

# PANDEMİK İNFLUENZADA ANTİVİRAL TEDAVİ

## *ANTIVIRAL THERAPY IN PANDEMIC INFLUENZA*

Atahan ÇAĞATAY\*

**Özet:** Pandemik influenza (PI), yeni influenza virusu ile (H1N1) daha önce bağışıklığı olmayan insanlara karşı gelişebilir. Geçmişte, PI çok sayıda ölüme, hastalığa yolaçmıştır. Hastalığı hafif geçiren birçok kişiye ilaç önerilmemekle beraber, yenidoğanlarda, 65 yaş üzerinde, gebeler ve altta yatan hastalığı olan hasta ve 19 yaşın altında olan ve uzun süreli aspirin tedavisi alması gereken kişilere anti-influenza ilacı önerilmektedir. Özellikle antiinfluenza tedavi amacıyla nörominidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir) tercih edilmektedir. Yeni ilaçlar kullanıma girmesi beklenmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Pandemik influenza; İnfluenza A; Oseltamivir; Zanamivir; Peramivir

**Summary:** Pandemic influenza (PI) might be seen in the people who has no immunity against the new influenza virus (H1N1) previously. In the past, PI has caused many mortality and morbidity. Although antiviral therapy is not recommended for most of the patients with mild illness, it is strongly recommended for some group of the patients who are under 2 year-old, >65 year-old, pregnant and younger than 19 and also being taken aspirin for a long time. Neuraminidase inhibitors (NI) (oseltamivir, zanamivir) are preferred for the antiviral therapy. New drugs are expected to be turned out in this area.

**Keywords:** Pandemic influenza; Influenza A; Oseltamivir; Zanamivir; Peramivir

### **Pandemik İnfluenza**

İnfluenza ya da grip, influenza virusu ile oluşan solunum yollarının (solunum hava yolları ve akciğerler) enfeksiyonudur. Beklenenin üzerinde vaka görüldüğü zaman epidemik bir hastalık olduğu anlamına gelmektedir. Pandemi ise hastalığın bütün dünyada görülen salgın şekline verilen isimdir. İnfluenza pandemisi, yeni influenza virusu ile daha önce bağışıklığı olmayan insanlara karşı gelişebilir. Bütün dünyada ülkeler arası seyahatlerin kolaylaşması ve artması, şehirleşmenin yaygınlaşması, bazı alanlarda kalabalık nüfusların ortaya çıkması ile solunumsal yolla bulaşan enfeksiyöz hastalıklarla salgın oluşması açısından yüksek risk taşımaktadır (26).

Geçmişte, pandemik influenza çok sayıda ölüme, hastalığa ve büyük sosyal yıkımlara yol açmıştır. 20. yüzyılda en önemli influenza pandemisi 1918-1919'da olmuştur ve yaklaşık bütün dünyada 40-50 milyon ölüm olduğu tahmin edilmektedir (<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>). Tüm dünyada, 25 Nisan 2010 tarihinden itibaren, 214'den fazla ülkede laboratuvar sonuçları ile doğrulanmış 17919 ölüm ile sonuçlanmış pandemik influenza vakası bildirilmiştir ([http://www.who.int/csr/don/2010\\_04\\_30a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2010_04_30a/en/index.html)).

---

\* İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa İstanbul, (atayon@yahoo.com)

## **Pandemik İnfluenza Hastalığında Vaka Tanımları**

Pandemik influenza hastalığında vaka tanısı, hastalığın seyri sırasında yeni gelişmeler olması nedeniyle bazı değişikliklere uğramıştır. Güncel şekli ile klinik tanımlama; başka bir nedenle açıklanamayan 38 °C dereceyi (koltuk altı) geçen ateş veya ölçülen ateş hikayesi ile birlikte, yaygın vücut ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, öksürük ve solunum güçlüğü ile seyreden infeksiyon bulgularından en az birisinin olması şeklindedir. Klinik tanımlamaya uyan ve riskli temas öyküsü olan vakaya “Olası vaka” denmektedir. Klinik tanımlamaya eşlik eden Gerçek Zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu” testi, viral kültür veya H1N1 influenza virusuna özgü nötralizan antikor titresinde 4 kart artışın saptanması gibi laboratuvar göstergelerinden herhangi birisi ile H1N1 influenza virusu ile infeksiyon varlığının doğrulanması veya gösterilmesi durumuna ise “Kesin vaka” denmektedir ([http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=357](http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=357): vaka-tanımlar-ve-vaka-yönetimi-ak-rehberi-&catid=102:rehber-ve-prosueduerler&Itemid=514).

## **Gripte Antiviral Tedavi**

Hastalığı hafif geçiren birçok kişiye ilaç önerilmez. Semptomatik tedaviler ile iyileşmesi beklenir. Bu hastaların genel durumu iyi olup, alt solunum yolu infeksiyonu belirti ve bulguları gelişmemiş veya klinik durumu iyiye giden hastalardır.

Antiviral tedavi için güncel tedavi indikasyonlarından önce anti-influenza etkinliği olan antiviralleri incelemek faydalı olacaktır. Bu amaçla kullanılabilen ajanlar M2 inhibitörleri ve nörominidaz (NA) inhibitörleridir.

## **M2 İnhibitörleri**

Amantadin ve rimantadin, çeşitli hücre kültürü sistemleri ve hayvan modellerinde influenza A virusa karşı etkili (primer simetrik) aminlerdir. Bu ilaçlar antiviral etkinliklerini, duyarlı viruslarda M2 iyon kanalının inhibisyonu ile gösterirler. Viral replikasyonda M2 iyon kanalının fonksiyonu; replikasyonun gerçekleştiği yerde, ribonukleoproteinlerin nükleusa transportu yoluyla, matriks ve nükleoproteinler arasındaki etkileşimi bozarak virionun iç kısmını asitleştirmektedir (6). Böylece, hücre kültüründeki antiviral etkinlik başlıca virus soyulmasının inhibisyonu olarak kendini gösterir. Benzer iyon kanalları influenza B ve C virusları için de tanımlanmış olsa da, bu ilaçlar klinik olarak ulaşılabilen düzeylerde sadece influenza A'ya karşı etkilidirler.

Amantadinin etki mekanizması ve spektrumu rimantadine benzer olmasına rağmen, iki ilaç arasında önemli farmakokinetik farklılıklar vardır. Amantadin metabolik değişikliğe uğramaz ve 12-18 saat yarı ömür ile, idrarla değişmeden atılır. Bu da, 2 durumda, amantadinin hızlı birikimine yol açar: Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve yaş nedeniyle böbrek fonksiyonları azalmış yaşlı hastalarda yüksek risk olur. Yaşlı hastalarda amantadin dozunun günlük 100 mg'den fazla olmayacak şekilde azaltılması ve hatta belki bu düşük dozlarda etkinliğine dair yaygın kanıtlar olmasa da ilk birkaç günden sonra güneşirisi 100 mg olarak uygulanması önerilmektedir. Rimantadin ise tam tersine, yaygın olarak metabolize olur, ilacın %15'inden azı idrarla değişmeden atılır ve kalanı metabolik ürün olarak atılır. Rimantadin için de yaşlı hastalarda maksimum 100mg/gün olacak şekilde dozun azaltılması önerilmektedir. Eşit dozlarda amantadinin kandaki düzeyi rimantadinden yüksektir, ancak rimantadinin balgamdaki konsantrasyonu daha yüksek saptanmıştır (1).

Amantadine ait en sık istenmeyen etkiler, uykusuzluk, baş dönmesi, konsantrasyon bozukluğu gibi minör ve geri dönüşümlü santral sinir sistemi (SSS) istenmeyen etkileridir. Ek olarak kotrimoksazol, amantadinin tübüler sekresyonunu inhibe edebilir ve potansiyel olarak santral sinir sistemi toksisitesini artırır (45).

İlaça karşı direnç gelişmesi bu antiviral ajanların kullanımını kısıtlayan bir faktördür. Tedavi alan hastalarda, özellikle çocuklarda, dirençli viruslar sıklıkla ortaya çıkmaktadır (42). Direnç M2 proteininde en sıklıkla 31. pozisyondaki amino asit bölgesinde nokta mutasyonu sonucu gelişir, amantadin ve rimantadin arasında tam bir çapraz direnç oluşturur (19). Dirençli virus duyarlı konaklara bulaşabilir ve hastalık yapabilir. Dirençli virusun yayılımı, immünokompromize hastalarda, özellikle çocuklarda uzayabilir ve tedavi sonlandırıldıktan sonra bile devam edebilir (5). Bununla birlikte, çoğu influenza A (H1N1) virusu yakın zamanda duyarlı olarak saptanmıştır (9). Adamantanlara dirençli olan, pandemik olarak dolaşan influenza A (H1N1) virusları (S-OIV) istisnadır (10).

### **Nöraminidaz İnhibitörleri**

İnfluenza nöraminidazı, gliko-konjüгатlar üzerindeki terminal sialik asit rezidülerini ayırır. Bunun yanında hücrelerin, yeni salınmış virionların ve solunum yolu sekresyonlarındaki viral hemaglütinin tarafından tanınan reseptörleri parçalar. Bu aşama virusun infekte hücreden ayrılması ve solunum yolunda yayılması için gereklidir (11). Nöraminidaz etkisinin inhibisyonu, yeni oluşmuş virionların hücre yüzeyine tutunmasına ve agregatların oluşmasına yol açar. İnhibitörler solunum yolunda virusun yayılımını sınırlar ve solunum sekresyonlarına virus penetrasyonunu önleyebilir.

Son dönemlerde iki ilaç (oseltamivir ve zanamivir) “Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi” (FDA) (Food and Drug Administration) tarafından antiviral tedavide kullanılmak üzere onaylanmıştır; bu ilaçlar Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) tarafından 2009 H1N1 influenza virusu ile infekte olan ve hastaneye yatırılan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere önerilmiştir (41). FDA ayaktan ve komplike olmayan gripte kullanılmak üzere onaylanmış olmasına rağmen hem oseltamivir hem de zanamivir kullanımı için 2009 H1N1 influenza virusu ile kuşku veya doğrulanmış enfeksiyonu olan ve hastaneye yatırılmış hastalarda yetki verilmiştir.

Zanamivir ve oseltamivir aynı etki mekanizmasına ve benzer antiviral etkinlik profiline sahip olmalarına rağmen farklı farmakolojik özellikleri olan ajanlardır. Zanamivir (4-guanidino--Neu5Ac2en) oral olarak biyoyararlanımı olmayan polar bir moleküldür. Bu nedenle, bu ajanın etkin kullanımı lokal uygulama gerektirir. İlaç günümüzde oral inhalasyon için kuru toz olarak, çeşitli astım tedavilerinde de yaygın olarak kullanılan “Diskhaler araç” (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) ile sağlanmaktadır. Oseltamivir karboksilat, oseltamivir fosfatın oral olarak biyoyararlanımı olan etil ester prodrug formudur (27).

Yakın zamanda FDA tarafından onaylı olmayan daha sonra “acil kullanım yetkisi” alan intravenöz kullanıma uygun peramivir antiviral ilacı kullanıma sunulmuştur. Peramivir, ilk İV kullanıma uygun NA inhibitörü olan antiviral ilacı olup “acil kullanım yetkisi” ile kullanıma sunulan ilaçtır. İV zanamivir, üretici firmadan FDA’ya “acil araştırmaya yönelik yeni ilaç başvurusu” yolu ile istenebilir ve uygulanabilir (29).

Oseltamivir gastrointestinal sistemden hızlıca emilir ve karaciğerde hepatik esteraz ile aktif metaboliti olan oseltamivir karboksilata çevrilir. Metaboliti, tübüler sekresyon yoluyla, idrarla değişmeden atılır, serum yarı ömrü 6-10 saattir. İlacın yemekle alımı, ilaç düzeylerini etkilemeden tolerabiliteyi artırabilir. Zanamivirin oral yolla alındığında biyoyararlanımı yoktur ve etkili olması için topikal uygulanmalıdır. İlaç blister ambalajlarda bulunmaktadır ve her blister 5 mg zanamivir ve 20 mg laktoz içerir. Standard dozu günde 2 kez, 2 inhalasyondur. Her inhalasyonda yaklaşık 4 mg ilacın dağıldığı tahmin edilmektedir. Zanamivirin, klinik kullanım için günümüzde mevcut olmasa da, intravenöz dozu da çalışılmıştır. Bir küçük çalışmada, günde 2 kez, 600 mg intravenöz dozda, iyi tolere edildiği ve influenza A (H1N1) virus ile yetişkinlerde deneysel infeksiyonu önlemede etkili olduğu ve saptanmıştır (7).

Oseltamivir, grip tedavisinde kullanılan bir oral NA inhibitörüdür. Oseltamivir ile erken tedaviye başlandığında, yatan hastalarda önemli ölçüde sağkalım sağlandığı ve 2009 H1N1 influenza virusu ile infekte olan ağır hastalarda sağkalımı önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (13, 23). Nadir olmasına rağmen, sporadik olarak oseltamivir'e dirençli 2009 H1N1 influenza viruslarının saptandığı bildirilmiştir (8). Bütün dünyayı tehdit edecek oseltamivir'e dirençli 2009 H1N1 influenza virusu ve toplum içindeki yayılımı ile ilgili bir kanıt henüz yoktur.

Zanamivir oral yoldan inhale edilen bir NA inhibitörüdür, 2009 H1N1 influenza viruslarında henüz direnç bildirilmemiştir. İn hale zanamivir, kronik akciğer hastalığı olan kişilerde kontraindikedir, 7 yaşın altında olan çocuklarda ise grip tedavisi için onay almamıştır. Ticari zanamivir formülasyonu (Relenza inhalasyon tozu "Diskhaler" ile verilmektedir) zanamivir'in aktif ilaç maddesi ve laktoz ilaç taşıyıcı maddesi karışımını içermektedir. Bu formülasyon herhangi bir nebulizerden veya mekanik ventilatör cihazından verilmeye uygun değildir, laktoz içeriğinden dolayı bu tür cihazlarda tıkanıklığa yol açabilecek bir pıhtılar oluşturma riski de taşımaktadır. Ayrıca özellikle yatan hastalarda ticari "diskhaer" cihazı ile inhale zanamivir uygulanmasının etkinliği ve tolerabilitesi üzerine kontrollü bir çalışma henüz yoktur (1).

Probenesid oseltamivirin böbrek atılımını %50 azaltmaktadır (21). Bunun dışında şu ana kadar önemli sayılabilecek ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Oseltamivir genellikle iyi tolere edilir (14, 31). Hastaların yaklaşık %10-15'inde oral alım ile bulantı, epigastrik hassasiyet, kusma görülmüştür. Ancak bu şikayetler hafif-orta düzeyde seyrederek, ilacın devam ettirilmesine rağmen azalır ve tok karınla şiddeti azalır. %1-2 vakada ilacın kesilmesi gerekebilir. İstenmeyen etkiler yaşlılarda daha az görülür. Uzun dönem profilaksi, istenmeyen etkilerde artışa yol açmamıştır (31), ancak baş ağrısı bildirilmiştir. Oseltamivir ile ilişkisi net olmamakla birlikte eritmatöz cilt döküntüleri, ağır erüpsiyonlar, hepatit, hemorajik kolit, anafilaksi ve trombositopeni bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda her iki ilaç da iyi tolere edilmiştir. Oseltamivir ile bildirilen başlıca istenmeyen etki, muhtemelen ilacın midede hızlı salınımından dolayı gelişen iritasyon ile gastrointestinal rahatsızlıktır. Bulantı oranları, ilaç yemekle alındığında önemli ölçüde azalabilir. Zanamivir ile tedavi edilen hastalarda, en sık bildirilen istenmeyen etkiler, aslında plasebo alan grupla aynı oranlarda olduğu gözlenen diyare, bulantı ve nazal bulgu ve semptomlardır. İnfluenza infeksiyonu olan astım veya KOAH'lı hastalarda zanamivirin kullanıldığı bir çalışmada, zanamivir alan grupta FEV1 veya tepe akım (*peak flow*) oranlarında anlamlı değişiklik sıklığı, plasebo alan gruptan daha yüksektir. Bu nedenle, bu hastalarda

zanamivir kullanılırken, ilacın bronkospazma yol açması durumuna karşı, hızlı etkili bronkodilatör hazır bulundurulmalıdır (1).

Oseltamivir dozu, böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi 30 ml/dk altında) hastalarda günde tek doz, 75 mg'a indirilmelidir. Daha ileri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın kullanımı ile ilgili veri yoktur. Aynı şekilde, hepatik yetmezliği olan bireylerde oseltamivir kullanımı ile ilgili bilgi mevcut değildir. Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir. Oseltamivir tübüler sekresyon ile atıldığından, probenesid oseltamivirin aktif metabolitinin serum düzeyini yaklaşık 2 kat artırır. Bununla birlikte, probenesid alan bireylerde doz ayarlaması gerekli değildir. Simetidin, amoksisilin veya asetaminofenin birlikte uygulanması oseltamivir veya oseltamivir karboksilat serum düzeylerini etkilemez (20).

Böbrek yetmezliği olduğunda, zanamivirin serum yarı ömründe anlamlı artış görülmekle birlikte, sistemik olarak az miktarda emildiğinden doz ayarı gerekmemektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu varlığında ilacın farmakokinetiğine yönelik çalışma bildirilmemiştir.

Var olan 2 NA inhibitörü, zanamivir ve oseltamivir ile klinik çalışmalarda benzer sonuçlar gösterilmiştir. Sağlıklı yetişkinlerde, doğal yolla oluşan, komplike olmamış influenza çalışmalarında, semptomların ilk 36 saatinde başlanan oseltamivir tedavisinin, semptomların süresini ve hastalığın ciddiyetini %30 ile %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (37, 48). Ek olarak tedaviye erken başlanması, işe veya diğer normal aktivitelere daha erken başlamayla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı yetişkinlerde zanamivir ile tedaviye erken başlama, ayrıca, antibakteriyel kullanımında ve hastanede yatış süresinde azalma ile komplikasyonların sıklığını azaltabilir (25).

İlaçlara dirençli virusların analizinde, infekte hücreden salınması ve bağlanmada viral hemaglütinin ve NA'nın etkileşimli rollerini gösteren, 2 temel direnç mekanizması ortaya çıkmıştır. NA'nın katalitik çatisında, ilaçların bağlanmasını bozan mutasyonlar tanımlanmıştır (15). Direnci ortaya çıkaran özgün mutasyonlar, NA'ya bağlıdır; N1(H274Y)' de sık olan direnç mutasyonu, N2(R292K veya E119V) veya influenza B (D198N)' de görülenlerden farklıdır. Ek olarak, bu viruslar, mutasyonun yerine bağlı olarak, özgün olarak sadece bir inhibitöre dirençli olabilir (36). NA'da direnç mutasyonları, etkinliği anlamlı ölçüde azaltacak şekilde enzimin özelliklerinde değişikliklerle ilişkili olabilir (33).

Hücre kültüründe dirençli viruslarla ilişkili ikinci mutasyon tipi, hemaglütinin reseptör bağlayan bölgesindeki mutasyonu içerir. NA inhibitörleri ile ilişkili hemaglütinin mutasyonları, NA aktivitesi yokluğunda virusun hücreden hücreye yayılımına yol açarak, hemaglütinin reseptörüne karşı afinitesini azaltır (3). Hemaglütinin mutasyonu olan dirençli viruslar, hücre kültürlerinde bu ilaçlara çapraz direnç gösterir ancak hayvan modellerinde duyarlı kalabilir.

2006'nın başlarında, H274Y mutasyonu taşıyan spontan olarak dirençli H1N1 virusları, oseltamivir kullanma öyküsü olmayan bireylerden elde edilen viruslar arasında saptanmaya başlamıştır. Bu viruslar, zanamivire duyarlı kalmıştır. Mart 2009'a kadar, H3N2 virusları duyarlı kalmışken, Birleşik Devletlerde izole edilen H1N1 viruslarının aslında %100'ü oseltamivire dirençli olarak saptanmıştır (9). Bununla birlikte, oseltamivire birkaç dirençli izolat bildirilmiş olsa da, yeni dolaşmaya başlayan A (H1N1) pandemik virusları (S-OIV) zanamivir ve oseltamivire duyarlıdır ve ilaçlar, S-OIV ile infeksiyonların tedavisinde veya profilaksiste kullanılabilirler (10). Zanamivire dirençli influenza A virusu saptanmamıştır, bu yüzden bu ilaç, ilacın ruhsatlı olduğu, influenza A ile infekte bireylerin tedavisinde bir seçenek olarak kalmaktadır. Zanamivir bir hasta grubu için ruhsatlı değilse veya

ulaşılabilir değilse, tedavi seçimleri güncel direnç paternleri ve lokal olarak dolaşan suşlara ait bilgilere dayanarak yapılmalıdır. S-OIV dışındaki influenza A (H1N1) için rimantadin veya amantadin kullanılabilir (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>).

Peramivir, IV uygulamaya uygun, etkinliği ve güvenliği henüz tam olarak bilinmeyen bir araştırma aşamasında NA inhibitörüdür. Oseltamivir ve zanamivir'den yapısal olarak farklı bir sialik asit analogudur, bu nedenle oseltamivir ve zanamivir dirençli suşlarda çapraz direnç genellikle görülmez. Oral biyoyararlanımı düşüktür (39).

Peramivir direnci *in vitro* saptanmış olmasına karşın henüz fare influenza modellerinde veya sağlıklı gönüllülerde influenza A ve B enfeksiyonu veya profilaksisinde direnç görülmemiştir (2, 16, 35, 43). NA'nın katalitik bölge (arg292Lys) mutasyonların olduğu peramivir dirençli bir suş oseltamivir ve zanamivir'e çapraz dirençli bulunmuştur. Öte yandan omurga rezidüsü H15 273 Tyr veya H15 274 Tyr'lerde mutasyon olan durumda zanamivir'e duyarlılık, oseltamivir'e ise direnç saptanmıştır. Buna göre "framework" rezidülerinde mutasyonu olan suşlar diğer NA inhibitörlerine duyarlılığını koruyabilirken katalitik bölgedeki mutasyonlar çapraz dirence yol açmaktadır. Bu virus suşlarının farelerdeki virulansı değişmemekte ve hatta azalmaktadır (44).

Peramivir oral biyoyararlanımı %2'dir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 20 saat olduğundan tek doz kullanım uygundur. Protein bağlanma oranı %30'dan azdır. Plazma konsantrasyonları nazal yıkantı veya boğaz çalkantılarında 10 ile 50 kat daha fazladır. İlacın uygulanmasından 24 saat sonra bu bölgelerde etkili dozlara ulaşmaktadır (39).

Peramivir verilen hastalarda istenmeyen ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir, önemli sitokrom p450 enzimlerini ne indükler ne de inhibe eder, ancak hasta sayısı hala çok azdır. Peramivir genellikle nontoksiktir ve iyi tolere edilir. Preklinik çalışmalarda genotoksisite, üreme sağlığı üzerine toksisite veya gelişimsel toksisite görülmemiştir. Dişi tavşanlarda en belirgin istenmeyen etkisi geri dönüşümlü nefrotoksisitedir. İnsanlara verilen maksimum dozlarda 800 mg oral ve 600 mg i.v ile idrar tetkiki veya serum kreatininde değişiklik gözlenmemiştir (2, 28, 29).

Klinik çalışmalarda oral peramivir 800 mg/gün 4-5 gün; 300 mg/gün i.m; 800 mg tek doz i.v. dozlarında istenmeyen semptomlar plaseboya göre daha sık bildirilmemiştir (2, 4, 28, 34). Kardiyak bozukluğun ilaç ile ilişkisi bilinmemektedir.

Semptomatik olan ve oseltamivir direnci kesin ve olası olan vakalarda peramivir kullanılmamalıdır, çünkü nörominidaz enzimi içinde oseltamivir direncini gösteren H275Y mutasyonu peramivire de duyarlılığı azaltmaktadır. Bu mutasyonun klinik sonucu henüz bilinmemektedir. Oseltamivire dirençli influenza virusu ile infekte hastalarda duyarlı olduğu bilinen ilaç veya ilaçları başlamak gereklidir (34).

İnfluenza A veya B virus verilen sero-duyarlı gönüllülerde 24 saat önce başlanan oral 50-800 mg peramivir profilaksisi verilen bir çalışmada 200 mg üstündeki dozlarda hastalık önlenmiş ve influenza A inoküle edilen bireylerde viral eksresyon ve nazal sekresyon titreleri azaltılmıştır. İnfluenza B'ye karşı önleyici olamamıştır, buna karşın 400-800 mg dozlarında virus eksresyonu azalmıştır (2).

Doğal yoldan edinilmiş influenzada intravenöz 300 ve 600 mg peramivir, semptomların süresini 300

mg dozunda 82 saatten 59 saate kadar, 600 mg dozunda 60 saate kadar düşürmüştür (28). Oral peramivir ise 400 ile 800 mg 5 günlük uygulamada ve tek doz intramüsküler 150 mg veya 300 mg uygulamada semptomların süresini azaltmıştır, ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır (2, 39).

FDA, peramivir için kuşkulu veya laboratuvar açısından onaylı 2009 H1N1 influenza ile infekte olmuş azı erişkin veya pediatrik hastalarda kullanılmak amacıyla “acil kullanım yetkisi”ne izin verilmiştir (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>).

Kullanım için uygun indikasyonlar; IV kullanıma uygun erişkin hastalarda aşağıdaki koşullardan bir veya üzerinde neden varsa (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>);

a- Oral veya inhale tedaviye yanıt vermeyen veya

b- IV yol dışından verilen ilaçların (örneğin, enteral oseltamivir veya inhale zanamivir) kullanımının yararlı olmayacağı ve güvenilir olmayacağı durumlarda veya

c- Klinisyen diğer nedenlerden dolayı IV tedaviye karar vermesi

Klinik olarak IV ajanın uygulanmasına uygun olan pediatrik hastalar:

a- Oral veya inhale antiviral tedaviye yanıt vermeyen hastalar veya  
b- IV yol dışından verilen ilaçların (örneğin, enteral oseltamivir veya inhale zanamivir) kullanımının yararlı olmayacağı ve güvenilir olmayacağı durumlarda.

### **Antiviral Tedaviye Yaklaşım**

Tedavi konusunda, bugüne kadar birkaç istisna dışında 2009 H1N1 influenza virusunun NA inhibitörlerine duyarlı kaldığı adamantan grubu antivirallere (rimantadin ve amantadin) karşı dirençlidir (22, 30). Antiviral tedavi, 2009 H1N1 influenza virusu ile infeksiyon geliştiğine dair tanısı klinik tanısı kesin ve olası olan tüm yatırılmış vakalarda önerilmektedir (Tablo 1 ve 2).

Çünkü komplike olmayan ateşli hastalığı olan düşük riskli hastaların antiviral tedaviden belirgin fayda görmesi pek olası değildir, tedavi bu hastalar için önerilmez. Antiviral tedavi uygulama kararı bir kez verildi mi zanamivir veya oseltamivir tedavisi semptomların başlamasından hemen sonra başlanmalıdır. Semptomların başlangıcından itibaren 48 saat içinde başladığı zaman antiviral tedavinin yararı çok daha belirgindir. Bununla beraber mevsimsel grip olan ve yatırılan hastalarda semptomların başlamasından 48 saat sonra bile oseltamivir verilmesi durumunda bile mortalite oranlarının azaldığı veya hasta yatırılmış ise yatış süresinin kısaldığı gösterilmiştir (32, 41, 46). Tedavi kararı verilmiş ise hastanın tedavisi için laboratuvar sonuçlarının doğrulanması beklenmemelidir. Tedavinin gecikmesine neden olabilir, aynı zamanda negatif hızlı test sonuçları da grip tanısını dışlamaz. Tedavi dozları ve süreleri mevsimsel gripteki gibidir (18); Anti-influenza tedavisi için önerilen süre 5 gündür. Bununla beraber ağır influenza belirtisi olan ve yatırılmış olan hastalarda daha uzun süreli tedaviler uygulanabilir. Tüm oseltamivire dirençli isolatlarda oseltamivire direnci gösteren H275Y mutasyonu vardır. Bu isolatlar zanamivire duyarlıdır. Bununla beraber pandemik 2009 H1N1 virusu ile diğer mevsimsel influenza A virusu arasında bir yeni bir değişime dair kanıt henüz yoktur.

**Tablo 1. Anti-İnfluenza Tedavide Antiviraller ve Kullanımı\***

Antiviral İlaç	Tedavi
<b>Nörominidaz İnhibitörü</b>	
Oseltamivir	
Erişkinler	2X75 mg kapsül/5 gün
Çocuklar (>12 ay)	
Ağırlık (kg)	
<15	60 mg/gün, 2 dozda
15-23	90 mg/gün, 2 dozda
24-40	120 mg/gün, 2 dozda
>40	150 mg/gün, 2 dozda
Zanamivir	
Erişkinler	2X5 mg (toplam 10 mg)
Çocuklar (>7 y)	2X5 mg (toplam 10 mg)
<b>Adamantanlar</b>	
Rimantadin	
Erişkinler	200 mg/gün (tek doz veya 2 dozda)
Çocuklar	
1-9 y	6.6 mg/kg/gün (en fazla 150 mg/gün), 2 dozda
10 y	200 mg/gün (tek doz veya 2 dozda)
Amantadin	
Erişkinler	200 mg/gün (tek doz veya 2 dozda)
Çocuklar	
1-9	5-8 mg/kg/gün (en fazla 150 mg/gün), 2 dozda
9-12	200 mg/gün, 2 dozda

\*18 numaralı kaynaktan derlenmiştir.

**Tablo 2. İnfluenza Klinik Tablosu ve Antiviral Seçimi**

Populasyon	Pandemik İnfluenza A (H1N1) 2009 ve diğer mevsimsel influenza virusu	Bilinen veya kuşkulu oseltamivir direnci olan influenza virusu
Komplike olmayan klinik tablo		
Yüksek riskli grup	Oseltamivir veya zanamivir ile hemen tedavi	Zanamivir ile tedavi
Ağır veya ilerleyici klinik tablo		
Tüm hastalar (çocuk ve erişkinleri içeren)	Oseltamivir ile tedavi (oseltamivir uygun değilse zanamivir kullanılmalı)	Zanamivir ile tedavi
Ağır immünosüpresyonu olan hastalar	Oseltamivir ile tedavi. Yüksek doz ve daha uzun süreli tedavi düşünülmeli	Zanamivir ile tedavi

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde, oseltamivire kullanımı ile kreatinin klirensi dikkate alınarak doz ayarı yapılmalıdır. Obesitesi olan hastalarda ise hastalığı ağır seyredebileceği ve oseltamivirin dağılımı hacminin obez olmayan hastalarla benzer olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber bu obez hastalarda doz ayarı (yüksek doz verilmesi gibi) konusunda yeterli bilgi yoktur ([http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined\\_h402en.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined_h402en.pdf)).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), oseltamivire dirençli pandemik H1N1 2009 influenza virusu ile ilgili çalışmalar bildirilmektedir (38, 49) (Tablo 2);

### **Antiviral Tedavide Öncelikli Hasta Grupları** (<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>)

Grip hastalarının çoğu komplikasyonsuz iyileşir. Bazı hastalar grip ile ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek risklidir ve grip tedavisi için önceliklidir;

a. Hastaneye yatırılmış grip tanısı şüpheli veya kanıtlanmış olan ağır hastalar

b. Komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan grip tanısı şüpheli veya kanıtlanmış olan hastalar;

-Yenidoğanlar ve 2 yaşın altındaki çocuklar

-65 yaş ve üzerinde hastalar

-Gebeler veya doğum sonrası 2 hafta içinde olan kadınlar

-Altta yatan kronik hastalığı (astım veya akciğer hastalığı, kalp hastalığı, diabetes mellitus, böbrek hastalığı veya bazı nörolojik hastalığı olanlar); olan herhangi bir yaştaki hastalar

c. 19 yaşın altında olan ve uzun süreli aspirin tedavisi alması gereken kişiler

Bu risk 2 yaşın altındaki çocuklarla kıyaslandığında daha düşük olmasına rağmen, 2-4 yaş arası olan çocukların hastaneye yatışının gerekmesi olasıdır veya daha büyük çocuklarla kıyaslandığında grip komplikasyonları açısından acil değerlendirme gerekir. Yüksek risk taşımayan 2-4 yaş arası çocuklar ve ağır hastalık belirtisi göstermeyen hastalarda antiviral tedavi gerekmez. Alt solunum yolu hastalık belirtileri olan ve klinik kötüleşme gösteren hastalar saptandığında kuşkulu enfeksiyonu olan çocuk veya erişkin hastalar, hastanın yaşına ve önceki sağlık tablosuna bakmaksızın acil empirik antiviral tedavi almalıdır.

65 yaş ve üzerindeki hastalar daha gençlerle kıyaslandığında 2009 H1N1 influenza virusu ile daha düşük oranda enfekte olmalarına rağmen enfeksiyon edinmeleri durumunda enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek risklidir.

Gebeler, komplikasyonlar, hastaneye yatış ve ağır hastalık açısından yüksek riskli gruplardır. 2009 H1N1 influenza virusu ile enfekte olan hastaların yatışı açısından gebeler, normal popülasyona göre 4 kat daha fazladır (24).

Antiviral ilaçlar ile tedavi için önceliği ön planda olmayan hastalar; grip komplikasyonları açısından yüksek risk taşımayan hastalar veya yatış gerektirmeyen ağır grip belirtisi olmayan hastalar genellikle anti-influenza tedavi gerekmez. Bununla beraber, acil klinik kötüleme belirtileri (örneğin nefes almada güçlük çeken ve solunum sıkıntısı olan) olan veya alt solunum yolu hastalık belirtileri olan hastalar gerektiğinde antiviral tedavi açısından araştırılmalıdır. Doktorlar gruplar içindeki tedavi etmeyecekleri bazı hastalara ve/veya bu grup içine olmayan ve tedavi edecekleri hastalara klinik tablolara bakarak karar verebilirler.

### Çocuklarda Antiviral Tedavi

NA inhibitörü olan iki ilaç çocuklarda da kullanılabilir. Oseltamivir'in 1 yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanımı açısından FDA tarafından onay almıştır. Son dönemlerde FDA, 1 yaş altındaki çocuklarda 2009 H1N1 influenza enfeksiyonu olan hastalarda kullanım için "acil kullanım yetkisi" vermiştir (Tablo 3). Zanamivir ise 7 yaşın üzerindeki çocuklarda onaylıdır, fakat altta yatan bir solunum yetmezliği veya kalp hastalığı olmaksızın (bronşiyal astım hastaları dahil) kullanım için lisanslıdır (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>).

Pediyatrik yaş gruplarında bazen kullanımda sorunlarla karşılaşılabilir. Oral süspansiyon bulunmadığı zaman ve kapsül alamıyorsa çocuklara oseltamivir kapsülü şeker içermeyen çikolatalı şurup gibi tatlandırılmış sıvılar ile karıştırılıp verilebilir ([http://www.cdc.gov/h1n1flu/antivirals/mixing\\_tamiflu\\_qa.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/antivirals/mixing_tamiflu_qa.htm)) (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>).

### Gebelerde Antiviral Tedavi

Gebeler, hem mevsimsel grip hem de 2009 H1N1 influenza virusu ile oluşan gripte komplikasyonlar açısından yüksek riskli gruplardır (12, 38). Kuşku veya kanıtlanmış 2009 H1N1 influenza hastalığı olan gebe kadınlarda tedavi NA inhibitörleri ile yapılabilir. Oseltamivir ve zanamivir'in gebelikte kategori C'dir. Bu konuda yapılmış kontrollü olarak planlanmış, insanlar üzerinde bir klinik çalışma yoktur (43). Gebelikte oseltamivir veya zanamivir kullanımı kontrindikasyon olarak düşünülmemelidir. Oseltamivir sistemik aktivitesi nedeniyle gebelikte tercih edilir. İdeal olarak, hastalığın başlamasından itibaren 48 saat içinde oseltamivir veya zanamivir 5 gün süre ile kullanılmalıdır.

Gebe kadın, klinik tanısı kesin veya olası olan 2009 H1N1 virus enfeksiyonunda oseltamivir veya zanamivir ile 10 gün süreli profilaktik tedavi almalıdır. Sistemik absorpsiyonunun sınırlı olması nedeniyle, inhale zanamivir, başka bir kontrindikasyonu yoksa gebe kadınlarda profilaktik ajan olarak tercih edilebilir.

### Pandemik H1N1 Influenza Virusuna İle İnfekte Olan ve Yatırılan Hastalar

2009 H1N1 influenza virusunun ortaya çıkmasından sonra bu virus ile gelişen enfeksiyonlarda hastaların bazı klinik komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırılması gerektiği bildirilmiştir.

**Tablo 3. Bir Yaş Altı Çocuklarda Oseltamivir Kullanımı**

<b>Tedavi</b>	
6-11 ay	2X25 mg
3-5 ay	2X20
<3 ay	2X12
<b>Profilaksi</b>	
6-11 ay	2X25
3-5 ay	2X20
<3 ay	Önerilmez

Mevsimsel gribe karşı olarak, hastaneye yatırılan 2009 H1N1 influenza virusu ile infekte hastaların çoğunun çocuk ve yaşlı olmayan erişkinler olduğu gözlenmiştir. Yatan hastaların önemli bir oranının gebeliği de içeren grip ile ilişkili komplikasyonlar için yüksek risk taşıdığı saptanmıştır. Bütün dünyada, 2009 H1N1 virusu ile infekte olan ve hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık % 6 ile 25 kadarı yoğun bakım birimine yatırılması gerektiği bildirilmiştir (13, 23). YBB hastaları net bir şekilde 3 kategoride tanımlanmıştır: [1] İleri düzeyde gaz değişim bozukluğu yapan birincil viral pnömoni gelişmesi, [2] İnvazif seyirli bakteriyel etkenlerin koinfeksiyonu (MRSA'yı da içeren *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve grup A Streptokoklar) ile pnömoni veya sepsis oluşması, [3] Altta yatan hastalıklar nedeniyle zayıf kardiyovasküler rezervi olan hastalarda organ fonksiyonlarının kötüleşmesi. Ağır komplikasyonlar, gebelik gibi durumlarda ve önceden sağlıklı olanlar arasında da gelişebilmektedir (13, 23).

### Temas Sonrası Kemoprofilaksi

Kemoprofilaksi, pandemik influenza H1N1 virus ile riskli temaslarda genellikle önerilmemektedir. Maliyet, kullanılan antiviral tedavi gerektirebilecek bir klinik tablo olabileceğinden ve antivirallere direncin artması endişesi nedeniyle uygun olmadığı düşünülmektedir. Hem mevsimsel influenza virusuna hem de pandemik influenza virusuna etki edebilecek aşılardan uygunluğu ile antivirallere karşı güven azaldı. Ayrıca temas sonrası kemoprofilaksi ile oseltamivire karşı direncin artması ve bunların sonucunda başarısızlık olması antivirallerin kemoprofilaktik olarak kullanımını azaltmıştır ([http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html))

Oseltamivir veya zanamivir ile temas sonrası kemoprofilaksi, yüksek riskli hastalarda, sağlık çalışanlarında, hasta kabulü yapan görevlilerde 2009 H1N1 influenza virusu ile kanıtlanmış, olası ve kuşkulu infeksiyonu olan hastalar ile temas olursa 48 içinde düşünülebilir (46). İnfeksiyöz dönem hastalık belirtilerinden 1 gün önce başlar, 7-10 gün sonrasına kadar uzayabilmesine rağmen infeksiyöz temas sonrası profilaksi amacıyla semptomlarından bir gün önce başlanması ve ateşin düşmesinden 24 saat sonrasına kadar devam edilmesi düşünülmelidir. Profilaksi süresi, infeksiyonu olan kişi ile son temastan 10 gün sonrasına kadar uzatılmalıdır. Hastaların profilaksiye rağmen düşük olasılıkla grip olabilecekleri bildirilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Aok FY, Hayden FG, Dolin R. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. Philadelphia, USA, 7th ed. 2010;565-610.
2. Barroso L, Treanor J, Gubareva L, Hayden FG. Efficacy and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor peramivir in experimental human influenza: Randomised, controlled trials for prophylaxis and treatment. *Antivir Ther* 2005; 10:901.
3. Blick TJ, Sahasrabudhe A, McDonald M, Owens IJ, Morley PJ, Fenton RJ, McKimm-Breschkin JL. The interaction of neuraminidase and hemagglutinin mutations in influenza virus in resistance to 4-guanidino-neu5Ac2en. *Virology* 1998; 246:95-103.

4. Biocryst Pharmaceuticals. Request for Information (RFI) ORDC-06-01 for advanced development of antiviral agents for prophylactic/therapeutic usage during seasonal/pandemic influenza outbreaks. 2006.
5. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2002; 34:E23-E25.
6. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996; 70:8391-8401.
7. Calfee DP, Peng AW, Hussey EK, Lobo M, Hayden FG. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza a virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 4(3):1616-1620.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivir-Resistant Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Two Immunosuppressed Patients — Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 893-896.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Influenza Activity: United States, September 28, 2008-January 31, 2009. *MMWR* 2009; 58:115-119.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Update: Drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:433-435.
11. Colman PM. Influenza virus neuraminidase: Structure, antibodies, and inhibitors. *Protein Sci* 1994; 3:1687-1696.
12. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ*. 2007;176(4):463-468.
13. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA*. 2009;302(17):1880-7.
14. Enger C, Nordstrom BL, Thakrar B, Sacks S, Rothman KJ. Health outcomes among patients receiving oseltamivir. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 1-11.
15. Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC, Webster RG. Catalytic and framework mutations in the neuraminidase active site of influenza viruses that are resistant to 4-guanidino-neu5ac2en. *J Virol* 1997; 71: 3385-3390.
16. Gubareva LG, Webster RG, Hayden FG. Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir and RWJ-70201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3403-3408.

17. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, Areechokechai D, Levy J, Ungchusak K. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS ONE*. 2009; 4: e6051.
18. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1003-1032.
19. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 1985; 4: 3021-3024.
20. Hill G, Cihlar T, Oo C, Ho ES, Prior K, Wiltshire H, Barrett J, Liu B, Ward P. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metabolism Disposition* 2002; 30 :13-19.
21. Holodniy M, Penzak SR, Straight TM, Davey RT, Lee KK, Goetz MB, Raisch DW, Cunningham F, Lin ET, Olivo N, Deyton LR. Pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir combined with probenecid. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3013-3021.
22. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature*. 2009; 460: 1021-1025.
23. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1935-44.
24. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 451-458.

25. 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: 1667-1672.
26. Khanna M, Gupta N, Gupta A, Vijayan VK. Influenza A (H1N1) 2009: a pandemic alarm. *J Biosci* 2009; 34: 481-489
27. Kim CU, Lew W, Williams MA, Liu H, Zhang L, Swaminathan S, Bischofberger N, Chen MS, Mendel DB, Tai CY, Laver WG, Stevens RC. Influenza neuraminidase inhibitors possessing a novel hydrophobic interaction in the enzyme active site: Design, synthesis, and structural analysis of carbocyclic sialic acid analogues with potent anti-influenza activity. *J Am Chem Soc* 1997; 119:681-690.
28. Kohno S, Kida H, Mizuguchi M. A double-blind, placebo-controlled study of intravenous peramivir in acute influenza patients. Abstract V-4154a. *Interscience Conference Antimicrobials Agents and Chemotherapeutics*, Washington, DC, October 25-28, 2008.
29. Kohno S. Single-intravenous Peramivir vs. Oral Oseltamivir to Treat Acute, Uncomplicated Influenza in the Outpatient Setting: A Phase III Randomized, Double-blind Trial. Abstract V-537a. *49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco, CA September 12-15, 2009.
30. Leung TWC, Tai ALS, Cheng PKC, Kong MSY, Lim W. Detection of an oseltamivir-resistant pandemic influenza A/H1N1 virus in Hong Kong [letter]. *J Clin Virol*. 2009; 46 :298-299.
31. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs* 2001; 61: 263-283.
32. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, Low DE; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1568-1575.
33. McKimm-Breschkin JL, Sahasrabudhe A, Blick TJ, McDonald M, Colman PM, Hart GJ, Bethell RC, Varghese JN. Mutations in a conserved residue in the influenza virus neuraminidase active site decreases sensitivity to neu5acen-derived inhibitors. *J Virol* 1998; 72: 2456-2462.
34. Memoli MJ, Hrabal RJ, Hassantoufighi A, Eichelberger MC, Taubenberger JK. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant pandemic H1N1 virus during therapy in 2 immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 1252-1255.
35. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515-4520.
36. Moscona A. Oseltamivir resistance: disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005; 353: 2633-2636.

37. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845-1850.
38. Oseltamivir resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009. World Health Organization, *Weekly Epidemiol Rec*, 2009, 8444: 453-458
39. Peramivir Investigator Brochure. Biocryst Pharmaceuticals, Cary, NC. 2007.
- 40- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women [editorial]. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 95-100
41. Rungrotmongkol T, Intharathep P, Malaisree M, Nunthaboot N, Kaiyawet N, Sompornpisut P, Payungporn S, Poovorawan Y, Hannongbua S. Susceptibility of antiviral drugs against 2009 influenza A (H1N1) virus. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385: 390-394
42. Shiraishi K, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Goto H, Sugaya N, Kawaoka Y. High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. *J Infect Dis* 2003; 188: 57-61
43. Sidwell RW, Bailey KW, Morrison AC. Inability to select in vivo for influenza A resistance to the orally administered neuraminidase inhibitor RWJ-270201. Third Int Symp Resp Viral Infections. St. Lucia, Windward Islands, 2000.
44. Sidwell RW, Smee DF, Huffman DH, Barnard DL, Bailey KW, Morrey JD, Babu YS. In vivo influenza virus inhibitory effects of the cyclopentane neuraminidase inhibitor RWJ-270201. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 749-757
45. Speeg KV, Leighton JA, Maldonado AL. Case report: toxic delirium in a patient taking amantadine and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med Sci* 1989; 298: 410-412.
46. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 64-76
47. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009; 181: 55-58
48. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016-1024
49. Update on oseltamivir resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus, January 2010. World Health Organization, *Weekly Epidemiol Rec*, 5 February 2010, 8506: 37-39