezultat analize tridimenzionalne strukture nevraminidaze, ki je razkrila lokacijo in strukturo njenega katalitičnega konca (Colman 1983).

Številne študije **zdravljenja** zdravih odraslih oseb so pokazale, da inhibitorji nevraminidaze, če se jih vzame znotraj 36 do 48 ur po pojavu simptomov, vplivajo na skrajšanje simptomatske bolezni za 1 do 2 dni (Hayden 1997, Monto 1999, Treanor 2000, Nicholson 2000, Hedrick 2000, Cooper 2003, Whitley 2001, Aoki 2003). Zgodnji začetek zdravljenja je odločilen za njegovo učinkovitost (Aoki 2003, Kawai 2005). Če se z zdravljenjem začne znotraj prvih 12 ur po pojavu vročine, inhibitorji nevraminidaze skrajšajo bolezen za več kot 3 dni, kot če se z zdravljenjem začne v 48 urah. Trajanje vročine, teža simptomov in čas potreben za vrnitev k normalnim aktivnostim so tudi v korelaciji s časom začetka zdravljenja s protivirusnimi zdravili.

V študiji narejeni na starejših prebivalcih, v ustanovah za dolgotrajno nego v Kanadi, je pri zdravljenih z oseltamivirjem, ki se je začelo znotraj 48 ur po pojavu simptomov, pokazalo, da je pri njih manjša verjetnost za potrebo predpisovanja antibiotikov, za hospitalizacijo in je manjša verjetnost umiranja (Bowles 2002). Stranski učinki so se pojavljali redko (4.1%), najpogosteje se je pojavila driska (1.6%), kašelj (0.7%), zmedenost (0.5%) in siljenje na bruhanje (0.5%). V neki drugi študiji so rezultati kazali na dejstvo, da zdravljenje gripe z oseltamivirjem v skupini zdravih odraslih oseb, kot tudi v skupini odraslih, ki so "v tveganju," zmanjšuje komplikacije s strani spodnjih dihal, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo (Kaiser 2003).

Poskusi **prevencije** so pokazali, da profilaktično dajanje inhibitorjev nevraminidaze, če se jih daje na začetku epidemije gripe, zmanjšuje tveganje za nastanek gripe za 60-90% (Monto 1999b, Cooper 2003). Pri profilaksi hišnih kontaktov z indeksnimi zbolelimi osebami, je zaščitna učinkovitost pred klinično gripo znašala >80% (Hayden 2000, Kaiser 2000, Welliver 2001, Monto 2002).

Inhibitorje nevraminidaze se na splošno dobro prenaša. Glavni **nezaželeni učinki** oseltamivirja so prehodne gastrointestinalne motnje (siljenje na bruhanje in bruhanje). Ugotovljeni profil varnosti oseltamivirja in zanamivirja, v primerjavi z inhibitorji M2 rimantadinom in amantadinom, je v prid inhibitorjev nevraminidaze (Freund 1999, Doucette 2001).

V redkih priložnostih se lahko pri oseltamivirju pojavijo resne kožne reakcije / reakcije hipersenzitivnosti. Paciente je treba opozoriti, da v takšnih primerih nehajo z jemanjem zdravila, in da se v primeru težkega izpuščaja ali simptomov alergije, takoj obrnejo na svojega zdravnika (FDA 2005). Pri nekaterih pacientih, ki imajo osnovno pljučno obolenje, kot je astma ali kronična obstruktivna bolezen pljuč, je pri zdravljenju z zanamivirjem prišlo do pojava bronhospazma in do padca funkcije pljuč (FEV1 ali maksimalni ekspiratorni volumen). Zaradi tega se zanamivirja ne priporoča za zdravljenje pacientov, ki imajo obolenje dihalnih poti kot osnovno . Enako tako, je potrebno z zanamivirjem prenehati pri pacientih, pri katerih pride do pojava bronhospazma, ali pri pacientih, ki imajo padec respiratorne funkcije (Relenza 2003).

Potencial za **interakcije** zdravilo-zdravilo je pri oseltamivirju in pri zanamivirju zelo majhen. Pri oseltamivirju lahko pride do kompetitivne inhibicije izločanja po anionskih transporterjih ledvičnih tubularnih epitelnih celic. Probenecid lahko podvoji eksponiranost oseltamivir karboksilatu (Hill 2002).

Obstaja mnenje, da v naravi ne obstaja pojavljanje sevov virusa, ki so **rezistenčni** na inhibitorje nevraminidaze (McKimm-Breschkin 2003). In vitro so bile mutacije NA (nevraminidaze) E119V, R292K, H274Y, in R152K, povezane z rezistenco na oseltamivir (McKimm-Breschkin 2003). Nekatere mutacije kot so mutacija R292K in H274Y, so povzročale nastajanje funkcionalno pomanjkljivega encima, kar je povzročalo zmanjšano sposobnost virusa, in obstaja mnenje, da virusi, ki imajo te mutacije, ne morejo pri človeku povzročiti pomembnih kliničnih posledic (Tai 1998, Carr 2002, Ives 2002, Herlocher 2004). Vendar so v novejših sporočilih opisali rezistenčni sev H5N1 z mutacijo H274Y, ki je pri dveh pacientih povzročil viremijo. Oba pacienta sta umrla za ptičjo gripo (de Jong 2005). Izgleda, da zanamivir in vitro obdrži aktivnost proti nekaterim sevom, ki so rezistenčni na oseltamivir (McKimm-Breschkin 2003, Mishin 2005).

Po klinični uporabi je incidenca razvoja rezistenčnih sevov manjša pri odraslih osebah in pri najstnikih starejših >13 let, kot pri otrocih. V eni od študiji so ugotovili pri 9/50 (18%) mutacij navraminidaze, pri sevih izoliranih pri otrocih, ki so jemali oseltamivir (Kiso 2004). Te ugotovitve so razlog za zaskrbljenost, kajti otroci predstavljajo pomemben vektor prenosa in širjenja virusov gripe. V primeru pojava pandemije s H5N1 in zdravljenja z oseltamivirjem otrok okuženih s H5N1, ni poznana frekvenca pojavljanja rezistence na to zdravilo. Vendar je verjetno, da ne bo manjša, kot je bila ugotovljena pri otrocih, ki so bili okuženi s sevi virusa humane gripe, ki so sedaj v cirkulaciji (Hayden 2005).

Inhibitorji nevraminidaze so učinkoviti proti virusu, ki je povzročil pandemijo l. 1918 (Tumpey 2002).

Indikacije za uporabo inhibitorjev nevraminidaze

Oseltamivir (Tamiflu®) in zanamivir (Relenza®), sta sedaj odobreni za uporabo, za namen **zdravljenja** gripe A in B. Lahko se jih uporabi edino le, če so se simptomi pojavili znotraj 48 ur, idealno jih je začeti jemati znotraj 12 ur po pojavu bolezni.

Poleg tega je oseltamivir – ne pa tudi zanamivir (z izjemo dveh držav) – odobren za **profilakso**, če se ga začne jemati znotraj 48 ur po ekspoziciji gripe in kadar gripa kroži v skupnosti; enako je odobren za uporabo v izjemnih primerih (npr. kadar cepljenje ne pokriva seva, ki povzroča okužbo) za preprečevanje epidemije gripe.

Izgleda, da imata oseltamivir in zanamivir podobno učinkovitost, a se razlikujeta načina aplikacije in se ju različno prenaša. Zanamivir se aplicira z inhaliranjem in se ga dobro prenaša, vendar otroci, posebej otroci mlajši od 8 let, običajno niso zmožni pravilno uporabljati sistema za apliciranje zdravila in tudi starejše osebe imajo lahko podobne težave (Diggory 2001). Oseltamivir se jemlje v obliki tablet, vendar se lahko pri nekaterih pacientih pojavi siljenje na bruhanje in bruhanje.

Inhibitorji M2 ionskih kanalčkov

Amantadin in rimantadin so triciklični simetrični adamantanamini. Tekom l. 1960, je bilo ugotovljeno, da inhibirajo seve virusov gripe (Stephenson 2001). Delujejo samo proti virusu gripe A (virus gripe B nima M2 proteina). Povzročajo veliko več stranskih učinkov kot inhibitorji nevraminidaze in lahko povzročajo selektivno rezistenco naprej prenosljivih, kužnih, na zdravilo rezistenčnih virusov.

Inhibitorji M2 blokirajo ionske kanalčke, ki jih oblikuje M2 za premostitev virusne membrane (Hay 1985, Sugrue 1991) in je nujna za razodevanje virusa (za več podrobnosti glej poglavje Zdravila). Obe zdravili sta učinkoviti za **zdravljenje**, če se z zdravljenjem začne znotraj 24 ur po začetku bolezni in zmanjšata vročino in simptome za 1 do 2 dni (Wingfield 1969, Smorodintsev 1970, van Voris 1981).

Dnevna **profilaksa** tekom sezone gripe zmanjšuje stopnjo okužb za 50-90% (Dawkins 1968, Dolin 1982, Clover 1986). Postekspozicijska profilaksa v družinah je nekoliko problematična. V eni od študij rimantadin ni bil učinkovit za zaščito družinskih članov pred okužbo za gripo A (Hayden 1989).

Glavni **stranski učinki** so gastrointestinalni simptomi. Zraven tega, ima amantadin široki spekter toksičnosti, ki ga je delno možno pripisati antiholinergičnemu učinku. Po 5 dnevnem zdravljenju, se pri približno 1/3 pacientov lahko pojavijo manjši reverzibilni stranski učinki s strani CŽS (van Voris 1981). Podobna pogostnost stranskih učinkov je bila ugotovljena pri testiranju zdravila, na zdravih mladih prostovoljcih tekom 4 tednov jemanja. Med 44 posameznikih, je stranske učinke (omotica, razdražljivost in nespečnost) večina dobro prenašala, vendar je 6 prostovoljcev moralo prekiniti jemanje zdravila zaradi izrazitih težav. Stranski učinki so izzveneli pri več kot polovici oseb, ki so nadaljevale z jemanjem. Pri 16 prostovoljcih je prišlo do zmanjšanja učinkovitega zadrževanja pozornosti (Bryson 1980). Pri proučevanju na 450 prostovoljcih tekom epidemije gripe A, so bili profilaktični učinki amantadina in rimantadina primerljivi. Pri 14% se je pojavilo gripi podobno obolenje v skupini rimantadina, ter pri 9% v skupini amantadina (Dolin 1982). Odstranitev iz študije zaradi stranskih učinkov s strani centralnega živčevja je bila pogostejša v skupini amantadin (13%), kot je v skupini rimatadin (6%).

Možnost za **interakcije** z zdravili je večja pri amantadinu, posebej, kadar se ga daje sočasno s stimulanti centralnega živčevja. Zdravila z antiholinergičnimi lastnostmi potencirajo stranske učinke podobne antiholinergičnim učinkom amantadina. Za več podrobnosti glej poglavje, "Zdravila".

Točkaste mutacije na M genu povzročajo spremembe aminokislin v transmembranski regiji proteina M2 in lahko prenesejo visoko stopnjo **rezistence** na amantadin. Izgleda, da je genetična osnova za rezistenčnost, zamenjava ene aminokisline na položajih 26, 27, 30, 31 ali 34 v transmembranskem delu M2 ionskega kanalčka (Hay 1985). Mutacije so enako virulenčne in prenosljive, kot pri divjem virusu. Na ptičjem modelu so tudi genetično stabilne, in po šestih pasažah pri pticah tekom obdobja daljšega od 20 dni, ne kažejo nobene vrnitve na ptičji tip (Bean 1989). Takšni sevi lahko nastanejo pri 1/3 pacientov, ki so zdravljeni z amantadinom ali z rimantadinom. Pri imunskokompromitiranih osebah je ta procent večji (Englund 1998). Na zdravilo rezistenčni virus gripe A (H3N2), je možno najti pri otrocih ali odraslih osebah zdravljenih z rimantadinom, že po 2 dneh od začetka zdravljenja (Hayden 1991). Nekateri sevi H5N1, ki so bili povezani z zbolevanjem ljudi v jugovzhodni Aziji, so rezistenčni na amantadin in na rimantadin (Peiris 2004, Le 2005), medtem ko so izolati, ki krožijo v Indoneziji in v zadnjem času na Kitajskem, v Mongoliji, Rusiji, Turčiji in v Romuniji, občutljivi na amantadin (Hayden 2005).

V zadnjem času so amantadini pod pritiskom. Ugotovljeno je, da 91% virusov gripe A H3N2, ki so bili v ZDA tekom sedanje sezone gripe izolirani pri pacientih, vsebuje spremembe aminokislin na M2 proteinu na poziciji 31. To kaže na rezistenco na amantadin in na rimantadin. Na osnovi teh rezultatov je CDC (Centre for Disease Control) priporočil, da se v ZDA do konca sezone gripe 2005-06, amantadina niti rimantadina ne uporablja za zdravljenje ali za profilakso gripe A (CDC 2006). Nekateri avtorji so predlagali, da je treba prepovedati uporabo amantadina in rimantadina (Jefferson 2006).

Indikacije za uporabo M2 inhibitorjev

Primerjalne študije kažejo, da se pri ekvivalenčnih dozah rimantadin bolje prenaša kot amantadin (Stephenson 2001). Prednost amantadina je v tem, da je poceni, v nekaterih evropskih državah 0,50 €/dnevno v primerjavi s 5 €/dnevno za rimantadin ter 7 €/dnevno za oseltamivir.

Zdravljenje "klasične" humane gripe

Pri nekompliciranih oblikah gripe je pri večini najstnikov in mlajših odraslih, zdravljenje izbire mirovanje v postelji in ustrezna rehidracija. Če je potrebno, je možno za zdravljenje uporabiti acetilsalicilno kislino (0,6-0,9 g na 3-4 ure) – glavobol, vročina in mialgija se v nekaj urah izboljšajo. Vendar se je uporabi salicilatov treba izogibati pri otrocih mlajših od 18 let, zaradi povezanosti uporabe salicilatov in pojavom Reyevega sindroma. V teh primerih so alternativna zdravila acetaminofen ali ibuprofen.

Zamašenost nosu se zdravi z razpršili ali s kapljicami, kašelj pa z inhalacijo vodne pare. Le pri majhnem deležu pacientov je treba uporabiti antitusike. Po padcu vročine je pomembna postopna vrnitev k normalnim aktivnostim. To velja posebej za paciente, ki so imeli težko obliko bolezni.

Zdravljenje z antibiotiki, je treba uporabiti za zdravljenje sekundarne bakterijske pljučnice. Najboljše je, da izbiranje vrste antibiotika temelji na barvanju vzorca izpljunka po Gramu in na izolaciji povzročitelja. V vsakdanji praksi, etiologije ni možno vedno ugotoviti in je zaradi tega zdravljenje empirično z uporabo antibakterijskih zdravil, ki so učinkovita na običajne povzročitelje (najbolj pomembni *S. pneumoniae*, *S. aureus* in *H. influenzae*).

Pri težkih oblikah obolenja, podporna terapija zajema obvladovanje tekočin in elektrolitov, kisik, intubacijo in respirator.

Za bolj podrobne informacije o zdravljenju humane gripe H5N1 influenza glej naprej.

Protivirusno zdravljenje

Oseltamivir je indiciran za zdravljenje nekomplicirane akutne bolezni, povzročene z okužbo z gripo, pri pacientih v starosti od 1 leta, in starejših, pri katerih so se simptomi pojavili pred manj kot 2 dnevoma. Zdravljenje z oseltamivirjem traja 5 dni (lahko je tudi daljše pri težki okužbi s H5N1). Za profilakso gripe se oseltamivir jemlje 7 dni, kar velja za enako starostno skupino (EU: ≥ 13 let).

Zanamivir je indiciran za zdravljenje nekomplicirane akutne bolezni, povzročene z okužbo z gripo pri pacientih v starosti 7 let in več, pri katerih so se simptomi pojavili pred ne več kot 2 dnevoma. Z izjemo dveh držav zanamivir ni odobren za profilakso. Zdravljenje običajno traja 5 dni.

Rimantadin in amantadin nista učinkovita proti virusu gripe B in sta zaradi tega indicirana za profilakso in za zdravljenje bolezni, povzročene z virusi gripe A. Da se prepreči pojav virusov rezistenčnih na protivirusna zdravila, je treba zdravljenje z amantadinom ali z rimantadinom prekiniti čimprej, ko se pojavijo klinični razlogi, običajno po 3-5 dneh zdravljenja ali znotraj 24-48 ur po izginotju znakov in simptomov (CDC 2005).

Opominjamo, da je v ZDA, CDC priporočil, da se v ZDA do konca sezone gripe 2005-06, amantadina niti rimantadina ne uporablja, ne za zdravljenje, niti za profilakso gripe A (CDC 2006).

Protivirusna profilaksa

V več študijah je bilo dokazano, da so inhibitorji nevraminidaze pri zdravih odraslih osebah, učinkoviti za preprečevanje klinične oblike gripe, po ekspoziciji pri tesnih kontaktih (Hayden 2000, Welliver 2001, Hayden 2004). Bili so uporabljeni tudi za profilakso sezonske gripe (Monto 1999, Hayden 1999). V vseh teh študijah so inhibitorji nevraminidaze, od 70 do 90% učinkoviti za preprečevanje klinične oblike bolezni, ki jo povzroča okužba z virusi gripe A in B. Z izjemo v dveh državah je oseltamivir edini inhibitor nevraminidaze, katerega uporaba je odobrena za profilakso. Amantadin se za profilakso lahko uporablja le, če je v cirkulaciji virus gripe A.

Kadar se odloča o uporabi protivirusne profilakse proti okužbi z gripo, je treba upoštevati ceno-učinkovitost in potencialne stranske učinke, kot tudi časovno usklajenost in trajanje profilakse. Da bi bila zdravila učinkovita kot profilaksa sezonske gripe, je treba zdravilo jemati ves čas trajanja izbruha v skupnosti, splošno več kot 6 tednov. Takšen pristop ne nudi učinkovitosti v primerjavi s stroški (cost-effectivness), posebej kadar se ga primerja z vsakoletnim cepljenjem (Patriarca 1989).

V situaciji pandemije bi lahko bilo še manj priložnosti za profilakso, če bo bodoči pandemični sev rezistenčen na inhibitorje M2 (kot je to primer pri nekaterih serotipih seva H5N1, ki je krožil po Jugovzhodni Aziji leta 2004 in 2005) in če bo preskrba z inhibitorji nevraminidaze še vedno nezadostna. Če se to zgodi, bo treba vsa zdravila, ki so na razpolago, rezervirati za zdravljenje, profilaksa pa bo omejena le na ciljne skupine, ki bodo imele povečano stopnjo tveganja (zdravstveno osebje in podobno).

Pri sezonski gripi se profilaksa izvaja v naslednjih situacijah (prevzeto iz CDC 2005):

- Osebe, ki so v visokem tveganju, ki so bile cepljene proti gripi po začetku aktivnosti gripe

  Kadar se osebo cepi proti gripi v času, ko virusi že krožijo, se osebam, ki so v visokem tveganju, daje profilaksa v trajanju 2 tednov. Otroci starosti <9 let, ki se prvič cepijo proti gripi, morajo biti pod profilakso 6 tednov (to je profilaksa za 4 tedne po 1. dozi cepiva in še 2 tedna po 2. dozi cepiva).

- Osebe, ki skrbijo za osebe, ki so v visokem tveganju

  Zdravstveno osebje, če okuženi z virusom gripe lahko širi bolezen. Tekom vrha aktivnosti gripe je treba profilakso s rotivirusnimi zdravili pretehtati za necepljene osebe, ki so v pogostem stiku z osebami, ki so v visokem tveganju. Osebe, ki so v pogostem stiku, so zaposleni v bolnišnicah, ambulantah in v ustanovah za oskrbo in nego kroničnih bolnikov, družinski člani, patronažne sestre in prostovoljci. Če je epidemijo povzročila varianta seva virusa gripe, ki je ni možno obvladovati s cepljenjem, je treba profilakso dati vsem tem osebam, ne glede na njihov cepilni status.

- Osebe, ki imajo imunske pomanjkljivosti

  Kemoprofilakso je treba pretehtati za osebe, ki so v visokem tveganju, ki nimajo ustreznega odgovora s protitelesi na cepivo proti gripi. V to kategorijo sodijo osebe okužene s HIV, predvsem z razvito HIV boleznijo.

- Ostali

  Kemoprofilaksa tekom celotne sezone gripe ali tekom vrha aktivnosti gripe pride v poštev za osebe, ki so v visokem tveganju in se ne smejo cepiti.

- Institucije, ki skrbijo za osebe v visokem tveganju

  Obstaja več vrst dokazil, da je čimprejšnji začetek dajanja kemoprofilakse oskrbovancem negovalnih inštitucij takoj po ugotovitvi aktivnosti gripe, pomemben prispevek k obvladovanju epidemij v teh inštitucijah (Peters 2001, Bowles 2002, Monto 2004). Kadar se pojavi sum na epidemijo gripe ali pa je epidemija potrjena, je treba s kemoprofilakso začeti čimprej. S profilakso so zajeti vsi prebivalci, ne glede na to ali so bili v jeseni cepljeni proti gripi. Profilakso jemljejo najmanj 2 tedna. Če nadzor pokaže, da se pojavljajo novi primeri, se s kemoprofilakso nadaljuje še približno 1 teden po koncu epidemije. Doziranje se določa individualno. Kemoprofilakso je treba zagotoviti tudi osebju, ki neguje osebe v visokem tveganju. Če je epidemijo povzročila varianta seva, ki se ne ujema s cepivom, je treba kemoprofilakso nuditi vsem zaposlenim ne glede na njihov cepilni status.

Specialne okoliščine

Otroci

Oseltamivir: otroci od 1 do 12 leta starosti odstranijo aktivni metabolit, oseltamivir karboksilat, z večjo hitrostjo kot starejši otroci in odrasli, kar ima za posledico nižjo ekspozicijo. Povečanje doze do 2 mg/kg dvakrat na dan rezultira v eksponiranosti, ki ustreza standardni dozi za odrasle 1 mg/kg dvakrat na dan (Oo 2001). Dojenčki, enako kot mali otroci v starosti do 1 leta, lahko oseltamivir učinkovito metabolizirajo in izločajo (Oo 2003), a je uporaba oseltamivirja pri njih kontraindicirana (FDA 2005).
Zanamivir: V EU je dovoljena uporaba zanamivirja pri otrocih v starosti 12 let in starejših (ZDA: 7 let).
Amantadin, **rimantadin**: Upoštevajoč ugotovljeno relativno nizko učinkovitost in visoko tveganje za nastanek nezaželenih učinkov s strani prebavil in CŽS, avtorji ne priporočajo dajanja amantadina ali rimantadina otrokom.

Oslabitev funkcije ledvic

Oseltamivir: pri zdravih odraslih osebah, terminalna razpolovna doba izločanja iz plazme znaša 1,8 ur. Pri pacientih s poškodovano funkcijo ledvic se izločanje metabolita linearno zmanjšuje kot z klirensom kreatinina, in je to v povprečju 23 ur po zaužitju, ob klirensu kreatinina <30 ml/min (Doucette 2001). Priporočeno je zmanjšanje doze na 75 mg 1 krat na dan, pri pacientih pri katerih je klirens kreatinina < 30 ml/min (1,8 l/h) (He 1999); za profilakso je priporočeno po 75 mg vsak drugi dan. Za paciente, ki so na dializi, ni priporočil o doziranju, ne za profilakso, kot tudi ne za zdravljenje.
Zanamivir: proizvajalec navaja, da ni potrebe za prilagajanje doze zdravila tekom 5 dnevnega zdravljenja pri pacientih, ki imajo blago do zmerno ali težko poškodbo ledvične funkcije (Relenza).
Rimantadin: renalna insuficienca povzroča povečanje koncentracij metabolitov rimantadina v plazmi. S hemodializo se rimantadina ne odstrani. Pacientom s klirensom kreatinina <10 ml/min, se priporoča zmanjšanje na 100 mg/dan. Dodatne doze niso potrebne v dnevih dializiranja (Capparelli 1988). Pri dajanju rimantadina, pacientom z manj težko renalno insuficienco in starejšim osebam, je treba te osebe spremljati zaradi ugotavljanja nezaželenih učinkov zdravila.
Amantadin: zmanjšanje doze se priporoča posameznikom v starosti >60let in s klirensom kreatinina <40 ml/min. Navodila za doziranje amantadina na osnovi klirensa kreatinina, so vsebovana na listu-deklaraciji zdravila. Paciente je treba pozorno

spremljati zaradi odkrivanja nezaželenih učinkov. V takšnih primerih je treba zmanjšati dozo ali pa prekiniti dajanje zdravila. Amantadin se ne odstrani s hemodializo.

Oslabitev funkcije jeter

Oseltamivir: metaboliziranje oseltamivirja ni ogroženo pri pacientih z zmerno oslabitvijo jeter in pri njih ni potrebno korigiranje doze zdravila (Snell 2005).
Zanamivir: ni raziskovan pri osebah z disfunkcijo jeter.
Rimantadin: pri osebah s težko disfunkcijo jeter je potrebno zmanjšanje doze rimantadina.
Amantadin: nezaželene reakcije na amantadin, pri pacientih z boleznijo jeter so bile redko registrirane.

Krči

Krči (ali krčem podobna dejavnost) so bili redko prijavljeni pri pacientih z anamnezo krčev, ki niso prejemali antikonvulzivnih zdravil tekom jemanja amantadina ali rimantadina.

Nosečnost

Vsa zgoraj omenjena zdravila se tekom nosečnosti lahko uporabi le pod pogojem, da potencialna korist opravičuje potencialno tveganje za zarodek (Kategorija Nosečnost C).

Zdravljenje humane gripe H5N1

Izkušnje, pri zdravljenju bolezni povzročene s H5N1 pri ljudeh, so bile zelo omejene do 8. 03. 2006, ko je bilo v SZO prijavljenih 175 potrjenih primerov bolezni (WHO 2006). Do tedaj objavljeni klinični podatki so se nanašali na le nekaj pacientov (Yuen 1998, Chan 2002, Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005, WHO 2005, de Jong 2005).
Na osnovi sedanjih podatkov izgleda, da se zdravljenje gripe povzročene z virusom H5N1, ki je sedaj v cirkulaciji, nekoliko razlikuje od zdravljenja "klasične" gripe. Vendar je treba pripomniti, da so sedanja priporočila preliminarna in bodo verjetno spreminjana s pridobitvijo novih podatkov:

- Pacienti s sumom na gripo H5N1, morajo takoj začeti prejemati inhibitorje nevraminidaze, vse dokler ne dobimo laboratorijskih izvidov (WHO 2005).

- Oseltamivir (Tamiflu®) je za sedaj zdravilo izbire.
- Doziranje oseltamivirja, je pri težkih oblikah bolezni pri odraslih osebah mogoče potrebno povečati do 150 mg 2 krat na dan (WHO 2005).
- Pri težki obliki bolezni je možno dajati oseltamivir dlje časa, tako za zdravljenje (7-10 dni ali več) kot tudi za profilakso (WHO 2005).
- Možen je pojav rezistence, ki mu sledi poslabšanje kliničnega stanja (de Jong 2005).
- Zdravljenje z oseltamivirjem lahko koristno vpliva tudi, če se ga začne dajati celo 8 dni po pojavu simptomov, če obstajajo dokazi o neprekinjeni replikaciji virusa (WHO 2005, de Jong 2005).

Pogosto so bili uporabljeni kortikosteroidi z nasprotujočimi se rezultati. Pri skupini 7-ih pacientov, ki so bili zdravljeni s kortikosteroidi, jih je 6 umrlo (Hien 2004). Za zdravljenje so bili uporabljani ribavirin, interferon alfa in druga imunomodulatorna zdravila, toda brez prepričljivih rezultatov.
Pri težkih primerih je potrebna podpora ventilacije in intenzivna nega že prvega dne sprejetja na zdravljenje (Hien 2004, Chotpitayasunondh 2005).

Profilaksa prenosa

Takoj ko se posumi na okužbo človeka s H5N1, je nujno izvajati ukrepe za zmanjšanje možnosti za nozokomialno širjenje. Če se diagnoza potrdi, je potrebno ugotoviti možne kontakte z indeksnim primerom, da se pospeši čimprejšnja intervencija s protivirusnimi zdravili. S tem se vpliva na zmanjšanje zbolevanja in umiranja in se omeji nadaljnje širjenje bolezni (WHO 2004).

Splošni ukrepi za obvladovanje okužbe

Ukrepi za obvladovanje okužbe zajemajo izvajanje standardnih ukrepov za preprečevanje okužbe (Garner 1996), ki se jih izvaja pri vseh bolnišnično zdravljenih pacientih. Če se posumi na okužbo za gripo H5N1 na osnovi kliničnih znamenj, se izvajajo še dodatni ukrepi, ki se jih izvaja do izključitve gripe H5N1.

Posebni ukrepi za obvladovanje okužbe

Virus gripe se prenaša s kapljicami in z drobnimi kapljičnimi nukleusi (po zraku). Poleg tega je možen prenos tudi z neposrednim in s posrednim kontaktom. Čeprav za sedaj ni dokazil, da se virus H5N1 prenaša s človeka na človeka, SZO priporoča izvajanje naslednjih ukrepov (WHO 2004):

- Skupaj z izvajanjem ukrepov za izogibanje kapljicam in stikom uporabo učinkovitih mask.
- Pacienti morajo bivati v sobah s podtlakom.
- Paciente je treba izolirati v enoposteljno sobo. Če to ni možno, je paciente treba ločiti po kohortah v namenskih sobah ali oddelkih.
- Postelje morajo biti oddaljene več kot 1 meter, priporoča se ločevanje z uporabo fizičnih pregrad (npr. zavese, paravani).

Za zaščito zdravstvenega osebja in drugega bolnišničnega osebja je treba izvajati naslednje (WHO 2004):

- Zdravstveni delavci morajo uporabljati zaščitne maske (respiratorji European CE approved ali pa US NIOSH certified N-95), plašče, ščitnik za obraz ali zaščitna očala in rokavice. Uporaba mask s strani zdravstvenega osebja je bila v pogojih pandemije nedavno razjasnjena (WHO 2005b). Kirurške maske, če se jih dosledno uporablja, lahko zmanjšajo tveganje za okužbo, toda ne značilno. (Loeb 2004).

- Omejiti število zdravstvenih delavcev, ki vstopajo v neposredni stik s pacientom/pacienti; ti delavci ne smejo skrbeti za ostale paciente.
- Omejiti število ostalih zaposlenih v bolnišnici (npr. čistilke, laboratorijsko osebje), ki imajo dostop v okolje teh pacientov.
- Zdravstveni delavci, ki so določeni za oskrbo obolelih, morajo biti ustrezno izurjeni v izvajanju ukrepov za obvladovanje okužb. Omejiti število obiskov. Obiskovalce oskrbeti z ustrezno osebno zaščitno opremo in jih poučiti o uporabi le-te.

- Zdravstveni delavci, ki so v neposrednem stiku s pacienti, naj 2 krat dnevno kontrolirajo svojo telesno temperaturo. V primeru febrilnosti morajo to prijaviti predpostavljenim. Zdravstvene delavce, ki imajo temperaturo >38ºC in so bili v neposrednem stiku s pacientom, je treba takoj začeti zdraviti.
- Postekspozicijsko profilakso se nudi (npr. oseltamivir 75 mg dnevno per os tekom 7 dni) vsakem zdravstvenem delavcu, ki je imel možen stik s kapljicami iz dihal pacienta in ob tem ni uporabljal ustrezne osebne zaščite.
- Zdravstvene delavce, ki se ne počutijo zdravi, ne smemo določati na naloge neposredne oskrbe pacienta, kajti le ti so bolj občutljivi in je pri njih, pri ekspoziciji z virusom gripe A (H5N1), večja verjetnost za nastanek težke oblike bolezni.

- Odpadke odstraniti tako, da se jih odlaga v dobro zaprte neprepustne vreče, ki se jih označi na vidnem mestu z oznako "Biohazard" in se jih sežiga. Perilo-posteljnino in materiale, ki so za večkratno uporabo, ki so bili v stiku s pacientom, se odlaga ločeno in se jih dezinficira.

Iskanje kontaktov

Nujno je potrebno ugotoviti osebe, ki so bile v kontaktu z obolelim, kot tudi osebe, ki so bile mogoče izpostavljene skupnemu viru okužbe. Kontakti so osebe, ki so imele skupne določene okoliščine (družina, širša družina, bolnišnica ali druga bivalna inštitucija, vojašnica ali rekreacijski kamp) z osebo, pri kateri se sumi na diagnozo gripe A(H5N1) v času – obdobju kužnost le-te (to je 1 dan pred pojavom simptomov in do 7 dni po pojavu simptomov ali do datuma, ki ga predpišejo nacionalne javno zdravstvene oblasti ali do datuma, ki je naveden v delu "Postopek odpusta") (WHO 2004).
Te osebe se mora nadzorovati 7 dni po zadnji ekspoziciji okuženi osebi ali skupnem viru okužbe. Da se jim navodilo, da si 2 krat dnevno merijo telesno temperaturo. Če takšna oseba dobi vročino (>38ºC) in začne kašljati ali pride do otežkočenega dihanja, jo je treba takoj začeti zdraviti (WHO 2004).

Postopek odpusta

SZO priporoča, da se ukrepi za obvladovanje okužbe pri odraslih pacientih izvajajo 7 dni po padcu vročine. Prejšnje študije humane gripe so kazale, da otroci mlajši od 12 let lahko širijo virus do 21 dni po začetku bolezni. Zaradi tega bi bilo najboljše pri otrocih, ukrepe za obvladovanje okužbe izvajati ves ta čas (WHO 2004).
Tam kjer to ni izvedljivo (zaradi nezadostnosti lokalnih virov), je potrebno izobraziti družinske člane v izvajanju osebne higiene in izvajanju ukrepov za obvladovanje okužbe (npr. umivanje rok ter uporabo maske iz papirja ali kirurške maske s strani otroka, ki še vedno kašlja). Za ta čas otroci ne smejo iti v šolo (WHO 2004).

Profilaksa v pandemiji

Obstajajo nekatera dokazila, da je možno zadrževanje in eliminiranje nepričakovanega pandemičnega seva na točki njegovega vira s pomočjo kombinacije protivirusne profilakse in ukrepov socialne distance (Ferguson 2005). Avtorji so uporabili simulacijski model prenosa gripe v jugovzhodni Aziji. Namen je bil evalviranje potencialne učinkovitosti ciljane masovne profilaktične uporabe protivirusnih zdravil in so napovedali, da bi zaloga protivirusnih zdravil za zdravljenje 3 milijonov oseb morala zadostovati za eliminacijo.
SZO je nedavno začela oblikovanje mednarodnih zalog protivirusnih zdravil, ki bi jih pošiljala v regijo v kateri se nepričakovano pojavi pandemija gripe (WHO 20000824). Če se pandemije ne more zadržati na njenem viru, lahko hitra intervencija, najmanj zadrži širjenje v mednarodnih razmerah in priskrbi dragoceni čas. Da bi takšna strategija delovala, se morajo izpolniti številni kriteriji, kar bi zagotovilo visoko verjetnost uspeha (Ferguson 2005):

1. hitra identifikcija izvirnega klasterja obolelih,
2. hitra občutljiva detekcija zbolelih in dostava zdravil za ciljne skupine, po možnosti znotraj 48 ur od pojava primera,
3. učinkovita dostava zdravil za zdravljenje visokega deleža ciljne populacije, po možnosti >90%,
4. zadostne zaloge zdravila, po možnosti za zdravljenje 3 milijonov oseb z oseltamivirjem (SZO razpolaga s temi zalogami),
5. sodelovanje populacije v izvajanju strategije zadrževanja in posebej uvedenih ukrepov socialne distance,
6. mednarodno sodelovanje na razvijanju politike in postopkov nadzora epidemij in na uvajanju strategij obvladovanja.

Treba je poudariti, da je ideja ustavitve pandemije pri njenem viru ali zadrževanja njenega širjenja v mednarodnih razmerah vabljiva, toda to je za sedaj le netestirana hipoteza. Do sedaj ni bilo nikoli poskusov spreminjanja naravnega poteka pandemije, ko se je le-ta že pojavila v humani populaciji. Pomembna so logistična vprašanja pošiljanja zdravila velikim populacijam. Poleg tega, prvi pandemični sevi virusa ne bi imeli visoke kužnosti in je virus potrebno omejiti na majhnem geografskem predelu. Obstaja veliko "čejev" in rezultat je vse prej kot nedvoumen. Ne glede na potencialno katastrofične posledice pandemije gripe, je strategija SZO pripravljanja zalog protivirusnih zdravil, zaradi takojšnje in zgodnje intervencije, eden od številnih dragocenih delcev globalnega načrta pripravljenosti za pandemijo.

Zaključek

Uvajanje inhibitorjev nevraminidaze je pomemben korak k bolj učinkovitemu obvladovanju okužbe za humano gripo. Danes so inhibitorji nevraminidaze edina učinkovita zdravila, proti nedavno izoliranim visoko patogenim virusom ptičje gripe pri človeku. Vendar poročila o sevih H5N1, ki so zelo rezistenčni na zdravila, ponovno poudarjajo izkušnje, ki smo jih že imeli z drugimi virusnimi okužbami kot je HIV: nikoli ne bomo imeli dovolj zdravil za zdravljenje naših pacientov in vedno bomo rabili še boljša zdravila. Veliko si prizadevamo, da bi razvili več zdravil in mogoče celo super cepiva, ki zajemajo antigene, ki so v vseh podtipih virusov gripe, da se ne bodo več vsako leto spreminjali in ki bodo dostopna celotnem prebivalstvu sveta (Osterholm 2005). Ta prizadevanja bodo draga, toda le v terminih denarja, kar je nič v primerjavi smrti zaradi naslednje pandemije.

Literatura

1. Air GM, Laver WG. The neuraminidase of influenza virus. Proteins 1989; 6: 341-56. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=2482974
2. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 123-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12493796 - Full text at http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/51/1/123
3. Bean WJ, Threlkeld SC, Webster RG. Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. J Infect Dis 1989; 159: 1050-6. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=2723453
4. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 608-16. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11982659
5. Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. J Infect Dis 1980; 141: 543-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7373087
6. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. Nature 2005; 438: 6. http://amedeo.com/lit.php?id=16267514
7. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MS, Izard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 536-41. http://amedeo.com/lit.php?id=3365917
8. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. Antiviral Res 2002; 54: 79-88. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12062393
9. CDC 1999 - Centers for Disease Control. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR Recomm Rep 1999; 48: 1-9. Abstract:

http://amedeo.com/lit.php?id=10632443 - Full text at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4814a1.htm
10. CDC 2005 - Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005; 54: 1-40. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16086456 - Full text at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm
11. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. Available from http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm - Accessed 13 February 2006.
12. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin Infect Dis 2002; 34: Suppl 2: Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11938498 - Full text at http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html
13. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-9. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm
14. Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. Am J Dis Child 1986; 140: 706-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=3521258
15. Colman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. Nature 1983; 303: 41-4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=6188957
16. 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. BMJ 2003; 326: 1235. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12791735 - Full text at http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/326/7401/1235
17. Dawkins AT Jr, Gallager LR, Togo Y, Hornick RB, Harris BA. Studies on induced influenza in man. II. Double-blind study designed to assess the prophylactic efficacy of an analogue of amantadine hydrochloride. JAMA 1968; 203: 1095-9. http://amedeo.com/lit.php?id=4870515
18. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med 2005; 353: 2667-72. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16371632 - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667
19. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. Vaccine 2000; 18: 957-1030. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10590322
20. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly peopleŽs technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. BMJ 2001; 322: 577-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11238150 - Full text at http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/322/7286/577
21. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 1982; 307: 580-4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7050702
22. Doucette KE, Aoki FY. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1671-83. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11825310
23. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. Clin Infect Dis 1998; 26: 1418-24. Abstract:

http://amedeo.com/lit.php?id=9636873 - Full text at http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv26p1418PDF
24. FDA - Food & Drug Administration. FDA Approves Tamiflu for Prevention of Influenza in Children Under Age 12. Accessed on 8 January 2006 from http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01285.html
25. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 2005; 437: 209-14. Epub 2005 Aug 3. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16079797
26. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. Drug Saf 1999; 21: 267-81. http://amedeo.com/lit.php?id=10514019
27. Garner JS, and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. Am J Infect Control 1996; 24: 32-52. Full text at at http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_ptII.html
28. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. EMBO J 1985; 4: 3021-4. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=4065098 - Full text at http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=4065098
29. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. N Engl J Med 1989; 321: 1696-702. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=2687687
30. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1741-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=1952841 - Full text at http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=1952841
31. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. N Engl J Med 1997; 337: 874-80. http://amedeo.com/lit.php?id=9302301 - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/13/874
32. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 1999; 341: 1336-43. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10536125 - Full text http://content.nejm.org/cgi/content/full/341/18/1336
33. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 1282-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11058672 - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/343/18/1282
34. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356: 1877-84. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11779387 - Full text at http://www.influenzareport.com/link.php?id=11
35. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004; 189: 440-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14745701 - Full text at http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422/31422.html
36. Hayden F, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. Antivir Ther 2005; 10: 873-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16430192
37. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 410-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10819336

38. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. J Infect Dis 2004; 190: 1627-30. Epub 2004 Sep 28. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15478068 - Full text at http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/45/4/1216
39. Holsinger LJ, Nichani D, Pinto LH, Lamb RA. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. J Virol 1994; 68: 1551-63. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7508997 - Full text at http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=7508997
40. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. Antiviral Res 2002; 55: 307-17. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12103431
41. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. Lancet 2006; 367: 303-13. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16443037
42. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163: 1667-72. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12885681 - Full text at http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/163/14/1667
43. 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: 1309-16. Epub 2005 Mar 16. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15825034
44. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet 2004; 364: 759-65. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15337401
45. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1216-24. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11257037 - Full text at
46. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. Nature 2004; 430: 209-13. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15241415
47. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature 2005; 437: 1108. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16228009
48. Loeb M, McGeer A, Henry B, et al. SARS among critical care nurses, Toronto. Emerg Infect Dis 2004; 10: 251-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15030692 - Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no2/03-0838.htm
49. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. J Virol 2004; 78: 12665-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15507653 - Full text at http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/22/12665
50. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2264-72. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12821478 - Full text at http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/7/2264
51. McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. Ann Pharmacother 2001; 35: 57-70. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11197587
52. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4515-20. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16251290 - Full text at

http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16251290
53. Moscona A. Oseltamivir resistance - disabling our influenza defenses. N Engl J Med 2005; 353: 2633-6. http://amedeo.com/lit.php?id=16371626 - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633 - Audio at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633/DC1
54. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. J Infect Dis 1999; 180: 254-61. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10395837 - Full text at http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n2/990003/990003.html
55. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000; 160: 3243-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11088084 - Full text at http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/160/21/3243
56. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 31-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10404908 - Full text at http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/282/1/31
57. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. Clin Infect Dis 2004; 39: 459-64. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15356805 - Full text at http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v39n4/33140/33140.html
58. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005; 353: 1363-73. http://amedeo.com/lit.php?id=16192481 - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363
59. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000; 355: 1845-50. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10866439
60. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42. Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839
61. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. Lancet 2004; 363: 617-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=14987888
62. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 1025-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11555062
63. Relenza (zanamivir for inhalation). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2003 (package insert). Accessed from http://www.InfluenzaReport.com/link.php?id=5
64. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM, Romanov JA, Kazantsev AP, Rumovsky VI. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. JAMA 1970; 213: 1448-54. http://amedeo.com/lit.php?id=4915518
65. Snell P, Dave N, Wilson K, et al. Lack of effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of oral oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 598-601. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15842560
66. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. Eur Respir J 2001; 17: 1282-93. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11491177 - Full text at http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282
67. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. Virology 1991; 180: 617-24. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=1989386

68. Symmetrel (package insert). Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, 2003. http://influenzareport.com/link.php?id=6
69. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3234-41. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9835519 - Full text at http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/12/3234?pmid=9835519
70. Tamiflu (package insert). Gilead Sciences, Foster City, 2005. Accessed on 8 January 2005 from http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf
71. 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: 1016-24. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10697061 - Full text at http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/8/1016
72. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science 2005; 310: 77-80. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16210530
73. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 13849-54. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12368467 - Full text at http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849
74. Van Borm S, Thomas I, Hanquet G, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai eagles, Belgium. Emerg Infect Dis 2005; 11: 702-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=15890123 - Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no05/05-0211.htm
75. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. JAMA 1981; 245: 1128-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7007668
76. Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. Protein Sci 1995; 4: 1081-7. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=7549872 - Full text at http://www.proteinscience.org/cgi/content/abstract/4/6/1081
77. Varghese JN, McKimm-Breschkin JL, Caldwell JB, Kortt AA, Colman PM. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. Proteins 1992; 14: 327-32. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=1438172
78. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 748-54. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11176912 - Full text at http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/285/6/748
79. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 127-33. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11224828
80. WHO 20000824. Donation of three million treatments of oseltamivir to WHO will help early response to an emerging influenza pandemic. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr36/en/index.html - Access 14 January 2006.
81. WHO 2004. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/index.ht ml - accessed on 14 January 2006.
82. WHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organization. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-85. - Full text at http://content.nejm.org/cgi/content/extract/353/13/1374

83. WHO 2005b. Use of masks by health-care workers in pandemic settings. Available from http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/Mask%20Clarification1_0_11.pdf - Accessed on 14 January 2006.
84. WHO 2006. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. Accessed on 10 March 2006 from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_03_08/en/index.html
85. Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR. Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. N Engl J Med 1969; 281: 579-84. http://amedeo.com/lit.php?id=4897137
86. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. J Infect Dis 2005; 192: 665-72. Epub 2005 Jul 15. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=16028136
87. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998; 351: 467-71. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9482437 - Full text at http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext