

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; Nooruse 1, Tartu 50411; e-post: sam@sam.ee
Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.sam.ee/945>

Sõltumatu väljaanne
Märts 2006 nr. 38

Selles numbris:

Gripi ravi ja ennetamine
Hoiatus pika toimeajaga β_2 adrenomimeetikumide kõrvaltoimetest

GRIPPI RAVI JA ENNETAMINE

Ravimite roll gripi ärahoidmisel ja ravimisel on tagasihoidlik, kuna ravimite efektiivsus on madal ning kättesaadavus piiratud. Efektiivseimad meetodid gripi vältimiseks on riskirühmade vaksineerimine ning tavapärane isiklik hügieen (käte pesemine ja gripipuhangu ajal avalikes kohtades liikumise vähendamine, haigetel kodune režiim ning piisknakkuse leviku takistamine).

Linnugripi ohu aspektist tuleb vältida kokkupuuteid haigete või surnud lindudega ja kui see kontakt on siiski tekkinud, tuleb järjekindlalt järgida ülaltoodud hügieenireegleid ning spetsialisti soovitusel haigust ennetavaid meetmeid.

Gripp ja gripi epidemioloogia

Gripp (*influenza*) on hooajaline nakkushaigus, mille puhangud korduvad igal aastal ja mille tekitajateks on piisknakkuse, otsese kontakti või esemete vahendusel inimeselt inimesele levivad A-, B- ja C-gripiviirused. C-viirused inimese tervist oluliselt ei ohusta ja klassikalisi gripinähte ei põhjusta. Seevastu eriti muutlikud A-viirused on valdava osa gripiepidemiade põhjustajaks.

Gripiviirustel on kaks peamist pinnaantigeeni – hemaglutiniin (H) ja neuraminidaas (N), mille mutatsioonide ja erisuste alusel klassifitseeritakse gripiviirusi alatüüpideks. H-alatüübid on seotud viiruse võimega rakkudega seonduda ja rakkudesse siseneda ning N-alatüübid viiruse vabastamisega nakatunud rakkudest.

Gripi sümptomiteks on äge algus, palavik, kuiv köha ja/või nohu ja vähemalt üks üldnähtudest: halb enesetunne, peavalu, liiges-lihaskõhval, iiveldus. Gripi eristamine teistest viirusnakkustest ei ole ilma laboratoorse diagnoosita võimalik. Laboridiagnostika tegemisel tuleb silmas pidada, et tekitaja selgumise ajaks on haigusnähtud tavaliselt möödunud. Laboratoorse analüüsi tulemuse alusel ei ole võimalik aidata konkreetset haiget, kuid see on oluline viiruste leviku seireks ja võimalike epidemiade tekke ennustamiseks, et õigeaegselt rakendada epideemiaohjamise meetmeid.

Gripi levimus on kõige suurem kooliealiste laste seas. Suuremad gripiepidemiad korduvad tavaliselt 2-3 aasta järel ja kuigi sesoonse gripi põhjustajaks on reeglina üksainus alatüüp, võib samal hooajal kohata samaaegselt ka mitut alatüüpi ja täheldada piirkondlikke erinevusi viiruste levikus. Seepärast koosnevad ka gripivaktsiinid mitme tüve antigeenidest.

Grippi põevad raskekujuliselt eeskätt kroonilised kopsuhaiged (sh astma), südamehaiged, kellel kaasneb kopsupais (klapirikked, südamepuudulikkus), neeruhaiged ja diabeedipatsiendid. Need kõrge riskiga isikud on gripivaktsiini kasutamise peamiseks sihtrühmadeks. Gripi tüsistused ja surmaga lõppevad haigusjuhud tekivad peamiselt väikelastel ja vanuritel, samuti voodihaigetel, immuunpuudulikkusega isikutel ning rasedatel (kolmas trimester).

Gripivaktsiini koostis

Igal aastal töötavad ravimitootjad välja uue vaktsiini, mis sisaldab antigeene erinevatelt olemasolevatelt gripiviiruse tüvedelt vastavalt senistele teadmistele viiruste levikust ja haigusjuhtude tekkest. Rahvusvahelist seiret koordineerib Maailma Terviseorganisatsioon (WHO). Kuna gripiviiruste levik on maailmas erinev, kehtib Eestis WHO soovitus

põhjapoolkera kohta, mida igaks hooajaks jõustatakse Euroopa Liidu otsusega.

Eestis on müügiluba kolme ravimitootja gripivaktsiinil:

- Influvac 2005/2006 (Solvay Pharmaceuticals B.V.)
- Fluarix (GlaxoSmithKline Biologicals SA)
- Vaxigrip (Aventis Pasteur SA)

Gripivaktsiinid on süstesuspensioonina eeltäidetud süstlas, annuses 0,5 ml.

Kõik need hooajaks 2005/2006 toodetud vaktsiinid sisaldavad gripiviiruse inaktiveeritud pinnaantigeene (hemaglutiniini ja neuraminidaasi) kolmelt gripiviiruse tüvelt. Hooajalise gripi vaktsiinid ei sisalda antigeene linnugripile H5N1 lähedastelt tüvedelt.

Gripivaktsiini efektiivsus

Gripivaktsiinide ohutust ja efektiivsust hinnatakse avatud ja kontrollrühmata kliinilistes uuringutes iga-aastastelt. Nendes uuringutes osaleb vähemalt 50 täiskasvanut vanuses 18...60 aastat ja vähemalt 50 eakat vanuses 60 aastat või enam.

Gripivaktsiini efektiivsust hinnatakse immunogeensustesti abil, mõõtes hemaglutiniini inhibeerivate antikehade tiitrit kõigi kolme vaktsiinikomponendi suhtes enne vaktsiini manustamist ja kolm nädalat hiljem. Tiitri tõusu alusel hinnatakse, kui paljudel (protsentuaalselt) toimus serokonversioon (4-kordne tiitri tõus vaktsineerimise järgselt) ja kui paljudel arenes seroprotektsioon (tiitri tõus üle 40). Nõutavad serokonversiooni ja seroprotektsiooni tasemed nooremas uuritavate grupis on 40% ja 70% ning vanemas uuritavate rühmas vastavalt 30% ja 60%. Tavapäraselt on gripivaktsiinide serokonversiooni tase üle 60...70% ja seroprotektsiooni tase 95...100%, mis oluliselt ületab nõutavat taset. Lisaks tehakse turustamisjärgseid uuringuid, mis mõeldavad vaktsiini mõju haigestumusele ja tüsistuste esinemissagedusele.

Kaitseefekt saabub tavaliselt 2...3 nädalat pärast vaktsineerimist. Vaktsinatsioonijärgne immuunsus homologsete või vaktsiinitüvedega väga sarnaste tüvede suhtes püsib tavaliselt 6...12 kuud. Gripivaktsiini efektiivsus eeldab normaalsel tasemel immuunvastust. Haigusest või ravimitest põhjustatud immuunsupressiooni korral võib immuunvastus olla ebapiisav.

Teaduslikud andmed vaktsiini kasutamisest lastel on vähesed, sest iga-aastase uuendamisprotseduuri käigus vaktsiini lastele ei manustata. Näidustuse olemasolul kasutatakse vaktsiini üle 6-kuustel lastel. Arvestades turustamisjärgsete uuringute tulemusi soovitatakse lastele, keda ei ole varem

vaktsineeritud, manustada teine annus vaktsiini vähemalt 4-nädalase vahega.

Kuna gripiviirus on muutlik, on tõenäoline, et järgmisel hooajal levivad eelmisest erinevad haigustekitajad ja seepärast soovitatakse vaktsineerimist korrata igal aastal. Seejuures ei saa olla kindel, et uuendatud vaktsiin sisaldab just seda gripiviiruse serotüüpi, mis mingis piirkonnas uuel gripihooajal domineerib.

Ülaltoodud põhjustel on ilmne, et gripivaktsiinid ei väldi epideemiaid ega pandeemiaid, mida põhjustavad reeglina täiesti uued serotüübid, vaid vähendab riski nakatuda hooajalisse grippi.

Gripivaktsiini kõrvaltoimed

Sagedased (st kuni 10%-l kasutajatest) gripivaktsiini kõrvaltoimed on lokaalsed reaktsioonid süstekohal (punetus, turse, valu jmt) ja süsteemsed reaktsioonid (palavik, halb enesetunne, külmavärinad, väsimus, peavalu, higistamine, lihas- ja liigesvalu).

Need kõrvaltoimed kaovad tavaliselt 1...2 päeva jooksul ilma ravita. Turustamisjärgsetes uuringutes on täheldatud ka järgnevaid kõrvaltoimeid, mille sagedus on alla 1%: generaliseerunud nahareaktsioonid, sh sügelus, urtikaaria või mittespetsiifiline lööve, neuralgia, paresteesia, krambid, mööduv trombotsütopeenia.

Pandeemiavaktsiin

Vaktsiinid on pandeemiate korral kõige efektiivsemad vahendid suremuse ja haigestumise vähendamiseks. Eriti kehtib see viiruspandeemiate korral, sest erinevalt antibiootikumidest ei ole olemasolevatel viirusvastastel ravimitel elupäästvat ega tervistavat toimet.

Olemasolevad gripivaktsiinid ei kaitse pandeemilise gripi eest. Pandeemia põhjuseks on antigeenselt struktuurilt hooajalisest gripist erinev viirus ning seetõttu on uue vaktsiini massilist tootmist võimalik alustada alles kolm kuni kuus kuud pärast pandeemilise viiruse teket. Lähtudes võimalusest, et pandeemiline gripp lähtub linnugripi viiruse A/H5N1 alatüübist, on sellele vastavad pandeemiavaktsiinid mitmes riigis väljatöötamisel, kuid pole seni laialdaseks tootmiseks valmis ega kättesaadavad.

Pandeemiaga toimetulekuks on oluliselt suurendatud vaktsiinide väljatöötamise suutlikkust. Tootmisvõimsusi on arendatud juba mitu viimast aastat. WHO hinnangul võimaldaks olemasolev tootmisvõimsus valmistada maailmas aasta jooksul siiski vaid 300 miljonit doosi gripivaktsiini.

Gripiravimid

Gripiravimitena käsitletakse M2 ionkanali blokaatoreid amantadiini ja rimantadiini ning neuraminidaasi inhibiitoreid zanamiviiri ja oseltamiviiri.

Teravdatud tähelepanu võimaliku gripipandeemia suhtes on andnud põhjust kaheks ulatuslikuks rahvusvahelises meditsiinipressis avaldatud ülevaateks gripiravimite tõhususest gripi ravis ja profülaktikas. Üldiseks järelduseks on, et amantadiini ja rimantadiini ei tohiks gripi ärahoidmiseks ja raviks kasutada, kuna nende efektiivsus on mõõdukas, kõrvaltoimed märkimisväärsed ja resistentsuse teke kiire. Ka neuraminidaasi inhibiitorite efektiivsus on sedavõrd mõõdukas, et neid ei soovitata sesoonse gripi puhul kasutada. Epideemilise või pandeemilise gripi puhul on neil koht kõrvuti teiste tervishoiu meetmetega.

Neuraminidaasi inhibiitorid mõjutavad viiruse replikatsiooni, takistades viiruse levikut hingamisteedes. Kuna viiruse replikatsiooni kõrgaeg on 24...72 tundi peale haiguse algust, tuleb neid ravimeid manustada võimalikult vara. Neil on vähem kõrvaltoimeid kui M2 ionkanali blokaatoritel ning resistentsuse teke ei ole nii valdav. Siiski on esimesi oseltamiviiriresistentsuse juhte kirjeldatud. Teoreetiliselt toimivad neuraminidaasi inhibiitorid neuraminidaasi kõikidele alatüüpidele.

Neuraminidaasi inhibiitorid, kasutatuna kohe peale haigusnähtude avaldumist, lühendavad

haigusnähtude kestust ligikaudu 1 päeva võrra. Lisaks on kliinilistes uuringutes näidatud, et gripitüsistuste kõrge riskiga patsientidel (hooldekodus elavad vanurid) vähenes oseltamiviirravi järgselt bronhiidi sagedus, antibiootikumravi või hospitaliseerimise vajadus. Lastel on ravi tulemusena vähenenud gripi tüsistusena tekkiva keskkõrvapõletiku sagedus 26,5%-lt 16%-ni.

Neuraminidaasi inhibiitorid on efektiivsed gripi profülaktikas, manustatuna nii enne kui pärast kontakti nakatunud isikuga. Kliinilistes uuringutes on kontaktsete nakatumise tõenäosust õnnestunud vähendada 12%-lt 1%-ni ning populatsioonis gripipuhangu ajal 4,8%-lt 1,2%-ni.

Zanamiviir on suhteliselt hästi talutav, võib tekkida kõha ja harva bronhospasm. Oseltamiviiri tavalisemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu (ligikaudu 10% patsientidest). Ravimite ohutuses ei ole east tulenevaid erinevusi, neerupuudulikkuse puhul tuleb oseltamiviiri annust vähendada.

Pandeemia tingimustes on oluline neuraminidaasi inhibiitorite väga korrektne kasutamine. Seni tuvastatud oseltamiviiriresistentsuse puhul on üheks võimalikuks mehhanismiks ravimi alaannustamine, mis on väga tõenäoline juhul, kui pandeemiahirmus kojusoetatud individuaalseid varusid pereliikmete vahel jagatakse. Seetõttu peab viirusvastaste ravimite kasutamine pandeemia korral olema täieliku meditsiinilise kontrolli all.

Kasutatud kirjandus

1. Demicheli V jt. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD001269
2. Jefferson T. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet.* 2005 Oct 1;366(9492):1165-74
3. Smith T jt. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25:CD004879
4. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363-73
5. Jefferson T jt. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13
6. Moscona A. Oseltamivir resistance – Disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005;353:2633-36

HOIATUS PIKA TOIMEAJAGA β_2 ADRENOMIMEETIKUMIDE KÕRVALTOIMETE KOHTA ASTMAHAIGETEL

USA Toidu- ja raviamet ning mitmed Euroopa raviametid on hiljuti nõudnud pika toimeajaga β_2 adrenomimeetikumide ravimiteabesse uute hoiatuste lisamist, mis võivad oluliselt mõjutada astma ravipraktikat.

Pika toimeajaga β_2 adrenomimeetikumide (salmeterool, formoterool) kasutamist astmahaigetel on hiljutistes kliinilistes uuringutes seostatud tõsiste kõrvaltoimete (astmaga või hingamisteede haigustega seotud surmajuhtumid

ja eluohtlikud olukorrad) sagenemisega. Inhaleeritavate kortikosteroididega koos kasutades on selliste kõrvaltoimete risk väiksem, ent ei ole selge, kas kooskasutamine riski täielikult välistab.

Andmed salmeterooliga läbiviidud 28-nädalasest uuringust on järgmised:

Hingamisteede haigustega seotud surmad ja eluohtlikud olukorrad			
	Juhtude arv/ pts arv		Suhteline risk (95% usaldusvahemik)
	salmeterool	platseebo	
Kõik patsiendid	50/13176	36/13179	1,40 (0,91...2,14)
IKS* kasutajad	23/6127	19/6138	1,21 (0,66...2,23)
IKS mittekasutajad	27/7049	17/7041	1,60 (0,87...2,93)
Hingamisteede haigusega seotud surmad			
IKS kasutajad	10/6127	5/6138	2.01 (0,69...5,86)
IKS mittekasutajad	14/7049	6/7041	2.28 (0,88...5,94)
Astmaga seotud surmad ja eluohtlikud olukorrad			
IKS kasutajad	16/6127	13/6138	1.24 (0,60...2,58)
IKS mittekasutajad	21/7049	9/7041	2.39 (1,10...5,22)**

*IKS – inhaleeritav kortikosteroid, ** statistiliselt oluline erinevus

Mitmete näitajate osas on beeta-adrenomimeetikumi rühmas näha negatiivne suundumus, statistiliselt oluline astmaga seotud surmade ja eluohtlike olukordade sageduse suurenemine esines IKS mitte kasutanud patsientidel. Usaldusvahemikku

arvestades ei saa välistada riski viiekordistumist selles rühmas. Andmeid formoterooli kohta on vähem, ent enamik publikatsioone on seisukohal, et tegemist on ravimirühmale omase toimega, mille mehhanismi osas ei olda üksmeelsed.

Formoterooliga läbiviidud uuringutest saadud andmed tõsiste kõrvaltoimete kohta on järgmised:

Astmaga seotud tõsised kõrvaltoimed			
	Juhtude arv/pts arv		Suhteline risk* (95% usaldusvahemik)
	formoterool	platseebo	
Kõik patsiendid	43/3768	5/1863	4,25 (1,74...10,40)
IKS kasutajad	26/2488	4/1319	3,45 (1,26...9,44)
IKS mittekasutajad	17/1280	1/544	7,23 (1,23...42,58)

* ligikaudne, arvutatud summeeritud uuringutulemuste põhjal

Kokkuvõte

- Pika toimeajaga β_2 adrenomimeetikume ei tohi kasutada astma korral ainsa ravimina, kuna astmaga seotud surmajuhtumite ja eluohtlike olukordade sagedus suureneb.
- Mõõduka astma ravi ei ole otstarbekas alustada inhaleeritava kortikosteroidi ja beeta-adrenomimeetikumi kombinatsiooniga, kuna suurel osal patsientidest on monoterapia inhaleeritava kortikosteroidi keskmise annusega piisav.
- Kui ravi inhaleeritava kortikosteroidi monoterapiaga ei ole piisav, on pika toimeajaga beeta-adrenomimeetikumi lisamine üks võimalikest raviviisidest.
- Ei ole teada, kas inhaleeritava kortikosteroidi kombineerimine pika toimeajaga beeta-adrenomimeetikumiga kõrvaldab täielikult viimasega seotud kõrvaltoimete sagenemise riski. Ravi selle kombinatsiooniga ei tohiks alustada astma raske ägenemise ajal või olukorras, kus astma süveneb.
- Patsiente tuleb hoiatada, et kui astma sümptomid peale kombinatsioonravi alustamist ei vähene või süvenevad, tuleb aegsasti arstiga ühendust võtta.

Kasutatud kirjandus

1. FDA. Medical Officer Review. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_03_02-FDA-Smart-Study.pdf
2. Nelson HS jt. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129:15-26. 9
3. Martinez FD. Safety of Long-Acting Beta-Agonists – An Urgent Need to Clear the Air. *N Engl J Med* 2005;353:2637-3