

Az influenza, súlyos influenza kezelése – nemzetközi tapasztalatok alapján

Az Infektológiai és Intenzív Terápiás és Anaeszteziológiai Kollégium ajánlása

összeállították: Bobek Ilona, Ludwig Endre, Újhelyi Enikő

Az új A(H1N1) influenza eddig már több százezer, laboratóriumban igazolt megbetegedést okozott világszerte. Az eddigi klinikai megfigyelésekről publikált adatok a családorvosi szolgálatok illetve az intenzív osztályok aránytalan nagy terheléséről számoltak be.

Az új influenza eddigi halálozási rátája alacsony, becsült aránya 1 % alatt van.

Klinikum

Az eddigi statisztikák alapján a következő csoportok tekinthetők fokozottan veszélyeztetettnek (a felsorolásban a sorrend nem jelent fontossági sorrendet):

- chronicus légúti, cardiovascularis, máj és vesemegbetegedésben,
- előrehaladott malignus megbetegedésben szenvedők,
- cukorbeteg
- kórosan túlsúlyosak (BMI 40 felett)
- szisztémás szteroid kezelésben részesülők
- lymphopeniások
- várandós nők
- 5 évesnél fiatalabb gyermekek
- HIV- fertőzöttek
- neuromuscularis betegség miatt csökkent légzésfunkciójú betegek
-

A hospitalizált betegeknél tapasztalt tünetek százalékos megoszlása egy skót felmérésben (268 beteg) a következő volt.

Láz 93 %

Köhögés	83 %
Dyspnoe	54 %
Gyengeségérzés	40 %
Borzongás	37 %
Myalgia	36 %
Orrfolyás	36 %
Torokfájás	31 %
Fejfájás	31 %
Hányás	29 %
Hasmenés	24 %

Az átlagosnál súlyosabb lefolyásra utaló, azonnali orvosi ellátást illetve hospitalizációt igénylő tünetek:

- a légzésszám növekedése, felületessé válása akár fizikai aktivitás, akár pihenés közben, kifejezett nehézlégzés, cyanosis
- véres vagy elszíneződött köpet
- mellkasi fájdalom
- megváltozott tudatállapot
- három napon túl fennálló, magas láz
- a vérnyomás csökkenése
- gyermekeknél figyelmeztető jel a légzés gyorsulása és nehezítettsége, az aktivitás hiánya és az aluszékonyság

A megbetegedettek mintegy 2 %-a kerül kórházba és a kórházi esetek 10-25 %-a igényel intenzív osztályos elhelyezést. Az intenzív osztályra került betegek kevesebb, mint 10 %-a 65 év feletti. Az intenzív osztályon kezelték 9,1%-a halt meg az Egyesült Államokban, 14,3 %-a Ausztráliában. Arányában a legmagasabb letalitás a 19-45 év közötti felnőtteknél észlelhető

A súlyos lefolyás oka lehet

- a primer viralis pneumonia, amire jellemző a magas láz, köhögés, gyorsan romló dyspnoe, kétoldali multifokális folyamat. A laboratóriumi leletek közül jellegzetes az emelkedett LDH, CK és lymphopenia. A tünetek gyorsan progrediálnak, ARDS alakul ki, a beteg gépi lélegeztetésre szorul. E beteg populáció halálozási aránya 30-60 %

között van. A primer virális pneumonia gyakran lép fel alapbetegséggel nem rendelkező, immunkompetens személyeknél.

- ARDS rohamos kialakulása (pneumonia nélkül)
- másodlagos bakteriális pneumonia, ami igen gyorsan léphet fel, akár tünetek kezdetétől számított 2.-3. napon. A másodlagos bakteriális fertőzés kórokozói elsősorban *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*.

Infektológiai szempontok

Diagnózis: a diagnózis gyanúja pandémás időszakban a klinikai képen alapul, melyet a vírus kimutatásával kell megerősíteni (PCR). A direkt antigén kimutatáson alapuló gyors tesztek szenzitivitása alacsony. Előfordulhat az is, hogy pneumonia esetén a garatból vett minta már PCR negatív, de a mély légutakból vett mintákból a vírus kimutatható. Invazív mintavétel javasolt, ha a beteg pneumóniája az alkalmazott antivirális + antibiotikum kezelésre nem reagál.

Az antiinfektív kezelés alapelvei

- progrediáló kórkép vagy eleve súlyos kórforma észlelésekor hospitalizáció és NAI (oseltamivir, zanamivir) azonnali alkalmazása indokolt. A klinikai kép alapján avagy a megbetegedés gyanúja esetén is a NAI adagolását azonnal el kell kezdeni, nem szabad a PCR vizsgálat eredményére várni. Az idézett skót forrás szerint az a beteg is H1N1 fertőzésre gyanús, aki nem kellően tisztázott okból, rossz állapota miatt került intenzív osztályra. Az amerikai intenzív osztályos tapasztalatokat feldolgozó közlés szerint nem halt meg olyan beteg, akinél korábban, a tünetek fellépte után 48 órán belül megkezdték az antivirális kezelést
- az antivirális kezelés akkor is indokolt súlyos betegekben, ha a tünetek időtartama meghaladja a 48 órát, bár hatékonysága várhatóan kisebb, mint a 48 órán belül elkezdett kezelés
- a kezdeti kezelésre nem kellően reagáló betegekben az oseltamivir dózisának megemlése (2x150 mg) és tartós adása javasolt. Ez az ajánlás vonatkozik minden betegcsoportra, terhesekre és 5 éven aluli gyermekekre. Súlyos betegekben, csökkentimmunitású állapotokban a vírus replikáció és vírusürítés tartóssá válhat

- másodlagos bakteriális pneumonia kialakulása esetén az antibiotikum terápia bevezetése mellett célszerű a NAI kezelést folytatni az állapot javulásáig, miután a vírus jelenléte tartósan segíti elő a bakteriális infekció progresszióját
- a javasolt antibiotikumok másodlagos bakteriális pneumonia esetén: amoxicillin/klavulánsav, ceftriaxon, cefotaxim vagy légúti fluorokinolonok, mint levofloxacin, moxifloxacin (≥18 évesek)

INTENZÍV ELLÁTÁS

Indikáció

A WHO kritériumok szerint a H1N1 okozta megbetegedés a következő kritériumok alapján tekinthető súlyosnak és igényelhet intenzív osztályos ellátást:

- Alsó légúti infekcióra utaló klinikai és radiológiai jelek
- Központi idegrendszeri érintettség
- Shock illetve többszervi elégtelenség
- Alapbetegség exacerbatioja
- Progresszív betegség (légzési elégtelenség, központi idegrendszeri komplikációk)
- Tartós vírusürítés
- Invazív másodlagos bakteriális infekció

Infekció kontroll szempontjai az intenzív osztályon

Különösen veszélyes, cseppfertőzést okozó beavatkozások:

- Intubáció
- Trachea leszívás
- Tracheostoma kezelése
- Gyógyszerporlasztok használata
- Mellkas fizioterápiája
- Bronchoscópia
- Cardio-pulmonális reszuszcitáció (CPR)
- Non invazív lélegeztetés (NIV)
- Magas frekvenciás oszcillációs lélegeztetés (HFOV)

Védőeszközök:

	Fertőzött területen való tartózkodás, de a beteggel nincs kontaktus	Szoros kontaktus a beteggel (<1m)	Aerosol képződéssel járó beavatkozások
Kéz higiéné	+	+	+
Kesztyű	-	+	+
Védőruha	-	-	+
Sebészi maszk	+	+	-
FFP 3 védőmaszk	-	-	+
Szemvédelem	-	Adott helyzet dönti el	+

Az intenzív ellátás speciális szempontjai H1N1 vírus infekció esetén

Intenzív osztályok terhelése (Ausztrál és Új Zélandi tapasztalatok, 2009)

- Intenzív terápiát 15-ször többen igényeltek, mint egyéb szezonális influenzajárvány idején. Ausztráliában 28,7 ITO felvétel/millió lakos volt az igény.
- Az intenzív osztályos ellátás szüksége 4-6 héttel az első dokumentált esetek után egyszerre nő meg, és több héten át fennmarad. Három hónapon át átlagban az ITO ágyak 5,2 %-át H1N1 vírus infekció miatt kezelt betegek foglalták el, ami egy időre a 19%-ot is elérte.
- Az intenzív osztályok terhelését az izoláció szükségessége tovább növelte.
- Az ITO-ra felvett betegek 64,6 %-t lélegeztették átlag 8 napon át. Az igény 208 lélegeztetési nap/millió lakos volt. A lélegeztetett betegek több, mint 11 %-nál kellett extracorporális membrán oxigenátor (ECMO) terápiát alkalmazni.
- Az ITO halálozás aránya 16,9 % volt. A halálozás független rizikó faktorai: respirátor terápia, előrehaladott kor, egyéb súlyos kísérő betegség.

Respirátor terápia szempontjai

- „Lung protective” lélegeztetési stratégiák
- Korai intubáció javítja a túlélés esélyét, szemben a NIV használatával, ami rontja azt.
- Zárt légúti szivórendszerek használata
- A standard lélegeztetési stratégiák (magas PEEP, HFO) az alveolusok disztenzióját, illetve az oxigenizáció romlását okozhatják.

- Nagy a respirátoron való szedáció, illetve izomrelaxáns iránti igény.

Cardio-pulmonális reszuszcitáció:

- Kerülni kell a védőeszköz nélküli közvetlen kontaktust a beteggel: pl.: szájból-szájba lélegeztetés
- Légútbiztosítás minél előbb intratracheális tubuson át történjen.

H1N1 influenza ellátás – gyermekintenzív ellátás sajátosságai

Általános sajátosságok:

- Gyermekeknél relatíve gyakori a betegség előfordulása
- Súlyos betegség gyanúját veti fel gyermekeknél a szapora és nehezített légzés, az aktivitás hiánya és az aluszékonyság
- Az ellátás során alkalmazzuk a felnőtt intenzív ellátás során szerzett tudást, de figyelembe kell venni a gyermek életkorát, súlyát és élettani sajátosságait
- Légútbiztosítás szükségessége esetén nem szabad késlekedni

Intenzív ellátást igénylő gyermekek ellátása

1. Intubáció indikációi

- Légzési elégtelenség
- Oxigenizáció elégtelensége
- Megnövekedett légzési munka (leggyakoribb ok)
- Visszatérő apnoe
- Tudatzavar
- Shock

2. Megnövekedett légzési munka klinikai tünetei

- Tachypnoe
- Légzési segédizmok használata
- Fejbiccentés
- Orrszárnyi légzés
- „Gruntolás”

- Subcostalis, intercostalis + sternalis behúzás
- „Tracheal tug” a trachea „huzakodó” mozgása

3. Intubáció kivitelezése H1N1 fertőzés esetén

- A gyermekanesthesia és gyermekintenzív ellátás általánosan elfogadott elvei szerint kell eljárni.
- Ne késlekedjünk, ha a döntés megszületett!
- Fontos a jó előkészítés, a megfelelő felszerelés és gyógyszerek előkészítése
- A gyomor tehermentesítése nasogastricus szondával történik (infekció kontroll elveit betartva a személyzet védelmét biztosítani kell!)
- Az esetek többségében „Rapid Sequence” intubálás - intravénás indukció javallt. Az inhalatios inductio légzési elégtelenségben nehéz, ezért lehetőleg ne ezt a módot válasszuk.
- A gyomrot üresen kell tartani, vagy intubálás előtt kiüríteni lehetőség szerint (aspiráció veszélye!)
- Cricoid porc nyomása megnehezítheti az intubációt
- Legyen alternatív légútbiztosítási terv arra, az esetre, ha nem sikerül az intubáció – laryngeal maszk (LMA) életmentő lehet!, az intézeti lehetőségeket fel kell mérni
- A lélegeztetést igénylő esetekben a felnőtt ellátáshoz hasonló lélegeztetési stratégia javasolt.
- Non-invazív lélegeztetés hasznos lehet, de figyelni kell vírusszóródás veszélyére!
- Fontos a folyadék megszorítás és a megfelelő diuresis biztosítása
 - Az intenzív osztályon lehetőleg biztosítani kell az elkülönítést és a személyzet védelmét az infekció kontroll előírások szerint
 - Gyermekeknél antivirális kezelés az alábbi táblázat szerint alkalmazandó

Antivirális kezelés gyermekeknél

Testtömeg (kg)	Dózis életkor szerint	Javasolt dózis 5 napos kezelésnél	Kemoprofilaxis 10 nap
oseltamivir (Tamiflu®)			
>40 kg	≥ 10 év	2 x 75 mg naponta	1x75 mg naponta

>23 kg - 40 kg	6-9 év	2 x 60 mg naponta	1x60 mg naponta
>15 kg - 23 kg	3-5 év	2x 45 mg naponta	1x45 mg naponta
≤15 kg	1-2 év	2x 30 mg naponta	1x30 mg naponta
<1 évnél fiatalabb gyermekeknél az adagolás nem a testsúly alapján történik			
	6-11 hó	2 x 25 mg naponta	25 mg naponta 1x
	3-5 hó	2 x 20 mg naponta	20 mg naponta 1x
	< 3 hó	2 x 12 mg naponta	Kritikus helyzetet kivéve nem javasolt
< 1 év testsúly alapján Kimberlin et al. 2009	≥ 9hó	2x 3,5 mg/kg /naponta	
	≤ 9 hó	2x 3 mg/kg /naponta	
Zanamivir (Relenza®)*	≥ 7év	10 mg (2 x 5 mg inhaláció) naponta 2x	10 mg (2 x 5 mg inhaláció) naponta 1x (≥5év)

Irodalom:

Alonso-Tarrés et al: Severe influenza A (H1N1) in patients without any known risk factor
Critical Care 2009, 13:425 (doi:10.1186/cc8150)

Joyce HY Yeung et al.: Presentation and management of critically ill patients with influenza A (H1N1): a UK perspective
Critical Care 2009, 13:426 (doi:10.1186/cc8151)

Moreno P. et al.: The ongoing H1N1 flu pandemic and the intensive care community: challenges, opportunities, and the duties of scientific societies and intensivists
Intensive Care Med (2009) 35:2005-2008

ANZIC Influenza Investigators: Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand
N Engl J Med 2009;361:1925-34

Jain S. et al.: Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009.

N Engl J Med 2009;361:1935-44