

Oseltamivir (Tamiflu) kezelés influenza és SARS-CoV2 vírusok együttes előfordulása idején az alapellátásban

Dr. Karászi Éva PhD, alapellátó gyermekorvos

2021 január 10.

A 2020/2021 influenza szezonban a COVID-19 pandémia miatt érvényben lévő óvintézkedések mellett feltételezhetően az influenzajárvány nem lesz olyan mértékű, mint a korábbi években. A déli féltekén már lezajlott járvány adatai is azt mutatják, hogy a megszokottnál jóval kevesebb fertőzött volt.

Ezzel együtt az elkövetkező időszakban az akut légúti betegségek háttérében influenza fertőzésre is gondolnunk kell, főként a nem oltottak körében, de a fertőződés az oltottak esetében sem zárható ki. A COVID-19 és az influenza tünetei jelentős átfedéseket mutatnak, a klinikai kép alapján nem elkülöníthetőek.

Biztos diagnózist a légúti váladékból vett víruskimutatás ad, amely mindkét kórokozó esetén PCR vagy antigén gyorseszteszt módszerrel lehetséges. Az egyik vírusra adott pozitív teszt természetesen nem zárja ki a másik vírus jelenlétét. A COVID-19 kisgyermekkorban enyhe lefolyásával szemben influenza esetében 5 éves kor alatt, még inkább 2 éves kor alatt a szövődmények magas kockázata és súlyosabb lefolyású kórkép kialakulása jellemző.

A nemzetközi szakirodalom az influenza kezelésére és megelőzésére első vonalban az oseltamivirt javasolja, amely a vírus felszínen található neuraminidáz enzim kompetitív inhibitora. Ez az enzim szükséges az influenzavírus kiszabadulásához a fertőzött sejtekből, így az enzimgátlás akadályozza a vírus továbbterjedését a légutakban. Az is ismert, hogy a nagyobb neuraminidáz aktivitás elősegíti a *Pneumococcus* légúti adhézióját is, ezáltal a bakteriális felülfertőződéshez is hozzájárul.

A tanulmányok eredményei szerint oseltamivir kezelés mellett a betegség időtartama mintegy egy-másfél nappal rövidül, enyhébb lefolyású, azaz kevesebb az alsó légúti progresszió és a bakteriális pneumónia, és gyermekekben a heveny középfülgyulladás előfordulásának alacsonyabb arányát is leírták. Emiatt ritkábban van szükség antibakteriális kezelésre és hospitalizációra. A gyógyszer az influenza A és B törzsek ellen egyaránt hatékony.

Az oseltamivir kezelés indikációs köre és dozírozása a 2020/2021 szezonban nem változott a korábbi évekhez képest, azonban az influenza és SARS-CoV-2 koinfekció lehetősége és ilyen esetekben a betegség potenciálisan súlyosabb lefolyása miatt most még fontosabb a nagy kockázatú betegekben az empirikus oseltamivir terápia mielőbbi megkezdése.

Indikációk: kiket kell kezelnünk?

Az alábbi betegcsoportokban akut légúti betegség esetén az oseltamivir kezelés minél korábbi megkezdése szükséges influenza teszteredmény nélkül, a betegség gyanújánál:

1. Magas rizikójú betegek, akiknél az influenza súlyos lefolyása várható és nagyobb a szövődmények kockázata:
 - 2 év alatti gyermekek
 - krónikus betegek: szívbeteg, tüdőbeteg (asztma is), vese-és máj betegek, hematológiai betegek (pl. sarlósejtes anémia)
 - anyagcsere betegségek (pl. diabétesz)
 - obezitás
 - immunszupprimáltak
 - neuromuskuláris betegségek (légzőizmok gyengesége)
 - 19 éves kor alatt aszpirin -vagy szalicilátkészítményt szedők
 - várandósok (bármely trimeszterben adható) és postpartum időszakban lévő kismamák szülés után 14 napig
 - 65 év felettek (nagy szülők!)
2. Progresszív vagy súlyos légúti betegség ill. szövődmények (pneumónia vagy az alapbetegség exacerbációja)
3. Kórházi kezelést igénylő légúti betegek

Az alapellátásban dolgozókat az 1. csoportba tartozó nagy kockázatú betegek ellátása érinti elsősorban, mivel a progrediáló, súlyos alsó légúti betegségben szenvedő betegek (2. csoport) jelen járványügyi helyzetben többségében hospitalizációt igényelnek.

Megjegyzés: Influenza szerű betegség (influenza-like illness, ILI) esetén - láz köhögéssel vagy torokfájással - egyéni döntés alapján *rizikófaktor nélküli személynél* is elkezdhető az empirikus

Melyek a rendelkezésre álló készítmények?

Az influenza elleni antivirális kezelés céljára hazánkban az oseltamivir hatóanyagú készítmények közül jelenleg a Tamiflu és Ebilfumin vannak forgalomban, mindkettő 30mg, 45mg és 75mg kapszula kiserelésben. (Tamiflu 12mg/ml szuszpenzió is létezik, de itthon nem mindig beszerezhető). Az oseltamivir újszülöttkortól adható.

Az USA-ban törzskönyvezett további influenza elleni szerek (zanamivir, peramivir, baloxavir) nálunk nincsenek forgalomban.

Megjegyzés: A COVID-19 kezelésében alkalmazott favipiravir influenza vírus ellen is hatékony. Az oseltamivir nem hat a SARS-CoV-2 vírusra.

Mikor kezdjük az oseltamivir kezelést és hány napig adjuk?

A nagykockázatú betegeknél oltási státusztól függetlenül, igazolt influenza vagy influenza gyanú esetén a tünetek kezdetétől számított 48 órán belül érdemes elkezdni a kezelést teszt eredmény nélkül is, és 5 napig kell folytatni. (immunszupprimáltak esetén 10 napig). A veszélyeztetett csoportokba tartozóknál a 48 órán túl megkezdett kezelés is hatékony, ekkor is van értelme a terápiát elkezdni, akár a tünetek kezdetétől 4-5 napon belül. A nem rizikócsoportba tartozók esetében kizárólag a 48 órán belül megkezdett kezeléstől várható klinikai hatékonyság (rövidebb betegség).

Milyen dózisban adjuk az oseltamivirt?

1-12 évesek

10-15 kg 2 x 30 mg

15-23 kg 2 x 45 mg

23-40 kg 2 x 60 mg

13 év felett

> 40 kg 2 x 75 mg

1 év alattiak esetében, ha a gyermek otthon kezelhető, az alábbi adagolás szükséges:

3-4,5 kg (2 hét - max 1 hó) 2 x 2 mg/kg

4,5-6 kg (1 hó – max 3 hó) 2 x 2,5 mg/kg

6-10 kg (3 hó - max 12 hó) 2 x 3 mg/kg

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ajánlása szerint 1 éves kor alatt egységesen 2 x 3 mg/kg dózis adandó.

Posztexpozíciós profilaxis

A rutinszerű és széleskörű posztexpozíciós profilaxis nem ajánlott, főként a kisebb dózisok mellett kialakuló gyógyszerrezisztencia veszélye miatt. Javasolható azonban a profilaxis bentlakásos intézményekben a kontaktok részére, az influenza járvány kitörésének megelőzésére. (gyermekotthonok, időotthonok).

Posztexpozíciós profilaxisban részesülhetnek a súlyos immunszupprimáltak, akiknél az oltás hatékonysága kérdéses, vagy a magas kockázatú betegek, ha bármilyen ok miatt nem oltathatók vagy az oltás után 2 héten belül kontaktusba kerültek influenzás beteggel.

Az expozíciót követően minél hamarabb kezdve, (48 órán belül) a terápiás dózis felét kell adni, azaz napi 1x kell alkalmazni a fenti dózisokat. Profilaxis esetén az utolsó expozíció napjától amerikai ajánlás szerint 7 napig (európai alkalmazási előirat szerint 10 napig) szükséges szedni a készítményt.

Profilaktikus alkalmazást a CDC 3 hónapos, az FDA 1 éves kor felett engedélyez. - beírjuk? A profilaxis alternatívája lehet a szoros obszerváció és a tünetek jelentkezésekor prompt megkezdett kezelés. Pre-expozíciós vagy szezonális profilaxis nem, vagy nagyon ritkán javasolt.

A tesztelés indikációi

COVID-19 tesztelés a korábbiaknak megfelelően a gyanús betegeknél, az orvos döntése alapján szükséges akut légúti betegeknél. (COVID tesztre váró magas rizikójú betegnél is induljon oseltamivir kezelés, amennyiben influenza is felmerül).

Influenza irányú tesztelés csak akkor szükséges, ha ennek terápiás konzekvenciája van vagy fontos az infekciókontroll szempontjából (pl intézmények lakói). Mivel a nagykockázatú betegcsoportban a kezelést a betegség gyanúja esetén empirikusan elkezdjük, az alapellátásban ritkán van szükséges tesztelésre. Természetesen a terápiás döntés megkönnyítésére egyéni döntés alapján a tesztelés elvégezhető, amennyiben ez nem okoz terápiás késlekedést (pl. gyorsvizsgát).

Gyakorlati tanácsok

- A Tamiflu általában nincs készleten a gyógyszertárakban, ezért ezt vagy beszéljük meg egy patikával, hogy legyen elérhető készítmény, amivel el lehet kezdeni a kezelést 48 órán belül, vagy mi magunk tarthatunk a rendelőben Tamiflut. (A készítmények 2-3 évig eltarthatóak).
- Kisebb gyermekeknek a kapszula szétnyitható, a port javasolt sűrű édes "vivőanyagba" keverni igen keserű íze miatt (lekvár, tápszer, puding, méz). 1 év alattiak esetében, ha a szuszpenzió nincs forgalomban, az adagolás csak osztott porral oldható meg.
- Saját praxisba tartozó betegek körében érdemes különböző kommunikációs felületeken tudatni a betegekkel, hogy kik tartoznak a rizikócsoportba. Így ők influenzaszerű tünetek esetén minél hamarabb telefonáljanak, hogy az antivirális kezeléssel döntés születhessen.
- Akik magánlaborhoz fordulnak, azoknak célszerű a SARS-CoV-2 és influenza kombinált PCR tesztet végeztetni, mivel ennek ára nem magasabb, mint a szimpla COVID-19 PCR teszté. Epidemiológiai szempontból fontos lehet, ha a betegnél vagy valamelyik családtagnál influenza pozitívítás igazolódik, de a kezeléssel nem kell megvárni az eredményt.
- Ha csak COVID-19 PCR tesztelés történt negatív eredménnyel, a lázas légúti betegség hátterében nagyobb eséllyel feltételezhető az influenza.
- A pozitív COVID-PCR teszt nem zárja ki az influenza koinfekciót, oseltamivir kezelés ebben az esetben is szükséges a rizikó csoportokban.

Összefoglalás

Az influenza és SARS-CoV-2 vírusok együttes jelenléte mellett nem változott akut légúti betegségben az oseltamivir kezelés indikációja, de a koinfekció lehetősége miatt fontosabb gondolni rá. COVID-19 státusztól függetlenül, a rizikócsoporthoz tartozó betegeknél igazolt influenza vagy influenza gyanú esetén minél hamarabb antivirális kezelés szükséges: a tünetek kezdetétől 48 órán belül indított oseltamivir kezeléstől várható a legnagyobb klinikai hatékonyság, de a 48 órán túl indított kezelésnek is van klinikai hatása. Influenza teszteredmény ismerete nem szükséges a terápia elkezdéséhez.

Pozitív COVID-19 PCR teszt nem zárja ki az influenza koinfekciót, nagy kockázatú betegeknél ebben az esetben is szükséges empirikus oseltamivir kezelés. Egyéni mérlegelés alapján alapbetegség nélküli személynél is kezdhető oseltamivir terápia, mely ebben a csoportban 48 órán belül megkezdve hatékony. A dozírozás testsúly függő, a kezelés 5 napig tart.

Az oseltamivir profilaktikusan is alkalmazható a veszélyeztetett csoportokban ill. intézményekben, az expozíciót követően 48 órán belül kezdve, ebben az esetben a terápiás dózis fele szükséges, amerikai ajánlás szerint 7 napig, európai javaslat szerint 10 napig.

Források:

<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/influenza/>

<https://www.cdc.gov/flu/highrisk/children-antiviral.htm>