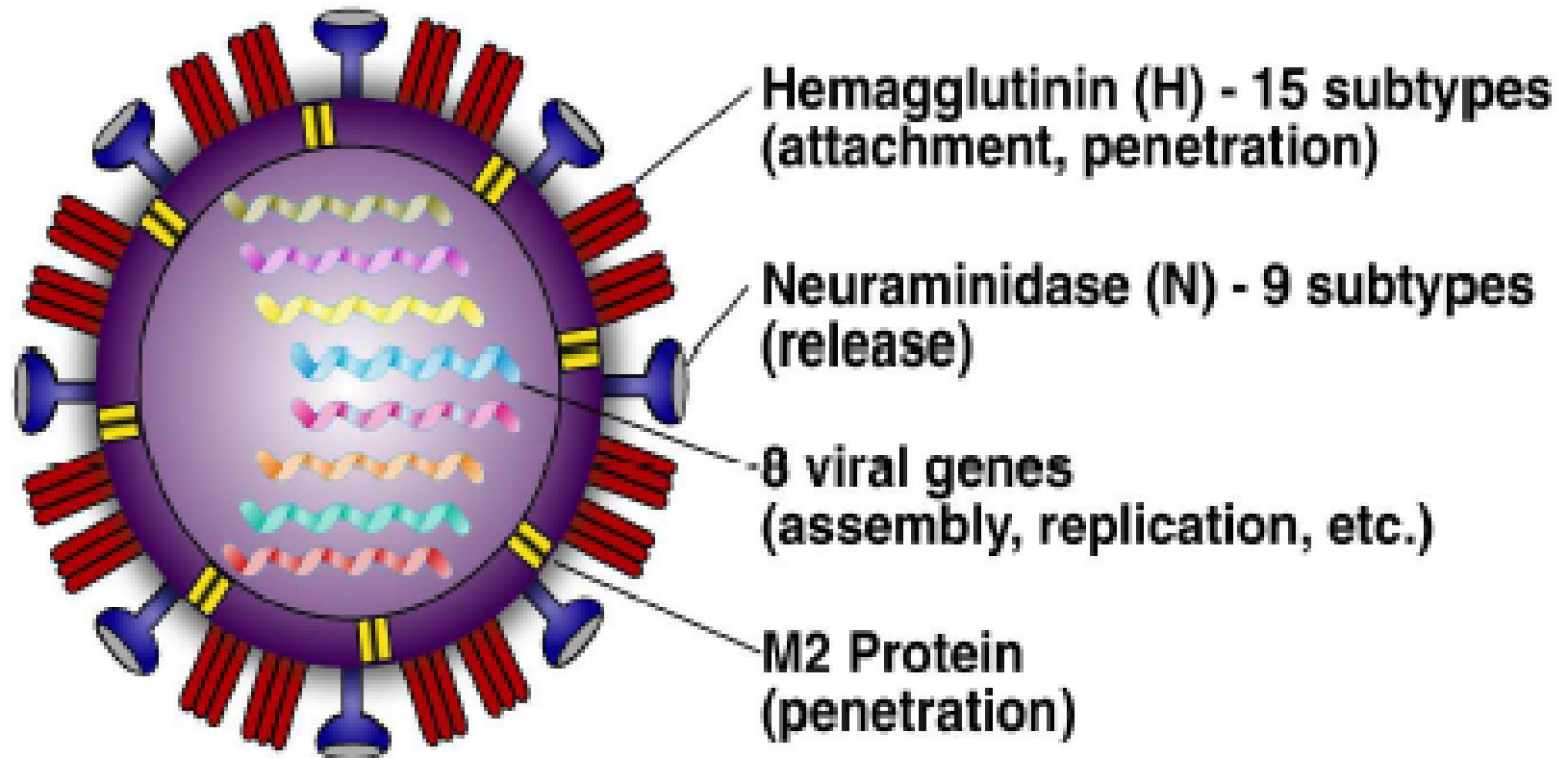


Γρίπη από το Νέο Ιό Α(H1N1) Θεραπευτική και προφυλακτική αγωγή

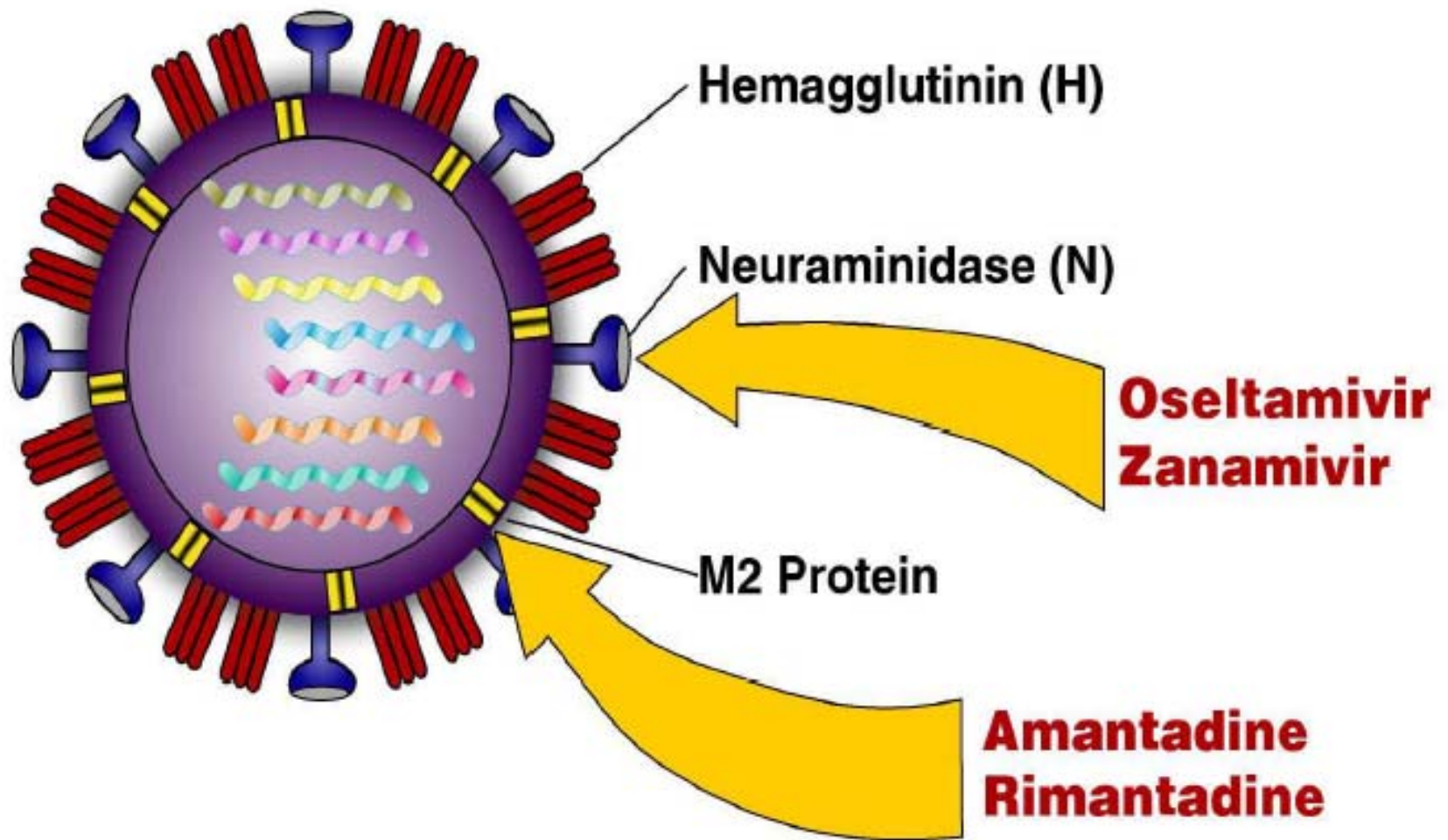
Γεώργιος Λ Πετρίκκος
Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμώξεων
Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Λευκωσία 10 Μαΐου 2009

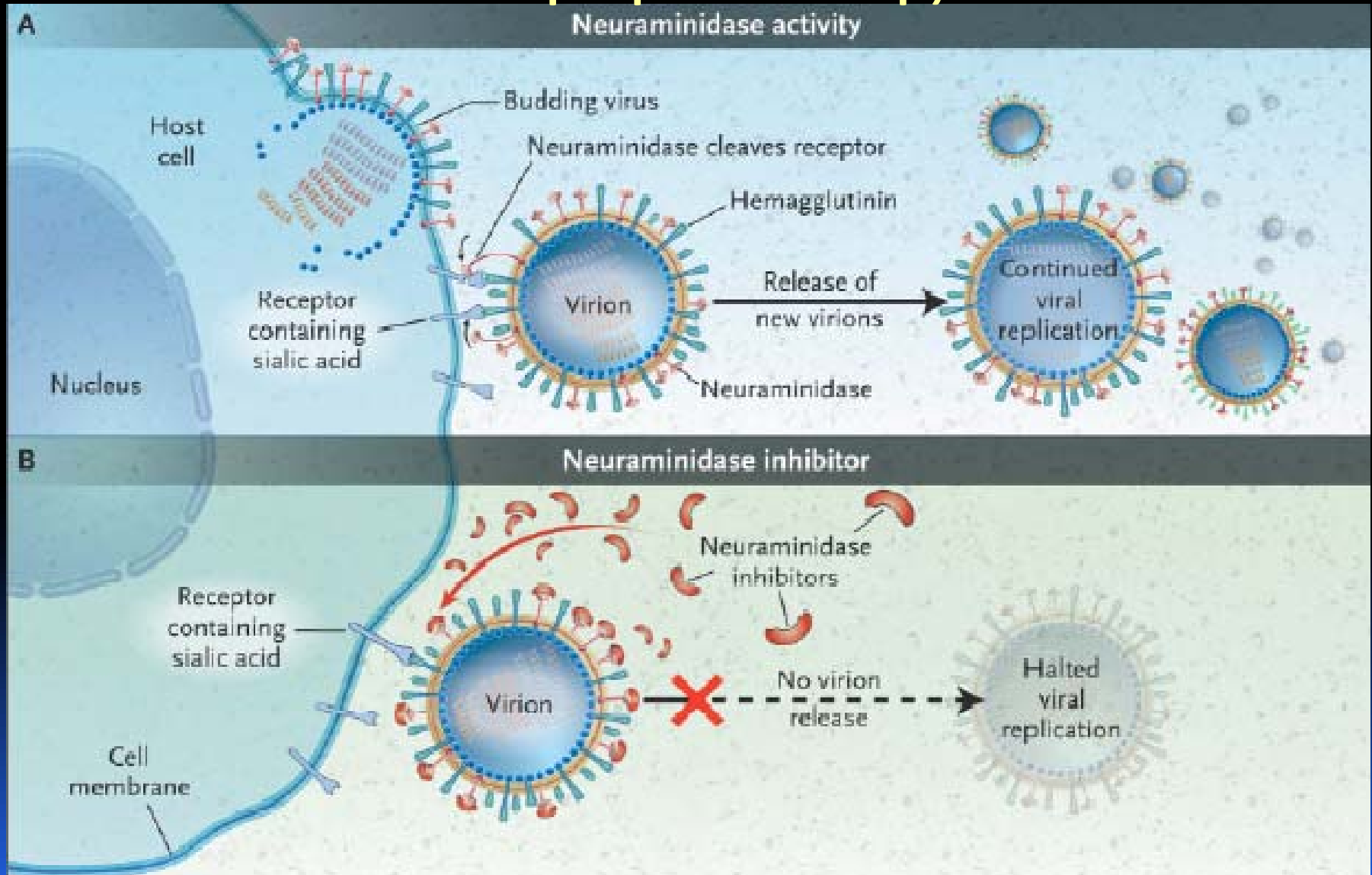
Influenza A Virus



Στόχοι αντιικών φαρμάκων



Μηχανισμός δράσης αναστολέων νευραμινιδάσης



Αντοχή στα αντιικά φάρμακα στην Ευρώπη 2008-09

Τύπος (υπο- τύπος) ιού	Αναστολείς Νευραμινιδάσης		M2 αναστολείς
	Οσελταμιβίρη	Ζαναμιβίρη	Ποσοστό αντοχής
	Ποσοστό αντοχής	Ποσοστό αντοχής	
A(H3N2)	0 %	0 %	100 %
A(H1N1)	98 %	0 %	0 %
B	0 %	0 %	----

Ευαισθησία σε αντικά του νέου ιού Α (H1N1)

- Ευαισθησία σε αναστολείς νευραμινιδάσης
 - Οσελταμιβίρη
 - Ζαναμιβίρη
- Αντοχή σε M2 αναστολείς (αμανταδάνες)
 - Αμανταδίνη
 - Ριμανταδίνη

CDC - Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Confirmed or Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection and Close Contacts

Αντική θεραπεία έναντι νέου ιού

- Εμπειρική θεραπεία σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένου, πιθανού ή ύποπτου κρούσματος
- Θεραπεία με ζαναμιβίρη ή οσελταμιβίρη πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατό συντομότερα
 - Κατά προτίμηση εντός 48 ωρών
- Προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας: 5 ημέρες

ΚΕΕΛΠΝΟ

Ευπάθεια σε επιπλοκές εποχικής γρίπης

Βρεφική ηλικία 12–24 μηνών

Άσθμα ή άλλες χρόνιες νόσοι αναπνευστικού (ΚΙ, ΧΑΠ)

Καρδιακή νόσος (αιμοδυναμικά σημαντική)

Ανοσοκαταστολή (από νόσο ή θεραπεία), HIV λοίμωξη

Δρεπανοκυτταρική νόσος και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες

Μακρόχρονη θεραπεία με ασπιρίνη (ΡΑ, Kawasaki)

ΧΝΑ

Καρκίνος

Χρόνια νόσος μεταβολισμού (ΣΔ)

Νόσος που εμποδίζει ομαλή απόχρεμψη εκκρίσεων

Ηλικία > 65 έτη

Διαμονή σε ιδρύματα χρόνιας περίθαλψης

Δοσολογικά σχήματα

Ουσία, Ομάδα

Θεραπεία

Οσελταμιβίρη

Ενήλικες

75 mg 2 φορές την ημέρα για 5 ημέρες

Παιδιά(> 12 μηνών),
ΣΒ

15 kg

60 mg την ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις

15–23 kg

90 mg την ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις

24–40 kg

120 mg την ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις

>40 kg

150 mg την ημέρα σε 2 διηρημένες δόσεις

Ζαναμιβίρη

Ενήλικες

2 εισπνοές των 5-mg (σύνολο 10 mg) 2 φορές την
ημέρα

Παιδιά (> 7 ετών)

2 εισπνοές των 5-mg (σύνολο 10 mg) 2 φορές την
ημέρα

Εμπορικά Σκευάσματα στην Ελλάδα

Εμπορική ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή
Oseltamivir		
TAMIFLU	75MG/CAP	CAPS
TAMIFLU	12MG/ML	PD.ORA.SUS
Zanamivir		
RELENZA	5MG/DOSE	INH.PD.DOS

Οσελταμιβίρη – Θεραπεία

- Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
 - Κάθαρση κρεατινίνης > 10 έως ≤ 30 ml/min
 - 75 mg 1 φορά ημερησίως, ή
 - 30 mg 2 φορές ημερησίως
 - Κάθαρση κρεατινίνης ≤ 10 ml/min, ασθενείς υπό αιμοκάθαρση
 - Δεν συστήνεται

Οσελταμιβίρη – ανεπιθύμητες ενέργειες

- Γαστρεντερικές διαταραχές (5-15%)
 - Ναυτία
 - Έμετος
- Νευροψυχιατρικές διαταραχές (αναφορές μετά έγκριση)

Ζαναμιβίρη: προφυλάξεις κατά την χρήση

- Κίνδυνος βογχοσπάσμου (πολύ σπάνια)
 - Ιδιαίτερα σε ασθενείς με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
 - Χορήγηση μετά βρογχοδιασταλτικά
- Αλλεργικές αντιδράσεις – εξανθήματα (πολύ σπάνια)

Αποτελεσματικότητα αναστολέων νευραμινιδάσης

- Μείωση διάρκειας συμπτωμάτων κατά ~ 1 ημέρα (4.2 έναντι 5.2)
- Μείωση επιπλοκών της γρίπης κατά ~ 30%
- Τεκμηριωμένη σε κλινικές δοκιμές κυρίως όταν χορηγούνται:
 - < 48 h από έναρξη συμπτωμάτων σε ενήλικες
 - < 36 h στα παιδιά

Παιδιά < 1 έτος

- Περιορισμένα αναδρομικά δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της οσελταμιβίρης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα
- Δεν έχουν αναδείξει συγκεκριμένη τοξικότητα σχετιζόμενη με την ηλικία
- Το FDA ενέκρινε την επείγουσα χρήση οσελταμιβίρης

Έγκυες γυναίκες

- Αντικα ανήκουν στην «κατηγορία C»
 - Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές μελέτες
 - Δεν έχουν αναφερθεί αρνητικές επιπτώσεις σε γυναίκες και σε νεογνά στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη
- Χρησιμοποιούνται όταν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν το δυνητικό κίνδυνο

Χρησιμοποίηση αντιικών για χημειοπροφύλαξη

- Συγκεκριμένων ομάδων κατά την διάρκεια της πανδημίας (≥ 4 εβδομάδες)
- Ατόμων σε κλειστά ιδρύματα (~ 2 εβδομάδες)
- Προφύλαξη ατόμων μέχρι ανάπτυξης ανοσίας από εμβόλιο (2-6 εβδομάδες για 1-2 δόσεις)
- Μετά από έκθεση σε γρίπη (~1 εβδομάδα)

WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza
Pandemics WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8

Ενδείξεις αντιϊκής χημειοπροφύλαξης από νέο ιό

- Άτομα που είναι σε υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές της γρίπης και αποτελούν:
 - Άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος που ήρθαν σε στενή επαφή με επιβεβαιωμένο, πιθανό ή υπό διερεύνηση κρούσμα γρίπης
 - Παιδιά σχολικής ηλικίας που ήρθαν σε στενή επαφή με επιβεβαιωμένο πιθανό ή υπό διερεύνηση κρούσμα γρίπης από νέο ιό A/H1N1
 - Ταξιδιώτες οι οποίοι ταξιδεύουν σε χώρες και περιοχές με συνεχή μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο του νέου ιού A/H1N1

Ενδείξεις αντι-ιικής χημειοπροφύλαξης

- Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας που ήρθαν σε απροστάτευτη στενή επαφή με επιβεβαιωμένο, πιθανό ή υπό διερεύνηση κρούσμα γρίπης από νέο ιό A/H1N1 κατά τη διάρκεια μεταδοτικότητας του ασθενή
- Στην περίπτωση που κάποιος εργαζόμενος σε εργαστήριο έρθει σε απροστάτευτη επαφή με μολυσμένο κλινικό δείγμα από επιβεβαιωμένο κρούσμα γρίπης από νέο ιό A/H1N1

Στενές επαφές κρούσματος

- Έχουν παράσχει φροντίδα σε πιθανό ή επιβεβαιωμένο κρούσμα γρίπης
- Έχουν διαβιώσει μαζί με πιθανό ή επιβεβαιωμένο κρούσμα γρίπης
- Ήλθαν σε άμεση επαφή με εκκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος ή σωματικά υγρά πιθανού ή επιβεβαιωμένου κρούσματος γρίπης

Αντι-ιική χημειοπροφύλαξη

- Συστήνεται η χρήση οσελταμιβίρης ή ζαναμιβίρης
- Διάρκεια χημειοπροφύλαξης μετά από τελευταία πιθανή έκθεση
 - 10 ημέρες μετά από την τελευταία έκθεση

Δοσολογικά σχήματα για χημειοπροφύλαξη από γρίπη με αναστολείς νευραμινιδάσης

Ουσία, Ομάδα	Χημειοπροφύλαξη
Οσελταμιβίρη	
Ενήλικες	75-mg 1 φορά την ημέρα
Παιδιά (> 12 μηνών), ΣΒ	
15 kg	30 mg 1 φορά την ημέρα
15–23 kg	45 mg 1 φορά την ημέρα
24–40 kg	60 mg 1 φορά την ημέρα
>40 kg	75 mg 1 φορά την ημέρα
Ζαναμιβίρη	
Ενήλικες	2 εισπνοές των 5-mg (σύνολο 10 mg) 1 φορά την ημέρα
Παιδιά (> 5 ετών)	2 εισπνοές των 5-mg (σύνολο 10 mg) 1 φορά την ημέρα

Αποτελεσματικότητα χημειοπροφυλακτικής αγωγής

- ~ 40-50% για πρόληψη λοίμωξης
 - Επιθυμητό γιατί παρέχεται προστασία στο επόμενο κύμα πανδημίας
- ~ 70-80% για πρόληψη κλινικής εμφάνισης γρίπης

Monto AS. Emerg Infect Dis. 2006;12:55-60

Ανάπτυξη αντοχής στα αντιικά

- Αμανταδάνες
 - Ανάπτυξη αντοχής σε > 30%
- Οσελταμιβίρη
 - Ανάπτυξη αντοχής μπορεί να συμβεί σπανιότερα από αμανταδάνες
 - Οι μεταλλαγμένοι ιοί μπορεί να είναι λιγότερο παθογόνοι και λοιμογόνοι
 - Δεν έχει μελετηθεί κατά την διάρκεια πανδημίας

Monto AS. Emerg Infect Dis. 2006;12:55-60

Εμβόλια Γρίπης

- Πλήρης αδρανοποιημένος ιός
- Subunit "split" virus vaccines
 - Τμήματα ιού γρίπης, κεκαθαρμένα αντιγόνα
- Εμβόλιο από ζώντα εξασθενημένο ιό (LAIV, ενδορρινικό)
 - Προσαρμοσμένο στο κρύο (25ο C)
 - Θερμοευαίσθητο

Εμβόλιο γρίπης 2008-9

3 στελέχη (2 τύπου A και 1 τύπου B)

- 1 A/Brisbane/59/2007 (H1N1) - προσομοιάζον στέλεχος
- 1 A/ Brisbane/10/2007 (H3N2) - προσομοιάζον στέλεχος
- 1 B/Florida/4/2006 - προσομοιάζον στέλεχος

Αντενδείξεις εμβολιασμού

- Ανάλογα με συγκεκριμένο εμβόλιο
- Σοβαρή αλλεργία σε αυγά κότας
- Προηγούμενη σοβαρή αντίδραση σε εμβόλιο γρίπης
- Εμφάνιση συνδρόμου Guillain-Barré (GBS) μέσα σε 6 εβδομάδες από εμβόλιο γρίπης
- Παιδιά < 6 μήνες
- Μέτρια προς σοβαρή εμπύρετος νόσος (αναμονή μέχρι ανάρρωση)

Αποτελεσματικότητα εμβολίου

- Χρειάζονται ~2 εβδομάδες από την τελευταία δόση ώστε να αναπτύχθει προστασία
- ~70-90% σε υγιείς ενήλικες <65 ετών
- ~60% σε ενήλικες ≥65 ετών

Παρενέργειες εμβολίου γρίπης

- Ήπιες τοπικές αντιδράσεις
 - Άλγος, ερυθρότητα, οίδημα, εκχύμωση
- Χαμηλός πυρετός
- Μυαλγίες, αρθραλγίες, κεφαλαλγία
- Αλλεργικές αντιδράσεις
 - Πολύ σπάνιες
 - Άτομα με αλλεργία στα αυγά ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- GBS
 - 1 /100.000

Ενδείξεις εμβολίου έναντι εποχικής γρίπης 2008-2009

- Άτομα > 50 (60) ετών
- Οικότροφοι ιδρυμάτων (κλειστοί πλυθησμοί)
- Άτομα με χρόνια νοσήματα ανεξάρτητα ηλικίας
 - Άσθμα και άλλες πνευμονοπάθειες
 - Καρδιακή νόσος με αιμοδυναμικές διαταραχές
 - Ανοσοκαταστολή
 - ΣΔ και άλλα μεταβολικά νοσήματα
 - ΧΝΑ
 - Δρεπανοκυτταρική νόσος και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες

Ενδείξεις εμβολίου έναντι εποχικής γρίπης 2008-2009

- Έγκυες γυναίκες
- Άτομα που φροντίζουν ή ζουν με άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από την γρίπη
 - Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό
 - Άτομα που φροντίζουν βρέφη <6 μηνών
- Παιδιά 6 μηνών-19 ετών
 - Παιδιά που παίρνουν μακρόχρονη θεραπεία με ασπιρίνη
- Απασχολούμενοι στην πτηνοτροφία

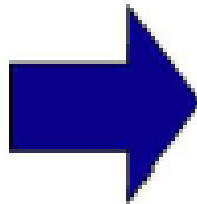
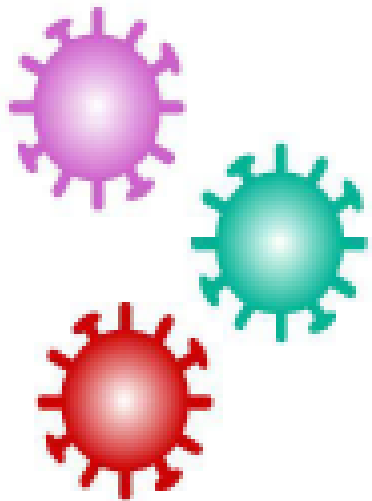
Διαδικασία καθορισμού στελεχών εμβολίου έναντι εποχικής γρίπης

- Ο ΠΟΥ και τα 112 κέντρα ελέγχου & πρόληψης ασθενειών από 83 χώρες ταυτοποιούν, λαμβάνοντας υπόψη παγκόσμια δεδομένα, τα επικρατέστερα κυκλοφορούντα στελέχη του ιού της γρίπης
- Ο ΠΟΥ καθορίζει τα τρία στελέχη που θα χρησιμοποιηθούν από τις φαρμακευτικές εταιρείες για τη σύνθεση του αντιγριπικού εμβολίου της νέας εμβολιαστικής περιόδου
- Για το Βόρειο ημισφαίριο τα στελέχη καθορίζονται κάθε Φεβρουάριο

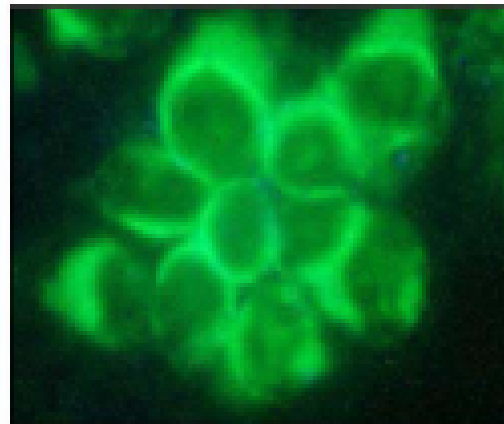
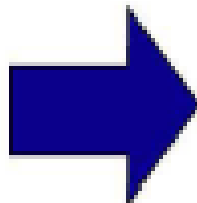
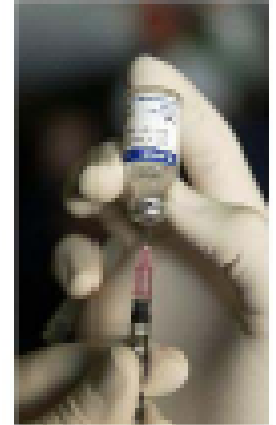
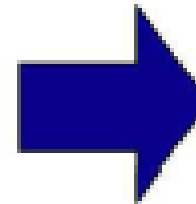
Influenza Vaccine Production: Cell Culture as an Alternative to Chicken Eggs

Provide target viruses to vaccine manufacturers

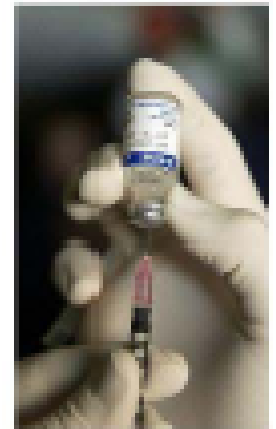
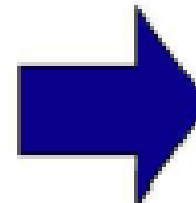
Identify target flu strains



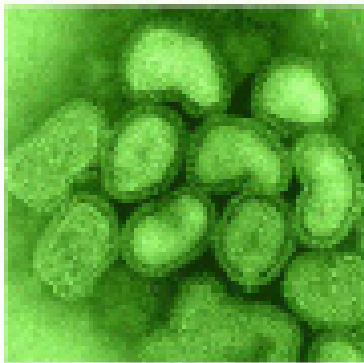
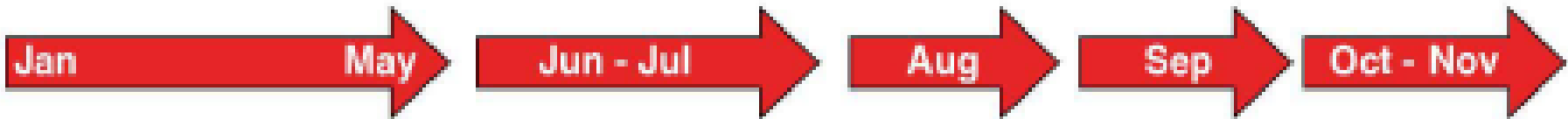
Egg-based



Cell culture-based



Influenza Vaccine Production Timeline

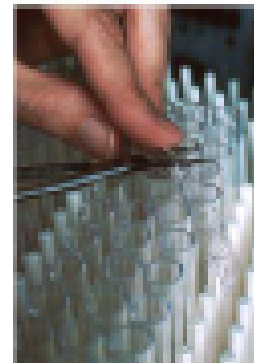


Virus Selection

- FDA advisory panel selects 3 strains
- CDC provides new strains of the seed virus to the FDA
- FDA distributes the 3 seed viruses to manufacturers



FDA Testing, Licensure

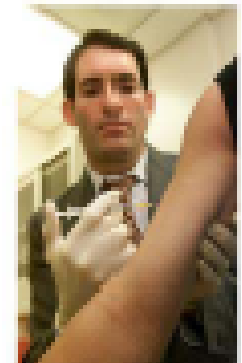


Filling/ Packaging

- Vaccine is filled into vials and syringes; packaged for distribution



Product Release/ Shipping



Vaccination Begins

- Immunity develops approximately 2 weeks after vaccination

Production Begins

Εμβόλια για τον νέο ιό A/H1N1

- Τα ήδη υπάρχοντα εμβόλια φαίνεται ότι παρέχουν λίγη ή καθόλου προστασία έναντι του νέου ιού
- Διαδικασία παραγωγής νέου εμβολίου έχει ξεκινήσει
- Μπορούν να χρειαστούν 5-6 μήνες μέχρι ανάπτυξη εμβολίου
- Εμβόλια για την εποχική γρίπη αναπτύσσονται παράλληλα

Τύποι εμβολίου ενάντια σε πανδημικό στέλεχος

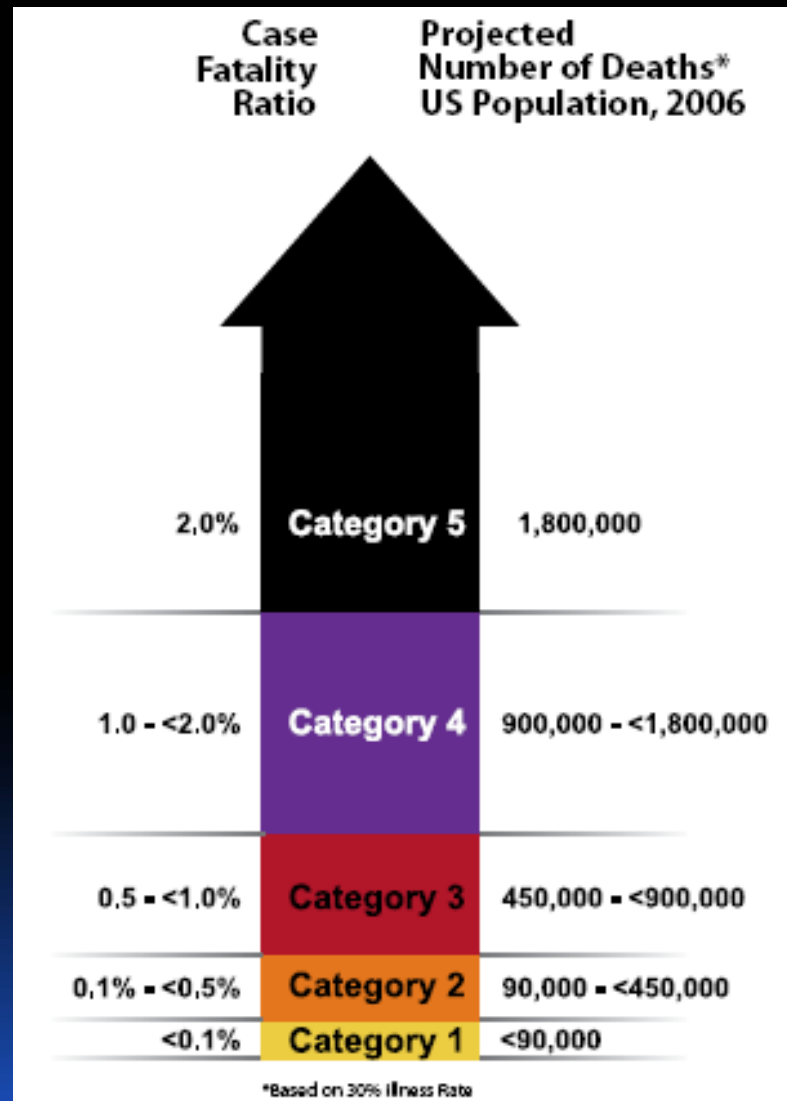
- Από ζώντα εξασθενημένο ιό
 - Καλύτερη αντιγονική απάντηση σε πληθυσμούς χωρίς ανοσολογική μνήμη
 - Κίνδυνος ανασυνδυασμού με πανδημικό στέλεχος
 - Παθογονικότητα πρέπει να εξετασθεί πρώτα σε ζώα
- Από αδρανοποιημένο ιό
 - Πιθανόν να χρειάζονται 2 δόσεις ανά άτομο

Προτεραιότητα χορήγησης εμβολίων σε πανδημία

- Παροχείς βασικών υπηρεσιών, συμπεριλαμβανόμενων των υπηρεσιών υγείας
- Ομάδες υψηλού κινδύνου για θάνατο ή ανάγκη νοσηλείας
- Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές

WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics WHO/CDS/CSR/RMD/2004.8

Pandemic Severity Index



US HHS - Guidance on Allocating and Targeting Pandemic Influenza Vaccine

Σχέδιο ΗΠΑ χορήγησης εμβολίων σε πανδημία γρίπης

