

Az influenza, súlyos influenza kezelése – nemzetközi tapasztalatok alapján. Az Infektológiai és Intenzív Terápiás és Aneszteziológiai Kollégium ajánlása.

Az ajánlást összeállították: Bobek Ilona és Ludwig Endre.

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):

- krónikus légúti, cardiovascularis, máj- és vesemegbetegedésben,
- előrehaladott malignus megbetegedésben szenvedők,
- cukorbeteg,
- kórosan túlsúlyosak (BMI 40 felett),
- szisztémás szteroidkezelésben részesülők,
- lymphopeniások,
- várandós nők,
- ötévesnél 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; 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 kezeltek 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:

- Primer vírusos pneumonia: 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 betegpopuláció halálozási aránya 30-60% között mozog. A primer vírusos pneumonia gyakran lép fel alapbetegség nélküli, immunkompetens személyeknél.
- ARDS rohamos kialakulása (pneumonia nélkül).
- Másodlagos bakteriális pneumonia: ez igen gyorsan léphet fel, akár a 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 pandémiás időszakban a klinikai képen alapul, ezt a vírus kimutatásával kell megerősíteni (PCR). A direkt antigénkimutatáson 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 azonnal el kell kezdeni a NAI adagolását, 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 a súlyos betegeknek, 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 betegeknek az oseltamivir dózisének megemlése (2x150 mg) és tartós adása javasolt. Ez az ajánlás vonatkozik minden

betegcsoportra, a terhesekre és az öt éven aluli gyermekekre. Súlyos betegeknel, csökkent immunitású állapotokban a vírusreplikáció 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,
- az alapbetegség exacerbációja,
- progresszív betegség (légzési elégtelenség, központi idegrendszeri komplikációk),
- tartós vírusürítés,
- invazív másodlagos bakteriális infekció.

Az infekciókontroll szempontjai az intenzív osztályon

Különösen veszélyes, cseppfertőzést okozó beavatkozások:

- intubáció,
- trachealeszívás,
- tracheostoma kezelése,
- gyógyszerporlasztók használata,
- mellkas fizioterápiája,
- bronchoszkópia,
- cardiopulmonalis resuscitáció (CPR),
- nem invazív lélegeztetés (NIV),
- magas frekvenciás oszcillációs lélegeztetés (HFOV).

Védőeszközök:

	Fertőzött területen való tartózkodás, de a beteggel nincs kontaktus	Szoros kontaktus a beteggel (<1 m)	Aeroszolképződéssel járó beavatkozások
Kézhygiéne	+	+	+
Kesztyű	–	+	+

Védőruha	–	–	+
Sebészi maszk	+	+	–
FFP 3 védőmaszk	–	–	+
Szemvédelem	–	Az adott helyzet dönti el	+

Az intenzív ellátás speciális szempontjai H1N1-vírusinfekció esetén

Az 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-vírusinfekció 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%-át lélegeztették átlag nyolc napon át. Az igény 208 lélegeztetési nap/millió lakos volt. A lélegeztetett betegek több mint 11%-ánál kellett extracorporalis membránoxigenátor- (ECMO-) terápiát alkalmazni.
- Az ITO-halálozás aránya 16,9% volt. A halálozás független rizikófaktorai: respirátorterápia, előrehaladott kor, egyéb súlyos kísérő betegség.

A respirátorterápia szempontjai:

- „Lung protective” lélegeztetési stratégiák.
- A korai intubáció javítja a túlélés esélyét, szemben a NIV használatával, ami rontja azt.
- Zárt légúti szívórendszerek 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.

Cardiopulmonalis reszuscitáció:

Kerülni kell a védőeszköz nélküli közvetlen kontaktust a beteggel: például szájból-szájba lélegeztetés.

A légútbiztosítás minél előbb intratrachealis tubuson át történjen.

A H1N1 influenza ellátása – a 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.

Az intenzív ellátást igénylő gyermekek ellátása

1. Az intubáció indikációi:

- légzési elégtelenség,
- az oxigenizáció elégtelensége,
- megnövekedett légzési munka (leggyakoribb ok),
- visszatérő apnoe,
- tudatzavar,
- shock.

2. A megnövekedett légzési munka klinikai tünetei:

- tachypnoe,
- légzési segédizmok használata,
- fejbiccentés,
- orrszárnnyi légzés,
- „gruntolás”,
- subcostalis, intercostalis + sternalis behúzás,
- „tracheal tug” a trachea „huzakodó” mozgása.

3. Intubáció kivitelezése H1N1-fertőzés esetén:

A gyermekanesztézia 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 (az infekciókontroll elveit betartva a személyzet védelmét biztosítani kell!)

Az esetek többségében „Rapid Sequence” intubálás - intravénás indukció javallt. Az inhalációs indukció légzési elégtelenségben nehéz, ezért lehetőleg ne ezt a módot válasszuk.

A gyomrot üresen kell tartani, vagy intubálás előtt kiüríteni lehetőség szerint (aspiráció veszélye!)

A cricoid porc nyomása megnehezítheti az intubációt.

Legyen alternatív légútbiztosítási terv arra, az esetre, ha nem sikerül az intubáció – a laryngeal maszk (LMA) életmentő lehet! -, az intézeti lehetőségeket fel kell mérni.

A lélegeztetést igénylő esetekben a felnőttellátáshoz hasonló lélegeztetési stratégia javasolt.

A nem invazív lélegeztetés hasznos lehet, de figyelni kell a vírusszóródás veszélyére!

Fontos a folyadékmegszorítás és a megfelelő diuresis biztosítása.

Az intenzív osztályon lehetőleg biztosítani kell az elkülönítést és a személyzet védelmét az infekciókontroll-előírások szerint.

Gyermekeknél antivirális kezelés az alábbi táblázat szerint alkalmazandó.

Antivirális kezelés gyermekeknél

Testtömeg (kg)	Dózis szerint	életkor	Javasolt dózis 5 napos kezelésnél	Kemopro 10 nap
oseltamivir (Tamiflu [®])				
>40 kg	≥ 10 év		2x75 mg naponta	1x75 mg/r
>23 kg-40 kg	6-9 év		2x60 mg naponta	1x60 mg/r
>15 kg-23 kg	3-5 év		2x45 mg naponta	1x45 mg/r
≤15 kg	1-2 év		2x30 mg naponta	1x30 mg/r
	6-11 hó		2X25 mg naponta	25 mg egyszer
	3-5 hó		2X20 mg naponta	20 mg egyszer
	<3 hó		2X12 mg naponta	Kritikus kivéve ner
<1 év: testsúly alapján <i>Kimberlin et al. 2009</i>	≥9 hó		2x3,5 mg/kg /naponta	
	≤9 hó		2x3 mg/kg /naponta	
Zanamivir (Relenza [®])				
	≥ év		10 mg (2X5 mg inhaláció) naponta 2x	10 mg inhaláció) egyszer (≥5 év)

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;35:2005-8.

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.