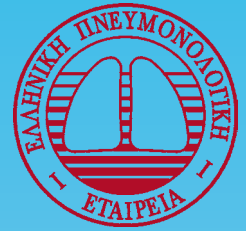


ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΤΗΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2011

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ 2008 - 2011

Πρόεδρος: Κ.Ι. Γουργουλιάνης
Αντιπρόεδρος: Κ. Κατής
Γ. Γραμματέας: Ν. Αναγνωστοπούλου
Ειδ. Γραμματέας: Β. Πολυχρονόπουλος
Ταμίας: Κ. Κωνσταντίνου
Μέλη: Π. Γιαμπουδάκης
Μ. Τουμπής

Συγγραφείς

(Με αλφαβητική σειρά)

Μ. Εξηντάρη	Ε. Μπαλής
Ι. Κιουμής	Α. Νοδάρου
Π. Κοντού	Μ. Ντάγανου
Μ. Κοντούλη-Γείτονα	Α. Πεφάνης
Α. Λιαπίκου	Π. Πλαντζά
Α. Μανίκα	Α. Τσακρής

Υπεύθυνοι έκδοσης:

Ν. Αναγνωστοπούλου: Διευθύντρια, 8^η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»
Ι. Κιουμής: Επίκουρος Καθηγητής, Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
Μ. Ντάγανου: Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α΄,
Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία»

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η έκδοση αυτού του τεύχους πραγματοποιείται μερικούς μήνες μετά το πέρασμα της πανδημίας γρίπης από το στέλεχος του ιού H1N1. Πιθανά ορισμένοι θα αναρωτηθούν αν συντρέχει ακόμη λόγος για μια τέτοια έκδοση. Ίσως κάποιοι άλλοι να διατηρούν ακόμη επιφυλάξεις -ή και αντιρρήσεις- για την ύπαρξη της τελευταίας πανδημίας καθώς και για τα μέτρα αντιμετώπισής της. Εκείνο όμως που κανένας δε μπορεί να αμφισβητήσει, είναι η ανάγκη να βελτιώσουμε και να διατηρήσουμε σε υψηλό επίπεδο τόσο τη γνώση μας γύρω από τα θέματα που αφορούν στη γρίπη, όσο και την ετοιμότητα της αντίδρασής μας σε μια νέα παρόμοια ή και δυσκολότερη κατάσταση. Η περιοδικότητα της νόσου εγγυάται πως η εμπειρία αυτού που πέρασε αποτελεί το σταθερότερο ανάχωμα ανάσχεσης αυτού που θα έλθει.

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση της γρίπης έχουν διαχρονικό ενδιαφέρον. Επιπλέον, η γρίπη δεν είναι μια υπόθεση που αφορά αποκλειστικά στα άτομα και τους επαγγελματίες της υγείας, αλλά παράλληλα εμφανίζει εκτεταμένες κοινωνικοοικονομικές διαστάσεις, εισάγοντας παραμέτρους που εκτείνονται πολύ πέραν των στενών ιατρικών ορίων της νόσου. Ειδικότερα στις περιόδους μιας μεγάλης επιδημίας ή πανδημίας, αναδύονται προβλήματα και προβληματισμοί που αφορούν κρίσιμα θέματα της συνολικής κοινωνικής οργάνωσης και των πολιτικών υγείας. Στην έκδοση αυτή καταβάλαμε προσπάθεια να αναδείξουμε και αυτή τη διάσταση του θέματος.

Συνεπώς, αυτό το συγγραφικό εγχείρημα της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ομάδας Εργασίας των Λοιμώξεων δεν είναι ούτε άκαιρο ούτε άσκοπο. Πιθανά η χρονική αποστασιοποίηση από την «καυτή» περίοδο της έξαρσης της πανδημίας να προσφέρει την ευκαιρία στον αναγνώστη μιας περισσότερο ψύχραιμης κριτικής αξιολόγησης όσων εδώ αναφέρονται, αλλά και να αφήνει το περιθώριο δημιουργίας μιας λογικά πιο εκλεπτυσμένης στρατηγικής για την αντιμετώπιση του επόμενου κύματος της νόσου. Σε οποιαδήποτε από αυτά ενδεχόμενα, οι συγγραφείς αυτού του τεύχους θα ήταν ευτυχείς αν κριθεί ότι συνεισέφεραν -έστω κατ' ελάχιστον- θετικά.

Οι συντονιστές της Ομάδας Λοιμώξεων της ΕΠΕ

I. Κιουμής

M. Ντάγανου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ: ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ	9
<i>Μ. Εξηγτάρη</i>	
ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΔΗΜΙΩΝ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ	13
<i>Μαίρη Κοντούλη-Γείτονα</i>	
ΠΑΝΔΗΜΙΕΣ ΓΡΙΠΗΣ ΤΟΝ 20ό ΑΙΩΝΑ	19
<i>Αικατερίνη Νοδάρου</i>	
Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ	21
<i>Π. Πλαντζά, Μαρία Ντάγανου</i>	
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	26
<i>Κατερίνα Μανίκα, Γιάννης Κιουμής</i>	
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ	37
<i>Ευάγγελος Μπαλής, Αθανάσιος Τσακρής</i>	
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ	42
<i>Άγγελος Πεφάνης</i>	
ΑΝΤΙΓΡΙΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	47
<i>Αδαμαντία Π. Λιαπίκου, Μαρία Ντάγανου</i>	
ΠΑΝΔΗΜΙΚΗ ΓΡΙΠΗ 2009	51
<i>Πασχαλίνα Κοντού, Γιάννης Κιουμής</i>	

Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ: ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ

Μ. Εξηντάρη

Επίκ. καθηγήτρια Β' Εργαστηρίου Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.,
Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Γρίπης Β. Ελλάδος

Η κλινική εικόνα της γρίπης έχει περιγραφεί ήδη από τον Ιπποκράτη το 412 π.Χ. και έκτοτε, πέρα από την τακτική ετήσια εμφάνισή της και τον κατά καιρούς επιδημικό της χαρακτήρα, έχει σημειωθεί ικανός αριθμός πανδημιών ανά τους αιώνες. Η εμφάνιση των επιδημιών και πανδημιών γρίπης καθώς και η νοσογόνος δράση των ιών της οφείλεται στα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους και στο ευμετάβλητο γονιδίωμά τους, γεγονός που δεν επιτρέπει τον παραμικρό εφησυχασμό στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα ως προς την επιδημιολογική επιτήρηση και πρόληψη της νόσου, καθώς η συνολική δομή του ιού της γρίπης του προσδίδει μια διαρκή δυναμική εξέλιξη προς συνεχή δημιουργία νέων στελεχών.

Οι ιοί της γρίπης έχουν ελικοειδή συμμετρία και παρουσιάζουν έντονο πολυμορφισμό (σφαιρικοί, αψοειδείς, επιμήκεις, νηματοειδείς).

Το νουκλεϊκό τους οξύ είναι μονόκλωνο RNA αρνητικής πόλωσης κατατετηγμένο σε 8 τμήματα στους τύπους Α και Β ή 7 στον τύπο C, καθένα από τα οποία κωδικοποιεί ένα ή δύο από τα απαραίτητα για τον κύκλο του ιού δομικά ή λειτουργικά στοιχεία.

Το γονιδίωμά τους περιβάλλεται από πρωτεϊνική κάψα, η οποία απαρτίζεται από πρωτεϊνικές υπομονάδες (καψομερίδια). Τα καψομερίδια των ιών της γρίπης αποτελούνται από την πρωτεΐνη Μ (Matrix, "θεμελιώδης" ή "μητρική") και πιο συγκεκριμένα την Μ₁ πρωτεΐνη. Το σύμπλοκο νουκλεϊκού οξέως και κάψας αποτελεί το ιικό νουκλεοκαψίδιο.

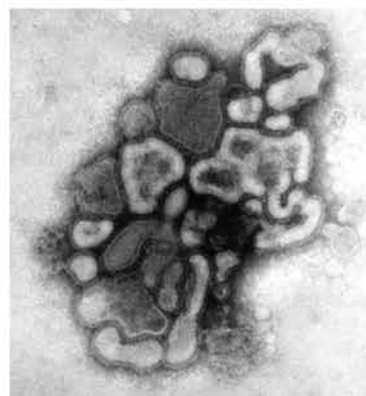
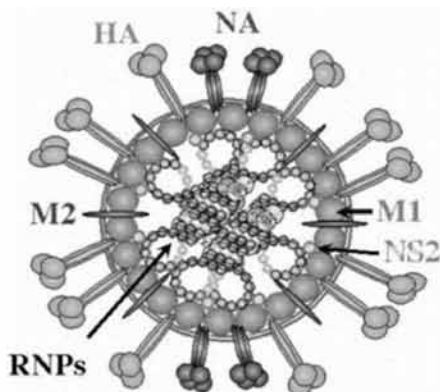
Στο νουκλεοκαψίδιο περιέχεται εκτός του RNA και μικρός αριθμός διαλυτών πρωτεϊνών, οι οποίες αναφέρονται εν συνόλω ως "διαλυτό αντιγόνο S" (Soluble). Τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι πολυμεράσες ΡΑ, ΡΒ1 και ΡΒ2, η μη δομική πρωτεΐνη ΝS₁ (Non Structural) καθώς και η νουκλεοπρωτεΐνη (NP) η οποία μαζί με το ιικό RNA αποτελεί την ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP) του ιού.

Το νουκλεοκαψίδιο περιβάλλεται εξωτερικά από λιποειδικής φύσεως περιβλήμα (envelope). Το περίβλημα φέρει προσεκβολές αποτελούμενες από τα γλυκοπρωτεϊνικά μόρια αιμοσυγκολλητίνη (ΗΑ ή Η) και νευραμινιδάση (ΝΑ ή Ν) καθώς και λειτουργικές "οπές" αποτελούμενες από μόρια πρωτεΐνης Μ₂ οι οποίες λειτουργούν ως διάλυτοι ιόντων μεταξύ του εξω- και ενδοϊκού χώρου.

Στο σημείο αυτό δρουν για την πρόληψη ενδεχόμενης μόλυνσης από τον ιό τα απλά συνιστώμενα καθαριστικά μέσα των χειρών, σαπούνι και οινόπνευμα. Πέραν της μηχανικής απομάκρυνσης των ιών κατά το πλύσιμο των χειρών, ενώσεις όπως οι σάπωνες και οι αλκοόλες λειτουργούν ως λιποδιαλύτες καταστρέφοντας το ιικό περίβλημα που φέρει τις ΗΑ, Μ₂ και ΝΑ. Δεδομένου ότι τα μόρια αυτά είναι απολύτως απαραίτητα για την προσκόλληση του ιού στο κύτταρο-ξενιστή, την έναρξη του ενδοκυττάριου πολλαπλασιασμού και την έξοδο αντίστοιχα, τελικά ο ιός, αν υπάρχει, με τη χρήση σαπώνων ή αλκοολών καθίσταται αυτόματα μη λοιμογόνος.

Η δομική σταθερότητα του ιικού σωματιδίου οφείλεται στη χημική σύνδεση της πρωτεϊνικής κάψας (πρωτεΐνη Μ₁) με τη ριβονουκλεοπρωτεΐνη καθώς και με στοιχεία του εξωτερικού περιβλήματος.

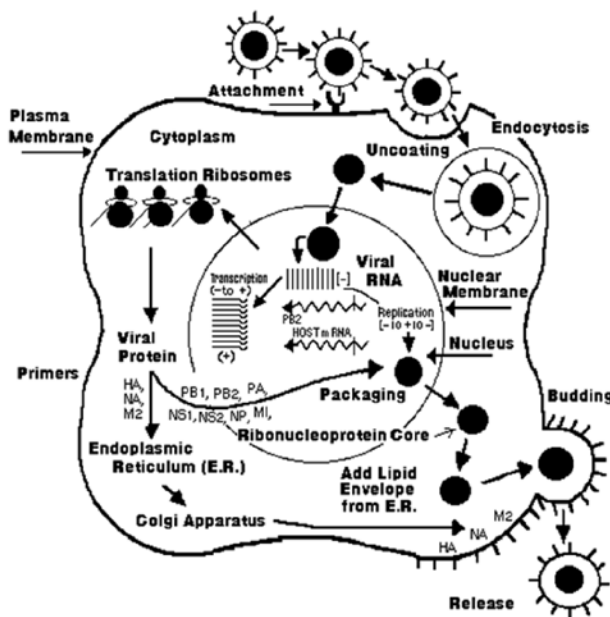
Με βάση τα ως άνω αδρά δομικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα τις χημικές διαφορές της πρωτεΐνης Μ και του διαλυτού αντιγόνου S, οι ιοί της γρίπης διακρίνονται σε τρεις τύπους: Α, Β και C. Οι τύποι Α και Β προσβάλλουν πλειάδα θηλαστικών και πτηνών καθώς και τον άνθρωπο, προκαλώντας τις ετήσιες εξάρσεις γρίπης καθώς και επιδημίες περίπου ανά 2-3 και 3-6 έτη αντίστοιχα. Πανδημίες



έχουν καταγραφεί μόνον από τον τύπο A, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί καμία επιδημική κίνηση από τον τύπο C.

Από τα οκτώ τμήματα RNA του ιού της γρίπης τα πρώτα τρία περιλαμβάνουν σύμπλοκο γονιδίων των ιικών πολυμερασών PB₂, PB₁ και PA. Το τέταρτο τμήμα περιλαμβάνει το γονίδιο της αιμοσυγκολλητίνης (HA), το πέμπτο της νουκλεοπρωτεΐνης (NP) και το έκτο της νευραμινιδάσης (NA). Το έβδομο τμήμα περιλαμβάνει δύο γονίδια, των πρωτεϊνών M₁ και M₂. Τέλος το όγδοο τμήμα RNA περιέχει τα δύο γονίδια των NS (Non Structural) πρωτεϊνών του ιικού σωματιδίου, NS₁ και NS₂, από τις οποίες μόνον η πρώτη είναι όντως μη δομική (λειτουργική) ενώ η δεύτερη αποτελεί δομικό υλικό για τον ιό.

Οι ιοί της γρίπης, όπως κάθε ιός, χαρακτηρίζονται από αποκλειστικά ενδοκυττάρια ανάπτυξη σε τέσσερα στάδια: α) Προσκόλληση στο κύτταρο, στη διαδικασία της οποίας συμμετέχουν επιφανειακά μόρια του ιού αφ' ενός και υποδοχείς επιφανείας του κυττάρου αφ' ετέρου, β) Είσοδος στο κύτταρο, γ) Πολλαπλασιασμός του ιού δαπάνη των κυτταρικών μηχανισμών, δ) Έξοδος των νέων ιών από το κύτταρο.



Τα μόρια προσκόλλησης του ιού της γρίπης είναι αυτά της αιμοσυγκολλητίνης (HA). Το αρχικό μόριο αιμοσυγκολλητίνης (HA₀) διασπάται στα ενεργά κλάσματα HA₁ και HA₂ και κατόπιν συνδέεται με επιφανειακούς υποδοχείς του υποψήφιου κυττάρου-ξενιστή περιέχοντες μόρια σιαλικού οξέος. Όσα στελέχη ιού γρίπης φέρουν αργινίνη στο σημείο διάσπασης της HA₀ έχουν περιορισμένη διασπορά στον οργανισμό του ξενιστή, καθώς περιορίζονται

στα όργανα εκείνα όπου υπάρχουν τα απαραίτητα ένζυμα για τη διάσπαση της HA₀. Οι ιοί αυτοί εγκαθίστανται στο αναπνευστικό και γαστρεντερικό και θεωρούνται χαμηλής παθογονικότητας. Αντιθέτως όσα στελέχη φέρουν πολλαπλά βασικά αμινοξέα στο σημείο διάσπασης της HA₀ μπορούν να προκαλέσουν πολυοργανική προσβολή, διότι ένζυμα ικανά να επιτελέσουν τη διάσπαση της HA₀ υπάρχουν σε όλα τα ζωτικά όργανα. Παράδειγμα τέτοιου υψηλής παθογονικότητας ιού αποτέλεσε σχετικά πρόσφατα ο A(H₅N₁).

Ακολουθεί ενδοκύτωση του ιικού σωματιδίου και σύντηξη του ιικού περιβλήματος με τις ενδοσωμιακές μεμβράνες του κυττάρου. Προϋπόθεση για τη σύντηξη των μεμβρανών αποτελεί αφ' ενός η διάσπαση των μορίων της HA₀ σε HA₁ και HA₂ και αφ' ετέρου η οξεοποίηση του μικροπεριβάλλοντος σε pH 5,0-6,0. Στη συνέχεια ο ιός απεκδύεται το περίβλημα και την πρωτεϊνική του κάψα έτσι ώστε το γενετικό του υλικό και γενικά το περιεχόμενο του νουκλεοκαψιδίου να είναι έτοιμο για την έναρξη της διαδικασίας αναπαραγωγής. Για την απέκδυση είναι εξίσου απαραίτητη η οξεοποίηση, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη διέλευση ιόντων μέσω των διαύλων ιόντων που σχηματίζει η πρωτεΐνη M₂ του ιικού περιβλήματος. Μόνον τότε η πρωτεΐνη M₁ αποσυνδέεται από τα εσωτερικά άκρα των HA, NA και M₂ καθώς και από τη ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP) ώστε ο ιός χάνει τη δομική του σταθερότητα και στη συνέχεια την κάψα και το περίβλημά του.

Στο σημείο αυτό δρα συγκεκριμένη κατηγορία αντιγριπικών φαρμάκων, οι αναστολείς της πρωτεΐνης M₂ (αμανταδίνη, ριμανταδίνη). Πρόκειται για κυκλικές αμίνες, οι οποίες αναστέλλουν τη λειτουργία της M₂ ως διαύλου ιόντων, έτσι ώστε δεν οξεοποιείται το ενδοϊκό περιβάλλον και συνεπώς δεν καθίσταται δυνατή η έναρξη της αναπαραγωγής του ιού. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας στοχεύουν ιδιαίτερα στους ιούς γρίπης τύπου A.

Μετά την απομάκρυνση της κάψας και του περιβλήματος, η νουκλεοπρωτεΐνη (NP) του ιού αλληλεπιδρά με διαλυτούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς του κυτταροπλάσματος με αποτέλεσμα την προώθηση του ιικού RNA στον πυρήνα του κυττάρου-ξενιστή. Στον κυτταρικό πυρήνα επίσης μετακινείται το σύμπλεγμα των ιικών πολυμερασών. Η PB₂ αναγνωρίζει και δεσμεύει το κυτταρικό RNA, η PB₁ με λειτουργία ενδονουκλεάσης το διασπά, η δε PA φαίνεται να παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην όλη διαδικασία. Με αφετηρίες τα θραύσματα του κυτταρικού RNA και με εκμαγείο το ιικό αρνητικής πόλωσης RNA, παράγονται δύο τύποι ιικού RNA θετικής πόλωσης: συμπληρωματικό (cRNA) και αγγελιοφόρο (mRNA). Από το cRNA παράγονται ξανά μόρια αρνητικής πόλωσης RNA ως γενετικό υλικό των νεοσχηματιζομένων ιών. Το ιικό mRNA βγαίνει από τον πυρήνα με τη δράση της NS₁, η οποία παράλληλα αποτρέπει την έξοδο του κυτταρικού mRNA άρα και την

παραγωγή των κυτταρικών πρωτεϊνών και της ιντερφερόνης. Έτσι η μεταγραφή στα κυτταρικά ριβοσωμάτια καταλήγει στην παραγωγή μόνο των ιικών πρωτεϊνών. Οι νέες PB₁, PB₂, PA, M₁, NS₁, NS₂ και NP εισέρχονται πάλι στον πυρήνα του κυττάρου και σχηματίζουν μαζί με το νέο RNA τα καινούρια ιικά νουκλεοκαψίδια, ενώ οι HA, NA και M₂ προωθούνται προς την κυτταρική μεμβράνη στην οποία και συνδέονται. Μέρος των νέων επανεισερχομένων πολυμερασών μπορεί να έχει και λειτουργική δράση, δίνοντας ακόμη έναν ή περισσότερους κύκλους αναπαραγωγής του ιού.

Το κάθε νουκλεοκαψίδιο εξερχόμενο του κυττάρου συμπαρασύρει τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης, που φέρει τις HA, NA και M₂ και αποτελεί πλέον το ιικό περίβλημα. Για την αποκόλληση των νέων ιικών σωματιδίων από το κύτταρο δρουν τα μόρια νευραμινιδάσης του περιβλήματός τους, η οποία διασπά τη σύνδεση των ιών με το κύτταρο στο επίπεδο του σιαλικού οξέως.

Στο σημείο αυτό δρα η δεύτερη και νεότερη κατηγορία αντιγριπικών φαρμάκων, οι αναστολείς της νευραμινιδάσης (οσελταμιβίρη, ζαναμιβίρη). Αναστέλλουν τη λειτουργία της νευραμινιδάσης των παραχθέντων ιών, έτσι ώστε αυτοί δεν μπορούν κατά την έξοδό τους να αποκολληθούν από το κύτταρο-ξενοστή για να κινηθούν προς νέα κύτταρα, με αποτέλεσμα τη διακοπή της διασποράς των ιών μέσα στον οργανισμό καθώς και της μετάδοσής τους στο περιβάλλον. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων αφορά και τους δύο τύπους γρίπης, Α και Β.

Ταυτόχρονα, κυτταρικά ένζυμα (κασπάσες) διασπούν την ιική NP, Η δράση όμως των κασπασών πυροδοτεί παράλληλα την έναρξη των διαδικασιών κυτταρικής απόπτωσης με τη συμμετοχή και των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων.

Η αστάθεια του γενετικού υλικού των ιών της γρίπης, με αντίκτυπο κυρίως στην αιμοσυγκολλητίνη και στη νευραμινιδάση, είναι το κύριο αίτιο της πρόκλησης επιδημιών και πανδημιών. Αυτόματες μεταλλάξεις με μικρές αλλαγές στην αλληλουχία αμινοξέων της HA (αντιγονική εκτροπή, drift) προκαλούν τις επιδημίες. Γενετικός ανασυνδυασμός με μεγάλες αλλαγές ή και πλήρης αντικατάσταση κυρίως της HA ή/και της NA (αντιγονική μεταβολή, shift) προκαλεί τις πανδημίες. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι κατά τις μεγάλες ή πλήρεις αντιγονικές αλλαγές εκλείπει σε μέγιστο βαθμό η πιθανότητα ύπαρξης διασταυρούμενων αντιδράσεων λόγω προηγούμενων ανοσοποιήσεων από παλαιότερα κυκλοφορούντα στελέχη. Συνεπώς το ποσοστό του άνοσου πληθυσμού είναι πολύ μικρό έως ανύπαρκτο με αποτέλεσμα την εκδήλωση των πανδημιών.

Ο τύπος του σιαλικού οξέως, με το οποίο συνδέεται η HA για την προσκόλληση και είσοδο του ιού στο κύτταρο,

διαφέρει από ζωικό είδος σε ζωικό είδος. Έτσι διαφέρουν αντίστοιχα και οι ιοί γρίπης που μπορούν να προσβάλουν το κάθε ζωικό είδος, ανάλογα με τη μοριακή δομή της αιμοσυγκολλητίνης τους. Συμβαίνει ωστόσο στους κυτταρικούς υποδοχείς ενός ζωικού είδους (π.χ. χοίρος) να συνυπάρχουν άνω του ενός τύποι σιαλικού οξέως. Στις περιπτώσεις αυτές ενδέχεται να συνυπάρξουν και άνω του ενός υπότυποι ιών γρίπης, ώστε με την “ανάμιξη” του γενετικού τους υλικού μέσα στο κύτταρο-ξενοστή να προκύψει ένας γενετικώς ανασυνδυασμένος ιός. Εφόσον αυτός ο αντιγονικά νέος ιός μεταδοθεί στον άνθρωπο, μπορεί να προκληθεί πανδημία λόγω απουσίας ειδικής ανοσίας του πληθυσμού στο συγκεκριμένο ιό γρίπης.

Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 16 είδη HA και 9 είδη NA. Συνδυασμοί όλων αυτών έχουν ανευρεθεί στους ιούς των πτηνών καθώς αυτά, και κυρίως τα υδρόβια, αποτελούν τη δεξαμενή ιών γρίπης στη φύση. Στους ιούς των χοίρων ανευρέθησαν κυρίως οι H₁, H₃, H₅ και N₁, N₂, ενώ στους ανθρώπων οι H₁, H₂, H₃, H₅, H₇, H₉ και N₁, N₂. Ο άνθρωπος συνήθως συμμετέχει συνήθως σε ανταλλαγές ιών γρίπης με τα οικόσιτα πτηνά και περισσότερο με τους χοίρους.

Ο ιός της πανδημικής γρίπης A(H₁N₁) εμφανίσθηκε στους χοίρους της Β. Αμερικής τη δεκαετία του 1990 και κατά το διάστημα 2005-2009 σποραδικά σε ανθρώπους που είχαν επαφή με χοίρους. Η έκρηξη της πανδημίας έγινε το Μάρτιο 2009 στις Ν. ΗΠΑ και στο Μεξικό, με ειδοποιό διαφορά τη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο. Σύμφωνα με μελέτες των στελεχών A/California/04/2009 (H₁N₁) και A/Mexico/4486/2009 (H₁N₁), ο νέος ιός χαρακτηρίζεται από τετραπλό ανασυνδυασμό γονιδίων (χοίρων-πτηνών-ανθρώπου). Τα γονίδια των HA, NP και NS, προέλευσης χοίρων με απώτερη προέλευση πτηνών, προέρχονται από χοίρους της Β. Αμερικής ενώ τα γονίδια των NA και MP, πρόσφατης προέλευσης πτηνών, προέρχονται από χοίρους Ευρώπης-Ασίας. Τα γονίδια των PB₂ και PA προέρχονται απ’ ευθείας από πτηνά, το δε γονίδιο της PB₁ από τον άνθρωπο.

Μέχρι σήμερα ο νέος ιός έχει εμφανίσει αριθμό μεταλλάξεων, η πλειονότητα των οποίων δεν έχει επίδραση στο φαινότυπο από καμία άποψη (μορφολογική, κλινική, κ.λπ.). Ωστόσο σε τουλάχιστον 109 στελέχη του νέου ιού ανά τον κόσμο έχει ανευρεθεί μετάλλαξη του γονιδίου της νευραμινιδάσης στη θέση H275Y, η οποία προσδίδει στα στελέχη αυτά ανθεκτικότητα στην οσελταμιβίρη. Ακόμη μία μετάλλαξη, η D222G στο γονίδιο της αιμοσυγκολλητίνης, θορύβησε για κάποιο διάστημα την παγκόσμια ιατρική κοινότητα διότι ανακαλύφθηκε αρχικά σε τρία βαρύτατης κλινική εικόνας περιστατικά (τα δύο θανατηφόρα) στη Νορβηγία, σύντομα όμως διαπιστώθηκε ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη υπήρχε σε στελέχη διάσπαρτα ανά την υφήλιο με ποικίλης βαρύτητας κλινικές εικόνες, μέχρι και ηπιότατες.

Προς το παρόν δεν φαίνεται εύκολο να καταπολεμηθεί καίρια η διάδοση της γρίπης στην πορεία του χρόνου. Ο ιός της γρίπης χρησιμοποιεί την ιδιομορφία της κατασκευής του ώστε με τις συνεχείς μεταλλάξεις και τους ανασυνδυασμούς του να βρίσκεται πάντα ένα βήμα πριν από τις προσπάθειες του ανθρώπου για την εκρίζωση της νόσου, με τη μορφολογία του ιού να αποτελεί το βασικό όπλο επιβίωσής του ανά τους αιώνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. *Fields Virology*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001, pp.1533-1579.
2. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. *Fundamental virology*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001, pp. 725-769.
3. Potter CW. Influenza. *Principles and Practice of Clinical Virology*, 5th ed., Wiley, England, 2004, pp. 271-297.
4. Μελίδου Α, Κυριαζοπούλου Β. Μοριακή δομή και επιδημιολογία ιών γρίπης Α. *Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας*, 2005, 50(4):226-234.
5. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H₅N₁ influenza A viruses. *Science*, 2001, 293(5536):1840-1842.
6. Suarez DL, Senne D, Banks J, et al. Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(4):693-699.
7. Zheng Kou, Song Nian Hu, Tian Xian Li. Genome evolution of novel influenza A(H1N1) viruses in humans. *Chinese Science Bulletin*, 2009, 54(13):2159-2163.
8. Rezza G. Swine-origin influenza virus A (H1N1)v: lessons learnt from the early phase of the epidemic. *Eur J Public Health*, 2009, 19(6):572-573.

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΙΔΗΜΙΩΝ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Μαίρη Κοντούλη-Γείτονα

Επίκουρη Καθηγήτρια Οικονομικών της Υγείας, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξάπλωση λοιμωδών νοσημάτων, όπως η γρίπη των πτηνών ή των χοίρων, είναι γεγονός ότι προσελκύει το ενδιαφέρον των ερευνητών και των επαγγελματιών υγείας και κεντρίζει το ενδιαφέρον των πολιτών, ιδίως όταν τα νοσήματα αυτά σχετίζονται με θνησιμότητα. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές οικονομικές αναλύσεις έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τις επιπτώσεις των πανδημιών γρίπης, τα πορίσματα των οποίων συγκλίνουν ότι οι συνέπειές τους μπορεί να είναι σοβαρές στην παγκόσμια οικονομία με εμφανή χρηματοοικονομικά προβλήματα σχετιζόμενα με το κλίμα οικονομικής αβεβαιότητας και αστάθειας που επικρατεί σε ανάλογες περιστάσεις. Το υψηλό κόστος που επιφέρουν βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οι επιδημίες και πανδημίες γρίπης, δεν αφορά μόνο την οικονομία και την κοινωνία γενικότερα, αλλά και τους πάσχοντες μεμονωμένα.

Η πιθανότητα εμφάνισης πανδημίας γρίπης απασχολεί τη διεθνή ιατρική κοινότητα, ανεξαρτήτως χρόνου, τόπου και τρόπου εξάπλωσης. Οι δυσμενείς επιδημιολογικά, κλινικά και κοινωνικά επιπτώσεις της, σε συνδυασμό με τη σπανιότητα των πόρων και το υψηλό κόστος ιατρικής περίθαλψης που αυτή συνεπάγεται, κάνουν αναγκαίο τον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπτώσεων και τη λήψη μέτρων που προϋποθέτουν την οικονομική αξιολόγηση των εναλλακτικών παρεμβάσεων - πολιτικών. Το σημαντικότερο όμως είναι οι υπεύθυνοι στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την αντιμετώπιση μιας νέας πανδημίας γρίπης να γνωρίζουν τις επιπτώσεις προηγούμενων πανδημιών και να τις χρησιμοποιούν ως μέτρα αποφυγής ανάλογων συνεπειών.

Ο σκοπός του άρθρου είναι διττός. Ο πρώτος αναφέρεται στην αποτύπωση των κοινωνικο-οικονομικών επιπτώσεων της γρίπης, όπως αυτές προκύπτουν από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. Ο δεύτερος και σημαντικότερος σκοπός επιχειρεί την ανάδειξη της ενδεδειγμένης μεθοδολογίας επί της οποίας πρέπει να δομείται μια επιστημονικά τεκμηριωμένη επιδημιολογική και οικονομική προσέγγιση της νόσου. Πιστεύεται ότι η συλλογή και διαθεσιμότητα ανάλογων δεδομένων σε

συνδυασμό με την επιλογή της κατάλληλης μεθοδολογίας της έρευνας, θα δώσουν τη δυνατότητα διερεύνησης των επιπτώσεων της γρίπης βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα στη χώρα.

2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Τον 20^ο αιώνα έχουν καταγραφεί τρεις πανδημίες γρίπης (1918, 1957, 1968/69) των οποίων η αποτίμηση των κοινωνικών και οικονομικών επιπτώσεων έχει σε μέτριο βαθμό διερευνηθεί. Είναι γεγονός ότι μετά την πανδημία του 1918 άρχισαν να εμφανίζονται λίγες αλλά σοβαρές προσπάθειες συλλογής και αξιοποίησης των σχετικών δεδομένων. Η γρίπη του 1918 απεδείχθη η πλέον σοβαρή επιδημία στην ιστορία των ΗΠΑ και αναφέρεται στην αμερικανική ιστορία ως ένα από τα πλέον τραγικά γεγονότα. Μελέτες εκτιμούν ότι η σχετική θνησιμότητα προσέγγισε σχεδόν το 0,8% του πληθυσμού της χώρας αυτήν την εποχή (675.000 θάνατοι), και εκτιμάται ότι περίπου 40 εκατομμύρια άτομα έχασαν τη ζωή τους παγκοσμίως εξαιτίας της πανδημίας γρίπης¹. Αξίζει να επισημανθεί ότι ο αριθμός θανάτων που είχαν οι ΗΠΑ συνολικά κατά τους δύο παγκοσμίους πολέμους ήταν μικρότερος (περίπου 522.000).

Ερευνητές του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention -CDC) στις ΗΠΑ, εκτιμούν ότι σε περίπτωση πανδημίας γρίπης το βραχυπρόθεσμο κόστος στην οικονομία μπορεί να προσεγγίσει το 1,5% του ΑΕΠ². Αντίστοιχα, το Υπουργείο Υγείας των ΗΠΑ εκτιμά ότι μπορεί να υπάρξουν μέχρι 1.9 εκατομμύρια θάνατοι στις ΗΠΑ, υπολογίζει το κόστος της ιατρικής αντιμετώπισης στα 200 εκατομμύρια δολάρια περίπου και επισημαίνει ότι οι μελλοντικές της επιπτώσεις θα είναι πολύ μεγαλύτερες³. Η Παγκόσμια Τράπεζα εκτιμά ότι η εμφάνιση πανδημίας γρίπης μπορεί να «σκοτώσει» δεκάδες εκατομμύρια ανθρώπους και το βραχυπρόθεσμο κόστος της στην παγκόσμια οικονομία να προσεγγίσει τα 800 δις δολάρια⁴.

Μελέτη σχετική με την εποχική γρίπη και τις επιπτώσεις της στις ΗΠΑ το 2003⁵, αναφέρει ότι η επιδημία γρίπης συνεπάγεται ετησίως την απώλεια 610.660 ετών ζωής περίπου, 3,1 εκατομμύρια μέρες νοσηλείας και 31,4 εκατομμύρια ιατρικές επισκέψεις. Το άμεσο ιατρικό κόστος εκτιμάται σε 10,4 δις δολάρια ετησίως και το έμμεσο κόστος από την απώλεια παραγωγικότητας, εξαιτίας της ασθένειας και του θανάτου, στα 16.3 δις δολάρια ΗΠΑ ετησίως. Το συνολικό οικονομικό κόστος σε τιμές και πληθυσμό του 2007 εκτιμάται στα 87,1 δις δολάρια.

Το 2005, μελέτη του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης⁶ επιχείρησε την αποτίμηση των οικονομικών επιπτώσεων πιθανής πανδημίας στη Μεγάλη Βρετανία. Υπολόγισε

περίπου 4,5% απώλεια του ΑΕΠ ετησίως, μείωση του κατά κεφαλή εισοδήματος, σε περίπτωση συνήθους επιδημίας, από 47 μέχρι 329 λίρες (GBP) ετησίως και 934 GBP σε περίπτωση σοβαρής πανδημίας, καθώς επίσης μείωση της κατά κεφαλή κατανάλωσης κατά 1,283 GBP ετησίως. Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αποτελεί ότι ακόμη και στα άτομα που δεν έπαθαν γρίπη αναμένεται περιορισμός της κατανάλωσης που αντιστοιχεί σε 0.22% μείωση του ΑΕΠ ετησίως. Σημαντική επίσης είναι η διαπίστωση ότι το υψηλό κόστος δεν απορρέει τόσο από την αντιμετώπιση της πανδημίας αλλά κυρίως από το κόστος των πολιτικών περιορισμού της.

Ακολουθώντας σχετικά την ίδια μακροοικονομική θεώρηση των επιπτώσεων πιθανής πανδημίας στη Μεγάλη Βρετανία, οι McKibbin and Sidorenko το 2006⁷ βασισμένοι στις προγενέστερες πανδημίες και χαρακτηρίζοντας ως σοβαρή την πανδημία του 1918, μέτρια του 1957 και ελαφρά των 1968/69, υπολόγισαν ότι το ΑΕΠ μπορεί να μειωθεί περίπου 5,83%, 2.38% και 0,72% αντίστοιχα ετησίως, ανάλογα με τη σοβαρότητα της γρίπης. Άλλες μελέτες, στην ίδια χώρα, εκτιμούν τη διακύμανση της μείωσης του ΑΕΠ από 4% μέχρι 7% ετησίως και ότι θα συνεχιστεί η οικονομική ύφεση κατά μία ή δύο ποσοστιαίες μονάδες, τα επόμενα έτη, μετά την πανδημία⁸⁻¹¹. Ειδικότερα, ο Glare το 2009 επεχείρησε να διερευνήσει τους παράγοντες που σχετίζονται με το υψηλό κόστος της πανδημίας και αναφέρει ως σημαντικότερους τη σοβαρότητά της, την αντίδραση – συμπεριφορά του κοινού σε σχέση με τη θνησιμότητα, την εμπιστοσύνη των πολιτών στο εμβόλιο και στην αποτελεσματικότητά του, το κλείσιμο των σχολείων και την προληπτική απουσία από την εργασία (prophylactic absenteeism)⁸.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η διαθέσιμη βιβλιογραφία εστιάζεται κυρίως στις βραχυπρόθεσμες υγειονομικές και μακροοικονομικές επιπτώσεις της πανδημίας, και όχι στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στους επιζήσαντες. Εξάιρεση στα ερευνητικά δεδομένα αποτελεί η μελέτη του Garrett¹ ο οποίος επικέντρωσε το ερευνητικό του ενδιαφέρον στις κοινωνικές ανισότητες αναφορικά με τους σχετιζόμενους με τη γρίπη θανάτους στις ΗΠΑ, την ύπαρξη των οποίων επιβεβαίωσε. Στη συγκεκριμένη μελέτη διερευνήθηκε η σχέση εξωγενών παραγόντων του πάσχοντος με τη θνησιμότητα από γρίπη. Διαπιστώθηκε ότι η διαμονή σε αστικά κέντρα ατόμων με υψηλότερα εισοδήματα σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας από αυτά με χαμηλά εισοδήματα που ζουν σε αστικά κέντρα και έχουν περιορισμένη δυνατότητα πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας. Επίσης, ότι η θνησιμότητα στις αγροτικές περιοχές ήταν μικρότερη από τις αστικές ανεξάρτητα του εάν πρόκειται για πανδημία ή όχι. Η ίδια μελέτη εστιάζεται στις βραχυπρόθεσμες μικροοικονομικές επιπτώσεις που είχε η θνησιμότητα από γρίπη στους μισθούς εργατών

του κλάδου της βιομηχανίας στις ΗΠΑ κατά την περίοδο 1914-19. Η μειωμένη προσφορά βιομηχανικών εργατών, οφειλόμενη στη θνησιμότητα από γρίπη, συνέβαλε στη μείωση της προσφοράς εργασίας σε αυτόν τον κλάδο και στην αύξηση του οριακού προϊόντος εργασίας και κεφαλαίου ανά εργάτη, με συνέπεια την αύξηση των πραγματικών μισθών. Επίσης, σε πολιτείες στις οποίες δεν επικρατούσε κινητικότητα στην αγορά εργασίας, η επίτευξη ισορροπίας στους μισθούς ήταν αδύνατη, με συνέπεια οι επιχειρήσεις να υποκαθιστούν τους υψηλούς μισθούς από επενδύσεις κεφαλαίου. Η μελέτη καταλήγει ότι, σε πολιτείες που είχαν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας από γρίπη, παρατηρήθηκε αύξηση μισθών περίπου 2% με 3% για κάθε 10% αύξηση της θνησιμότητας, με συνολική αύξηση μισθού 4% την ίδια χρονική περίοδο οφειλόμενη στη θνησιμότητα από γρίπη. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με τις μακροοικονομικές επιπτώσεις των πανδημιών στην αγορά εργασίας, σε ορισμένες πολιτείες των ΗΠΑ, αναδεικνύουν ότι πολιτείες που είχαν υψηλή θνησιμότητα από γρίπη, είχαν υψηλότερο ρυθμό αύξησης στο κατά κεφαλή εισόδημα των εργατών, παρά την ταυτόχρονη συρρίκνωση των εσόδων των επιχειρήσεων μέχρι 50%^{1,12,13}.

Ο Douglas το 2006 μελέτησε τις μακροπρόθεσμες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις της γρίπης του 1918 στη μετέπειτα ζωή ατόμων, των οποίων η μητέρα κατά την εγκυμοσύνη προσβλήθηκε από γρίπη (the fetal origins hypothesis). Διαπίστωσε ότι η γρίπη σχετίζεται με αρνητικές οικονομικές επιπτώσεις ως προς την επένδυση στο ανθρώπινο κεφάλαιο και στην παραγωγικότητα του ατόμου, με σημαντικές συνέπειες στο μελλοντικό του μισθό και εισόδημα. Τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι άτομα των οποίων η μητέρα εγκυμονούσε κατά την πανδημία, εμφανίζουν κατά 15% χαμηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης, υψηλότερα ποσοστά αναπηρίας και μικρότερο εισόδημα εφόσον οι μισθοί τους είναι κατά 5-9% χαμηλότεροι¹³.

Από την επισκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις επιπτώσεις της γρίπης διαπιστώνεται ότι η αποτίμηση των οικονομικών συνεπειών έχει συνήθως μακροοικονομικό και βραχυπρόθεσμο χαρακτήρα, ενώ η αποτύπωση των κοινωνικών συνεπειών με επίκεντρο τον ίδιο τον πάσχοντα ή το περιβάλλον του, συναντάται σε πολύ περιορισμένο αριθμό μελετών.

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Η δυσκολία συνολικής αποτίμησης των επιπτώσεων της γρίπης έγκειται στην ύπαρξη αμφισβητήσεων σχετικών με την επιδημιολογική της προσέγγιση. Είναι γεγονός ότι οι επικρατούσες μεθοδολογικές αντιθέσεις συνάγονται

και αντίστοιχα προβλήματα στις οικονομικές αναλύσεις και ιδιαίτερα στη μέτρηση των επιπτώσεων. Οι διαφορετικές προσεγγίσεις αποτίμησης των επιπτώσεων της γρίπης οφείλονται κυρίως στις επικρατούσες αντιθέσεις σχετικά την επιλογή της μεθοδολογίας των σχετιζόμενων με τη γρίπη θανάτων. Δηλαδή, για το ποιοι σχετιζόμενοι με τη γρίπη θάνατοι πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη μέτρηση της θνησιμότητας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι Ηνωμένες Πολιτείες, όπου για την εκτίμηση των θανάτων επικρατούν δύο απόψεις. Η πρώτη αποδέχεται ότι στους σχετιζόμενους θανάτους από γρίπη πρέπει να συμπεριλαμβάνονται μόνο οι θάνατοι από πνευμονία, εκτιμώντας 36.000 θανάτους ετησίως από εποχική γρίπη. Η δεύτερη άποψη προέρχεται από το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων (Center for Disease Control) και αναφέρει 51.000 θανάτους ετησίως, συμπεριλαμβανομένων των θανάτων από άλλες αιτίες, (π.χ. καρδιολογικές) και άλλα χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Υποστηρίζεται ότι τα νοσήματα αυτά ως προϋπάρχοντα, χειροτερεύουν την κατάσταση υγείας των πασχόντων από γρίπη και ο θάνατός τους οφείλεται στη γρίπη².

Επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρουν ότι 15% - 20% του πληθυσμού ετησίως παθαίνει από εποχική γρίπη με ήπια σχετικά συμπτώματα^{1,2,14-16}. Από αυτούς εκτιμάται ότι μόνο 1% των πασχόντων χρειάζεται νοσοκομειακή περίθαλψη και είναι είτε πολύ νέοι είτε πολύ ηλικιωμένοι. Από τους νοσηλευθέντες λόγω γρίπης εκτιμάται ότι 8% περίπου θα αποβιώσει. Σε περίπτωση σοβαρής πανδημίας γρίπης υποστηρίζεται ότι 2% περίπου των πασχόντων θα νοσηλευθεί και από αυτούς πάνω από 10% θα αποβιώσει. Σε γενικές γραμμές, διαπιστώνονται σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τα επιδημιολογικά δεδομένα μεταξύ των χωρών, ανυπαρξία στοιχείων από πολλές ευρωπαϊκές χώρες και απουσία υψηλής ποιότητας σε αυτά λόγω της κλινικής ασάφειας που χαρακτηρίζει τη γρίπη. Για παράδειγμα, στην Ολλανδία καταγράφονται ετησίως 2.000 θάνατοι οφειλόμενοι στη γρίπη (ήτοι 1.3 ανά 10.000 γενικό πληθυσμό) και επιπλέον άλλοι 2.6 θάνατοι ανά 10,000 μη οφειλόμενοι στη γρίπη, αν και συνδέονται με την αρχική εμφάνιση της γρίπης¹⁵. Οι ΗΠΑ, η Γαλλία και η Αυστρία, αναφέρονται ως οι χώρες που διαθέτουν τις πιο πλήρεις καταγραφές επιδημιολογικών δεδομένων γρίπης. Γενικά, σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται η επίπτωση της γρίπης ετησίως στο 9% με περισσότερες επιπλοκές στα παιδιά και τους ηλικιωμένους. Επίσης το 90% των διαπιστωμένων λοιμώξεων γρίπης είναι πάνω από 65 ετών. Ο ρυθμός θανάτων είναι 50 φορές μεγαλύτερος όταν ο ασθενής με γρίπη πάσχει από καρδιαγγειακό νόσημα και 100 φορές μεγαλύτερος όταν πάσχει από πνευμονολογικό νόσημα σε σύγκριση με τους υγιείς ενήλικες¹⁵.

4. ΚΟΣΤΟΣ ΚΑΙ ΟΦΕΛΗ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Η πρόληψη της γρίπης αποτελεί τον πλέον αποτελεσματικό τρόπο μείωσης του κόστους αντιμετώπισής της. Εδώ και 60 χρόνια από την υιοθέτηση του προληπτικού εμβολιασμού έχει διαπιστωθεί ότι είναι αποτελεσματικός στο 60-80% των ενηλίκων και περιορίζει τη σοβαρότητα του νοσήματος, όπως την αποφυγή νοσηλείας, επιπλοκών και απωλειών ζωής. Στην ηλικιακή κατηγορία ατόμων +65 ετών, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου περιορίζεται στο 21-27% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παρά την αποτελεσματικότητα και το χαμηλό κόστος του εμβολίου της γρίπης, το επίπεδο εμβολιασμού στο γενικό πληθυσμό είναι γενικά χαμηλό (14% - 20%) στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ στους ηλικιωμένους +70 ετών φτάνει το 70%¹⁶⁻¹⁸.

Στον υπολογισμό του κόστους πρόληψης της γρίπης με εμβολιασμό πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τα κόστη του εμβολίου, του προγράμματος εμβολιασμού, της καμπάνιας προώθησης του εμβολιασμού και το σχετιζόμενο κόστος από παρενέργειες. Από την άλλη πλευρά, η εξοικονόμηση πόρων που προέρχεται από τον εμβολιασμό αναφέρεται στην αποφυγή κόστους θεραπείας της γρίπης στον πληθυσμό που έχει εμβολιαστεί και του έμμεσου κόστους λόγω μη απουσίας από την εργασία. Επιπρόσθετα, πρέπει να ληφθούν υπόψη κι άλλοι παράμετροι που επηρεάζουν σημαντικά τον υπολογισμό του οικονομικού κόστους του εμβολιασμού, όπως τη δραστηριότητα του εμβολίου, τα ποσοστά κάλυψης του εμβολιασμού σε σχέση με την εποχικότητα, τη σοβαρότητα της επιδημίας και τη διάρκεια εμβολιασμού.

Το καθαρό κόστος-όφελος του εμβολιασμού αποδίδεται με τη διαφορά μεταξύ του συνολικού κόστους και της εξοικονόμησης πόρων. Μελέτες οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων εμβολιασμού κατά την επιδημία γρίπης στη Γαλλία, έδειξαν ότι το καθαρό οικονομικό όφελος προσέγγιζε τα US\$ 113 εκατομμύρια, ο απουσιασμός από την εργασία μειώθηκε κατά 43% και το καθαρό όφελος κατά εμβολιασμένο άτομο κυμαίνονταν από US\$ 34 μέχρι US\$ 47 με μεγαλύτερη εξοικονόμηση πόρων στα άτομα υψηλού κινδύνου¹⁹⁻²¹. Αντίστοιχες μελέτες στην Ολλανδία και τη Μεγάλη Βρετανία αναδεικνύουν την υπεροχή του κοινωνικού οφέλους και την εξοικονόμηση πόρων από τον εμβολιασμό σε σχέση με το άμεσο και έμμεσο κόστος που συνεπάγεται η θεραπεία της γρίπης. Στις περισσότερες μελέτες, η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της οικονομικής αποδοτικότητας του εμβολιασμού κατά της γρίπης βασίζεται κυρίως στη μείωση της νοσοκομειακής περίθαλψης και των σχετιζόμενων με τη γρίπη θανάτων^{9,10,20,22-26}. Γενικά, όλες οι σχετικές μελέτες συγκλίνουν στην άποψη ότι η εφαρμογή προληπτικών προγραμμάτων εμβολιασμού αποτρέπει συρρίκνωση του εθνικού εισοδήματος σε ποσοστά που κυμαίνονται από 0.13% μέχρι 2.3%^{6,8-10,26-28}.

Η γνώση αυτή έχει συμβάλλει στην αύξηση της ζήτησης για εμβόλια παγκοσμίως. Η χρήση του εμβολίου κατά της γρίπης αυξάνεται συνεχώς στις αναπτυγμένες χώρες, και η συνολική παραγωγή του περιορίζεται σε εταιρείες που εδρεύουν σε 9 από αυτές, συγκεκριμένα τη Γαλλία, τη Γερμανία, την Ιταλία, την Ολλανδία, την Ελβετία, τη Μεγάλη Βρετανία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί το μέγεθος της αγοράς εμβολίου, δεδομένης της μη δυνατότητας διατήρησής του για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κατά συνέπεια, η βιομηχανία προβαίνει συντηρητικά στην παραγωγή εμβολίων, προκειμένου να μην παραμείνουν αδιάθετα. Σε περίπτωση πανδημίας γρίπης, η σχετική ζήτηση είναι δύσκολο να καλυφθεί και γι' αυτό το λόγο οι χώρες πρέπει εκ των προτέρων να λαμβάνουν μέτρα σχετικά με την πρόληψη, τον έλεγχο και γενικότερα την αντιμετώπιση του φαινομένου. Η χορήγηση του εμβολίου κατά της γρίπης στις αναπτυγμένες χώρες ποικίλλει. Οι περισσότερες συνιστούν εμβολιασμό των ηλικιωμένων πάνω από 65 ετών, εκτός της Αυστρίας, Γερμανίας και της Ισλανδίας στις οποίες συνιστάται άνω των 60 ετών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο εμβολιασμός αποζημιώνεται μέσω της κοινωνικής ασφάλισης ή των εθνικών συστημάτων υγείας. Οι περισσότερες χώρες έχουν προχωρήσει στη δημιουργία Εθνικών Σχεδίων για την αντιμετώπιση πανδημιών γρίπης.

5. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Η αξιοποίηση της οικονομικής ανάλυσης, όπως αυτή εφαρμόζεται στο πεδίο της κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης, δίνει τη δυνατότητα ποσοτικής και ποιοτικής αποτίμησης και αποτίμησης του συνόλου των επιπτώσεων. Από τη διεθνή βιβλιογραφία προκύπτουν εναλλακτικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις οικονομικής ανάλυσης. Η διαφοροποίησή τους βασίζεται στη διαθεσιμότητα στοιχείων καθώς και στην επιλογή της επιδημιολογικής και οικονομικής προσέγγισης. Για την εκπόνηση μιας μελέτης με στόχο την αποτίμηση του συνόλου των επιπτώσεων, πρέπει η ερευνητική ομάδα να έχει στη διάθεσή της επιδημιολογικά, κλινικά και οικονομικά δεδομένα. Η θεώρηση της ανάλυσης μπορεί να είναι μακροοικονομική ή μικροοικονομική, μακροπρόθεσμη ή βραχυπρόθεσμη, ανάλογα με την ερευνητική υπόθεση.

Το επιστημονικό πεδίο των οικονομικών της υγείας και ειδικότερα, το πεδίο της οικονομικής αξιολόγησης των υπηρεσιών υγείας, δίνει τη δυνατότητα αξιοποίησης των εργαλείων της οικονομικής επιστήμης στον τομέα της υγείας. Η οικονομική ανάλυση των νοσημάτων (cost of illness studies) γίνεται σε 2 στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι το περιγραφικό κατά το οποίο υπολογίζεται το κόστος νοσήματος. Το δεύτερο στάδιο είναι το αναλυτικό και

σε αυτό αξιολογούνται οι εναλλακτικές παρεμβάσεις ως προς το κόστος και τις συνέπειές τους αναφορικά με τη εξάλειψη των επιπτώσεων του νοσήματος. Το συνολικό κόστος ενός νοσήματος είναι το άθροισμα του άμεσου, έμμεσου και κρυφού κόστους. Το άμεσο κόστος προκύπτει από την κατανάλωση ιατρικών και μη πόρων. Στην περίπτωση της γρίπης αφορά τη φαρμακευτική και νοσοκομειακή φροντίδα, την ιατρική επίσκεψη και όποια δαπάνη μη ιατρική απαιτείται για την αντιμετώπισή της. Το έμμεσο κόστος αφορά την απώλεια παραγωγικότητας και τον απουσιασμό από την εργασία και το σχολείο. Το κρυφό κόστος αναφέρεται στην ανικανότητα πραγματοποίησης πολλών φυσικών και νοητικών λειτουργιών των πασχόντων και στην υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τους. Τα παραπάνω κόστη διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία και το επίπεδο υγείας του πάσχοντος. Το άμεσο κόστος για θεραπεία και νοσηλεία των ατόμων σε υψηλό κίνδυνο (νήπια, ηλικιωμένοι, πάσχοντες από χρόνια νοσήματα) είναι σαφώς μεγαλύτερο και οφείλεται κυρίως στην αντιμετώπιση της πνευμονίας.

Το έμμεσο κόστος της γρίπης οφείλεται στον απουσιασμό και την απώλεια εισοδήματος του ατόμου, εξαιτίας της ασθένειας και του θανάτου. Στη γρίπη οφείλεται περίπου το 10% των απουσιών λόγω ασθένειας από την εργασία ετησίως^{26,27}. Ένα σημαντικό μέρος του κόστους του απουσιασμού από την εργασία αφορά γονείς που είναι υποχρεωμένοι να φροντίσουν τα παιδιά τους που νοσούν με γρίπη στο σπίτι. Στο πεδίο της μικροοικονομικής ανάλυσης, ο υπολογισμός του έμμεσου κόστους προκύπτει από το κόστος που επιρρίπτει στον εργαζόμενο πληθυσμό. Για τον υπολογισμό αυτού απαιτείται η ύπαρξη επιδημιολογικών και αναλυτικών δεδομένων (Clinical Attack Rates -CAR), όπως ο αριθμός πασχόντων και θανόντων από γρίπη καθώς και ο άμεσος, έμμεσος και προληπτικός απουσιασμός από την εργασία. Η αποτίμηση του κόστους των θανάτων βασίζεται στον αριθμό θανόντων και την ηλικιακή τους κατανομή. Ο άμεσος απουσιασμός βασίζεται στον αριθμό κρουσμάτων και το ποσοστό των εργαζομένων που θα απουσιάσει. Εκτιμάται ότι συνήθως το 3% θα απουσιάσει 5 μέρες ή το 4% επτά ημέρες σε χρονικό διάστημα ενός τετραμήνου ανάλογα με τη σοβαρότητα της γρίπης²⁶. Ο έμμεσος απουσιασμός αφορά το κλείσιμο ή μη των σχολείων, τη διάρκεια του κλεισίματος, τον αριθμό των οικογενειών που έχουν παιδιά κάτω των 16 ετών καθώς και των εργαζομένων γυναικών. Ο προληπτικός απουσιασμός είναι συνήθως μικρότερης διάρκειας και αφορά τους υγιείς εργαζομένους που απουσιάζουν από την εργασία τους προκειμένου να αποφύγουν τη λοίμωξη. Ο υπολογισμός αυτού εξαρτάται από το ισχύον καθεστώς χορήγησης άδειας από την εργασία σε κάθε χώρα.

Το κρυφό κόστος και η χαμηλή ποιότητα ζωής δεν αφορά μόνο τους νοσούντες, αλλά τις οικογένειές τους

και τα άτομα που τους φροντίζουν. Η μη δυνατότητα πραγματοποίησης των καθημερινών δραστηριοτήτων και η μείωση της κινητικής λειτουργικότητας των πασχόντων θεωρούνται οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και σχετίζονται με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία και στην ασφάλεια της εργασίας.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα μελετών σχετικά με τις οικονομικές επιπτώσεις της γρίπης στις ΗΠΑ, τη Γερμανία και τη Γαλλία συγκλίνουν στο ότι το έμμεσο κόστος της ασθένειας καλύπτει περίπου το 80% του συνολικού κόστους και το άμεσο κόστος περιορίζεται στο 18-20%^{9,10,16,17,26,27}.

6. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Αν και υπάρχει πληθώρα μελετών σχετικά με τις επιδημιολογικές επιπτώσεις της επιδημίας ή πανδημίας γρίπης, επικρατεί ασάφεια ως προς τη μεθοδολογία και την εμπειρική τεκμηρίωση των επιπτώσεών τους στην οικονομία μιας χώρας. Αρκετές μελέτες επικεντρώνουν τη μεθοδολογία της έρευνας στις οικονομικές επιπτώσεις της γρίπης στον υγειονομικό τομέα, παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών συγκλίνουν στο ότι το μεγαλύτερο βάρος επιρρίπτεται σε άλλους παραγωγικούς τομείς της οικονομίας²⁷⁻³⁰. Πι αυτό το λόγο, όταν η ανάλυση εστιάζει σε μακροοικονομική προσέγγιση και έχει συνήθως μικρό χρονικό ορίζοντα, η ποσοτικοποίηση των αλλαγών που επέρχονται στο κατά κεφαλή εισόδημα του πληθυσμού θεωρείται ως η πλέον ενδεδειγμένη μεθοδολογία για τη μέτρηση των επιπτώσεων της γρίπης στην οικονομία μιας χώρας. Εξάλλου, η ιστορική αναδρομή των πανδημιών γρίπης αναδεικνύει ότι, σε συλλογικό επίπεδο, οι βραχυπρόθεσμες συνέπειες δεν ήταν τόσο δραματικές σε σύγκριση με τις μακροπρόθεσμες σε ατομικό επίπεδο, και ότι η οικονομία των χωρών ανακάμπτει με πιο γρήγορους ρυθμούς σε σχέση με τις επιπτώσεις των ατόμων που επλήγησαν από τη γρίπη μεμονωμένα³¹.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει ότι τρεις είναι οι παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση της σοβαρότητας μιας πανδημίας γρίπης και κατά συνέπεια των επιπτώσεών της. Πρώτος, τα εμβόλια κατά της γρίπης, δεύτερος, οι εναλλακτικές πολιτικές αντιμετώπισης της επέκτασης της πανδημίας και ο τρίτος λόγος αναφέρεται στις πιο αποτελεσματικές θεραπείες που παρέχει σήμερα η σύγχρονη ιατρική για την αντιμετώπιση της γρίπης, των σχετιζόμενων αναπνευστικών προβλημάτων και των δευτερογενών λοιμώξεων. Η σοβαρότητα όμως της γρίπης εξαρτάται

και από δευτερογενείς παράγοντες που σχετίζονται με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της χώρας ή του πληθυσμού. Για παράδειγμα, την πυκνότητα πληθυσμού και τη διάκρισή του σε αστικό ή αγροτικό, την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, την κατανομή του εισοδήματος στον πληθυσμό (χαμηλά εισοδήματα, ηλικιωμένοι, μετανάστες), καθώς και το επίπεδο δημόσιας ασφαλιστικής κάλυψης του πληθυσμού.

Η καθολική ασφάλιση του πληθυσμού διασφαλίζει σε σημαντικό βαθμό τις απώλειες εισοδήματος, δίνοντας κυρίως έμφαση στα χαμηλά εισοδήματα και σε συγκεκριμένες κοινωνικές ομάδες. Εξάλλου, το σύστημα κοινωνικής προστασίας σε κάθε χώρα και οι ισχύουσες ρυθμίσεις στην αγορά εργασίας πρέπει να διασφαλίζουν το εισόδημα όχι μόνο των εργαζομένων που νόσησαν από τη λοίμωξη, αλλά και αυτών που δεν νόσησαν αλλά βιώνουν τις οικονομικές συνέπειές της.

Παρά την αποκτηθείσα εμπειρία από τις σοβαρότερες πανδημίες που έπληξαν τον 20 αιώνα και την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης, πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και στις συνθήκες διαβίωσης καθώς και οι πιθανές μεταλλάξεις του ιού μπορεί να συντελέσουν στην εμφάνιση πανδημίας γρίπης σοβαρότερης μορφής. Σήμερα, η εποπτεία των Κέντρων Ελέγχου των Λοιμώξεων σε όλες τις χώρες και των Διεθνών Οργανισμών δίνει τη δυνατότητα προσδιορισμού του ιού και συντονισμού για την αντιμετώπιση της πανδημίας. Ο ρόλος των κυβερνήσεων είναι επίσης πολύ σημαντικός διότι καλούνται να επιδείξουν ετοιμότητα στη διαχείριση κινδύνων, ταχεία λήψη αποφάσεων, παρακολούθηση και συντονισμό σε περιφερειακό επίπεδο για την άμεση ανταπόκριση των τοπικών αρχών. Το γεγονός ότι σχεδόν οι περισσότερες χώρες εφαρμόζουν εθνικά προγράμματα εμβολιασμού και εξασφαλίζουν τη χρηματοδότησή τους αποτελεί ένα πολύ θετικό βήμα των επιμέρους κυβερνήσεων.

Από την προηγηθείσα παρουσίαση του συνόλου των επιπτώσεων της γρίπης επιβεβαιώνεται η σημαντικότητα της πρόληψης και του ελέγχου της ασθένειας. Οι εξελίξεις στην τεχνολογία παραγωγής νέων αντιικών εμβολίων, η βελτίωση στην επιτήρηση των ιών και η γνώση των επιπτώσεων της ασθένειας και του οφέλους του εμβολιασμού είναι βέβαιο ότι συμβάλλουν σε αυτήν την προσπάθεια. Ο προγραμματισμός για την επάρκεια εμβολίων για αντιμετώπιση ενδεχόμενης ζήτησης είναι θέμα που βαρύνει τις υγειονομικές αρχές και τη φαρμακευτική βιομηχανία. Όμως, αποτυχία στον σχεδιασμό ενός αποτελεσματικού και δίκαιου συστήματος προσφοράς εμβολίων γρίπης, σε περίπτωση πανδημίας, είναι πολιτικά και ηθικά μη αποδεκτό και το βάρος της ευθύνης επιρρίπτεται ολοκληρωτικά στις αρχές δημόσιας υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garrett AT. Pandemic Economics: The 1918 Influenza and Its Modern-Day Implications Federal Reserve Bank of St. Louis Review, March/April 2008; 90(2): 75-93.
2. Center for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-31.
3. U.S. Department of Health and Human Services. HHS Pandemic Influenza Plan. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, November 2005.
4. Brahmabhatt M. Avian Influenza: Economic and Social Impacts. Washington, DC: World Bank, September 23, 2005.
5. Molinari NA, Ortega-Sanchez I, Messonnier M, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine* 2007;25: 5086-96
6. Keogh-Brown M, Wren-Lewis S, Edmunds WJ, Beutels P, Smith RD. The possible macroeconomic impact on the UK of an influenza pandemic. Department of Economics, Discussion Paper Series Number 431:May 2009; Oxford University
7. McKibbin WJ, Sidorenko A. Global macroeconomic consequences of pandemic influenza. London: Lowy Institute for International Policy; 2006
8. Glare J. Potential economic impact of pandemic flu in the UK. *BMJ* 2009; 339:4571-88
9. Smith R, Keogh-Brown M, Barnett T, Tait J. The economy-wide impact of pandemic on the UK: a computable general equilibrium modelling experiment. *BMJ* 2009; 339: b4571 doi:10.1136/bmj. b4571
10. Maynard A, Bloor K. The economic impact of pandemic influenza *BMJ* 2009;339:b4888 doi:10.1136/bmj.b4888
11. Kollewe J. Swine flu pandemic could cause severe economic slump. *Guardian*, Monday 20 July 2009 BST (www.guardian.co.uk)
12. Brainerd E, Siegler M. The Economic Effects of the 1918 Influenza Epidemic. Discussion Paper 3791, Washington DC: Centre for Economic Policy Research; 2003.
13. Douglas A. Is the 1918 Influenza Pandemic Over? Long Term Effects of In Utero Influenza Exposure in the Post1940 U.S. Population. *Journal of Political Economy*, 2006; 114(4): 672-712 DOI: 10.1086/507154
14. The WHO global influenza preparedness plan. Available at http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/index.html
15. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21):1661-5.
16. Szucs TD. The socio-economic burden of influenza. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1999; 44: 11-15.
17. Szucs TD. Influenza: just a medical challenge? *Pharmacoeconomics* 1999a; 16: 27-32.
18. Smith A. The socioeconomic aspects and behavioural effects of influenza. In *Influenza: Strategies for Prevention* (Wood C. Eds) London: Royal Society of Medicine; 1988, p. 46-52.
19. Nicol KL, Lind A, Margolis KL, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 889-93.
20. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1769-75.
21. Levy E. French economic evaluations of influenza and influenza vaccination. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 62-66.
22. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17:3-10.
23. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20:1831-6.
24. Scuffham P, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine* 2002; 20:2562-78.
25. Ambrosch F, Fedson DS. Influenza vaccination in 29 countries: an update to 1997. *Pharmacoeconomics* 1999; 16:47-54.
26. Postma M, Jansema P, Scheijbeler H, Van Genugten M. Scenarios on costs and savings of influenza treatment and prevention for Dutch healthy working adults. *Vaccine*, 2005; 23: 5365-71.
27. Office of Technology Assessment U.S. Congress Cost-effectiveness of influenza vaccination. Washington DC: Government Printing Office; 1981.
28. Fan E. SARS: Economic Impacts and Implications. Economics and Research Department Policy Brief 15, ADB; 2003.
29. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The Economic Impact of Pandemic Influenza in the United States: Priorities for Intervention. *Emerging Infectious Diseases*, September/October 1999;5: 659-71.
30. Knapp S, Rossi V, Walker J. Assessing the Impact and Costs of Public Health Risks: the Example of SARS. Oxford Economic Forecasting Group; 2004. www.adb.org/media/articles/2005/8716_Asia_avian_flu/avianflu.pdf
31. Crosby AW. America's Forgotten Pandemic: The influenza of 1918. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.

ΠΑΝΔΗΜΙΕΣ ΓΡΙΠΗΣ ΤΟΝ 20ό ΑΙΩΝΑ

Αικατερίνη Νοδάρου

Παθολόγος, ΜΕΘ/ΚΑΑ, ΝΝΘΑ

Η πρώτη επιδημία νόσου που έμοιαζε με γρίπη περιγράφηκε από τον Ιπποκράτη το 412 π.Χ. Η πρώτη πανδημία νόσου για την οποία υπάρχουν πειστικά στοιχεία ότι πρόκειται για γρίπη περιγράφηκε το 1580¹. Από τότε έχουν αναφερθεί 31 πανδημίες γρίπης από τις οποίες οι τέσσερις έχουν συμβεί τον 20ο αιώνα.

Η επιδημιολογία του ιού καθορίζεται από την αντιγονικότητα των γλυκοπρωτεϊνών του. Σημειακές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την αιμογλουτινίνη (HA) και την νευραμινιδάση (NA) δημιουργούν στελέχη με διαφορετική αντιγονικότητα. Ο ιός της γρίπης αλλάζει με δυο κυρίως τρόπους:

- Με μεταλλαγές που συμβαίνουν σταδιακά στο γενετικό του υλικό, μια διαδικασία που καλείται αντιγονική παρέκκλιση (antigenic drift). Με αυτόν τον τρόπο ο ιός διαφεύγει από την ανοσολογική άμυνα του οργανισμού. Αντιγονικά drifts παρουσιάζονται κάθε χρόνο και απαιτούν την ετήσια προσαρμογή του αντιγριπικού εμβολίου.
- Με τροποποίηση της γενετικής του σύστασης (antigenic shift), διαδικασία που χαρακτηρίζεται ως ανασυγκρότηση (reassortment). Τέτοιες μεγάλες αλλαγές στο RNA παρατηρούνται μόνο στον ιό της γρίπης, είναι σπάνιες και μπορεί να είναι απαρχή μιας πανδημίας, όπως συνέβη τον 20ο αιώνα, το 1918 με τον υπότυπο H1N1, το 1957 με τον H2N2, το 1968 με τον H3N2 και το 1977 με την επανεμφάνιση του H1N1.

ΠΑΝΔΗΜΙΑ 1918-19 (ΙΣΠΑΝΙΚΗ ΓΡΙΠΗ)

Οφειλόταν σε υπότυπο H1N1 του οποίου η προέλευση δεν έχει μέχρι σήμερα γίνει κατανοητή. Η Ισπανική γρίπη είχε αμφισβητούμενη γεωγραφική προέλευση. Πιθανολογείται ότι ξεκίνησε από την Κίνα και μεταφέρθηκε από μετανάστες στην Αμερική. Άλλοι υποστηρίζουν ότι ξεκίνησε από τις μεσοδυτικές ΗΠΑ και επεκτάθηκε σχεδόν ταυτόχρονα σε Βόρεια Αμερική, Ευρώπη και Αφρική. Υπέρ της δεύτερης θεωρίας είναι το γεγονός ότι πριν την εμφάνιση της πανδημίας παρατηρήθηκαν επιδημίες ταυτόχρονα σε τρεις διαφορετικές τοποθεσίες των ΗΠΑ². Χαρακτηριστικά, παρουσίασε τρία ξεχωριστά κύματα σε χρονικό διάστημα 9 μηνών: πρωτοεμφανίστηκε τον Μάρτιο του 1918 ως μια επιδημία περιορισμένη κυρίως στη Β. Ευρώπη με μέτρια θνητότητα, παρουσίασε ύφεση τους καλοκαιρινούς μήνες και επανεμφανίστηκε το φθινόπωρο του 1918 και την

άνοιξη του 1919 με παγκόσμια επέκταση και πολύ μεγάλη θνητότητα². Προσβλήθηκαν συνολικά περισσότερα από 500 εκατομμύρια άτομα από τα οποία πέθαναν περίπου 50 εκατομμύρια. Τα περισσότερα θύματα ήταν νέοι ενήλικες. Σε νεκροτομικές μελέτες διαπιστώθηκαν η παρουσία κυψελιδικού οιδήματος με σχηματισμό υαλίνης μεμβράνης, θρομβώσεις μικρών αγγείων, νεκρωτικές βλάβες στα αγγεία και κυψελιδική αιμορραγία. Συχνά υπήρχαν ενδείξεις βακτηριακής πνευμονίας³. Τον Οκτώβριο του 2005 ο ιός της Ισπανικής γρίπης ανακατασκευάστηκε σε εργαστήριο των ΗΠΑ από ιστούς στρατιωτών που πέθαναν το 1918 στην Αλάσκα⁴. Ο ιός αυτός διαφέρει γενετικά από όλα τα γνωστά στελέχη ιών της γρίπης. Επρόκειτο πιθανώς για μια de novo γενετική προσαρμογή ενός ιού των πτηνών σε ένα νέο ξενιστή, τον άνθρωπο. Ο ιός των πτηνών δηλαδή, χωρίς να διασταυρωθεί με τον κοινό ιό της γρίπης του ανθρώπου, απέκτησε τη δυνατότητα να μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Πάντως, πολλά ερωτήματα σχετικά με την Ισπανική γρίπη παραμένουν μέχρι σήμερα αναπάντητα.

ΠΑΝΔΗΜΙΑ 1957-58 (ΑΣΙΑΤΙΚΗ ΓΡΙΠΗ)

Οφειλόταν στον υπότυπο του ιού A H2N2, που προέκυψε από τον ανασυνδυασμό (reassortment) γενετικού υλικού από ιό γρίπης των πτηνών και από τον κυκλοφορούντα μέχρι τότε ιό γρίπης των ανθρώπων.

Ξεκίνησε από την Κίνα τον Μάρτιο του 1957, επεκτάθηκε γρήγορα στην νοτιοανατολική Ασία, στην Ιαπωνία και το Μάιο στην Αυστραλία, στην Ινδονησία και την Ινδία. Το καλοκαίρι του ίδιου έτους έφτασε στην Ευρώπη, στην Αφρική, στη Βόρεια και Νότια Αμερική. Μέσα σε έξι μήνες ο ιός είχε κάνει τον γύρο του κόσμου. Ένα δεύτερο κύμα εμφανίστηκε το φθινόπωρο του 1957, ενώ συνολικά επηρεάστηκε το 40-50% του πληθυσμού. Η μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρήθηκε σε άτομα ηλικίας 5-19 ετών με ποσοστό προσβολής πάνω από 50%. Η θνητότητα ήταν υψηλή, σαφώς μικρότερη όμως από εκείνη της Ισπανικής γρίπης. Στοιχίσε τη ζωή σε περίπου 1 εκατ. ανθρώπους παγκοσμίως¹.

ΠΑΝΔΗΜΙΑ ΤΟΥ 1968 (ΓΡΙΠΗ ΤΟΥ HONG - KONG)

Ο H3N2 ιός που προκάλεσε αυτή την πανδημία προέκυψε, όπως ο προηγούμενος από ανασυνδυασμό γενετικού υλικού ιού γρίπης των πτηνών και ανθρώπινου ιού γρίπης. Ξεκίνησε από το Χόγκ Κόνγκ, τον Ιούλιο επεκτάθηκε στη νοτιοανατολική Ασία και τον Σεπτέμβριο έφτασε στις ΗΠΑ μέσω των στρατευμάτων που επέστρεψαν από το Βιετνάμ. Υψηλά ποσοστά προσβολής εμφανίστηκαν σε παιδιά 10-14 ετών και σε άτομα άνω των 65 ετών. Μολύνθηκαν το 30-40% του πληθυσμού. Σε παγκόσμια κλίμακα η θνητότητα από την πανδημία του 1968 υπολογίζεται

μεταξύ 500.000-1.000.000 ατόμων. Σε σύγκριση με τις προηγούμενες πανδημίες του 20ου αιώνα η πανδημία της γρίπης του Χονγκ Κονγκ χαρακτηρίζεται ηπιότερη πιθανώς λόγω της παρουσίας αντισωμάτων σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού εναντίον του υποτύπου N2 της NA του H3N2, ο οποίος ήταν κοινός και στον H2N2 της πανδημίας του 1957⁵.

ΠΑΝΔΗΜΙΑ 1977-78 (ΡΩΣΙΚΗ ΓΡΙΠΗ)

Οφειλόταν σε έναν ελαφρά διαφοροποιημένο υπότυπο H1N1 που πιθανόν διέφυγε από εργαστήριο, και στοίχισε τη ζωή σε 700.000 ανθρώπους παγκοσμίως. Ξεκίνησε πιθανά από τη Βόρεια Κίνα τον Μάιο του 1977 και μέχρι το Δεκέμβριο του 1978 είχε εξαπλωθεί σε όλο τον κόσμο. Επειδή ο ιός αυτός ήταν πανομοιότυπος με αυτόν που είχε προκαλέσει επιδημία σε ανθρώπους το 1950, άτομα ηλικίας άνω των 25 ετών παρουσίασαν αντισώματα στον ιό και η πανδημία της ρωσικής γρίπης περιορίστηκε σχεδόν αποκλειστικά στα παιδιά και τους εφήβους⁵.

Σε αντίθεση με τους δυο προηγούμενους ιούς γρίπης της Ασίας και του Hong Kong, αυτός ο ιός δεν κατάφερε να αντικαταστήσει τους προηγούμενους ιούς γρίπης Α. Έτσι οι παλαιοί ιοί H1N1 και H3N2 κυκλοφορούν μέχρι σήμερα στους ανθρώπινους πληθυσμούς.

Η ΓΡΙΠΗ ΤΩΝ ΠΤΗΝΩΝ

Οι υπότυποι H5 και H7 του ιού είναι αυτοί που προκαλούν σοβαρή νόσηση στα οικόσιτα πουλερικά και για το λόγο αυτό χαρακτηρίζονται ως «υψηλής παθογονικότητας». Οι άλλοι υπότυποι προκαλούν ηπιότερη νόσο.

Από το 1997 παρουσιάστηκαν στο Χόνγκ-Κονγκ κρούσματα γρίπης των πτηνών από τον υπότυπο H5N1 σε ανθρώπους. Νόσησαν και απεβίωσαν 18 άτομα. Σφαγιάστηκαν 1,5 εκατομμύριο πουλερικά. Σποραδικά κρούσματα εμφανίστηκαν το 2003. Αλλά την άνοιξη του 2004 ξεκίνησε από το Βιετνάμ νέα πανδημία με ένα ισχυρά παθογονικό στέλεχος του ιού H5N1 των πτηνών. Η νόσος μεταδόθηκε αρχικά στις γειτονικές χώρες και στη συνέχεια στην Ευρώπη και την Αφρική. Μέχρι τον Μάρτιο του 2006 από τα στοιχεία του ΠΟΥ έχουν καταγραφεί 176 επιβεβαιωμένα κρούσματα H5N1 σε ανθρώπους από τα οποία 94 απεβίωσαν¹. Η θνητότητα ήταν μεγαλύτερη μεταξύ νέων

ανθρώπων χωρίς ιστορικό προηγούμενης νόσου.

Το 2003 στην Ολλανδία καταγράφηκαν περισσότερες από 80 περιπτώσεις γρίπης από τον υπότυπο H7N7 σε εργάτες πτηνοτροφείων και κτηνίατρους από τους οποίους ένας απεβίωσε λόγω ARDS. Η ανάλυση του γονιδιώματος του ιού έδειξε ότι δεν πρόκειται για ανθρώπινο ιό αλλά για ιό της γρίπης των πτηνών με μετάλλαξη δυο αμινοξέων της αιμοσυγκολλητίνης⁶.

Από το 1889 πανδημίες γρίπης καταγράφονται κάθε 10-40 χρόνια. Η πιο πρόσφατη, του 2009, δε θα είναι και η τελευταία. Προσπάθειες να καθορισθεί μια «κυκλική» ακολουθία των πανδημιών και των αιτιών που τις προκαλούν δεν έχουν αποδώσει καρπούς μέχρι σήμερα³. Ο ΠΟΥ τα τελευταία χρόνια έχει προετοιμάσει εθνικά αλλά και παγκόσμια προγράμματα αντιμετώπισης επικείμενων πανδημιών. Συνεχής επαγρύπνηση, εντατική έρευνα στον τομέα των αντιγριπικών φαρμάκων και εμβολίων, συνεργασία με άλλους αρμόδιους οργανισμούς και οργάνωση σε διεθνές επίπεδο απαιτούνται, ώστε οι δυσμενείς συνέπειες των επερχόμενων επιδημιών να περιοριστούν στο ελάχιστο δυνατό⁷.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilschut J, McElhaney J, Palache A. Influenza epidemics and pandemics. In: Wilschut J, McElhaney J, Palache A, eds. Influenza. 2nd edition. Elsevier 2006:49-77
2. Taubenberger J and Morens D. 1918 influenza: the mother of all pandemics. Emerg Infect Dis 2006;12:15-21
3. Morens D, Taubenberger J, Harvey H, et al. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. Crit Care Med 2010;38(suppl):e10-20
4. Taubenberger J, Reid A, Lourens R, et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature 2005;437:889-93
5. Kilbourne E. Influenza pandemics of the 20th century. Emerg Infect Dis 2006;12:9-14
6. Fouchier R, Schneeberger P, Rozendaal F, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:1356-61
7. WHO. Global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics, 2005. (www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO-CDS-CSR-EDC-99-1/en/index.html)

Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Π. Πλαντζά¹, Μ. Ντάγανου²

¹Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια ΜΕΘ/ΚΑΑ, ΝΝΘΑ,

²Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α ΜΕΘ/ΚΑΑ, ΝΝΘΑ

Ο βλεννογόνος του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί όχι μόνο την πύλη εισόδου του ιού της γρίπης, αλλά ταυτόχρονα και το σημείο στο οποίο η λοίμωξη καταπολεμάται με τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Μετά την αρχική έκθεση στον ιό, η ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης (κυτταρικής και χυμικής) οδηγεί στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία αδρανοποιούν και εξαλείφουν τον ιό, με αποτέλεσμα την ανάρρωση από τη γρίπη. Η πλήρης δραστηριοποίηση της επίκτητης ανοσίας όμως, απαιτεί 5-7 ημέρες, χρονικό διάστημα κατά το οποίο η μη ειδική φυσική ανοσία (ΦΑ) είναι εκείνη που περιορίζει τον πολλαπλασιασμό του ιού και την εξάπλωση της λοίμωξης¹.

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Οι μηχανισμοί της ΦΑ τίθενται σε λειτουργία εντός ωρών από την εισβολή του ιού της γρίπης στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Οδηγούν στην παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού κυτταροκινών και χημειοκινών με στόχο την περιχαράκωση της λοίμωξης από τον ιό, αλλά η ανεξέλεγκτη δράση τους μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ιστική βλάβη^{2,3}. Για λόγους περιγραφικούς, θα μπορούσαμε να διακρίνουμε τη λειτουργία της ΦΑ σε 4 φάσεις, οι οποίες στην πραγματικότητα αλληλεπικαλύπτονται χρονικά⁴:

1. Αναστολή του ιού πριν την εισβολή του στα επιθηλιακά κύτταρα από διαλυτές πρωτεΐνες που βρίσκονται στο υγρό που επικαλύπτει τις κυψελίδες (BALF) και στη βλέννα. Ορισμένες από αυτές (mucins, gp-340, pentraxins) διαθέτουν δομή παρόμοια με εκείνη των υποδοχέων σιαλικού οξέος, με αποτέλεσμα να δεσμεύουν τον ιό και να παρεμποδίζουν την είσοδό του στα επιθηλιακά κύτταρα. Άλλες έχουν αντι-ιική δράση ή ενεργοποιούν τη διαδικασία της φλεγμονής (collectins, defensins, συμπλήρωμα). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι προάγουν την απομάκρυνση του ιού από το σύστημα βλεννοκροσσωτής κάθαρσης.
2. Αναγνώριση του ιού από διαλυτούς και κυτταρικούς υποδοχείς οι οποίοι αναγνωρίζουν δομικά συστατικά

των παθογόνων μικροοργανισμών μη ειδικά αλλά απαραίτητα για την επιβίωση και την εκδήλωση της παθογονικότητάς τους. Με τον τρόπο αυτό, «αντιλαμβάνονται» την παρουσία ενός παθογόνου παράγοντα και σηματοδοτούν την ενεργοποίηση των κυττάρων της ΦΑ. Οι σπουδαιότεροι από αυτούς τους υποδοχείς είναι οι Toll-like receptors (TLRs), και το retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-1), οι οποίοι είναι ενδοκυττάριοι και αναγνωρίζουν το RNA του ιού της γρίπης μετά την είσοδό του στα επιθηλιακά κύτταρα⁵.

3. Ενεργοποίηση των δραστικών κυττάρων της ΦΑ. Τα κύτταρα αυτά περιλαμβάνουν:

(α) **Μακροφάγα:** τόσο τα κυψελιδικά μακροφάγα (ΚΜ), όσο και τα μακροφάγα που προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος απελευθερώνουν ιντερφερόνες τύπου 1 (IFN-α και IFN-β), χημειοκίνες που «επιστρατεύουν» στο σημείο λοίμωξης πολυμορφοπύρρηνα, μονοκύτταρα και NK κύτταρα, και φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, IL-12 και TNFα) που προκαλούν πυρετό και ενεργοποιούν τα NK κύτταρα. Επιπροσθέτως, έχουν την ικανότητα της φαγοκυττάρωσης των μολυσμένων από τον ιό αποπτωτικών κυττάρων.

(β) **NK κύτταρα:** ανιχνεύονται στους πνεύμονες 48 ώρες μετά τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Επιστρατεύονται και ενεργοποιούνται από κυτταροκίνες των μακροφάγων, οδηγώντας σε απόπτωση των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων. Η κυτταροτοξική τους δράση αναστέλλεται από την παρουσία του ΜHC, ενός συμπλέγματος γλυκοπρωτεϊνών που βρίσκεται στην επιφάνεια όλων των κυττάρων του οργανισμού και χαρακτηρίζει το «ίδιον». Η είσοδος του ιού της γρίπης στα επιθηλιακά κύτταρα προκαλεί μειονεκτική έκφραση του ΜHC στην επιφάνειά τους, με αποτέλεσμα την αναγνώρισή τους ως «μη ίδια» και τη θανάτωσή τους από τα NK κύτταρα. Επιπλέον, τα κύτταρα αυτά παράγουν ιντερφερόνη-γ, η οποία προκαλεί ενεργοποίηση των ΚΜ.

(γ) **Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα:** επιστρατεύονται στους πνεύμονες υπό την επίδραση των χημειοκινών και παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση που παρατηρείται τις πρώτες ημέρες μετά τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης. Ασκούν προστατευτική δράση μέσω της φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων μολυσμένων από τον ιό, αλλά παράγουν τοξικές ρίζες οξυγόνου (ROS) που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή ιστική βλάβη.

(δ) **Δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ):** ανώριμα ΔΚ βρίσκονται κατά μήκος των αεραγωγών όπου σχηματίζουν με τις απολήξεις τους (δενδρίτες) ένα εκτεταμένο δίκτυο. Μετά την αναγνώριση ενός παθογόνου μικροοργανισμού από τους TLRs που περιέχουν,

υπερπλάσσονται, ωριμάζουν και μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφοαδένες, όπου λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen – Presenting Cells - APCs). Τα APCs αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας λόγω της ικανότητάς τους να επεξεργάζονται τα αντιγόνα των παθογόνων μικροοργανισμών και να τα συνδέουν με τα μόρια του MHC. Τα συμπλέγματα που προκύπτουν εκφράζονται στην επιφάνεια των APCs, όπου αναγνωρίζονται από υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων και οδηγούν στην ενεργοποίησή τους. Τα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα **μόνο** όταν αυτά είναι συνδεδεμένα με τα μόρια του MHC. Επιπλέον, τα ΔΚ απελευθερώνουν ιντερφερόνες τύπου 1, ενεργοποιούν τα NK κύτταρα και λειτουργούν και ως φαγοκύτταρα.

- (ε) **Επιθηλιακά κύτταρα του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού:** ο ρόλος τους ως δραστικά κύτταρα της ΦΑ έχει πρόσφατα τεκμηριωθεί. Απελευθερώνουν ιντερφερόνες τύπου 1 και χημειοκίνες, όπως η IL-8, που προάγουν τη χημειοταξία των ουδετεροφίλων, αλλά και πρωτεΐνες (defensins, surfactant proteins) με αντι-ικκή δράση. Επιπλέον, μετά τη νέκρωση ή την απόπτωσή τους, τα μολυσμένα από τον **ιό** επιθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν παράγοντες που προάγουν τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Τέλος, έχουν την ικανότητα έκφρασης μορίων MHC στην επιφάνειά τους, λειτουργώντας και ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

Οι ιντερφερόνες τύπου I (IFN-α και IFN-β) που παράγονται από τα ΚΜ, τα επιθηλιακά και τα ΔΚ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα κατά των ιών με διάφορους μηχανισμούς^{1,6}:

- (i) συνδέονται σε γειτονικά κύτταρα και προάγουν την παραγωγή ενδοκυττάρων πεπτιδίων που αναστέλλουν την παραγωγή ιικών πρωτεϊνών
- (ii) επιστρατεύουν ΚΜ, NK κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα
- (iii) επιταχύνουν την ωρίμανση των APCs και αυξάνουν την έκφραση των μορίων MHC στην επιφάνειά τους, με συνέπεια την αποτελεσματικότερη παρουσίαση του αντιγόνου στα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας
- (iv) διεγείρουν απ'ευθείας τα B-λεμφοκύτταρα προς παραγωγή ειδικών αντισωμάτων

Η σημασία της ΦΑ στην περιχαράκωση της λοίμωξης από τον **ιό** της γρίπης, αλλά και στην πρόκληση σοβαρής ιστικής βλάβης μέσω ανεξέλεγκτης παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών και ROS, είναι εμφανής κατά την πανδημική γρίπη. Καθώς δεν υπάρχει προηγούμενη έκθεση στον νέο υπότυπο του **ιού** και η επίκτητη ανοσία αργεί να ενεργοποιηθεί, η άμυνα του οργανισμού εξαρτάται μόνο από τη ΦΑ.

Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα που μολύνθηκαν με ανασυνδυασμένο στέλεχος του **ιού** της γρίπης που προκάλεσε την πανδημία του 1918, αλλά και μελέτες του πρόσφατου **ιού** H5N1 της γρίπης των πτηνών, έδειξαν έντονο πολλαπλασιασμό του **ιού** και εκτεταμένη διήθηση των πνευμόνων από πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ARDS με θανατηφόρο έκβαση κατά τα πρώτα εβδομήντα από την έναρξη της νόσου⁷. Η αυξημένη παθογονικότητα των ιών αυτών μπορεί να οφείλεται τόσο στην παρουσία ιδιαίτερα δραστικών πρωτεϊνών NS1 και PB1-F2, οι οποίες αναστέλλουν την ΦΑ σε διάφορα επίπεδα (αδρανοποίηση των ιντερφερονών τύπου 1, απόπτωση των μακροφάγων), όσο και στην επαγωγή μίας ισχυρής φλεγμονώδους αντίδρασης με παραγωγή πολύ υψηλών επιπέδων κυτταροκινών (cytokine storm)^{6,8}.

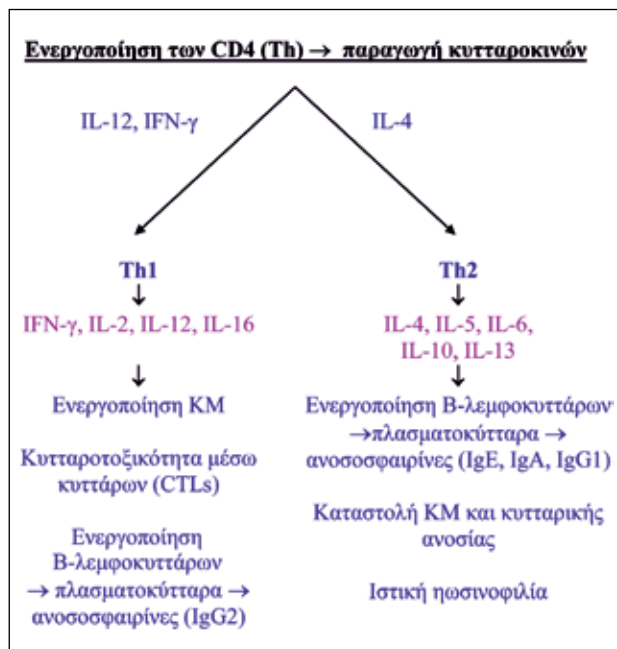
ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟΝ **ΙΟ** ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Η ΦΑ επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό του **ιού** και περιορίζει την εξάπλωση της λοίμωξης κατά τις πρώτες 7 ημέρες, αλλά δεν είναι αρκετή για την εκρίζωση του **ιού**. Η επιβίωση και η ανάρρωση από τη γρίπη εξαρτώνται από την ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας (κυτταρικής και χυμικής) η οποία εξαλείφει πλήρως τον **ιό**.

Η επίκτητη ανοσία ενεργοποιείται, όπως προαναφέρθηκε, με τη μεσολάβηση των APCs, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι τα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ). Τα ΔΚ προσλαμβάνουν με τη διαδικασία της ενδοκυττάρωσης εξωγενή **ιικά** αντιγόνα (ανενεργή **ιικά** σωματίδια), ζωντανούς **ιούς** ή/και αποπτωτικά κύτταρα μολυσμένα από **ιούς** και στη συνέχεια επεξεργάζονται ή αποδομούν **ιικά** πεπτιδία τα οποία εισάγουν σε ειδικές περιοχές σύνδεσης πάνω στα μόρια του MHC. Τα συμπλέγματα που προκύπτουν εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων, όπου αναγνωρίζονται από υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων και οδηγούν στην ενεργοποίησή τους. Υπάρχουν δυο τύποι MHC, I και II, οι οποίοι αναγνωρίζονται από διαφορετικούς υποπληθυσμούς T-λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, τα CD4 (T-helper) λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα συμπλέγματα αντιγόνου-MHC II, ενώ τα CD8 αναγνωρίζουν τα συμπλέγματα αντιγόνου-MHC I. Η σύνδεση των T-λεμφοκυττάρων με τα συμπλέγματα αυτά οδηγεί στην διέγερσή τους προς την παραγωγή κυτταροκινών. Υπό την επίδραση αυτών των κυτταροκινών τα CD8 διαφοροποιούνται σε ειδικά για τον **ιό** κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CTLs). Τα ειδικά CTLs προκαλούν τον θάνατο κυττάρων μολυσμένων από τον **ιό** με μηχανισμούς απόπτωσης. Τα CD4 διαφοροποιούνται σε TH1 και TH2, τα οποία προκαλούν την παραγωγή από τα B-λεμφοκύτταρα αντισωμάτων (Abs) ειδικών για το στέλεχος του **ιού**. Τα TH1 λεμφοκύτταρα εκκρίνουν IFN-γ

και IL-2 που διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων IgG2 και προκαλούν υπερπλασία των CTLs. Τα TH2 εκκρίνουν IL-4 και IL-5 που οδηγούν στην παραγωγή IgA, IgE και IgG1 (σχήμα 1).

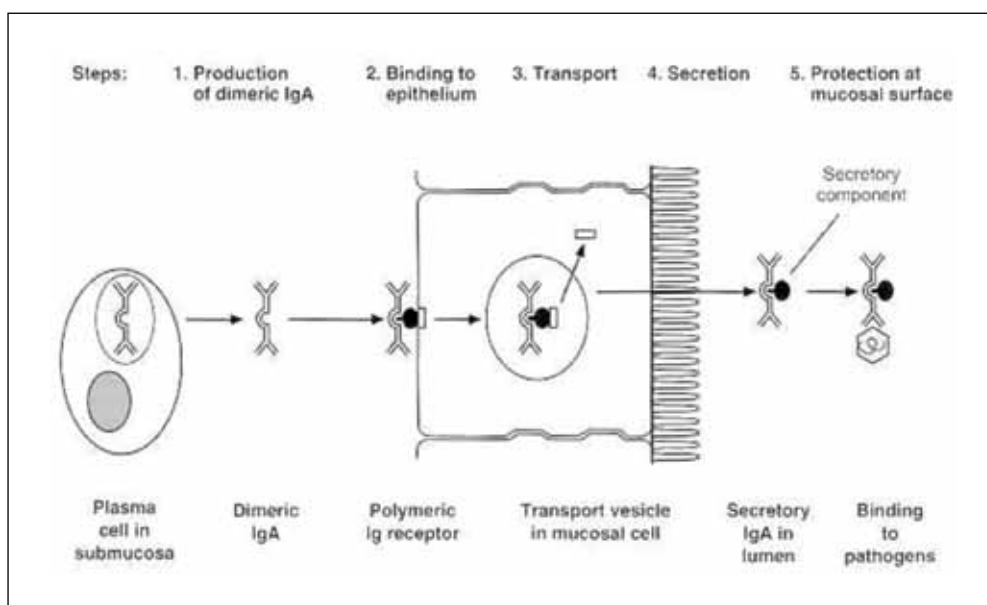
Η κυτταρική ανοσία προκαλεί τον θάνατο των μολυσμένων κυττάρων, έτσι ώστε να σταματήσει ο πολ-



Σχήμα 1

λαπλασιασμός του ιού και να επιτευχθεί η ανάρρωση από τη λοίμωξη. Τα CTLs ανιχνεύονται στον βρογχικό βλεννογόνο την 5^η ημέρα από την αρχή της λοίμωξης και η συγκέντρωσή τους κορυφώνεται την 7^η ημέρα, οπότε παρατηρείται ταχεία πτώση του τίτλου του ιού⁹.

Όσοι ιοί επιβιώνουν εξουδετερώνονται στη συνέχεια με τη δράση της χυμικής ανοσίας. Αντισώματα κατά της HA μπορούν να εξουδετερώσουν τον ιό (virus neutralizing Abs) αναστέλλοντας τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς των επιθηλιακών κυττάρων και παρεμποδίζοντας έτσι τη διείσδυσή του στα κύτταρα. Επιπλέον, κυτταροτοξικά κύτταρα (NK) συνδέονται με τα συμπλέγματα ιού-Ab στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων και τα καταστρέφουν μέσω της κυτταροτοξικότητας που εξαρτάται από αντίσωμα (ADCC). Τα αντισώματα που προστατεύουν τον βρογχικό βλεννογόνο ανήκουν στις τάξεις των ανοσοσφαιρινών IgA και IgG. Ανιχνεύονται από την 5^η ημέρα μετά την έναρξη της λοίμωξης και η συγκέντρωσή τους κορυφώνεται την 11^η ημέρα⁸. Η IgA παράγεται τοπικά, στον βλεννογονικό λεμφικό ιστό (Mucosa Associated Lymphoid Tissue - MALT) του αναπνευστικού συστήματος που αποτελείται από το NALT (ρινοφάρυγγας) και το BALT (κατώτερο αναπνευστικό). Τα πλασματοκύτταρα του MALT παράγουν την IgA στην πολυμερή (διμερή) μορφή της (pIgA). Στη συνέχεια, η pIgA συνδέεται με έναν υποδοχέα που ονομάζεται «εκκριτικό συστατικό» (SC) σχηματίζοντας την εκκριτική IgA (S-IgA), η οποία μεταφέρεται διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων στον αυλό των ανώτερων και μεγάλων κυρίως αεραγωγών. Εκεί, η εκκριτική IgA (S-IgA) εξουδετερώνει



Σχήμα 2

τον ιό προστατεύοντας από τις τοπικές εκδηλώσεις της γρίπης (σχήμα 2). Τα IgG Abs κυκλοφορούν στον ορό και μεταναστεύουν κυρίως στα βρογχιόλια και τις κυψελίδες όπου προστατεύουν από την ανάπτυξη πνευμονίας.

Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό της επίκτητης ανοσίας είναι η ανοσολογική μνήμη. Μετά τη διέγερση των λεμφοκυττάρων από τα APCs, ένα μέρος τόσο των CTLs, όσο και των Β-λεμφοκυττάρων μετατρέπονται σε κύτταρα μνήμης. Επόμενη επαφή των κυττάρων αυτών με τα συγκεκριμένα ιικά αντιγόνα κινητοποιεί την επίκτητη ανοσία πιο άμεσα (από την 3^η ημέρα), με παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού ειδικών CTLs και ειδικών Abs που καταπολεμούν τη λοίμωξη ταχύτερα και αποτελεσματικότερα.

Οι πεπτιδικές αλληλουχίες των επιτόπων της HA και της NA μεταβάλλονται υπό την εκλεκτική πίεση του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε να διαφεύγουν από τη σύνδεση με τα ειδικά Abs (antigenic drift). Έτσι, τα Abs που παρήχθησαν από ένα συγκεκριμένο στέλεχος του ιού της γρίπης ή του εμβολίου μπορεί να μην παρέχουν επαρκή προστασία εναντίον του νέου στελέχους.

Η κυτταρική ανοσία κατά του ιού της γρίπης παρουσιάζει διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ διαφόρων υποτύπων του ιού γιατί τα ιικά πεπτίδια που διεγείρουν τα T-λεμφοκύτταρα είναι πιο σταθερά από τις θέσεις σύνδεσης των αντισωμάτων. Όμως, ενώ η μνήμη της χυμικής ανοσίας είναι ισόβια, η μνήμη της κυτταρικής ανοσίας διαρκεί πολύ λιγότερο. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις από πειράματα σε υγιείς εθελοντές ότι ενώ η κυτταρική ανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτολοίμωξη από τον ιό της γρίπης, ο ρόλος της στην προστασία από την επαναλοίμωξη είναι περιορισμένος⁹.

Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης στοχεύει κυρίως στη διέγερση της επίκτητης ανοσίας. Η ενδομυϊκή χορήγηση του εμβολίου διεγείρει την παραγωγή IgG Abs στον ορό, ενώ η ενδορρινική χορήγηση διεγείρει επιπλέον και την παραγωγή IgA Abs από το NALT. Τα pIgA Abs παρέχουν διασταυρούμενη προστασία εναντίον διαφορετικών υποτύπων του ιού, γεγονός που αποδίδεται στην πολυμερή φύση των αντισωμάτων αυτών και δεν παρατηρείται με τα IgG Abs. Συνεπώς, η βλεννογονική ανοσοποίηση είναι πιθανό να προσφέρει ευρύτερη προστασία εναντίον διαφορετικών υποτύπων του ιού, καθώς οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή IgA Abs και CTLs. Όμως η χρήση εξασθενημένων ιών επάγει μια λιγότερο αποτελεσματική ανοσολογική αντίδραση από τη χορήγηση αδρανοποιημένων ιών. Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες για την παρασκευή αντιγριπικών εμβολίων από αδρανοποιημένους ιούς που θα χορηγούνται ενδορινικά, μιμούμενα τη φυσική λοίμωξη¹⁰.

ΑΝΟΣΟΓΗΡΑΝΣΗ

Με τον όρο «ανοσογήρανση» αναφερόμαστε στις μεταβολές της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού που συμβαίνουν με την πάροδο της ηλικίας και έχουν ως αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης, στους ηλικιωμένους.

Λόγω των αλληπάλληλων ανοσολογικών απαντήσεων, ο αριθμός των «παρθένων» T-λεμφοκυττάρων ελαττώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα ανεπαρκή απάντηση της κυτταρικής ανοσίας αλλά και μείωση της ικανότητας για ανοσολογική μνήμη¹.

Επιπλέον, με την πάροδο της ηλικίας, τα κύτταρα χάνουν την ικανότητα έκφρασης CD28, ενός συνδιεγερτικού μορίου απαραίτητου για την πλήρη ενεργοποίηση των CTLs και την αποτελεσματική κυτταροτοξική τους δράση. Παράλληλα, η απώλεια έκφρασης του CD28 συνδυάζεται και με μείωση της ικανότητας παραγωγής αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό¹¹.

Το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι (>65 ετών) είναι λιγότερο ευαίσθητοι από τα παιδιά και τους νέους στη γρίπη H1N1/2009 αποδίδεται σε έκθεση σε στέλεχη του ιού κατά την παιδική τους ηλικία και την ανάπτυξη αντισωμάτων με διασταυρούμενη αντίδραση στον νέο υπότυπο. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι 34% των ατόμων ηλικίας >60 ετών είχαν αντισώματα με διασταυρούμενη αντίδραση κατά του ιού H1N1/2009, σε αντίθεση με τα άτομα <29 ετών που είχαν τέτοια αντισώματα σε ποσοστό μόλις 4%¹².

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilschut J, McElhaney J, Palache A. The immune response to influenza infection. In: Influenza, Elsevier, Philadelphia, 2nd edition, 2006, pp 78-95
2. Kaufmann A, Salentin R, Meyer RG, et al. Defense against influenza A virus infection: essential role of the chemokine system. *Immunology* 2001;204:603-13
3. Bruder D, Srikiatkachom A, Enelow RI. Cellular immunity and lung injury in respiratory virus infection. *Viral Immunol* 2006;19:147-55
4. White M, Doss M, Boland P, et al. Innate immunity to influenza virus: implications for future therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4(4):497-514
5. Mizgerd J. Acute lower respiratory tract infection. *NEJM* 2008;358:716-27
6. Garcia-Sastre A. Antiviral response in pandemic influenza viruses. *Emerg Infect Dis* 2006;12:44-7
7. Morens D, Taubenberger J, Harvey H, et al. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010;38(suppl):e10-20
8. Bassler C, Aguilar P. Progress in identifying virulence determinants of the 1918 H1N1 and the Southeast Asian H5N1 influenza A viruses. *Antiviral Res* 2008;79:166-78

9. Tamura S, Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:236-247
10. Tamura S, Tanimoto T, Kurata T. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their application to vaccines. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:195-207
11. Effros RB. Genetic alterations in the ageing immune system: impact on infection and cancer. *Mech Ageing Dev* 2003;124:71-77
12. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *NEJM* 2009;361:1945

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Κατερίνα Μανίκα¹, Γιάννης Κιουμής²

¹Επιμελήτρια Β', Α' Πνευμονολογική Κλινική, Γ. Ν. Θ. «Γ. Παπανικολάου»,

²Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμωξιολογίας, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Ο ιός της γρίπης προκαλεί κατά κανόνα μία ήπια και αυτοπεριοριζόμενη νόσο, παρόμοια με τις συνήθεις εποχικές ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού¹⁻³. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η γρίπη εμφανίζει βαριά κλινική εικόνα, που απαιτεί νοσηλεία, ακόμη και σε μονάδες εντατικής θεραπείας^{5,6}. Οι διαφορές στη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, που παρατηρούνται τόσο μεταξύ των διαφόρων ιών της γρίπης όσο και μεταξύ των κρουσμάτων που έχουν προκληθεί από τον ίδιο ιό, είναι δύσκολο να ερμηνευθούν, ενδεχομένως όμως να παίζει ρόλο η αντίδραση του ανθρώπινου οργανισμού στην εισβολή του ιού και η κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η κατανόηση της παθογένειας της λοίμωξης από τους ιούς της γρίπης είναι σημαντική για την ερμηνεία των εκδηλώσεων της νόσου.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η μετάδοση του ιού της γρίπης γίνεται με τη μεταφορά αναπνευστικών εκκρίσεων –συνήθως με τη μορφή μικροσταγονιδίων- που περιέχουν τον ιό, από ένα άτομο που έχει μολυνθεί σε ένα άλλο. Μετά την είσοδό του στο αναπνευστικό σύστημα, ο ιός προσκολλάται και διεισδύει στα επιθηλιακά κύτταρα, όπου και πολλαπλασιάζεται, οδηγώντας τελικά σε κυτταρικό θάνατο, μέσω νέκρωσης ή απόπτωσης. Πριν όμως επέλθει ο κυτταρικός θάνατος, προηγείται η απελευθέρωση αντιγράφων του ιού από το μολυσμένο κύτταρο και η επακόλουθη μόλυνση γειτονικών κυττάρων. Εκτός από τα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου, ο ιός της γρίπης προσβάλλει ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, και η προσβολή αυτή συνδέεται με την παθογένεια των φαινομένων της φλεγμονής που συνοδεύουν τη λοίμωξη από γρίπη¹.

Ο ιός ανιχνεύεται στο αναπνευστικό σύστημα περίπου 24 ώρες πριν την εκδήλωση της νόσου, το φορτίο του αυξάνεται γρήγορα και διατηρείται σε υψηλά επίπεδα για 24-48 ώρες και στη συνέχεια υποχωρεί σημαντικά, ώστε να μην είναι ανιχνεύσιμο μετά από 5-10 ημέρες. Σε πειραματικά μοντέλα έχει διαπιστωθεί ότι η βαρύτητα της νόσου σχετίζεται με την ποσότητα του ιού που αποβάλλεται. Επομένως, αίτιο των συμπτωμάτων είναι ο κυτταρικός θάνατος, λόγω του πολλαπλασιασμού του

ιού, ο οποίος περιορίζεται στο αναπνευστικό σύστημα. Ωστόσο, οι κύριες εκδηλώσεις της λοίμωξης από γρίπη είναι τα συστηματικά συμπτώματα, που πιθανώς αποτελούν συνέπεια της απελευθέρωσης κυτταροκινών από τα μολυσμένα κύτταρα¹.

Η μόλυνση από τον ιό της γρίπης κινητοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, δηλαδή την ειδική και τη μη ειδική ανοσιακή απάντηση¹. Η ειδική ανοσία περιλαμβάνει τα ειδικά αντισώματα και Τ-λεμφοκύτταρα που συγκεντρώνονται στο αναπνευστικό σύστημα για την οριστική εξόντωση του ιού. Τα αντισώματα κατευθύνονται έναντι των γλυκοπρωτεϊνών του φακέλου του ιού, αιμοσυγκολλητίνη (hemagglutinin, HA) και νευραμινιδάση (neuraminidase, NA) και έναντι δομικών πρωτεϊνών του ιού, όπως η θεμελιώδης πρωτεΐνη (matrix, M) και η νουκλεοπρωτεΐνη (nucleoprotein, NP). Μέχρι όμως να επιστρατευθεί η ειδική ανοσιακή απάντηση μεσολαβούν 5-7 ημέρες. Στο διάστημα αυτό η μη ειδική ανοσία έχει τον πρωταγωνιστικό ρόλο, τόσο στον περιορισμό του ιού, όσο και στην κινητοποίηση των μηχανισμών της ειδικής ανοσίας⁶. Η μη ειδική ανοσιακή απάντηση είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και φαίνεται ότι συμμετέχει, μέσω της φλεγμονής, στη νοσηρότητα και ενδεχομένως στη θνητότητα από τη γρίπη⁶. Παραδείγματα πρόκλησης υψηλού επιπέδου φλεγμονής φαίνεται ότι αποτελούν η γρίπη των πτηνών και ο ιός που προκάλεσε την επιδημία του 1918. Είναι ενδιαφέρον ότι ο ιδιαίτερα παθογόνος ιός της γρίπης των πτηνών H5N1 μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπερπαραγωγή ιντερφερονών και κυτταροκινών και ενδεχομένως αυτή η «καταιγίδα των κυτταροκινών» να συμβάλλει στη βαρύτητα της νόσου⁷. Τμήματα της ανοσιακής αντίδρασης που ενδεχομένως σχετίζονται με την εμφάνιση έντονης και καταστροφικής φλεγμονής είναι οι ρίζες οξυγόνου, οι μεταβολίτες του αζώτου, οι TLR, ο TNF και κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα⁶.

Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης προδιαθέτει στην εμφάνιση επιλομώξεων από βακτήρια, μέσω αλλαγών της ανοσιακής απάντησης του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια και μετά τη λοίμωξη από γρίπη. Στους υπεύθυνους μηχανισμούς συγκαταλέγονται η τροποποίηση της επιστράτευσης ουδετερόφιλων στον πνεύμονα και η παρεμπόδιση των αντιβακτηριακών τους ιδιοτήτων. Επιπλέον ο ιός της γρίπης προκαλεί αύξηση της απόπτωσης και δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων, ελάττωση των TLR και αυξημένη παραγωγή IL-10. Οι αλλαγές αυτές της ανοσιακής απάντησης παραμένουν και μετά την τελική απομάκρυνση του ιού⁶.

ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΓΡΙΠΗΣ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Ο νέος ιός έχει την ικανότητα να μολύνει και να πολλαπλασιάζεται σε ανθρώπινα κύτταρα βρογχικού και

κυψελιδικού επιθηλίου^{8,9}, σε κύτταρα ρινοφάρυγγα και επιπεφυκότα⁹ σε δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα¹⁰ σε τίτλους αντίστοιχους με αυτούς που παρατηρούνται σε λοίμωξη από τον εποχικό ιό H1N1⁸. Ορισμένοι ερευνητές διαπίστωσαν μεγαλύτερη ικανότητα πολλαπλασιασμού στο βρογχικό επιθήλιο σε σύγκριση με τον εποχιακό ιό⁹, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερο τροπισμό του νέου ιού για το κατώτερο αναπνευστικό. Σε ασθενείς με νέα γρίπη το ιικό φορτίο βρίσκεται στα ίδια επίπεδα με αυτό της εποχικής γρίπης¹¹. Το μέγιστο φορτίο παρατηρείται κατά την έναρξη των συμπτωμάτων και υποχωρεί σταδιακά, ώστε ο ιός να μην ανιχνεύεται με PCR, 8 μέρες μετά¹¹. Ο ιός ανιχνεύεται σε ορισμένες περιπτώσεις στα κόπρανα και τα ούρα των ασθενών¹¹.

Από την ανάλυση του γονιδιώματος του νέου ιού δε διαπιστώνεται η παρουσία δεικτών που σχετίζονται με αυξημένη παθογόνο δράση σε θηλαστικά και πτηνά^{12,13}. Παρόλα αυτά, είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι σε πειραματόζωα και ειδικά σε πρωτεύοντα θηλαστικά ο νέος ιός πολλαπλασιάζεται πιο αποτελεσματικά και επιπλέον προκαλεί βαρύτερες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στους πνεύμονες από τον εποχιακό ιό, με μεγαλύτερη θνητότητα^{8,14,15}. Συγκεκριμένα, ο νέος ιός φαίνεται ότι μπορεί να πολλαπλασιαστεί σε διάφορα όργανα του αναπνευστικού συστήματος, όπως ρινικό βλεννογόνο, φάρυγγα, αμυγδαλές, τραχεία και βρόγχοι σε αντίθεση με τον εποχικό ιό που πολλαπλασιάζεται μόνο στους πνεύμονες⁸. Επίσης τα αντιγόνα του ιού ανιχνεύονται στα πνευμονοκύτταρα τύπου I και II στην περίπτωση του νέου ιού, σε αντίθεση με λοίμωξη από τον εποχικό ιό, οπότε ανιχνεύονται μόνο στα πνευμονοκύτταρα τύπου I⁸. Τα παραπάνω δεδομένα στοιχειοθετούν την υπόθεση ότι ο νέος ιός θα μπορούσε να προκαλεί ιογενή πνευμονία χαρακτηριζόμενη από το παθολογοανατομικό υπόστρωμα της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης, με αποτέλεσμα αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε προηγούμενων υγιή άτομα⁸.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΝΕΑ ΓΡΙΠΗ

Ο νέος ιός προκαλεί σε ανθρώπινα δενδριτικά κύτταρα έκφραση κυτταροκινών με αντι-ιικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως ιντερφερόνες τύπου I και III, τις χημειοκίνες CXCL10, CCL2 και CCL4 και τον TNF- α ^{10,16}. Η σύγκριση των επιπέδων των κυτταροκινών που παράγονται μετά από λοίμωξη με το νέο και τον εποχικό ιό H1N1 έχει δώσει αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα. Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, η έκφραση των κυτταροκινών είναι αντίστοιχη με την προκαλούμενη από τον εποχικό ιό H1N1 και μικρότερη από αυτή που προκαλείται από άλλους ιούς γρίπης A^{10,17}. Επομένως, παρά τις σημαντικές αντιγονικές και γενετικές διαφορές μεταξύ του νέου και του εποχιακού ιού H1N1, η ανοσιακή απάντηση σε επίπεδο

κυτταροκινών είναι παρόμοια¹⁰ και φαίνεται ότι ο νέος ιός μπορεί να παρακωλύει την παραγωγή κυτταροκινών και να διαφεύγει την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού-ξενιστή¹⁰. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη πειραματόζωων από τον ιό της νέας γρίπης οδηγεί σε σημαντική επαγωγή κυτταροκινών, όπως η INF- γ , η IL-4 και η IL-5 συγκριτικά με τον εποχικό ιό⁸. Οι ιντερφερόνες τύπου I και οι ασθενέστερες τύπου III μπορούν να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό του νέου ιού, που είναι περισσότερο ευαίσθητος σε αυτές από άλλους ιούς γρίπης A¹⁰.

Οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από το νέο ιό διαφέρουν στο προφίλ κυτταροκινών, από αυτούς που εμφανίζουν ήπια συμπτώματα και δεν χρειάζονται νοσηλεία. Συγκεκριμένα, η σοβαρή νόσηση συνδέεται με αύξηση των INF- γ , IL-8, IL-9, IL-13 και IL-10¹⁶. Επίσης, στους βαρέως πάσχοντες παρατηρείται δραματική αύξηση των μεσολαβητικών ουσιών που προάγουν την απάντηση τύπου Th-1 και Th-17¹⁶. Είναι γνωστό ότι η ανοσιακή απάντηση τύπου Th-1 στρέφεται εναντίον ενδοκυττάρων παθογόνων¹⁸, όπως οι ιοί, ενώ η ανοσιακή απάντηση τύπου Th-17 συμμετέχει στην κάθαρση των παθογόνων, στην φλεγμονή των ιστών και σε αυτοάνοσα νοσήματα^{19,20}. Επομένως η ανοσιακή απάντηση Th-1 και Th-17 θα μπορούσε να αποτελεί την αρχική αιτία της σοβαρής αναπνευστικής νόσου, που παρατηρείται μερικές φορές σε λοίμωξη από το νέο ιό H1N1¹⁶. Σε αντιστοιχία με την υπόθεση αυτή, στο νεκροτομικό παρασκεύασμα ασθενών με λοίμωξη από το νέο ιό, παρατηρείται παρατεταμένη ενεργοποίηση του TLR-3 και μεγάλος αριθμός κυτταροτοξικών CD4+ και B-λεμφοκυττάρων με αυξημένη τοπική παραγωγή IFN- γ ²¹. Θα μπορούσε επομένως να υποτεθεί ότι στη θανατηφόρο λοίμωξη από το νέο ιό H1N1 το μεγάλο ιικό φορτίο οδηγεί σε διαταραχές της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης²¹.

Είναι γνωστό ότι η λοίμωξη από τον ιό H5N1, που εμφανίζει ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα, οδηγεί σε υπερπαραγωγή κυτταροκινών^{22,23}. Κατά συνέπεια αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον η σύγκριση των επιπέδων κυτταροκινών με φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μεταξύ λοίμωξης από τον ιδιαίτερα καταστροφικό ιό H5N1 και της λοίμωξης από τον νέο και τον εποχιακό ιό H1N1. Φαίνεται πως, σε αντίθεση με τους ιούς H1N1, ο ιός H5N1 επάγει καταίγδα κυτταροκινών με φλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως η INF- α , IL-2R και το RANTES. Αντίθετα, όλοι οι παραπάνω ιοί δε διαφέρουν στο επίπεδο του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, που έχει αντιφλεγμονώδη δράση¹⁷.

Όσον αφορά τις επιλοιώξεις, η λοίμωξη από τον ιό της νέας γρίπης τροποποιεί την ειδική και τη μη ειδική ανοσιακή απάντηση και προκαλεί ελλιπή παραγωγή κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα του αίματος, μετά από έκθεση σε στρεπτόκοκκο της πνευμονίας. Αυτή η εκλε-

κτική παρεμπόδιση της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης στον στρεπτόκοκκο συνοδεύεται και από διαταραχές της ειδικής ανοσίας. Συγκεκριμένα παρατηρούνται ελάττωση των CD4+ και των Β-λεμφοκυττάρων και κυρίως αύξηση των ανοσορρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων (Tregs). Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μεταβολές αυτές παρατηρούνται ακόμη και σε ασθενείς χωρίς υποκείμενα νοσήματα και η σημασία τους έγκειται στην προδιάθεση για στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις που φαίνεται να προκαλεί η λοίμωξη από τον ιό της νέας γρίπης²⁴.

Η εμφάνιση περισσότερων θανατηφόρων κρουσμάτων από τη νέα γρίπη στο Μεξικό κατά την έναρξη της επιδημίας, σε σχέση με την επακόλουθη περισσότερο ήπια πορεία της νόσου, θα μπορούσε να ερμηνευθεί από την πιθανή εξασθένηση του ιού με την πάροδο του χρόνου. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την παρατήρηση ότι τα επίπεδα του mRNA των κυτταροκινών ήταν υψηλότερα κατά την πειραματική λοίμωξη από παλιότερα στελέχη του ιού της νέας γρίπης συγκριτικά με νεότερα¹⁷. Οι ακριβείς μηχανισμοί της αλληλεπίδρασης του ιού της νέας γρίπης με το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Η μελέτη των μηχανισμών αυτών, καθώς και της γονιδιακής εξέλιξης του ιού στην πάροδο του χρόνου, παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ερμηνεία της παθογένειας της νέας γρίπης, όσο και στο σχεδιασμό επαρκών στρατηγικών για την καταπολέμησή της.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΓΡΙΠΗΣ

Κλινική εικόνα

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της νέας γρίπης είναι ευρύ και εκτείνεται από μία ήπια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού με ή χωρίς πυρετό και συνοδό παρόξυνση υποκείμενων νοσημάτων, μέχρι σοβαρές επιπλοκές, όπως πνευμονία και αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο²⁵⁻²⁷. Τα βασικά συμπτώματα, όπως περιγράφηκαν σε τρεις από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με νέα γρίπη παρατίθενται συγκριτικά στον Πίνακα 1²⁸⁻³⁰. Τα πιο συχνά συμπτώματα σε όλες σχεδόν τις σειρές είναι ο πυρετός, ο βήχας και ο πονόλαιμος. Είναι αξιοσημείωτο, ωστόσο, ότι ακόμη και ο πυρετός δεν αποτελεί απαραίτητο επακόλουθο της λοίμωξης από νέα γρίπη. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα των γαστρεντερικών ενοχλημάτων θεωρείται από ορισμένους ερευνητές σαφώς υψηλότερη από της εποχικής γρίπης^{28,29}, αυτό δεν αποτελεί σταθερό εύρημα³⁰.

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

- A) Οι κλινικές εκδηλώσεις της μη επιπλεγμένης γρίπης είναι:
- Γριπώδης συνδρομή: πυρετός, βήχας, πονόλαιμος, ρινική καταρροή, κεφαλαλγία, μυαλγίες, κόπωση. Οι

Πίνακας 1. Συμπτώματα ασθενών με νέα γρίπη.

Συμπτώματα	Καναδάς (28)	ΗΠΑ (29)	Κίνα (30)
Ασθενείς	n=173	n=642	n=426
Πυρετός	87%	94%	67,4%
Βήχας	87%	92%	69,5%
Πονόλαιμος	48%	66%	36,6%
Ρινική καταρροή	27%		23,7%
Δύσπνοια	14%		
Απόχρεμψη	16%		24,5%
Κόπωση	35%		10,3%
Ρίγος	28%		7,5%
Μυαλγίες-αρθραλγίες	35%		10,1%
Κεφαλαλγία	38%		19,5%
Διάρροια	23%	25%	2,8%
Έμετος	15%	25%	1,9%

ασθενείς μπορεί να έχουν όλα ή κάποια από αυτά τα συμπτώματα.

- Γαστρεντερικά ενοχλήματα μπορεί να συνυπάρχουν, ιδίως σε παιδιά
- B) Οι κλινικές εκδηλώσεις της επιπλεγμένης ή σοβαρής γρίπης είναι:
- Κλινικές εκδηλώσεις (δύσπνοια, ταχύπνοια, υποξυγοναιμία) και/ή ακτινολογικά ευρήματα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού (πχ. πνευμονία), συμμετοχή του ΚΝΣ, σοβαρή αφυδάτωση ή παρουσία δευτερογενών επιπλοκών, όπως νεφρική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία, ραβδομύλυση, μυοκαρδίτιδα.
 - Παρόξυνση υποκείμενης νόσου, όπως άσθμα, ΧΑΠ, χρόνια ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτης, ή καρδιαγγειακά νοσήματα.
 - Οποιοδήποτε από τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα εξελισσόμενης νόσου
- Γ) Σημεία και συμπτώματα εξελισσόμενης νόσου:
- Οι ασθενείς που αρχικά εμφανίζουν μία μη επιπλεγμένη νόσο μπορεί να επιδεινωθούν ακόμη και μέσα σε 24 ώρες. Δείκτες εξελισσόμενης νόσου αποτελούν:
- Συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας:
 - Δύσπνοια, κυάνωση, αιματηρά ή χρωματισμένα πτύελα, θωρακικό άλγος, χαμηλή αρτηριακή πίεση
 - Στα παιδιά γρήγορη και εργώδης αναπνοή
 - Υποξυγοναιμία
 - Συμπτώματα και σημεία ενδεικτικά επιπλοκών από το ΚΝΣ
 - Διαταραχή επιπέδου συνείδησης, επιληπτικές κρί-

σεις, σύγχυση μεγάλη αδυναμία και διαταραχές κινητικότητας

- Ενδείξεις παρατεινόμενης αναπαραγωγής του ιού ή δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη (παρατεινόμενο εμπύρετο και άλλα συμπτώματα για διάστημα άνω των 3 ημερών)
- Σοβαρή αφυδάτωση που εκδηλώνεται ως ελαττωμένη κινητικότητα, ζάλη, ελαττωμένη διούρηση και λήθαργος²⁶.

Όλες οι ηλικίες, από νεογνά ως υπερήλικες μπορεί να προσβληθούν^{29,30}. Φαίνεται όμως ότι πιο συχνά προσβάλλονται νέα άτομα, καθώς το 60% από 642 ασθενείς στην Κίνα ήταν κάτω των 18 ετών³⁰ και το 75,6% από 426 ασθενείς στις ΗΠΑ ήταν κάτω των 30 ετών²⁹. Η μέση ηλικία προσβολής τείνει να μετατοπιστεί προς τα πάνω όσο η νόσος εξαπλώνεται στον πληθυσμό³¹. Η κατανομή ανδρών γυναικών είναι περίπου 1:1^{29,30}. Η περίοδος επώασης είναι 2-7 ημέρες και μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί 1 ημέρα πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι 5-7 ημέρες μετά^{25,29}. Σε σειρά 426 ασθενών κατά την αρχική φάση της επιδημίας, που υποβλήθηκαν σε διαδοχικά στοματοφαρυγγικά εκπλύματα, το μέσο διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι το πρώτο θετικό αποτέλεσμα ήταν 1 ημέρα. Ο μέσος χρόνος επώασης ήταν 2 ημέρες με φάσμα 1-7 ημέρες. Η αρνητικοποίηση του εκπλύματος παρατηρήθηκε σε 6 ημέρες κατά μέσο όρο, με εύρος 1-17 ημέρες³⁰. Παρατεταμένη λοίμωξη, με βάση την PCR του εκπλύματος σχετιζόταν με ηλικία <14 ετών, άρρεν φύλο και έναρξη αντι-ιικής θεραπείας σε διάστημα >48 ωρών³⁰.

Εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα

Όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια, μπορεί να παρατηρηθεί τόσο αύξηση όσο και ελάττωση τους^{28,30,32,33}, καθώς και λεμφοπενία^{30,34}. Η λευκοπενία εμφανίζεται συνήθως δύο ημέρες μετά την έναρξη της νόσου και αποκαθίσταται την έβδομη μέρα³⁰. Διαπιστώνεται επίσης ελάττωση του λόγου CD4/CD8, σε τιμές κάτω του 1,4³⁰. Από τον υπόλοιπο έλεγχο μπορεί να παρατηρηθεί υποκαλιαιμία³⁰, αύξηση των τρανσαμινασών^{28,30,33}, της γαλακτικής αφυδρογονάσης^{28,30}, της κρεατινικής φωσφοκινάσης^{28,30}, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης^{30,33} και της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών³³. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς έχει αναφερθεί νεφρική ανεπάρκεια²⁸. Η ακτινογραφία θώρακα είναι συνήθως φυσιολογική. Ωστόσο σε μεγάλη σειρά ασθενών αναφέρονται παθολογικά ευρήματα στο 5,1% των ασθενών³⁰. Η συχνότερη βλάβη είναι οι πυκνώσεις, που συχνά εμφανίζονται αμφοτερόπλευρα στα βασικά τμήματα, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν εικόνα θολής υάλου και προσβολή του διάμεσου δικτύου^{29,30,34}. Έχει επίσης αναφερθεί πνευμομεσοθωράκιο και εμπύημα²⁹.

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Υποκείμενα νοσήματα υπάρχουν σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδιαίτερα σε αυτούς που νοσηλεύονται. Συγκεκριμένα, σε σύνολο 426 ασθενών με νέα γρίπη υποκείμενα νοσήματα αναφέρθηκαν στο 7,3%³⁰. Αντίθετα, οι νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν υποκείμενα νοσήματα στο 40-50%²⁷⁻²⁹, ενώ στις ΗΠΑ, πάνω από 70% των νοσηλευόμενων έχει κάποια υποκείμενη νόσο²⁷. Επιπλέον, το ποσοστό υποκείμενων νοσημάτων μεταξύ των θανατηφόρων κρουσμάτων είναι ιδιαίτερα υψηλό και ανέρχεται στο 46% για το Μεξικό²⁸ και στο 80% για τις ΗΠΑ. Στον Καναδά σε σύνολο 795 ατόμων, το ποσοστό των ασθενών με γρίπη που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία και είχαν υποκείμενα νοσήματα ήταν 35%, αυτών που χρειάστηκαν νοσηλεία ήταν 57% και αυτών που νοσηλεύθηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν 76%³⁵. Οι πιο συχνές παθήσεις είναι χρόνιες αναπνευστικές νόσοι, όπως άσθμα, καρδιολογικές και νεφρικές παθήσεις, διαβήτης, ανοσοκαταστολή, παχυσαρκία και εγκυμοσύνη^{27,28,36}. Ο κίνδυνος σοβαρής νόσου ή θανατηφόρου έκβασης είναι μεγαλύτερος στην εγκυμοσύνη, στα παιδιά κάτω των 2 ετών και στις χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος³⁷.

Η εγκυμοσύνη, ιδίως του τρίτου τριμήνου έχει συνδεθεί με σοβαρές περιπτώσεις νόσησης και θανάτους σε πολλές περιοχές^{36,38}. Οι έγκυες γυναίκες αποτελούν το 10% των θανατηφόρων κρουσμάτων σε γυναίκες και το 30% των θανατηφόρων κρουσμάτων σε γυναίκες ηλικίας 20-39 ετών³⁶. Έχουν αναφερθεί ενδομήτριοι θάνατοι, αυτόματες αποβολές, πρόωρη ρήξη υμένων, θάνατος νεογνών ενώ σε κάποιες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε επείγουσα καισαρική τομή^{27,28,38}. Ο σχετικός κίνδυνος νοσηλείας, εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας και θανάτου στις έγκυες γυναίκες υπολογίστηκε στο 5,2, 6,5 και 1,4 αντίστοιχα³⁹ και είναι μεγαλύτερος στο τρίτο, απ' ό,τι στο δεύτερο τρίμηνο³⁸. Οι μισές γυναίκες δεν έχουν υποκείμενα νοσήματα³⁸. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί και στο παρελθόν σε περιόδους επιδημίας της εποχικής γρίπης και πανδημίας γρίπης^{39,40}.

Όσον αφορά στην παχυσαρκία, υψηλά ποσοστά μεταξύ των περιπτώσεων σοβαρής νόσου και των θανατηφόρων κρουσμάτων είχαν αναφερθεί αρχικά στο Μεξικό²⁷. Στην Καλιφόρνια, σε 50 θανατηφόρα κρούσματα, τα 30 είχαν BMI>30 και 7 είχαν BMI >40²⁷. Στο ένα τρίτο των κρουσμάτων αυτών δεν υπήρχαν άλλες υποκείμενες νόσοι²⁷. Μέχρι στιγμής υπάρχουν αρκετές σειρές ασθενών που φαίνεται ότι επιβεβαιώνουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρή νόσο, ARDS και θάνατο από τη νέα γρίπη^{36,41,42} και ο σχετικός κίνδυνος για σοβαρή νόσο στα παχύσαρκα άτομα έχει υπολογιστεί στο 9,1⁴². Ένας στους τρεις ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, λόγω της νέας γρίπης είναι παχύ-

σαρκος⁴². Η αιτία δεν είναι γνωστή και είναι ενδιαφέρον ότι η παχυσαρκία δεν αποτελεί μέχρι στιγμής γνωστό παράγοντα κινδύνου για τις προηγούμενες πανδημίες και την εποχική γρίπη³⁷.

ΕΚΒΑΣΗ

Στην μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, η νόσος υποχωρεί, χωρίς επιπτώσεις, μέσα σε μία περίπου εβδομάδα, ακόμη και χωρίς καμία θεραπεία^{29,30,33,37}. Νοσηλεία απαιτείται στο 2-10%²⁷⁻²⁹. Είναι ωστόσο πιθανό τα δεδομένα αυτά να αποτελούν υπερεκτίμηση της ανάγκης νοσηλείας, καθώς οι ήπιες μορφές της νόσου συχνά δεν αναγνωρίζονται²⁷. Στις ΗΠΑ το ποσοστό νοσηλείας είναι πιθανότατα κάτω του 1%²⁷. Νοσηλείες απαιτούνται σε όλες τις ηλικίες και φαίνεται πως νοσηλείες και θάνατοι παρατηρούνται σε μεγαλύτερα άτομα. Στην Καλιφόρνια ο μέσος όρος ηλικίας των κρουσμάτων ήταν 17 έτη, των νοσηλευόμενων 26 και των θανάτων 45²⁷. Ωστόσο, λόγω της πολύ συχνότερης προσβολής νέων ατόμων, λίγοι νοσηλευόμενοι είναι άνω των 65 ετών²⁷. Στη Νέα Υόρκη το 60% των νοσηλευόμενων είναι <18 ετών⁴⁴. Από τους νοσηλευόμενους ασθενείς περίπου το 25-36% απαιτεί νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας^{28,29,44}. Η θνητότητα από τη νόσο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς ο ακριβής αριθμός των κρουσμάτων είναι άγνωστος και ο πραγματικός αριθμός των θανάτων από τη νόσο είναι δύσκολο να διαπιστωθεί. Με βάση τα αρχικά δεδομένα στο Μεξικό και σε σύνολο 23.000 υπολογιζόμενων κρουσμάτων η θνητότητα είναι 0,4%, με εύρος 0,3-1,8%⁴⁵. Ωστόσο μία νεότερη μελέτη στις ΗΠΑ υπολόγισε με χρήση μαθηματικού μοντέλου, ότι επί του συνόλου των συμπτωματικών ασθενών που αναζητούν ιατρική βοήθεια η πιθανότητα νοσηλείας είναι 1,44%, νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας 0,239% και θανάτου από τη νέα γρίπη 0,048%. Η θνητότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα 18-64 ετών⁴⁶.

ΣΧΕΣΗ ΝΕΑΣ ΚΑΙ ΕΠΟΧΙΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Οι συνήθεις εκδηλώσεις της νέας γρίπης δε διαφέρουν από αυτές της εποχικής στους ενήλικες και τα παιδιά⁴⁷⁻⁴⁹. Από τη σύγκριση 100 ασθενών με νέα γρίπη, 100 με εποχική και 100 με γριπώδη συνδρομή, που δεν οφειλόταν σε γρίπη, προέκυψε ότι τα συμπτώματα, τα κλινικά, ακτινολογικά και εργαστηριακά ευρήματα ήταν παρόμοια και σε καμία περίπτωση δεν επαρκούσαν για να στηρίξουν διάγνωση της μίας ή της άλλης γρίπης⁴⁷. Επιπλέον, η πορεία και η έκβαση της νέας γρίπης δε φαίνεται να διαφέρει σημαντικά από την εποχική και ενδεχομένως ο αυξημένος αριθμός εισαγωγών σε νοσοκομεία και μονάδες εντατικής θεραπείας να αντικατοπτρίζει τον μεγαλύτερο αριθμό των προσβεβλημένων ατόμων και όχι την αυξημένη λοιμογόνο δύναμη του ιού⁴⁹.

Υπάρχουν όμως και ορισμένες διαφορές. Στις σοβαρές περιπτώσεις, φαίνεται πως η εικόνα είναι διαφορετική από αυτή που παρατηρείται στην εποχική γρίπη. Η επιδείνωση συμβαίνει 3-5 μέρες μετά την έναρξη της νόσου και μπορεί να είναι γρήγορη. Κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν αναπνευστική ανεπάρκεια μέσα σε 24 ώρες, γεγονός που απαιτεί την άμεση εισαγωγή τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας³⁷. Μία άλλη βασική διαφορά είναι οι δημογραφικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο. Είναι σαφές ότι η νέα γρίπη προσβάλλει μικρότερες ηλικίες. Στην προαναφερθείσα μελέτη το 74% των ασθενών με νέα γρίπη ήταν κάτω των 30 ετών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την εποχική γρίπη ήταν 26%⁴⁷. Παρά το γεγονός ότι διάφορα υποκείμενα νοσήματα προδιαθέτουν σε σοβαρή νόσο, το 40-50% των θανατηφόρων κρουσμάτων από την νέα γρίπη δεν είχαν κάποια υποκείμενη νόσο^{36,50}. Στους ασθενείς αυτούς, οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής νόσου δεν έχουν διευκρινιστεί³⁷.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

A. Επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα

Οι φυσιολογικές μεταβολές του αναπνευστικού συστήματος μετά από προσβολή από τον ιό της γρίπης είναι σημαντικές, αν και συνηθέστερα δεν είναι παρατεταμένες. Σε μια μελέτη ιστικών δειγμάτων από την τραχεία και τους βρόγχους νεαρών ενηλίκων ασθενών με ανεπίπλεκτη νόσο, διαπιστώθηκε διάχυτη επιφανειακή νεκρωτική τραχειοβρογχίτιδα, η οποία εμφάνιζε βαρύτερη μορφή όσο εξετάζονταν περιφερικότερα τμήματα του βρογχικού δένδρου. Η βλάβη του αναπνευστικού επιθηλίου είχε τη μορφή οιδήματος, σχηματισμού κενотоπίων και απώλειας των κροσσών, εξ αιτίας σημαντικής αποφολίδωσης των επιθηλιακών κυττάρων⁵¹. Η αποκατάσταση των βλαβών αυτών συνήθως επέρχεται μέσα σε 1-6 εβδομάδες, οπότε διαπιστώνονται πλέον ελάχιστα παθολογικά ευρήματα, όπως είναι η πάχυνση της επιφάνειας του επιθηλίου, που προκύπτει ως αποτέλεσμα της φλεγμονής των βρόγχων και της διαδικασίας ανάπλασης⁵². Παρά ταύτα η επάνοδος της ομαλής λειτουργίας του κροσσώτου επιθηλίου και της παράγωγής βλέννης μπορεί να καθυστερήσουν για δύο ή περισσότερες εβδομάδες από την έναρξη της νόσου.

Μια σειρά από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη δεκαετία 1950-60, έδειξαν ότι αναπνευστικές επιπλοκές της γρίπης αναπτύχθηκαν στο 9,5% των ασθενών, όμως διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην κατανομή του ποσοστού ανάλογα με την ηλικία. Οι ασθενείς 5-50 ετών ανέπτυσαν επιπλοκές σε ποσοστό 4-8%, ενώ υπήρχε μια αυξητική τάση όσο η ηλικία υπερέβαινε το 60 έτη, για να φθάσει το 73% σε άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών^{53,54}. Άλλοι μελετητές αναφέρουν πως η συχνότητα της πνευμονίας της κοινότητας (community-acquired

pneumonia) αυξάνεται κατά 2-3 φορές κατά την περίοδο των επιδημιών της γρίπης⁵⁵.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των πνευμονικών επιπλοκών της γρίπης μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ομάδες:

Σημαντικές και επαρκώς διευκρινισμένες:

- πρωτοπαθής πνευμονία από τον ιό της γρίπης
- δευτεροπαθής μικροβιακή πνευμονία

Λιγότερο σημαντικές ή/και ατελώς διευκρινισμένες:

- τραχειοβρογχίτιδα
- εντοπισμένη ιογενής πνευμονία
- μικτή ιογενής-μικροβιακή πνευμονία
- βρογχιολίτιδα

Στα παιδιά παρατηρείται μια ποικιλία από δευτεροπαθείς ιογενείς επιπλοκές, όπως βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, μέση ωτίτιδα και ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα (croup), ενώ συχνοί (16-20%) είναι οι πυρετικοί σπασμοί. Η πρωτοπαθής βρογχιολίτιδα από τον ιό της γρίπης είναι ασυνήθιστη.

Μια μελέτη που ανέλυσε τη συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων ατόμων που προσβλήθηκαν από τον εξαιρετικά παθογόνο ιό της γρίπης H5N1 (γρίπη των πτηνών) κατά το 2008 έδειξε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με γρίπη που χρειάζεται να εισαχθούν στο νοσοκομείο εμφανίζουν ταχεία επέκταση της λοίμωξης προς το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα⁵⁶.

Η **πρωτοπαθής πνευμονία** από τον ιό της γρίπης αναγνωρίστηκε πλήρως σαν σύνδρομο κατά την πανδημία των ετών 1957-58^{57,58}. Σήμερα πιστεύεται ότι ένα μεγάλο

μέρος των θανάτων κατά την τραγική σε ανθρώπινες απώλειες πανδημία του 1918-19 -αλλά και κατά τις επόμενες πανδημίες- οφείλονταν στην πρωτοπαθή πνευμονία. Ιστορικά, οι καρδιοπαθείς θεωρούνται ιδιαίτερα ευπαθείς στο σύνδρομο και ιδίως εκείνοι που πάσχουν από ρευματικό πυρετό ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Σύμφωνα με σύγχρονα στοιχεία, φαίνεται να προσβάλλει κυρίως άτομα των ομάδων υψηλού κινδύνου, όμως έχει περιγραφεί ακόμη και σε υγιείς ενήλικες. Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πρωτοπαθούς πνευμονίας αναγνωρίζονται πλέον οι ακόλουθοι⁵⁹:

- απουσία προηγούμενης έκθεσης στον ιό της γρίπης ή στις γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματός του
- ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών
- προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος
- χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα
- κύηση.

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί για τα παιδιά τη σημαντικότερη υποκείμενη νόσο που προδιαθέτει στην ανάπτυξη της πρωτοπαθούς πνευμονίας της γρίπης⁶⁰.

Η πρωτοπαθής πνευμονία προκαλείται από την άμεση προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος από τον ιό. Η βλάβη στο αναπνευστικό επιθήλιο προέρχεται από:

- την άμεση κυτταρολυτική δράση του ιού
- την έμμεση αντίδραση του ξενιστή.

Η βλάβη των πνευμονοκυττάρων τύπου I προκαλεί διαρροή υγρού διαμέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, ενώ η προσβολή των πνευμονοκυττάρων τύπου II οδηγεί σε αναστολή της απορρόφησής του από τις κυψελίδες και παράλληλα παραβλάπεται η παραγωγή της επιφανειοδραστικής ουσίας. Το αποτέλεσμα αυτής της συνδυασμένης δράσης είναι η δημιουργία εκτεταμένου πνευμονικού οιδήματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι κυψελίδες εμφανίζονται να είναι πλήρεις από υαλοειδές υλικό, ως αποτέλεσμα της πλήρωσής τους από πλούσιο σε πρωτεΐνες υγρό, που αναμιγνύεται με τα υπολείμματα του κυτταροπλάσματος και των λιπιδίων των νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων. Ο ιός μπορεί επίσης να δράσει στα ουδετερόφιλα και τα λεμφοκύτταρα προκαλώντας μείωση της απαντητικότητάς τους στα χημειοτακτικά ερεθίσματα και έκπτωση της συνολικής κυτταρικής τους λειτουργίας. Οι βλάβες αυτές, σε συνδυασμό με τη νέκρωση και την απόπτωση του κροσσώτου επιθηλίου καθώς και την παραγωγή παθολογικής βλέννης, ευνοούν την ανάπτυξη δευτεροπαθούς βακτηριακής λοίμωξης^{61,62}.

Η πρωτοπαθής πνευμονία αποτελεί για τους ενήλικες ίσως τη σοβαρότερη αλλά και τη λιγότερο συχνή πνευμονική επιπλοκή της γρίπης, ενώ στα μεσοδιαστήματα των πανδημιών ή των μεγάλων επιδημιών, το σύνδρομο είναι σπάνιο. Στα παιδιά αν και είναι λιγότερο συχνή, έχει βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις όταν οι ασθενείς βρίσκο-

Σημεία και συμπτώματα	κατά την έναρξη της νόσου	κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο
	Αριθμός ασθενών (%)	
Πυρετός	24 (92)	18 (69)
Ρίγος	12 (46)	12 (46)
Κακουχία	10 (39)	12 (46)
Μυαλγίες	11 (42)	8 (31)
Κεφαλαλγία	4 (15)	4 (15)
Κυνάγχη	2 (8)	4 (15)
Ρινόρροια	3 (12)	1 (4)
Βήχας	15 (58)	20 (77)
Παραγωγή πτυέλων	9 (35)	15 (58)
Ταχύπνοια	2 (8)	18 (69)
Δύσπνοια	0	6 (23)
Έμετοι	2 (8)	3 (12)
Κοιλιακός πόνος	1 (4)	1(4)
Διάρροια	1 (4)	2 (8)

νται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής, ιδίως όταν αυτή προκαλείται από αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι μικροί ασθενείς που υπάγονται στην ομάδα αυτή, εμφανίζουν ιδιαίτερα μακρά περίοδο διασποράς του ιού της γρίπης⁶³. Η αρχική κλινική εικόνα των ενηλίκων ταυτίζεται με εκείνη του γριπώδους συνδρόμου, αλλά ακολουθείται από γρήγορη (μέσα σε 24 ώρες) επιδείνωση, με υψηλό πυρετό, βήχα, δύσπνοια και κυάνωση, ως αποτέλεσμα της εγκατάστασης βαριάς υποξυγοναιμίας. Στα παιδιά η κλινική εικόνα είναι παρόμοια αλλά η ρινόρροια και η δύσπνοια εκδηλώνονται κάπως συχνότερα⁶⁴. Σε ορισμένες περιπτώσεις η υποξυγοναιμία προηγείται της ακτινολογικής παρουσίας της πνευμονίας, γεγονός που ενδέχεται να δημιουργήσει διαγνωστική σύγχυση. Η αναπνευστική ανεπάρκεια και το shock αποτελούν τον κανόνα της εξέλιξης του συνδρόμου. Σύμφωνα με δημοσιευμένα στοιχεία, η πρωτοπαθής πνευμονία, η ταχεία εξέλιξη της σε οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και η εγκατάσταση βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ όσων εμφανίζουν προσβολή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης A(H1N1)^{4,65} (Εικόνα). Όσοι επιβιώνουν από την προσβολή, ανανήπτουν μετά από 5-16 ημέρες, όμως συχνά παραμένουν υπολειμματικές βλάβες των πνευμόνων. Η θνητότητα υπολογίζεται σε 10-20%, ενώ στα παιδιά είναι μικρότερη (3,1%)^{64,66}. Σε αρκετές περιπτώσεις η πρωτοπαθής πνευμονία μπορεί να έχει περιορισμένη έκταση (localized viral pneumonia) και να ακολουθήσει άμεσα την κλασική γριπώδη συνδρομή. Στις περιπτώσεις αυτές η θνητότητα είναι εξαιρετικά χαμηλή.

Κατά την εργαστηριακή διερεύνηση, η χρώση πτυέλων κατά Gram είναι αρνητική, ενώ η καλλιέργειά τους αποκαλύπτει μικρή ανάπτυξη φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας. Αντίθετα, η καλλιέργεια των πτυέλων για ιούς, εφ' όσον πραγματοποιηθεί για επιδημιολογικούς λόγους, έχει ως αποτέλεσμα υψηλούς τίτλους του ιού Influenza

A. Στις νεκροτομικές μελέτες καταγράφεται η παρουσία τραχειίτιδας, βρογχίτιδας, και διάχυτης αιμορραγικής πνευμονίας με πλήρωση των κυψελίδων και των κυψελιδικών πόρων με υαλοειδές υλικό, θρομβώσεις των πνευμονικών αγγείων και διάφορου βαθμού κυτταρική διήθηση του διάμεσου ιστού.

Η **δευτεροπαθής πνευμονία** δε διαφέρει κλινικά από τη συνήθη πνευμονία της κοινότητας. Συνηθέστερα προσβάλλει τους ενήλικες που πάσχουν από σοβαρές χρόνιες πνευμονικές, καρδιακές ή μεταβολικές παθήσεις⁶⁷. Συγκριτικά με τους ενήλικες τα παιδιά προσβάλλονται συχνότερα⁶⁸. Τυπικά, η προσβολή επέρχεται μετά από μια περίοδο βελτίωσης του ασθενούς από τη γρίπη που μπορεί να έχει διάρκεια 4-14 ημέρες. Την αρχική φάση βελτίωσης ακολουθεί η επανεμφάνιση του πυρετού, του ρίγους, του βήχα και της παραγωγής πτυέλων ενώ στους πνεύμονες διαπιστώνεται κλινική και ακτινολογική εικόνα πύκνωσης.

Η χρώση των πτυέλων κατά Gram αποδεικνύει την παρουσία μικροβίων, η καλλιέργεια θα αποκαλύψει συνηθέστερα *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* και η γενική εξέταση αίματος θα δείξει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση. Σε σχέση με τη συνήθη πνευμονία της κοινότητας παρατηρείται αυξημένη συχνότητα προσβολής από *S. aureus* που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα. Είναι γεγονός πως αρκετοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν την τυπική διφασική μορφή της νόσου, ιδίως όταν η ανάπτυξη της δευτεροπαθούς πνευμονίας οφείλεται στον *S. aureus* αλλά η μικροβιακή πνευμονία εξελίσσεται κατά συνέχεια της ιογενούς λοίμωξης. Ορισμένες ήπιες μορφές πνευμονίας πιθανολογείται ότι προκαλούνται από το *Mycoplasma pneumoniae*. Η απάντηση της δευτεροπαθούς πνευμονίας στην αντιμικροβιακή αγωγή είναι γενικά ικανοποιητική και κατά συνέπεια η θνητότητα είναι μικρότερη από εκείνη της πρωτοπαθούς, όμως παρά ταύτα αναφέρεται ότι διατηρείται στο επίπεδο του 7% περίπου⁶⁶.



Εικόνα: Ποικιλομορφία βλαβών του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενή με βαριά πνευμονία από το πανδημικό στέλεχος της γρίπης A (H1N1). Περιστατικό των συγγραφέων.

Σύμφωνα με τα ήδη δημοσιευμένα στοιχεία, η βακτηριακή λοίμωξη ήταν παρούσα στο 4% των ασθενών που προσβλήθηκαν από το πανδημικό στέλεχος της γρίπης Α(H1N1) 2009 και στο 13-14% όσων τελικά απεβίωσαν⁶⁹. Σε μια πρώιμη ανάλυση των αιτιών θανάτου των παιδιών κατά την ίδια πανδημία που καταχωρήθηκε στην Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) τον Σεπτέμβριο του 2009, επιβεβαιώθηκε παράλληλη μικροβιακή λοίμωξη στο 43% των περιστατικών με θανατηφόρο κατάληξη. Κατά την πρώτη περίοδο της πανδημίας 2009-2010, η βακτηριακή επιλοίμωξη υπήρξε υπεύθυνη για το 28% των εισαγωγών λόγω της γρίπης στη ΜΕΘ, ενώ λοιμώδεις επιπλοκές γενικότερα εμφάνισε το 62% των ασθενών με γρίπη H1N1 που χρειάστηκε εντατική νοσηλεία⁷⁰. Αντίστοιχα από τον Καναδά αναφέρθηκε πως υπήρξε υποψία βακτηριακής επιλοίμωξης στο 32% των ασθενών με γρίπη Α(H1N1) που χρειάστηκε να εισαχθούν στη ΜΕΘ⁵.

Η ύπαρξη **μικτών ιογενών-βακτηριακών πνευμονιών**, ενώ από ορισμένους συγγραφείς⁷¹ θεωρείται πιθανή, και μάλιστα αναφέρεται να είναι 3 φορές συχνότερη από την πρωτοπαθή ιογενή πνευμονία, κατ' άλλους, αμφισβητείται ως αυτοτελής οντότητα. Οι υποστηρικτές της ύπαρξης της μικτής πνευμονίας υποστηρίζουν ότι, όπως ο ιός της γρίπης προδιαθέτει στην ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης, κατά τον αντίστροφο τρόπο η βακτηριακή λοίμωξη ενισχύει την ιογενή βλάβη⁷². Συχνά αναπτύσσονται υπεζωκοτικές συλλογές, διάσπαρτες περιοχές με πυκνώσεις ενώ δεν είναι σπάνια η δημιουργία κοιλοτήτων. Η θνητότητα υπολογίζεται σε 10% περίπου⁶⁵.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της γρίπης μπορεί να είναι πολύ σοβαρές στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες⁷³⁻⁷⁵. Αντίθετα, δεν φαίνεται να αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στους ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν αντι-ρετροϊική αγωγή υψηλής αποτελεσματικότητας (HAART)⁷⁶. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη αναπνευστικών επιπλοκών σε σχέση με τους λήπτες ήπατος ή νεφρών⁷⁷. Η πραγματική αιτία αυτής της διαφοράς δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Εκτός του κινδύνου επιπλοκών που προκύπτει από τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, οι λήπτες οργάνων εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα διέγερσης της διαδικασίας οξείας απόρριψης η οποία είναι μεγαλύτερη στην πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Όπως είναι αναμενόμενο, οι καρκινοπαθείς εμφανίζουν πολύ υψηλή θνητότητα (11-33%), εξ αιτίας των αναπνευστικών επιπλοκών της γρίπης, χωρίς να υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά στοιχεία σχετικά με τις διαφορές που πιθανά υπάρχουν μεταξύ διαφόρων νεοπλασιών και χημειοθεραπευτικών σχημάτων^{78,79}.

Τα άτομα που πάσχουν από χρόνια πνευμονικά νοσήματα υπόκεινται σε ιδιαίτερο κίνδυνο αναπνευστικών επιπλοκών από τη γρίπη που ενδέχεται να προκαλέσει:

- αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας
- αύξηση της ολικής πνευμονικής αντίστασης

Υπολογίζεται ότι η γρίπη ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό των παροξύνσεων της χρόνιας βρογχίτιδας καθώς φαίνεται να προκαλεί το 16-23% των ιογενών εξάρσεων της νόσου⁸⁰. Σε ποσοστό 25% φαίνεται να υπάρχει μικτή λοίμωξη με μικροβιακούς παράγοντες. Οι ασθματικοί ασθενείς μπορεί να υποστούν κρίση ή, ακόμα χειρότερα, να εμφανίσουν status asthmaticus. Ακόμη και τα άτομα που βρίσκονται σε σταθερή και ελεγχόμενη κατάσταση μπορούν να απορυθμιστούν, οπότε θα απαιτηθεί αναπροσαρμογή της θεραπείας τους. Ιδιαίτερα σοβαρές είναι οι συνέπειες της ασθένειας από τον ιό της γρίπης για τα παιδιά και τους ενήλικες που πάσχουν από κυστική ίνωση καθώς έχουν αναφερθεί σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές⁸¹.

Β. Επιπλοκές εκτός του αναπνευστικού συστήματος

Αν και μπορεί να αναπτυχθούν επιπλοκές της γρίπης εκτός του αναπνευστικού συστήματος, αυτές είναι σχετικά σπάνιες. Κυριότερα, αναφέρονται:

- μυοσίτιδα και μυοσφαιριναιμία με αύξηση της CPK, κυρίως σε παιδιά⁸².
- καρδιακές επιπλοκές του τύπου της μυοκαρδίτιδας ή περικαρδίτιδας^{83,84}
- σύνδρομο τοξικής καταπληξίας (toxic shock syndrome), πιθανά ως αποτέλεσμα τροποποιητικής επίδρασης του ιού επί των σταφυλοκόκκων που αποικίζουν τον ξενιστή και παράγουν τοξίνη⁸⁵
- αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ως μια αρχική εκδήλωση πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας⁸⁶
- επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα με κύριο –αλλά και σπάνιο– εκπρόσωπο το σύνδρομο Guillain-Barré. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να προκληθεί και από άλλες λοιμώξεις, χωρίς να έχει προσδιορισθεί η ακριβής αιτιολογική του σχέση με τους λοιμογόνους παράγοντες. Ακόμη σπανιότερες είναι οι αναφορές για εγκάρσια μυελίτιδα και εγκεφαλίτιδα⁸⁷. Σύγχυση και σπασμοί με παράλληλα φυσιολογικά ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου έχουν αναφερθεί σε παιδιά που προσβλήθηκαν από το πανδημικό στέλεχος της γρίπης H1N1⁸⁸.
- σύνδρομο Reye, που επίσης σχετίζεται και με άλλες ιογενείς λοιμώξεις. Η εγκεφαλοπάθεια που χαρακτηρίζει το σύνδρομο συνοδεύεται με αυξημένα επίπεδα της αμμωνίας του αίματος και απαντάται σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά που λαμβάνουν ασπιρίνη για τον έλεγχο του πυρετού. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι

κατά τη διάρκεια της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης δεν είναι σπάνια η παροδική ηπατική βλάβη, ως αποτέλεσμα της συστηματικής ανοσιακής απάντησης του ξενιστή⁸⁹.

Ασφαλώς, στα 90 χρόνια που μεσολάβησαν από την ιστορική πανδημία του 1918-19 μέχρι την πρόσφατη, η ιατρική επιστήμη έχει πραγματοποιήσει αλματώδη πρόοδο, που είναι φυσικό και αναμενόμενο να απεικονισθεί, μεταξύ των άλλων, και στη μείωση της θνητότητας από τη γρίπη. Οι σχετικά περιορισμένες απώλειες ανθρώπινων ζώων από τον ιό της νέας γρίπης A(H1N1) είναι πιθανό να αντανakλούν κατά μεγάλο μέρος την πρόοδο αυτή. Όμως, η σαφώς πλεονεκτικότερη κατάσταση των υγειονομικών υπηρεσιών σε σχέση με το παρελθόν, δεν είναι ακόμη δυνατό να εξαλείψει ολοκληρωτικά τους σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με την ασθένεια από τον ιό της γρίπης και τις σοβαρές επιπλοκές που ενδέχεται να τη συνοδεύσουν και άρα, η αποτελεσματική πρόληψη της νόσου εξακολουθεί να αποτελεί τον σημαντικότερο στόχο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Treanor JJ. Influenza Viruses, including avian influenza and swine influenza. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 7th ed, Churchill Livingstone Elsevier Inc, Philadelphia 2010, p:2265-88.
2. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 - mitigation and delaying policies and practices. *Euro Surveill* 2009;14:19279.
3. Health Protection Agency, Health Protection Scotland, National Public Health Service for Wales, HPA Northern Ireland Swine influenza investigation teams. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April-June 2009. *Euro Surveill* 2009;14:19232.
4. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
5. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.
6. White MR, Doss M, Boland P, Teclé T, Hartshorn KL. Innate immunity to influenza virus: implications for future therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:497-514.
7. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12:1203-7.
8. Itoh Y, Shinya K, Kiso M et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460:1021-5.
9. Chan MC, Chan RW, Yu WC et al. Tropism and Innate host responses of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ex vivo and in vitro cultures of human conjunctiva and respiratory tract. *Am J Pathol* 2010;Jan28 [Epub ahead of print].
10. Osterlund P, Pirhonen J, Ilkonen N, et al. Pandemic H1N1 2009 Influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol* 2010;84:1414-22.
11. To KKW, Chan KH, Li IWS et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza virus. *J Med Virol* 2010;82:1-7.
12. Kawaoka Y, Webster RG. Sequence requirements for cleavage activation of influenza virus hemagglutinin expressed in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:324-8.
13. Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 2001;293:1840-2.
14. Maignes T R, Jayaraman A, Belser JA et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 2009;325:484-7.
15. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009;325:481-3.
16. Bermejo-Martin JS, de Lejarazu RO, Pumalora T et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009;13:R201
17. Woo PCY, Tung ETK, Chan KH, Lau CCY, Lau SKP, Yuen KY. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis* 2010;201:346-53.
18. Fietta P, Delsante G. The effector T helper cell triade. *Riv Biol* 2009;102:61-74.
19. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
20. Louten J, Boniface K, de Waal Malefyt R. Development and function of TH17 cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1004-11.
21. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-9.
22. Cheung CY, Poon LL, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831-7.
23. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353:1374-5.
24. Giamarellos-Bourboulis E, Raftogiannis M, Antonopoulou A et al. Effect of the novel influenza A (H1N1) virus in the human immune system. *PLoS one* 2009;4:e8393.
25. Swedish=Swedish KA, Conenello G, Factor SH. First season of 2009 H1N1 influenza. *Mount Sinai J Med* 2010;77:103-13.
26. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf. Assessed February 2010.
27. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009-update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(30):301-8.
28. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(21):185-96.

29. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
30. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507-17.
31. World Health Organization. Preliminary information important for understanding the evolving situation: pandemic (H1N1) 2009 briefing note 4. WHO website. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_situation_20090724/en/index.html. Accessed November 11, 2009.
32. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection- California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:536-41.
33. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(24):37-48.
34. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, de Leon SP et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
35. Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *CMAJ* 2010;091884.
36. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal caese associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *EuroSurveill*. 2009;14;pii=19309.
37. World Health Organization. Clinical features of severe cases of pandemic influenza. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 13. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features. Assessed February 2010.
38. Hewagama S, Walker SP, Stuart RL et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin Infect Dis* 2010;50:686-90.
39. Kelly H, Mercer GN, Cheng AC. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and indigenous people in Australia in 2009. *EuroSurveill*. 2009;14(50);pii=19441.
40. World Health Organization. Pandemic influenza in pregnant women. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 5. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_2009. Assessed February 2010.
41. Jaber S, Coseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. ARDS and influenza A (H1N1): patients characteristics and management in intensive care unit. A literature review. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 Jan 28 [Epub ahead of print].
42. Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC et al. Severe hospitalized 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009. *EuroSurveill*. 2010;15;pii=19463.
43. Sullivan SJ, Jabobson RM, Dowdle WR, Poland GA. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
44. CDC. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1)- New York city, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;58:1436-40.
45. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;19:1557-61.
46. Presanis AM, De Angelis D, The New York swine flu investigation team et al. The severity of pandemic H1N1 influenza in the Unie States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000207.
47. Ong AK, Chen MI, Tan AS et al. Improving the clinical diagnosis of influenza- a comparative analysis of new influenza A (H1N1) cases. *PLoS ONE* 2009;4:e8453.
48. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010;182:39-44.
49. Chang YS, van Hal SJ, Spencer PM, Gosbell IB, Collett PW. Comparison of adult patients hospitalized with pandemic (H1N1) 2009 influenza and seasonal influenza during the "PROTECT" phase of the pandemic response. *MJA* 2010;192:90-3.
50. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Spain. *Crit Care* 2009;13: R148.
51. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, et al. Bronchotracheal response in human influenza: Type A, Asian strain, a studied light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* 1961;108: 376-388
52. Cammer P, Jarstrand C, Philipson K. Tracheobronchial clearance in patients with influenza. *A. Rev Respir Dis* 1973;108: 131-135
53. Fry J. Lung involvement in influenza. *Br Med J* 1951; (2): 1374-1377
54. Fry J. Influenza 1959: the story of an epidemic. *Br Med J* 1959; 2: 135-138
55. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979;241(3): 253-258
56. Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *PLoS One* 2008; 3(8): e2985
57. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, et al. Asian influenza A in Boston, 1957-58. I. Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases. *Arch Intern Med* 1959;103(4): 515-531
58. Louri DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-58. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959;38(1 Part 2): 213-265
59. Wright PF, et al. In: Knipe DM, Howley PM, (Editors). *Fields virology*, 5th Edition, Williams & Wilkins 2007
60. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36: 299-305
61. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005.
62. Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 185-191.
63. Evans KD, Kline MW. Prolonged influenza A infection responsive to rimantadine therapy in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(4): 332-334
64. Samransamruajkit R, Hiranrat T, Chiochansin T, et al. Prevalence, clinical presentations and complications among hospitalized children with influenza pneumonia. *Jpn J Infect Dis* 2008;61: 446-449
65. WHO: Weekly epidemiological record, July 2009
66. Boyd M, Clezy K, Lindley R, Pearce R. Pandemic influenza:

- clinical issues. *Med J Aus* 2006;185(10 Suppl): S44-S47
67. Bisno AL, Griffin JP, Van Epps KA, et al. Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci* 1971;261(5): 251-263
 68. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med* 2009; (Epub ahead of print)
 69. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302(17): 1896-1902
 70. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) influenza investigators., Davies A, Jones D, Beca M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302(17): 1888-1895
 71. Cheng VC, Lau YK, Lee KL, et al. Fatal co-infection with swine origin influenza virus A/H1N1 and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2009;59(5): 366-370
 72. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19: 571-582
 73. Whimbey E, Elting LS, Couch RB, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(4): 437-440
 74. Hirschhorn LR, McIntosh K, Anderson KG, Dermody TS. Influenzal pneumonia as a complication of autologous bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1992;14(3): 786-787
 75. Yousuf HM, Englund J, Couch R, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clin Infect Dis* 1997;24(6): 1095-1099
 76. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-54
 77. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2: 287-291
 78. Schepetiuk S, Papanou K, Qiao M. Spread of influenza A virus in hospitalized patients with cancer. *Aust N Z J Med* 1998;28: 475-476
 79. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995;3: 198-202
 80. Papi A, Belletato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-1121
 81. Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1991; 27(5): 308-311
 82. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal and viral myositis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 473-494
 83. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Med Scand* 1980; 207: 27-30
 84. Craver RD, Sorrells K, Gohd R. Myocarditis with influenza B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 629-630
 85. Sperber SJ, Francis JB. Toxic shock during an influenza outbreak. *JAMA*; 1987; 142: 85-89
 86. Miyazaki AM, Hiroshige S, Ashihara Y, Okubo T, Ueo M, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2). *Intern Med* 2006; 45(20): 1183-1186
 87. Edelen JS, Bender TR, Chin TDY. Encephalopathy and pericarditis during an outbreak of influenza. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 79-83
 88. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children –Dallas, Texas, May 2009. *MMWR*; 58(28): 773-778
 89. Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, et al. Kupffer cell-dependent hepatitis during influenza infection. *Am J Pathol* 2005; 168(4): 1169-1178

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Ευάγγελος Μπαλής¹, Αθανάσιος Τσακρής²

¹Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Β', Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», ²Καθηγητής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει η ιδανική εξέταση για τη διάγνωση του Ιού της γρίπης. Υπάρχουν εξετάσεις που διαφέρουν ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα, την ταχύτητα των αποτελεσμάτων και την ικανότητα ταυτοποίησης των διαφόρων υποτύπων του Ιού της γρίπης. Οι διαγνωστικές εξετάσεις είναι η καλλιέργεια, η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), η ανίχνευση του αντιγόνου (ταχεία δοκιμασία) και η ανίχνευση των αντισωμάτων. Η επιλογή της καταλληλότερης εξέτασης για τη διάγνωση της γρίπης εξαρτάται από την ύπαρξη ενδημικού στελέχους στην περιοχή, την ηλικία του ασθενούς, αν ανήκει σε ομάδες υψηλού κινδύνου, αν είναι νοσηλεύομενος ή όχι. Επίσης σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το είδος του δείγματος και ο τρόπος συλλογής, μεταφοράς και συντήρησης του.

Την περίοδο 2009-2010 παρουσιάστηκε ένα επιδημικό στέλεχος γρίπης H1N1 για την ακριβή διάγνωση του οποίου έγιναν πολλές προσπάθειες δημιουργίας ειδικών και ευαίσθητων εργαστηριακών εξετάσεων. Για το συγκεκριμένο στέλεχος αναπτύχθηκε μια εξέταση PCR που θεωρείται εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση του H1N1/2009. Η χρήση αυτής της εξέτασης πλαισιώνεται και με τις υπόλοιπες μεθόδους οι οποίες έχουν και αυτές θέση στην εργαστηριακή διάγνωση της γρίπης.

Στις επόμενες παραγράφους αναπτύσσεται η εργαστηριακή διάγνωση της Influenza μέσα από τις ιδιαιτερότητες που προέκυψαν από την πανδημία της γρίπης από τον Ιό H1N1/2009.

1. ΠΟΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΞΕΤΑΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΟ ΙΟ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ H1N1

Οι περισσότεροι ασθενείς που ζουν σε περιοχές που έχει επιβεβαιωθεί επιδημιολογικά η ύπαρξη του Ιού της γρίπης και εμφανίζουν συμπτωματολογία γρίπης χωρίς επιπλοκές, δεν χρειάζεται να υποβληθούν σε ειδικές εξετάσεις για την διάγνωση του Ιού της γρίπης¹. Εξαιρέση αποτελούν: α) οι ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρές εκδηλώσεις γρίπης ή επιπλοκές, β) οι ασθενείς για τους οποίους η διάγνωση της γρίπης θα βοηθήσει σε

αποφάσεις που σχετίζονται με την κλινική τους φροντίδα, τον έλεγχο της λοίμωξης και τη διαχείριση των ατόμων που έχουν έρθει σε στενή επαφή και γ) οι ασθενείς που πέθαναν από οξεία νόσο του αναπνευστικού και υπάρχει υψηλή υποψία ότι ο θάνατός τους σχετίζεται με λοίμωξη από τον Ιό της γρίπης¹.

2. ΛΗΨΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Α. Σε ασθενή

Η διάγνωση της πανδημίας από τον Ιό της γρίπης H1N1 γίνεται σε δείγματα που προέρχονται από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα¹. Η λήψη του δείγματος πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κατάλληλα δείγματα είναι α) το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, β) ρινικό επίχρισμα ή ρινική έκπλυση και υλικό ρινικής αναρρόφησης, γ) υλικό ενδοτραχειακής αναρρόφησης σε διασωληνωμένους ασθενείς, δ) βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και ε) συνδυασμός ρινοφαρυγγικού ή ρινικού επιχρίσματος με στοματοφαρυγγικό επίχρισμα².

Στην παρούσα φάση δεν έχει διευκρινιστεί αν υπερέχει σε αποτελεσματικότητα κάποιο συγκεκριμένο δείγμα. Πλεονέκτημα για την ασφάλεια του προσωπικού αποτελεί η λήψη από τον ρινοφάρυγγα γιατί ο ασθενής μπορεί να έχει καλυμμένο το στόμα κατά τη λήψη του δείγματος. Η σωστή τεχνική λήψης του δείγματος είναι αυτή που αυξάνει τη διαγνωστική αξία των εξετάσεων. Το ρινοφαρυγγικό επίχρισμα λαμβάνεται με στυλεό σε επαφή με τον οπίσθιο ρινοφάρυγγα και αφού περιστρέψουμε το στυλεό μερικές φορές. Με παρόμοιο τρόπο λαμβάνεται και το στοματοφαρυγγικό επίχρισμα σε επαφή με το οπίσθιο τοίχωμα του φάρυγγα².

Τα επιχρίσματα πρέπει να συλλέγονται με στυλεό που έχει άξονα από αλουμίνιο ή πλαστικό και άκρο από συνθετικό υλικό (π.χ. πολυεστέρα ή Dacron). Οι βαμβακοφόροι στυλεοί με ξύλινο άξονα δεν συστήνονται για τη λήψη του επιχρίσματος ενώ οι στυλεοί από αλγινικό ασβέστιο είναι ακατάλληλοι. Ο στυλεός τοποθετείται σε αποστειρωμένο φιαλίδιο που περιέχει 1-3 ml ειδικού υλικού μεταφοράς (VTM) εμπλουτισμένου με αντιβιοτικά ανασταλτικά του πολλαπλασιασμού βακτηρίων και μυκήτων. Το δείγμα που έχει συλλεχθεί τοποθετείται σε υγρό πάγο ή στο ψυγείο (4°C) και μεταφέρεται το συντομότερο δυνατόν στο εργαστήριο αναφοράς².

Τα δείγματα πρέπει να εξετάζονται εντός 24 ωρών από τη λήψη τους. Η φύλαξη τους στους 4°C γίνεται για τις πρώτες 72 ώρες. Αν είναι απαραίτητη η φύλαξη τους για περισσότερες από 72 ώρες τότε φυλάσσονται στους -70°C. Η φύλαξη τους σε υψηλότερη θερμοκρασία (όπως στους -20°C) μειώνει την ευαισθησία της μεθόδου ανίχνευσης².

Σε νεκροτομικό υλικό

Σε ασθενείς που απεβίωσαν και πιθανολογείται ως αιτία θανάτου η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης H1N1 πρέπει να γίνεται διερεύνηση σε νεκροτομικό υλικό. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται εκτεταμένη λήψη υλικού τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο αναπνευστικό γιατί το αντιγονικό και γενετικό υλικό του ιού μπορεί να εντοπίζεται σε ορισμένα σημεία του αναπνευστικού συστήματος. Η διερεύνηση πραγματοποιείται με μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR), καλλιέργεια και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις.

Τα δείγματα λαμβάνονται από την τραχεία (εγγύς και άπω), από τις πύλες του πνεύμονα μαζί με τμήματα από τους κύριους και υποτμηματικούς βρόγχους. Επίσης λαμβάνονται αντιπροσωπευτικά δείγματα από το παρέγχυμα και των δύο πνευμόνων. Σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ιογενή μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, ραβδομυόλυση ή συμπτώματα από το γαστρεντερικό, δείγματα λαμβάνονται αντίστοιχα από τις δύο κοιλίες της καρδιάς, τον εγκεφαλικό φλοιό, τα βασικά γάγγλια, το μυελό, την παρεγκεφαλίδα, σκελετικούς μύες και το γαστρεντερικό. Οι ιστοί φυλάσσονται με τρεις τρόπους: α) μέσα σε διάλυμα φορμαλδεΐδης 10%, β) σε ξηρό πάγο και γ) σε κύβους παραφίνης³.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό της πανδημικής γρίπης H1N1 μπορεί να γίνει με διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1. Οι εξετάσεις αυτές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ειδικότητα και την ευαισθησία για την ανίχνευση του ιού H1N1. Η μέθοδος της αντίστροφης μεταγραφάσης – πραγματικού χρόνου αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (rRT-PCR) αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση του πανδημικού ιού γρίπης A (H1N1)^{4,5}. Η απομόνωση

του ιού με καλλιέργεια είναι επίσης αξιόπιστη μέθοδος αλλά ιδιαίτερα χρονοβόρος και το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη λοίμωξη από το πανδημικό στέλεχος H1N1.

Στη διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης περιλαμβάνονται και οι λεγόμενες ταχείες δοκιμασίες ανίχνευσης του αντιγόνου, καθώς και η ανίχνευση των αντισωμάτων. Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους έχει πλεονεκτήματα αλλά και σημαντικά μειονεκτήματα με αποτέλεσμα να μην καθίστανται μέθοδοι αναφοράς όπως είναι η rRT-PCR και η καλλιέργεια.

A. Πραγματικού χρόνου-Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Η μέθοδος rRT-PCR για την ανίχνευση του στελέχους της γρίπης A (H1N1) 2009 έχει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα και για το λόγο αυτό αποτελεί μέθοδο αναφοράς^{2,6}. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα εργαστήρια με αποτέλεσμα την καθυστέρηση των αποτελεσμάτων σε αρκετές περιπτώσεις.

Η εξέταση γίνεται σε κλειστό σύστημα με αποτέλεσμα να μειώνονται οι πιθανότητες επιμόλυνσης και κατά συνέπεια ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στη φάση του πολλαπλασιασμού του γενετικού υλικού του ιού. Στο πρώτο βήμα η ανάστροφη μεταγραφάση μετατρέπει την RNA αλληλουχία του ιού σε cDNA. Με τη χρήση δύο διαφορετικών ζευγών εκκινητών (primers) σύμφωνα με το πρωτόκολλο του CDC, swHnfA και swH1 και της πολυμεράσης γίνεται ο πολλαπλασιασμός των ειδικών αλληλουχιών του συγκεκριμένου ιού σε κάθε κύκλο. Επίσης σε κάθε κύκλο πολλαπλασιάζονται μαζί με τους εκκινητές και ολιγονουκλεοτίδια χρωστικής. Όταν η πολυμεράση πλησιάζει τα ολιγονουκλεοτίδια χρωστικής με το 5'-3' άκρο της δρα ως εξωνουκλεάση με αποτέλεσμα να

Πίνακας 1. Σύγκριση άμεσα διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων¹

Influenza Διαγνωστικά τεστ	Μέθοδος	Διαθεσιμότητα	Απαιτούμενος Χρόνος Διαδικασίας	Ευαισθησία για H1N1 2009 ²	Ικανότητα διαχωρισμού H1N1/2009 από εποχική γρίπη A
Ανίχνευση αντιγόνου με ταχεία δοκιμασία (RIDT)	Ανίχνευση αντιγόνου	Ευρεία	15-30 λεπτά	10-70%	OXI
Ανίχνευση αντιγόνου με άμεσο ανοσοφθορισμό (DFA)	Ανίχνευση αντιγόνου	Ευρεία	2 - 4 ώρες	47-93%	OXI
Καλλιέργεια ³	Απομόνωση ιού	Περιορισμένη	2 -14 ημέρες	-	NAI
Αντίστροφη μεταγραφάση-αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (rRT-PCR)	Ανίχνευση RNA	Περιορισμένη	24-48 ώρες	86-100%	NAI

ελευθερώνεται τμήμα του ολιγονουκλεοτιδίου χρωστικής το οποίο φθορίζει.

Η εγκυρότητα της μεθόδου εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες όπως η έγκαιρη και σωστή λήψη του δείγματος καθώς και η γρήγορη μεταφορά του. Παρατηρήθηκε ότι σε ορισμένους ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα λοίμωξης από H1N1/09 τα δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό ήταν αρνητικά ενώ τα δείγματα από βρογχικές εκκρίσεις βρέθηκαν θετικά. Αυτό αποδόθηκε στην παρατεταμένη απόπτωση του ιού στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα⁷. Σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την περίοδο της λοίμωξης παρατηρήθηκε παρατεταμένη ανίχνευση του ιού σε δείγματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα⁸.

Ο μέσος χρόνος ανίχνευσης του ιού με rRT-PCR από δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού σε πολυκεντρική μελέτη που έγινε στην Κίνα είναι 6 ημέρες (εύρος από 1-17 ημέρες)⁹. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι σε ασθενείς που νοσηλεύονται με υψηλή κλινική πιθανότητα λοίμωξης από H1N1/09 και έχουν αρνητικό έλεγχο με rRT-PCR από το ανώτερο αναπνευστικό θα πρέπει να εξετάζεται και δείγμα από το κατώτερο αναπνευστικό¹.

B. Καλλιέργεια

Η εργαστηριακή διάγνωση με καλλιέργεια γίνεται σε ορισμένα εργαστήρια αναφοράς. Υπάρχουν δύο ειδών καλλιέργειες, αυτές των γονιμοποιημένων αυγών όρνιθας (ECE) και οι κυτταροκαλλιέργειες σε νεφρικά κύτταρα πιθήκων (MDCK). Η καλλιέργεια σε ECE φαίνεται να υπερέχει διαγνωστικά¹⁰. Η καλλιέργεια είναι μία χρονοβόρος μέθοδος: κατά μέσο όρο οι απαντήσεις δίνονται μεταξύ της 2ης και 5ης ημέρας από τον εμβολιασμό και ολοκληρώνονται σε 14 ημέρες. Επίσης για την πλήρη ταυτοποίηση του ιού χρειάζονται συμπληρωματικά μέθοδοι PCR ή ανοσοφθορισμού. Η καλλιέργεια του ιού χρησιμοποιείται περισσότερο στην παρασκευή των εμβολίων παρά στην κλινική διάγνωση.

Γ. Ανίχνευση αντιγόνου (ταχεία δοκιμασία)

Όλες οι εξετάσεις ταχείας διάγνωσης (RIDTs) βασίζονται στην ανίχνευση διάφορων νουκλεοπρωτεϊνικών αντιγόνων του ιού της γρίπης με ειδικά σημασμένα αντισώματα. Η σύνδεση αυτή παράγει ένα οπτικό σήμα. Εξαίρεση αποτελεί μόνο ένα RIDT που ανιχνεύει την ενζυμική δραστηριότητα της νευραμινιδάσης¹¹. Τα περισσότερα εμπορικά διαθέσιμα RIDTs δίνουν αποτελέσματα εντός 30 λεπτών. Η γρήγορη απάντηση που παρέχουν οι δοκιμασίες αυτές αποτελούν το σημαντικότερο πλεονέκτημά τους στην κλινική πράξη. Παρόλα αυτά υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στα εμπορικά τεστ τα οποία α) μπορούν να ανιχνεύσουν και να διαχωρίσουν τη γρίπη Α και Β, β) μπορούν να ανιχνεύσουν τη γρίπη Α και Β χωρίς να μπορούν

να κάνουν το διαχωρισμό ή γ) ανιχνεύουν μόνο τη γρίπη Α. Κανένα από τα RIDTs που έχουν άδεια από τον FDA δεν μπορεί να διαχωρίσει τους υποτύπους της γρίπης Α (π.χ. εποχική γρίπη H3N2 έναντι H1N1/09). Επίσης κανένα από τα RIDTs δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για ευαισθησία σε αντι-ιικά φάρμακα¹.

Η ευαισθησία των RIDTs στην ανίχνευση της νέας γρίπης Α H1N1 κυμαίνεται από 10% έως 70% και για το λόγο αυτό ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη λοίμωξη από H1N1/2009¹²⁻¹⁶. Η ευαισθησία αυξάνεται σε δείγματα που προέρχονται από παιδιά. Τέλος, η ευαισθησία των μεθόδων αυτών είναι μικρότερη για την διάγνωση της γρίπης Β συγκριτικά με τη γρίπη Α. Παρά τη χαμηλή ευαισθησία των μεθόδων αυτών η ειδικότητά τους είναι >95%¹.

Στην ίδια κατηγορία ανίχνευσης του αντιγόνου ανήκουν και οι μέθοδοι με άμεσο και έμμεσο ανοσοφθορισμό (DFA και IFA). Πρόκειται για εξετάσεις που πραγματοποιούνται σε εργαστήρια με εξειδικευμένο εξοπλισμό (φθορίζον μικροσκόπιο) και ολοκληρώνονται σε 2-4 ώρες. Στηρίζονται στη χρήση σημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι νουκλεοπρωτεϊνικών αντιγόνων. Η ευαισθησία διαφέρει σε μεγάλο βαθμό (45-93%) από μέθοδο σε μέθοδο αλλά η ειδικότητα είναι υψηλή (96%)^{17,18}.

Δ. Έλεγχος αντισωμάτων

Ο έλεγχος των αντισωμάτων γίνεται με ανοσοενζυμικές μεθόδους (ELISA) και μπορεί να ξεχωρίσει τη γρίπη Α από τη γρίπη Β αλλά δεν έχει την ικανότητα να ξεχωρίσει τους υπότυπους της γρίπης Α¹. Τελευταία έχουν παρασκευασθεί ειδικά πεπτίδια που μπορούν με σχετική ακρίβεια να ανιχνεύσουν ειδικά αντισώματα έναντι του νέου ιού της γρίπης H1N1/09. Ο ορολογικός έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί 2-4 βδομάδες μετά την πρώτη εξέταση. Ο τετραπλασιασμός του τίτλου των IgG αντισωμάτων όσο και η ύπαρξη IgM αντισωμάτων είναι ενδεικτικά λοίμωξης¹⁹. Έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει και λοίμωξη με αρνητική καλλιέργεια. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι >90%. Η συγκεκριμένη εξέταση χρησιμοποιείται κυρίως για επιδημιολογικές μελέτες.

4. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Η εργαστηριακή επιβεβαίωση δεν είναι απαραίτητη σε περιόδους που η παρουσία της γρίπης έχει τεκμηριωθεί για μια γεωγραφική περιοχή, στους ασθενείς που δεν ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου και εμφανίζουν λοίμωξη χωρίς επιπλοκές.

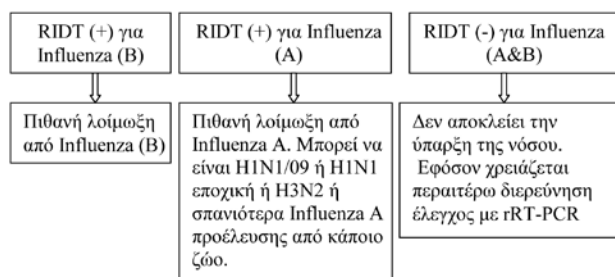
Σε περιπτώσεις που χρειάζεται να γίνει διερεύνηση της λοίμωξης όπως π.χ. σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή για έλεγχο και περιορισμό της νόσου ο γιατρός θα πρέπει να σκεφτεί α) την ευαισθησία των μεθόδων όπως αναφέρεται

στον Πίνακα 1, β) πόσες ημέρες έχουν περάσει από την έναρξη της λοίμωξης και γ) τις επιδημιολογικές μελέτες της περιοχής για την ύπαρξη άλλων ιογενών λοιμώξεων.

Σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται με δεδομένο ότι οι μέθοδοι RIDTs και DFA έχουν μικρότερη ευαισθησία από την rRT-PCR ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την λοίμωξη. Αντίθετα ένα θετικό αποτέλεσμα είναι αξιολογήσιμο λόγω της μεγάλης ειδικότητας των μεθόδων αυτών. Παρόλα αυτά, η ειδικότητα των μεθόδων RIDTs είναι μειωμένη σε περιόδους χαμηλής δραστηριότητας της νόσου, δηλαδή στην έναρξη της εποχής της γρίπης⁴.

Αυτά τα διαγνωστικά τεστ δεν έχουν την ικανότητα να διαχωρίσουν υποτύπους της γρίπης Α αλλά σε περίοδο πανδημίας που είναι γνωστό το στέλεχος που επικρατεί η ταυτοποίηση των υποτύπων δεν είναι απαραίτητη. Παρόλα αυτά, αν η πλήρης ταυτοποίηση του ιού κρίνεται απαραίτητη (π.χ. έγκυες γυναίκες, ανοσοκατασταλμένοι και άλλα άτομα υψηλού κινδύνου), θα πρέπει να γίνει μοριακή διάγνωση με τη μέθοδο rRT-PCR (Σχήμα 1)²⁰.

Σε νοσηλεύομενους ασθενείς χρειάζεται να γίνει διερεύνηση για H1N1/09 με μεθόδους rRT-PCR ακόμη και αν υπάρχουν αρνητικά RIDTs. Σε ασθενείς με βαριά λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού και αρνητική εξέταση δείγματος ανώτερου αναπνευστικού με rRT-PCR για H1N1/09, θα πρέπει να εξετάζονται και δείγματα από το κατώτερο αναπνευστικό. Επίσης επί αρνητικού ελέγχου με rRT-PCR πρέπει να γίνεται και έλεγχος αντισωμάτων για γρίπη Α λαμβάνοντας δύο δείγματα, ένα κατά την είσοδο στο νοσοκομείο και ένα μετά από 3 εβδομάδες. Αυτό θα βοηθήσει στην επιδημιολογική καταγραφή του περιστατικού δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετά περιστατικά που όταν μεταφέρονται στο νοσοκομείο έχουν περάσει αρκετές ημέρες από την έναρξη της νόσου και οι άμεσες διαγνωστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανόμενων των μοριακών μεθόδων, είναι αρνητικές.



Σχήμα 1. Αξιολόγηση των γρήγορων διαγνωστικών εξετάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. United States Centers for Disease Control and Prevention.

Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm (Accessed September 30, 2009).

- United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Specimen Collection, Processing, and Testing for Patients with Suspected Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimenscollection.htm>. Retrieved November 23, 2009.
- United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Submission of Tissue Specimens for the Pathologic Evaluation of Influenza Virus Infections. May 23, 2009.
- United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm (Accessed September 30, 2009)
- Ruest A, Michaud S, Deslandes S, and Frost E. H. Comparison of the Directigen Flu A_B Test, the QuickVue Influenza Test, and Clinical Case Definition to Viral Culture and Reverse Transcription-PCR for Rapid Diagnosis of Influenza Virus Infection. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(8): 3487-3493.
- United States Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of rRT-PCR Swine Flu Panel. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/testkit.htm> (Accessed November 24, 2009)
- Rello J, Rodrguez A, Ibapez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009;13(5):R148.
- Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492-500
- Cao, B, Li, XW, Mao, Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361:2507
- Clavijo A, Tresnan DB, Jolie R, Zhou EM. Comparison of embryonated chicken eggs with MDCK cell culture for the isolation of swine influenza virus. *Can J Vet Res.* 2002 Apr; 66(2):117-121
- Gavin PJ, Thomson R.B. Review of Rapid Diagnostic Tests for Influenza. *Clinical and Applied Immunology Review.* 2003; 4: 151-172
- Hurt AC et al. Performance of influenza rapid point-of-care tests in the detection of swine lineage A(H1N1) influenza viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2009;3(4):171-76;
- Faix, DJ, Sherman, SS, Waterman, SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:728.
- Chan KH et al. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* 2009 Jul;45(3):205-7;
- Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Aug 7;58(30):826-9.
- Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis

- of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1090-3
17. Pollock, NR, Duong S, et al, Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with Direct Fluorescent Antigen testing. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 15;49(6):e66-8
18. Blyth, CC, Iredell, JR, Dwyer, DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361:2493
19. Yoon KJ, Janke BH, Swalla RW, Erickson G. Comparison of a commercial H1N1 enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination inhibition test in detecting serum antibody against swine influenza viruses. *J Vet Diagn Invest*. 2004 May;16(3):197-201.
20. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for the Detection of Novel Influenza A Virus Using Rapid Influenza Diagnostic Tests. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm August 10, 2009

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Άγγελος Πεφάνης

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Δ/ντής Παθ/κής Κλινικής ΝΝΘΑ

1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΟΧΙΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Σύμφωνα με τις πρόσφατες (Απρίλιος 2009) κατευθυντήριες οδηγίες της Infectious Diseases Society of America (IDSA), έναρξη θεραπείας, εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων, συνιστάται σε ενήλικες και παιδιά που πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

- 1) Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη ή λοίμωξη για την οποία υπάρχει ισχυρή υποψία ότι είναι γρίπη, σε ασθενή υψηλού κινδύνου (πίνακας 1) για ανάπτυξη επιπλοκών. Το όφελος της θεραπείας έχει κατά βάση εκτιμηθεί σε ενήλικες ασθενείς, χωρίς υποκείμενα νοσήματα, όπου η θεραπεία χορηγήθηκε εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα δεδομένα που υπάρχουν για ασθενείς που η έναρξη της θεραπείας καθυστέρησε πάνω από 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, είναι λίγα. Επίσης, ο αριθμός των ασθενών με υποκείμενες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη επιπλοκών από τη γρίπη,

Πίνακας 1. Άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών γρίπης, τα οποία πρέπει να αρχίσουν αντιική θεραπεία.

- Μη εμβολιασμένα βρέφη ηλικίας 12-24 μηνών
- Άτομα με άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες, όπως κυστική ίνωση στα παιδιά ή ΧΑΠ στους ενήλικες
- Άτομα με αιμοδυναμικά σημαντική καρδιακή νόσο
- Άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία ή άλλες αιμοσφαιροπάθειες
- Άτομα με νοσήματα που προκαλούν ανοσοκαταστολή ή άτομα υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Άτομα με HIV λοίμωξη
- Άτομα που λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή με ασπιρίνη (ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσος Kawasaki)
- Άτομα με χρόνια μεταβολικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης
- Άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Άτομα με καρκίνο
- Άτομα με νευρομυϊκά νοσήματα, νοσήματα που προδιαθέτουν σε σπασμούς ή νοσήματα που επηρεάζουν την αποβολή των εκκρίσεων του αναπνευστικού
- Άτομα >65 ετών
- Τρόφιμοι ιδρυμάτων μακράς φροντίδας, ανεξαρτήτως ηλικίας.

Την πιο σοβαρή νοσηρότητα και τη μεγαλύτερη θνητότητα παρουσιάζουν οι σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι (π.χ. μεταμοσχευμένοι μυελού), οι >85 ετών και οι τρόφιμοι ιδρυμάτων μακράς φροντίδας.

που συμπεριελήφθησαν στις κλινικές μελέτες, ήταν σχετικά μικρός. Η απόφαση για έναρξη θεραπείας είναι ανεξάρτητη α) από το αν ο ασθενής έχει εμβολιασθεί ή όχι και β) από τη βαρύτητα της νόσου.

- 2) Ασθενείς που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης ή λόγω λοίμωξης για την οποία υπάρχει ισχυρή υποψία ότι είναι γρίπη, ανεξάρτητα από τα υποκείμενα νοσήματα ή το ιστορικό εμβολιασμού, εάν η θεραπεία τους μπορεί να αρχίσει εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ακόμη και ασθενείς που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο, λόγω εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, η οποία επιβεβαιώθηκε από δείγμα που ελήφθη >48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής.

Θα μπορούσε, επίσης, να χορηγηθεί θεραπεία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά που πληρούν τα παρακάτω κριτήρια:

1. Εξωτερικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών, των οποίων η νόσος δεν βελτιώνεται, οι οποίοι έχουν θετικό εργαστηριακό αποτέλεσμα για γρίπη από ένα δείγμα που ελήφθη >48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.
2. Εξωτερικοί ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη ή λοίμωξη για την οποία υπάρχει ισχυρή υποψία ότι είναι γρίπη, που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για επιπλοκές της γρίπης, των οποίων τα συμπτώματα έχουν αρχίσει <48 ώρες πριν την προσέλευσή τους στο γιατρό, οι οποίοι επιθυμούν να έχουν βραχύτερη διάρκεια νόσου και περαιτέρω μείωση του ήδη χαμηλού κινδύνου που έχουν για επιπλοκές ή που βρίσκονται σε στενή επαφή με άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη, δευτεροπαθώς, επιπλοκών γρίπης. Όσοι αναφέρουν έναρξη συμπτωμάτων >48 ώρες από τη προσέλευση τους στο γιατρό και έχουν εμμένουσα, μετρίου βαρύτητας έως και σοβαρή νόσο, μπορεί επίσης να ωφεληθούν από τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Εν τούτοις, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει εκτιμηθεί με προοπτικές μελέτες.

2. ΑΝΤΙ-ΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΟΧΙΚΗ ΓΡΙΠΗ

2.1. Ποίοι πρέπει να λάβουν αντι-ική χημειοπροφύλαξη

Το πιο σημαντικό όπλο για την προφύλαξη από γρίπη αποτελεί ο εμβολιασμός. Η αντι-ική χημειοπροφύλαξη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο του εμβολιασμού. Όταν υπάρχει γρίπη στην κοινότητα, χη-

μειοπροφύλαξη ενδείκνυται να λάβουν τα άτομα υψηλού κινδύνου, τις δύο πρώτες εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, ούτως ώστε να προστατεύονται μέχρι να επιτευχθεί ανοσολογική απάντηση στο εμβόλιο. Ο χρόνος αυτός για τα παιδιά που δεν έχουν εμβολιασθεί προηγουμένως και χρειάζονται δύο δόσεις του εμβολίου, αυξάνει στις 6 εβδομάδες.

Αντι-ική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγηθεί σε ενηλίκους και παιδιά >1 έτους, που θεωρούνται άτομα αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών γρίπης, στους οποίους ο εμβολιασμός αντενδείκνυται, δεν είναι διαθέσιμος ή δεν αναμένεται να προκαλέσει επαρκή ανοσολογική απάντηση (π.χ. σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς).

Αντι-ική χημειοπροφύλαξη (σε συνδυασμό με εμβολιασμό) πρέπει να χορηγηθεί σε ενηλίκους και παιδιά >1 έτους, που θεωρούνται άτομα αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη επιπλοκών γρίπης και δεν έχουν εισέτι εμβολιασθεί τη στιγμή που ανιχνεύεται γρίπη στην κοινότητα.

Αντι-ική χημειοπροφύλαξη μπορεί να χορηγηθεί σε μη εμβολιασμένους ενηλίκους, περιλαμβανομένων των επαγγελματιών υγείας και σε παιδιά >1 έτους που βρίσκονται σε στενή επαφή με άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών γρίπης, σε περίοδο που ανιχνεύεται γρίπη στην κοινότητα. Η αντι-ική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγηθεί για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά από τον εμβολιασμό. Ο χρόνος αυτός για τα παιδιά που δεν έχουν εμβολιασθεί προηγουμένως και χρειάζονται δύο δόσεις του εμβολίου, αυξάνει στις 6 εβδομάδες.

Αντι-ική χημειοπροφύλαξη συνιστάται σε όλους (εμβολιασμένους και μη) τους τροφίμους των γηροκομείων ή των οίκων μακράς φροντίδας, στα οποία υπάρχει επιδημία γρίπης.

Αντι-ική χημειοπροφύλαξη μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα υψηλού κινδύνου, σε περίπτωση που υπάρχει τεκμηριωμένη κυκλοφορία στην κοινότητα στελεχών του ιού που χαρακτηρίζονται από σημαντικές, αντιγονικά, διαφορές από τα στελέχη του εμβολίου. Σε αυτή την περίπτωση η αναμενόμενη κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου θα είναι χαμηλή.

Αντενδείξεις εμβολιασμού είναι: αλλεργία στα αυγά ή σε άλλα συστατικά του εμβολίου, μέτριας βαρύτητας ή σοβαρό εμπύρετο νόσημα, ιστορικό συνδρόμου Guillain-Barre εντός 6 εβδομάδων από προηγούμενο αντιγριπικό εμβολιασμό.

2.2. Πότε πρέπει να ληφθεί αντι-ική χημειοπροφύλαξη

Σε άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές, που δεν προφυλάσσονται επαρκώς λόγω σοβαρής ανοσοκα-

ταστολής, έλλειψης εμβολίου ή ύπαρξης μη επαρκώς αποτελεσματικού εμβολίου, η έναρξη της αντιικής χημειοπροφύλαξης πρέπει να γίνεται μόλις διαπιστωθεί σταθερή δραστηριότητα γρίπης στην κοινότητα, από τους αρμόδιους υγειονομικούς φορείς.

Άτομα, των οποίων ένα μέλος της οικογένειάς τους αναπτύσσει επιβεβαιωμένη ή ύποπτη κλινική συνδρομή γρίπης και κάποιο άλλο μέλος της οικογένειας είναι άτομο υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη, δευτεροπαθώς, επιπλοκών γρίπης, περιλαμβανομένων και βρεφών <6 μηνών, πρέπει να αρχίσουν αντιική χημειοπροφύλαξη. Ιδανικά, βέβαια, όλα τα μέλη μιας τέτοιας οικογένειας πρέπει να είναι εμβολιασμένα.

Σε νοσοκομεία ή ιδρύματα μακράς φροντίδας, έναρξη αντιικής χημειοπροφύλαξης (μαζί με μέτρα αποτροπής λοιμώξεων) πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει επιδημία γρίπης, ακόμη και αν αυτή δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί.

2.3. Πόσο πρέπει να διαρκεί η αντιική χημειοπροφύλαξη

Εάν γίνει εμβολιασμός, η αντιική χημειοπροφύλαξη πρέπει να διακοπεί 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, αν πρόκειται για άτομα που δεν διαμένουν σε ιδρύματα μακράς φροντίδας και δεν νοσηλεύονται σε νοσοκομείο. Ο χρόνος αυτός για τα παιδιά που δεν έχουν εμβολιασθεί προηγουμένως και χρειάζονται δύο δόσεις του εμβολίου, αυξάνει στις 6 εβδομάδες.

Η αντιική χημειοπροφύλαξη στα μέλη οικογενειών με κρούσμα γρίπης πρέπει να διαρκεί 10 ημέρες. Σε άτομα υψηλού κινδύνου για επιπλοκές, που δεν προφυλάσσονται επαρκώς λόγω σοβαρής ανοσοκαταστολής, έλλειψης εμβολίου ή ύπαρξης μη επαρκώς αποτελεσματικού εμβολίου, αντιική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται καθ'όλη τη διάρκεια της περιόδου που αναφέρονται κρούσματα εποχικής γρίπης στην κοινότητα.

3. ΕΝΔΕΙΚΝΥΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΕΠΟΧΙΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

Οι ιοί της γρίπης και η ευαισθησία τους στα αντι-ικά φάρμακα μεταβάλλονται αρκετά συχνά. Ως εκ τούτου, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να ενημερώνονται συνεχώς για τις εξελίξεις από τις ιστοσελίδες των αρμόδιων οργανισμών (ΚΕΕΛΠΝΟ, ECDC, CDC, WHO). Με βάση τα δεδομένα του Μαρτίου 2009, η θεραπεία και η χημειοπροφύλαξη έναντι του ιού της εποχικής γρίπης Α (H1N1) πρέπει να γίνεται είτε με zanamivir είτε με μία αδαμαντάνη (κατά προτίμηση rimantadine, λόγω του καλύτερου προφίλ ασφάλειας). Oseltamivir δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη έναντι του ιού της εποχικής γρίπης

A (H1N1). Θεραπεία και χημειοπροφύλαξη έναντι του ιού γρίπης A (H3N2) πρέπει να γίνεται είτε με zanamivir είτε με oseltamivir. Οι αδαμαντάνες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και τη χημειοπροφύλαξη έναντι του ιού της γρίπης A (H3N2). Θεραπεία και χημειοπροφύλαξη έναντι του ιού της γρίπης B πρέπει να γίνεται μόνο με zanamivir ή oseltamivir. Εάν ο υπότυπος του ιού γρίπης A είναι άγνωστος, θεραπεία ή χημειοπροφύλαξη πρέπει να επιχειρείται είτε με zanamivir είτε με τον συνδυασμό oseltamivir και rimantadine. Οι δοσολογίες των φαρμάκων φαίνονται στο πίνακα 2.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΝΕΑ ΓΡΙΠΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ Η1Ν1, 2009

Σαν γενική οδηγία, πρέπει να τονισθεί ότι όταν ενδείκνυται αντι-ϊική αγωγή αυτή πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Το πρόβλημα είναι ότι η γρίπη μπορεί να εμφανισθεί με ευρεία γκάμα συμπτωμάτων, από αυτά μιας ήπιας λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, έως απειλητική για τη ζωή νόσο. Εμπειρική θεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη γρίπη, για την οποία απαιτείται

Πίνακας 2. Σχήματα προφύλαξης και θεραπείας για την νέα γρίπη A H1N1 2009

Φάρμακο	Θεραπεία (5 ημέρες)	Χημειοπροφύλαξη (10 ημέρες)
Oseltamivir¹		
Ενήλικες		
	75 mg x 2 ²	75 mg x 1
Παιδιά ≥ 12 μηνών		
Βάρος σώματος (kg) ³		
≤15 kg	30 mg x 2	30 mg x 1
> 15 kg to 23 kg	45 mg x 2	45 mg x 1
>23 kg to 40 kg	60 mg x 2	60 mg x 1
>40 kg	75 mg x 2	75 mg x 1
Παιδιά από 3 μηνών έως < 12 μηνών		
	3 mg/kg/δόση x 2	3 mg/kg/δόση x 1
Παιδιά 0 έως < 3 μηνών		
	3 mg/kg/δόση x 2	Δεν συνιστάται
Zanamivir⁴		
Ενήλικες		
	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 2	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 1
Παιδιά (≥7 ετών για θεραπεία, ≥5 ετών για χημειοπροφύλαξη)		
	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 2	10 mg (2 εισπνοές των 5mg) x 1

1. Η oseltamivir χορηγείται per os, ανεξαρτήτως γευμάτων, αν και η χορήγηση με το γεύμα συνδέεται με καλύτερη γαστρεντερική ανοχή. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης. Με κάθαρση κρεατινίνης 10-30 mL/min η συνιστώμενη δόση για θεραπεία είναι 75 mg x 1 για 5 ημέρες, ενώ για χημειοπροφύλαξη είναι 30 mg x 1 ή 75 mg κάθε δεύτερη ημέρα, για 10 ημέρες μετά την έκθεση στον ιό.
2. Οι ασθενείς με σοβαρή, επιδεινούμενη νόσο και ιδιαίτερα αυτοί που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ και δεν ανταποκρίνονται στο σύνθετο θεραπευτικό σχήμα πρέπει να λάβουν υψηλότερες δόσεις οσελταμιβίρης (150 mg X 2) και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (συνήθως 2 εβδομάδες).
3. Τα δοσολογικά σχήματα με βάση το βάρος σώματος δεν εφαρμόζονται στα πρώιμα νεογνά, διότι αυτά καθαίρουν την oseltamivir με αργό ρυθμό, λόγω της ανωριμότητας της νεφρικής λειτουργίας. Ως εκ τούτου, δόσεις συνιστώμενες για τα τελειόμνηνα νεογνά μπορεί να οδηγήσουν σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα πρώιμα νεογνά.
4. Η zanamivir χορηγείται με εισπνοή μέσω του κατάλληλου Diskhaler που χορηγείται με το φάρμακο. Βρίσκεται υπό μορφή ξηράς κόνεως και δεν πρέπει να χορηγείται με nebulizers, αναπνευστήρες ή άλλες συσκευές χορήγησης αερολύματος. Δεν συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, όπως άσθμα ή ΧΑΠ λόγω πιθανής πρόκλησης βρογχόσπασμου.

εισαγωγή στο νοσοκομείο, ή με επιδεινούμενη, σοβαρή ή επιπλεγμένη νόσο, ανεξάρτητα από το αν υπάρχουν υποκείμενα νοσήματα ή μη, και/ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου του ασθενούς για σοβαρή νόσο. Η θεραπεία αρχίζει εμπειρικά, όσον το δυνατό συντομότερα από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς να αναμένονται, πρώτα, τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων.

Φάρμακα εκλογής τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά είναι οι αναστολείς της νευραμινιδάσης, oseltamivir (από του στόματος) και zanamivir (εισπνεόμενη). Τα σχήματα προφύλαξης και θεραπείας για τη νέα γρίπη A H1N1, 2009 φαίνονται στον πίνακα 2.

Εκτός των ανωτέρω, υπάρχει και ένας νεότερος αναστολέας της νευραμινιδάσης, η peramivir, η οποία χορηγείται παρεντερικά (IV). Το φάρμακο βρίσκεται υπό κλινική έρευνα και έως τον Οκτώβριο του 2009, 1891 ασθενείς με εποχική γρίπη A είχαν συμπεριληφθεί στις κλινικές δοκιμές. Παρά τα γεγονότα ότι τα κλινικά δεδομένα ήταν πενιχρά για να λάβει το φάρμακο άδεια κυκλοφορίας από το FDA, το τελευταίο εξέδωσε προσωρινή άδεια επείγουσας χρήσης της peramivir για τη θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών, με δυνητικά θανατηφόρο, επιβεβαιωμένη ή ύποπτη, λοίμωξη από τον ιό της νέας γρίπης H1N1, 2009.

5. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ΑΕΣ) ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΝΕΥΡΑΜΙΝΙΔΑΣΗΣ

Η oseltamivir και η zanamivir είναι γενικά καλά ανεκτές. Οι κυριότερες ΑΕΣ της oseltamivir στους ενήλικες είναι η ναυτία (10%) και ο έμετος (9%). Στα παιδιά υπό θεραπεία με oseltamivir, έμετος παρατηρήθηκε στο 14% (vs 8.5% στην ομάδα του placebo). Το εναιώρημα της oseltamivir περιέχει σορβιτόλη, η οποία μπορεί να ευθύνεται για διάρροια και κοιλιακό άλγος σε ασθενείς με δυσανεξία στη φρουκτόζη. Υπάρχουν περιορισμένα αναδρομικά δεδομένα ασφάλειας της oseltamivir, ως θεραπεία για την εποχική γρίπη, σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους, εν τούτοις σοβαρές ΑΕΣ ήταν σπάνιες. Εξελίσσεται όμως, προσπάθεια προοπτικής συλλογής δεδομένων τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Αλλεργικές αντιδράσεις, εκδηλούμενες με εξάνθημα, οίδημα του προσώπου και της γλώσσας και αναφυλαξία, έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση τόσο της oseltamivir όσο και της zanamivir.

Η zanamivir μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο και ως εκ τούτου δεν συνιστάται σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα στα οποία μπορεί να συμβεί βρογχόσπασμος (άσθμα, ΧΑΠ). Σύμφωνα με τις συνταγογραφικές οδηγίες, πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με τη συσκευή Diskhaler που παρέχεται στη συσκευασία του φαρμάκου. Το σκεύ-

ασμα της zanamivir περιέχει λακτόζη, ως μεταφορέα της δραστικής ουσίας. Η συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή δεν έχει σχεδιασθεί, και επομένως δεν είναι κατάλληλη, για χρήση μέσω νεφελοποιητή ή μηχανικού αναπνευστήρα, διότι υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των αεραγωγών του αναπνευστήρα. Παρά το γεγονός ότι, σε δημοσιευμένες και μη, κλινικές μελέτες η zanamivir έχει χορηγηθεί μέσω νεφελοποιητή ή μέσω μάσκας, η διαθέσιμη στο εμπόριο φαρμακοτεχνική μορφή δεν είναι σχεδιασμένη για να χορηγείται μέσω νεφελοποιητή.

Μετά την έγκριση κυκλοφορίας των αναστολέων της νευραμινιδάσης έχουν αναφερθεί, σπανίως, παροδικά νευροψυχιατρικά συμβάματα (αυτοτραυματισμός, delirium). Η πλειοψηφία των αναφορών αφορούσε παιδιά και εφήβους από την Ιαπωνία. Δεδομένου ότι η ίδια η νόσος μπορεί να εκδηλώνεται με ποικιλία νευρολογικών διαταραχών καθώς και διαταραχών της συμπεριφοράς, περιλαμβανομένων σπασμών, delirium και ψευδαισθήσεων, δεν είναι βέβαιο κατά πόσο οι αναστολείς της νευραμινιδάσης ευθύνονται άμεσα για αυτές τις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Σε πρόσφατη αναδρομική ανάλυση που έγινε από την Roche, την παραγωγό εταιρεία της oseltamivir, δεν βρέθηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου για νευροψυχιατρικές διαταραχές από τη χρήση oseltamivir. Μέχρι να υπάρξουν περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα, το FDA συνιστά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της νευραμινιδάσης να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη παθολογικής συμπεριφοράς.

Τα δεδομένα ασφάλειας της peramivir είναι περιορισμένα. Μετά από χορήγηση peramivir σε δόση 200 ή 400 mg x1, οι ΑΕΣ και οι παθολογικές εργαστηριακές τιμές που παρατηρήθηκαν στη ομάδα του peramivir ήταν το ίδιο συχνές με αυτές στην ομάδα ελέγχου. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς που έλαβαν peramivir για 5 ημέρες, ΑΕΣ καταγράφηκαν στο 54% των ασθενών. Συγκριτικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν oseltamivir 75 mg x 2, per os, ΑΕΣ καταγράφηκαν στο 41% των ασθενών. Σοβαρές ΑΕΣ παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών που έλαβαν 200 mg peramivir ημερησίως, στο 17% των ασθενών που έλαβαν 400 mg peramivir ημερησίως και στο 9% των ασθενών που έλαβαν oseltamivir. Διάρροια και ψυχιατρικές διαταραχές καταγράφηκαν πιο συχνά στους ασθενείς που έλαβαν peramivir σε σχέση με αυτούς που έλαβαν oseltamivir. Όσον αφορά στις εργαστηριακές παραμέτρους, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με γενική αίματος και ούρων, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη και ηπατικά ένζυμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. 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: 1003–32.
2. Antiviral treatment options, including intravenous peramivir, for treatment of influenza in hospitalized patients for the 2009-2010 season. Προσβάσιμο στο http://www.cdc.gov/H1N1flu/EUA/peramivir_recommendations.htm
 3. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Προσβάσιμο στο <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>
 4. ΚΕΕΛΠΝΟ. Τρέχουσες οδηγίες για την κλινική αντιμετώπιση περιστατικών νέας γρίπης H1N1 σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Προσβάσιμο στο http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi_nosok.pdf

ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Αδαμαντία Π. Λιαπικού¹, Μαρία Ντάγανου²

¹ Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια ΚΕΕΛΠΝΟ, ΜΕΘ, Νοσ. Ευαγγελισμός,

² Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α' ΚΑΑ/ΜΕΘ, ΝΝΘΑ

Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την πρόληψη της εποχικής γρίπης είναι ο ετήσιος **εμβολιασμός**.

Το πρώτο εμβόλιο που περιείχε πλήρη αδρανοποιημένο ιό της γρίπης (ΤΙV) κυκλοφόρησε το 1940. Η ενδομυϊκή χορήγηση του εμβολίου προκαλεί την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι των γλυκοπρωτεϊνών επιφανείας (HA και NA) και κυρίως της HA. Τα αντισώματα αυτά περνούν από την κυκλοφορία στους πνεύμονες και προστατεύουν από την ανάπτυξη πνευμονίας.

Παρόλο που τα εμβόλια από πλήρη αδρανοποιημένο ιό της γρίπης έχουν ικανοποιητική ανοσογονικότητα, συνοδεύονται από την εμφάνιση τοπικών και σπανιότερα συστηματικών παρενεργειών, ιδιαίτερα σε παιδιά <12 ετών. Γι' αυτό το λόγο, σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως τα εμβόλια που παράγονται από κατακερματισμό του ιού (split-virus), ο οποίος επιτυγχάνεται με ουσίες όπως το Tween 80, Triton N101, CTAB ή δεσοξυχολικό νάτριο μαζί με αιθέρα. Χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 1968 στις ΗΠΑ^{1,2}.

Ένας νεώτερος τύπος εμβολίου αποτελείται από καθαρισμένα αντιγόνα επιφανείας HA και NA (subunit vaccines). Η παρασκευή του επιτυγχάνεται με διάσπαση του περιβλήματος του ιού με τη χρήση απολυμαντικών και καθίζηση του νουκλεοκαψιδίου με φυγοκέντρηση. Στη συνέχεια το απολυμαντικό απορροφάται από υδροφοβες ρητίνες (Amberlite) και έτσι παραμένουν HA και NA με ελάχιστες ποσότητες πυρηνικών πρωτεϊνών και μεμβρανικών λιπιδίων. Αυτά τα εμβόλια κυκλοφόρησαν για πρώτη φορά στη Βρετανία το 1980 και σήμερα χρησιμοποιούνται σε πολλές χώρες του κόσμου¹.

Τα αντιγριπικά εμβόλια είναι τριδύναμα: περιέχουν δυο στελέχη του ιού A και ένα στέλεχος του ιού B. Περιοδικές μεταβολές στα αντιγονικά χαρακτηριστικά των γλυκοπρωτεϊνών του περιβλήματος HA και NA επηρεάζουν την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να παρέχει προστασία εναντίον των νέων στελεχών του ιού και καθιστούν απαραίτητη την ετήσια παραγωγή εμβολίων με υποτύπους του ιού που καθορίζονται με βάση τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) ανά τον κόσμο³. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου εξαρτάται από την αντιγονική σχέση των ιών που περιέχονται στο εμβόλιο με τα στελέχη του ιού που προκαλούν τις επιδημίες εποχικής γρίπης. Κατά τη

δεκαετία 1987-1997 οι 23 υπότυποι των εμβολίων είχαν πολύ καλή σχέση με τους 30 υποτύπους του ιού που προκάλεσαν επιδημίες και μάλιστα πλήρης συμφωνία υπήρξε στις 5 από τις δέκα χρονικές περιόδους¹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Όταν η σχέση μεταξύ των ιών του εμβολίου και εκείνων που προκαλούν την εποχική γρίπη είναι στενή η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε παιδιά και εφήβους προσεγγίζει το 70%-90%, ενώ στους ηλικιωμένους φθάνει το 60%⁴. Σε περίπτωση αντιγονικής μεταλλαγής του στελέχους η δραστηριότητα του εμβολίου εξαρτάται από τη διασταυρούμενη αντίδραση κυρίως στην HA. Τα ποσοστά ετεροτυπικής προστασίας μπορεί να φθάσουν το 61%⁵. Σε ορισμένες μελέτες, ενήλικες με υποκείμενα νοσήματα παρουσιάζουν χαμηλότερο τίτλο αντισωμάτων στον ορό μετά από εμβολιασμό συγκρινόμενα με υγιείς ενήλικες και μπορεί να εμφανίσουν νόσο του ανώτερου αναπνευστικού από τον ιό της γρίπης⁶.

Η χρήση του εμβολίου μπορεί επίσης να μειώσει τη συχνότητα των επιπλοκών της γρίπης. Μια πρόσφατη μελέτη σε 300.000 ενήλικες ≥65 ετών, από τους οποίους το 60% εμβολιάστηκαν, έδειξε ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή νόσο κατά 19%, για αγγειακή εγκεφαλική νόσο κατά 16-23%, για πνευμονία κατά 29-32%, ενώ ο κίνδυνος θανάτου μειώθηκε κατά 48-50%⁷. Δυο μεγάλες μετα-αναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός μειώνει σημαντικά την ανάγκη νοσηλείας και τη θνητότητα ηλικιωμένων ατόμων που διαμένουν τόσο στην κοινότητα όσο και σε γηροκομεία. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ο εμβολιασμός των υγειονομικών υπαλλήλων (ιατρών, νοσηλευτών) μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ηλικιωμένων ασθενών, πιθανώς γιατί αναστέλλει τη μετάδοση της νόσου^{8,9}.

Μελέτες από πολλές χώρες έχουν καταδείξει τα οικονομικά οφέλη του αντιγριπικού εμβολιασμού¹⁰.

ΑΝΟΣΙΑ ΣΤΗΝ ΙΝΦΛΟΥΕΝΤΖΑ

Η ανοσολογική απάντηση στη χορήγηση του εμβολίου χαρακτηρίζεται από την επαγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Η πλειοψηφία των υγιών παιδιών και ενηλίκων έχουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων δύο εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό και η ανοσία διαρκεί για ένα χρόνο. Μία δόση εμβολίου είναι ιδιαίτερα δραστική σε υγιείς ενήλικες κάτω των 65 ετών. Η χορήγηση δεύτερης δόσης εμβολίου σε άτομα αυτής της ηλικίας προκαλεί περιορισμένη ή και καμιά περαιτέρω αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αλλά και η διάρκεια της ανοσίας είναι μικρότερη στους ηλικιωμένους λόγω

της έκπτωσης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (κυρίως της κυτταρικής ανοσίας) που επέρχεται με την πάροδο της ηλικίας¹¹.

Η προσθήκη «ενισχυτικών» παραγόντων (adjuvants) στα αντιγριπικά εμβόλια από αδρανοποιημένους ιούς αυξάνει την ανοσογονικότητα ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και τους ανοσοκατασταλμένους, παρατείνει τη διάρκεια της ανοσίας και διευρύνει την ανοσολογική απάντηση ώστε να περιλαμβάνει διαφορετικούς υποτύπους του ιού (ετεροτυπική προστασία). Επιτρέπει έτσι τη μείωση της δόσολογίας του αντιγόνου. Σήμερα κυκλοφορούν στην Ευρώπη ενισχυμένα αντιγριπικά εμβόλια που περιέχουν ως ενισχυτικό MF59, ενώ η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζεται εντατικά¹².

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Συμβουλευτικής Επιτροπής Πρακτικών Εμβολιασμού (ACIP) του 2009¹³, το αντιγριπικό εμβόλιο TIV συνιστάται σε:

- 1) Άτομα ≥ 50 ετών
- 2) Τροφίμους οίκων ευγηρίας και ιδρυμάτων χρονίως πασχόντων υγειονομικούς υπαλλήλους μονάδων υγείας και άτομα που παρέχουν φροντίδα στο σπίτι
- 3) Άτομα με χρόνια υποκείμενα νοσήματα του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος.
- 4) Άτομα με νευρολογικά νοσήματα που δυσχεραίνουν την παροχέτευση βρογχικών εκκρίσεων (π.χ. τραύματα του νωτιαίου μυελού, νευρομυϊκές διαταραχές)
- 5) Άτομα με Σ.Δ., νεφρική ανεπάρκεια, αιμοσφαιρινοπάθειες και ανοσοκαταστολή
- 6) Γυναίκες που είναι έγκυες στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης στην περίοδο έξαρσης της νόσου ή που θα είναι έγκυες το χρονικό αυτό διάστημα

Το εμβόλιο TIV χορηγείται κάθε χρόνο κατά προτίμηση τον Οκτώβριο ή το Νοέμβριο ή σε περιόδους επιδημίας, σε μία δόση 0,5 ml ενδομυϊκά ή βαθιά υποδόρια στον δελτοειδή. Μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, αρκεί η ένεση να γίνει σε διαφορετικό σημείο. Αν δε χορηγηθούν ταυτόχρονα, συνιστάται να μεσολαβήσει χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μεταξύ των δυο εμβολίων. Σε παιδιά 6 μηνών - 8 ετών που εμβολιάζονται κατά της γρίπης για πρώτη φορά συνιστώνται 2 δόσεις σε διάστημα 4 εβδομάδων.

Στο διάστημα 2009-2010, ένας νέος ιός της γρίπης (2009 H1N1) εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο προκαλώντας την πρώτη πανδημία γρίπης στα τελευταία 40 χρόνια.

Οι εμπειρογνώμονες αναμένουν ότι ο ιός 2009 H1N1 θα διαδοθεί την επερχόμενη περίοδο, μαζί με τους άλλους εποχιακούς ιούς της γρίπης. Το τριδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο του επόμενου έτους (2010-2011) θα περιέχει και αντιγόνα του νέου ιού της πανδημικής γρίπης του 2009. Η σύσταση της ACIP, η οποία ψηφίστηκε τον Φεβρουάριο του 2010 είναι το εμβόλιο να χορηγηθεί σε όλα τα άτομα ηλικίας > 6 μηνών¹⁴.

ΕΝΔΟΡΡΙΝΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΜΕ ΖΩΝΤΑΝΟ ΕΞΑΣΘΕΝΗΜΕΝΟ ΙΟ

Ένα άλλο είδος αντιγριπικού εμβολίου που κυκλοφορεί από το 2003 περιέχει ζώντα εξασθενημένο ιό (LAIV) και χορηγείται ενδορρινικά. Μετά από κατάλληλη επεξεργασία ο ιός είναι σε θέση να πολλαπλασιάζεται αποτελεσματικά μόνο στις χαμηλές θερμοκρασίες του ρινικού βλεννογόνου. Στους πνεύμονες, στους 37°C, ο πολλαπλασιασμός του αναστέλλεται και ο ιός χάνει τη λοιμογόνο δύναμή του διατηρώντας την αντιγονική του δράση. Οι μηχανισμοί ανοσίας μετά από εμβολιασμό με το LAIV περιλαμβάνουν τοπική επαγωγή εκκριτικών IgA αντισωμάτων, IgG αντισωμάτων στον ορό και ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας¹.

Το εμβόλιο LAIV είναι τριδύναμο. Σε υγιείς ενήλικες η αποτελεσματικότητά του φθάνει στο 86 - 93%. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη των Nichol et al, που περιέλαβε 4561 υγιείς ενήλικες 18-65 ετών η χορήγηση του LAIV προκάλεσε μείωση της επίπτωσης σοβαρής εμπύρετης νόσου κατά 19%, των συμπτωμάτων του ανωτέρου αναπνευστικού κατά 24% και των ημερών εκτός εργασίας κατά 28%¹⁵. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ του LAIV και του TIV είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁶. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι το LAIV είναι πιθανό να προσφέρει μεγαλύτερου βαθμού ετεροπροστασία λόγω της επαγωγής της κυτταρικής ανοσίας.

Το LAIV φυλάσσεται στην κατάψυξη στους -15° C και διατηρείται στη θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Χορηγείται ενδορρινικά 0,25 ml σε κάθε ρουθούνι άπαξ ημερησίως, για άτομα 5-49 ετών. Σε παιδιά 5-8 ετών που δεν έχουν ποτέ εμβολιασθεί συνιστώνται δύο δόσεις του εμβολίου σε διάστημα 6-10 εβδομάδων.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Το TIV εμβόλιο είναι καλά ανεκτό, με ανεπιθύμητες ενέργειες σε λιγότερο από 5% των εμβολιαζομένων. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι παροδικό άλγος στην περιοχή της ένεσης (10-64%), χαμηλός πυρετός και κακουχία 8-24 ώρες μετά τον εμβολιασμό. Συνήθως τα συμπτώματα διαρκούν λιγότερο από 2 ημέρες. Το αντιγριπικό εμβόλιο έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης συνδρόμου Guillain-Barre (GBS). Σε μια μελέτη οι Lasky et al, διαπίστωσαν ότι η συχνότητα εμφάνισης GBS στις 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ήταν 1:1000000, σημαντικά χαμηλότερη από τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών της γρίπης¹⁷. Το TIV αντενδείκνυται σε άτομα με ιστορικό αλλεργίας στα αυγά και κατά τη διάρκεια οξείας εμπύρετης νόσου.

Το εμβόλιο LAIV προκαλεί ρινική συμφόρηση, κεφαλαλγία, έμετο και κοιλιακό άλγος σε λιγότερο από 1% των εμβολιαζομένων. Σε 2500000 εμβολιασμούς με LAIV αναφέρθηκαν οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες: αναφυλαξία, σύνδρομο Guillain-Barre, παράλυση Bell και παρόξυνση άσθματος σε άτομα με ιστορικό της νόσου¹⁸.

Η αποτελεσματικότητα ή/και η ασφάλεια του LAIV δεν είναι γνωστές και επομένως η χρήση του αντενδείκνυται στις ακόλουθες ομάδες¹⁸:

- άτομα με ιστορικό σοβαρής αλλεργίας στα αυγά ή τα συστατικά του εμβολίου
- άτομα ηλικίας <2 και ≥50 ετών
- ενήλικες και παιδιά που πάσχουν από χρόνια πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού άσθματος), καρδιαγγειακές παθήσεις εκτός από υπέρταση, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη
- ιστορικό συνδρόμου Guillain-Barre
- ενήλικες και παιδιά με ανοσοκαταστολή (από φάρμακα ή από τον ιό HIV)
- άτομα σε στενή επαφή με ανοσοκατασταλμένους
- παιδιά ηλικίας 2-4 ετών με ιστορικό άσθματος ή επεισοδίου συριγμού κατά τους προηγούμενους 12 μήνες
- παιδιά ή εφήβους ηλικίας 6 μηνών - 18 ετών που λαμβάνουν ασπιρίνη ή άλλα σαλικυλικά (λόγω κινδύνου για σύνδρομο Reye)
- έγκυες γυναίκες.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η έρευνα για την παρασκευή πιο αποτελεσματικών αντιγριπικών εμβολίων συνεχίζεται.

Λόγω δυσκολιών παρασκευής μεγάλου αριθμού εμβολίων κάθε χρόνο, ερευνάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της **ενδοδερμικής χορήγησης** χαμηλότερων δόσεων αντιγόνου. Οι Belshe et al, συνέκριναν την ενδοδερμική χορήγηση του 40% της δόσης TIV που χορηγείται ενδομυϊκά και διαπίστωσαν ότι η ανοσολογική απάντηση ήταν ίδια για άτομα 18-60 ετών, όχι όμως και για άτομα >60 ετών¹⁹. Στη μελέτη των Chi RC et al, που

περιλαμβάνει 257 ενήλικους >65 ετών, διαπιστώθηκε ότι ο τίτλος των αντισωμάτων μετά από ενδοδερμική χορήγηση του 60% της δόσης του TIV ήταν ίδιος με την ενδομυϊκή χορήγηση όλης της δόσης²⁰.

Η παραγωγή του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες θηλαστικών αποδεσμεύει την παραγωγή του εμβολίου από τη διαθεσιμότητα αυγών, ενώ το παραγόμενο εμβόλιο μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια σε άτομα με αλλεργία στα αυγά²¹.

Η δημιουργία αδρανοποιημένου ενδορινικού εμβολίου με σκοπό την αύξηση της αντιγονικότητας απαιτεί τη χρήση ενισχυτικών και βρίσκεται υπό έρευνα.

Εμβόλια από «ιοσωμάτια» (virosomes), που παράγονται από ανασύσταση του περιβλήματος του ιού μετά από αφαίρεση του νουκλεοκαψιδίου (στο οποίο περιέχεται το γενετικό υλικό του ιού) μιμούνται τη φυσική λοίμωξη και διεγείρουν τόσο τη χυμική όσο και την κυτταρική ανοσία²².

Τέλος, εμβόλια από ανασυνδυασμένο DNA σταθερών ιικών αντιγόνων (πχ. M2 ή/και NP) θα μπορούν να επάγουν ανοσολογική απάντηση εναντίον διαφορετικών υποτύπων του ιού. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει υψηλό βαθμό ετεροτυπικής προστασίας, αλλά η χρήση των εμβολίων αυτών στον άνθρωπο απαιτεί εκτεταμένη έρευνα ως προς την ασφάλειά τους²³.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilschut J, McElhaney J, Palache A. Vaccination: cornerstone of influenza control. In: Wilschut J, McElhaney J, Palache A, eds. Influenza. 2nd edition. Elsevier 2006:150-183
2. Ruben FL. Prevention and control of influenza: role of vaccine. Am J Med 1987;82(suppl 6a):31-4
3. World Health Organization influenza vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2000;75:281-8
4. Thijs C, Beyer WE, Govaert PM, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus A. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people. Lancet Infect Dis. 2008 Aug;8(8):460-1; author reply 463-5.
5. Meiklejohn G, Eickhoff TC, Graves P, IJ. Antigenic drift and efficacy of influenza virus vaccines, 1976-1977. J Infect Dis 1978; 138:618.
6. Dorrell L, Hassan I, Marshall S, et al. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults and healthy volunteers. Int J STD AIDS 1997;8:776-9.
7. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003; 348:1322
8. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 355:93.

9. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175:1.
10. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003;21:1769-1775
11. Deng Y, Jing Y, Campbell AE, et al. A_e-related impaired type 1 T cell responses to influenza: reduced activation ex vivo, decreased expansion in CTL culture in vitro, and blunted response to influenza vaccination in the elderly. *J Immunol* 2004;172:3437-3446
12. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF 59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001;19:2673-80
13. Fiore A, Shay D, Broder K, Bresee J, Cox N. Prevention and control of influenza: recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2009;58:1-52
14. www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/flu-vac-mar-2010-508.pdf
15. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults. *JAMA* 1999; 282:137
16. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine*. 1999;18(9-10):899-906
17. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barri syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1797-802
18. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(1-40)
19. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, et al. Serum antibody responses after Intradermal Vaccination against Influenza. *N Engl J Med* 2004; 351:2286
20. Chi RC, Rock M, Neuzil K. Immunogenicity and Safety of Intradermal Influenza Vaccination in Healthy Older Adults. *CID* 2010, May
21. Halperin S, Smith B, Mabrouk T, et al. Safety and immunogenicity of a trivalent, inactivated mammalian cell culture-derived influenza vaccine in healthy adults, seniors and children. *Vaccine* 2002;20:1240-7
22. Huckriede A, Bungener L, Stegmann et al. The virosome concept for influenza vaccines. *Vaccine* 2005;23(suppl 1): S26-38
23. Webster RG. Potential advantages of DNA immunization for influenza epidemic and pandemic planning. *Clin Infect Dis* 1999 Feb;28(2):225-9

ΠΑΝΔΗΜΙΚΗ ΓΡΙΠΗ 2009

Πασχαλίνα Κοντού¹, Γιάννης Κιουμής²

¹Πνευμονολόγος, Α' ΜΕΘ, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», ²Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμωξιολογίας, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

Η ΑΡΧΗ

Στις 17 Απριλίου του 2009, το Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη των Παθήσεων (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) επιβεβαίωσε την ύπαρξη 2 περιστατικών εμπύρετης λοίμωξης αναπνευστικού σε παιδιά από τη Νότια Καλιφόρνια, τα οποία προκλήθηκαν από έναν καινούριο ιό γρίπης Α (H1N1). Τα δύο στελέχη βρέθηκαν να είναι παρόμοια γενετικά, να παρουσιάζουν αντίσταση στην αμανταδίνη και στη ριμανταδίνη και να περιέχουν ένα μοναδικό συνδυασμό από γονιδιακά τμήματα που δεν είχε ανιχνευθεί ως τότε παγκοσμίως.¹ Κανένα από τα παιδιά αυτά δεν είχε επαφή με χοίρους, έδειξε ότι ο ιός ήταν ικανός για μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Η αρχή όμως φαίνεται ότι έγινε στο Μεξικό όπου αναφέρθηκε αύξηση των κρουσμάτων γρίπης κατά το μήνα Μάρτιο του 2009 και όχι μείωση όπως αναμενόταν. Η πρώτη πόλη όπου ξέσπασε μία επιδημία γρίπης ήταν η La Gloria στην επαρχία Veracruz και αυτό φαίνεται να έγινε από τα μέσα Φεβρουαρίου.² Από τις 10 Μαρτίου ως και τις 6 Απριλίου είχαν αναφερθεί συνολικά 591 περιστατικά γρίπης, αριθμός που αντιπροσώπευε το 25% του τοπικού πληθυσμού. Ευτυχώς, οι ασθενείς δεν χρειάστηκαν νοσηλεία ούτε σημειώθηκαν θάνατοι. Επιπλέον, στην επαρχία San Luis Potosí παρουσιάστηκε ένας ασυνήθιστα υψηλός αριθμός οξέων αναπνευστικών λοιμώξεων.² Αρχικά είχε υποτεθεί ότι επρόκειτο για μια επιμήκυνση της περιόδου της εποχικής γρίπης Β. Στις 13 Απριλίου αναφέρθηκε ο θάνατος μίας διαβητικής γυναίκας στην Οαχασα λόγω μίας άτυπης πνευμονίας.² Τότε οι υγειονομικές αρχές άρχισαν να υποψιάζονται ότι υπήρχε σχέση μεταξύ του θανάτου αυτής της γυναίκας, της αυξημένης συχνότητας σοβαρών αναπνευστικών λοιμώξεων σε νεαρά άτομα και των επιδημιών γρίπης που εμφανίστηκαν ταυτόχρονα σε τρεις διαφορετικές περιοχές της χώρας. Έτσι, εντατικοποίηση της επιτήρησης ξεκίνησε σε όλη τη χώρα από τις 17 Απριλίου με το φόβο μιας νέας επιδημίας από έναν άγνωστο λοιμογόνο παράγοντα.

Όταν μελετήθηκαν 23 δείγματα υλικού από το αναπνευστικό σύστημα των ασθενών της La Gloria, ανιχνεύθηκαν τρία στελέχη ιού γρίπης: H3N2, Β και ένα μη-ταυτοποιήσιμο Α.² Το τελευταίο προήλθε από ένα πεντάχρονο παιδί και ήταν ίδιο με αυτό που απομονώ-

θηκε από τη γυναίκα που απεβίωσε στην Οαχασα. Στις 23 Απριλίου ανακοινώθηκε από το CDC και το Public Health Agency του Καναδά ότι το στέλεχος του ιού της γρίπης που απομονώθηκε από τους ασθενείς του Μεξικού ήταν γενετικά όμοιο με αυτό των ασθενών της Καλιφόρνια.³ Στις 27 Απριλίου, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανέφερε 26 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα περιστατικά στο Μεξικό με 7 θανάτους και 40, 6 και 1 περιστατικά στις ΗΠΑ, στον Καναδά και στην Ισπανία αντίστοιχα χωρίς κανένα θάνατο.⁴ Τις επόμενες μέρες αυξήθηκε ο αριθμός των ασθενών στις ΗΠΑ και στον Καναδά και νέες επιβεβαιωμένες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν σε άλλες χώρες της Ευρώπης και της Ασίας. Τα περισσότερα περιστατικά εκτός Μεξικού και ΗΠΑ οφείλονταν σε ταξιδιώτες από το Μεξικό.

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις για μετάδοση του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο και για την ικανότητά του να προκαλεί επιδημίες κοινότητας οδήγησαν τον ΠΟΥ στις 27 Απριλίου στο να διακηρύξει την άνοδο του επιπέδου συναγερμού πανδημίας γρίπης από το 3 στο 4 και πολύ σύντομα στο 5 λόγω της εξάπλωσης του ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο σε τουλάχιστον 2 χώρες.⁵ Ταυτόχρονα, στο Μεξικό υιοθετήθηκαν μέτρα κοινωνικού περιορισμού, αποφυγής συνωστισμού και ατομικής προστασίας και παγκοσμίως ξεκίνησαν μαζικές εκστρατείες για την εκπαίδευση του κοινού στα προφυλακτικά μέτρα υγιεινής. Μέχρι τις 11 Ιουνίου, επιβεβαιώθηκαν σχεδόν 30.000 περιπτώσεις του H1N1 ιού σε 74 χώρες, με συνέπεια την περαιτέρω άνοδο του επιπέδου συναγερμού στο 6, σηματοδοτώντας επισήμως την έναρξη της πανδημίας γρίπης του 2009.⁶

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Αρχικά Στοιχεία και Πορεία

Τα αρχικά επιδημιολογικά δεδομένα από το Μεξικό, τις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Ευρωπαϊκή Ένωση που δημοσιεύθηκαν στις 7 Μαΐου του 2009 περιλάμβαναν 2217 επιβεβαιωμένα κρούσματα γρίπης Α (H1N1) σε 24 χώρες.⁵ Στην Ευρώπη, 13 χώρες ανέφεραν 142 περιστατικά με την πλειονότητα αυτών να προέρχονται από την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι μισοί από τους ασθενείς αυτούς ήταν μεταξύ 20 και 29 ετών.⁵ Με βάση την εμπειρία από το Μεξικό και τις ΗΠΑ προέκυψε ότι η εξάπλωση του ιού από ταξιδιώτες σε ενδημικές περιοχές πραγματοποιούνταν γρήγορα σε κλειστούς χώρους της κοινότητας όπως στα σχολεία. Και στις χώρες αυτές το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν νέοι.⁵ Ο αριθμός των επιβεβαιωμένων περιστατικών ανήλθε σε >100000 από 124 χώρες μέχρι τις 15 Ιουλίου.⁷ Αρκετές χώρες που βρισκόταν σε προχωρημένα στάδια της πανδημίας άλλαξαν τις στρατηγικές επιτήρησης και δεν προσπαθούσαν πλέον να ανιχνεύουν όλους τους ασθενείς με H1N1 γρίπη. Τα εργαστήρια όπου

γινόταν η διάγνωση είχαν επιβαρυνθεί πολύ αφού ο αριθμός των δειγμάτων ήταν τεράστιος και έτσι δόθηκε προτεραιότητα σε δείγματα από ασθενείς με σοβαρές ή άτυπες κλινικές εκδηλώσεις και από αυτούς στους οποίους η διαπίστωση της αντιικής αντίστασης είχε μεγάλη κλινική σημασία. Φυσικά συνεχίστηκε η παρακολούθηση των χαρακτηριστικών του ιού μέσω τυχαίων δειγμάτων τόσο από ασθενείς που βρισκόταν στο σπίτι όσο και από νοσηλευόμενους.⁷

Αναφορικά με την ηλικία των ασθενών που προσβάλλονται από την πανδημική γρίπη, φάνηκε από νωρίς ότι οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν σπανιότερα νόσηση σε σχέση με τους νέους, πιθανότατα εξαιτίας ενός βαθμού προστασίας από τον ιό H1N1 λόγω προηγούμενης έκθεσης σε στελέχη ιού γρίπης A που συγγενεύουν μ' αυτόν.⁸ Έτσι, στο Μεξικό παρατηρήθηκε μία στροφή προς μικρότερες ηλικίες (κυρίως 25-44 έτη) όσον αφορά την ανάπτυξη σοβαρής πνευμονίας από τη νέα γρίπη σε σχέση με τις τρεις προηγούμενες χρονιές.⁸ Μελέτες από το Μεξικό και την Αγγλία έδειξαν ότι τα παιδιά και οι νέοι ενήλικες (10-19 ετών και 5-24 ετών αντίστοιχα για τις δύο μελέτες) προσβάλλονται συχνότερα αλλά εμφανίζουν τη μικρότερη θνητότητα ενώ οι ηλικιωμένοι (≥ 70 ετών και ≥ 65 ετών αντίστοιχα) παρουσιάζουν τη μικρότερη επίπτωση αλλά τη μεγαλύτερη θνητότητα.^{9,10}

Στην αρχή αναπτύχθηκαν και μαθηματικά μοντέλα για να υπολογίσουν τη μεταδοτικότητα της νέας γρίπης. Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγιμότητας (basic reproduction number – R_0) αποτελεί το μέγεθος μέτρησης της μεταδοτικότητας και υπολογίζεται ως ο αριθμός των νέων περιστατικών που προκύπτουν από ένα περιστατικό κατά τη διάρκεια της περιόδου που διαρκεί η λοίμωξη. Για τον ιό H1N1 ο R_0 υπολογίστηκε σε 1.4-1.6, κάτι που σημαίνει ότι η μεταδοτικότητά του είναι σημαντικά μεγαλύτερη απ' αυτήν της εποχικής γρίπης και συγκρίσιμη με τις κατώτερες τιμές προηγούμενων πανδημιών γρίπης.¹¹ Από μία ανασκόπηση των μελετών που βασίζονται σε μαθηματικά μοντέλα προκύπτει ότι η πανδημία της γρίπης A είναι εφικτό να ελεγχθεί με μία παγκόσμια στρατηγική συνεργασίας ώστε να επιτευχθούν υψηλά επίπεδα εμβολιασμού και κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα.¹²

Σημαντική είναι και η παρατήρηση της εμπειρίας του Νότιου Ημισφαιρίου με τον καινούριο ιό κατά την εκεί χειμερινή περίοδο. Έτσι, σε ένα τεύχος του Eurosurveillance δημοσιεύθηκε η περιήληψη των αναφορών από το νησί Riunion (που βρίσκεται στον Ινδικό Ωκεανό), από τη Νότια Αφρική, από τη Νότια Αμερική (Βραζιλία, Περού) και από την Αυστραλία (New South Wales και Victoria).¹³ Παρ' όλες τις γεωγραφικές και δημογραφικές διαφορές μεταξύ αυτών των χωρών, η πανδημία εμφάνισε ένα εντυπωσιακά όμοιο πρότυπο λοίμωξης. Έτσι, η μετάδοση του ιού στην κοινότητα συνοδεύτηκε από μία επιταχυνό-

μενη επιδημία που έφτασε στο αποκορύφωμά της μέσα σε 2 ως 6 εβδομάδες και στη συνέχεια παρουσίασε μία πτώση που ήταν πιο αργή από την αρχική άνοδο. Πολύ γρήγορα ο ιός H1N1 της πανδημίας αντικατέστησε τους εποχικούς ιούς της γρίπης.¹³ Όσον αφορά τη νοσηλεία και τη θνητότητα υπήρχαν ευρείες διακυμάνσεις με 2 ως 31.8 εισαγωγές σε νοσοκομείο ανά 100000 κατοίκους και 0 ως 36.1 θανάτους ανά 1 εκατομμύριο κατοίκους. Οι περισσότερες χώρες ανέφεραν <1 θάνατο ανά 100.000 κατοίκους, γεγονός που δείχνει ότι η θνητότητα ήταν χαμηλή. Αξιοσημείωτο είναι επίσης και το γεγονός ότι και εδώ η νόσηση ήταν πιο συχνή σε παιδιά <5 ετών και στους νέους, με χαρακτηριστικά μικρότερη προσβολή των ηλικιωμένων.¹³

Κάποιες ομάδες ασθενών φάνηκε να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης όπως οι έγκυες, αυτοί που έχουν χρόνια προβλήματα υγείας (καρδιαναπνευστικές παθήσεις, διαβήτη, νοσογόνο παχυσαρκία και HIV λοίμωξη) και οι ιθαγενείς. Συγκεκριμένα, το ποσοστό εισαγωγής στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν μεγαλύτερο από το αναμενόμενο κατά 9 φορές για τις έγκυες, κατά 5 φορές γι' αυτούς με BMI >35 και κατά 2 φορές για τους πάσχοντες από άσθμα. Ευτυχώς στις χώρες του Νότιου Ημισφαιρίου, η πανδημία δεν υπερκέρασε τις δυνατότητες των υπηρεσιών υγείας, αν και κάποιες έφτασαν σε οριακό σημείο. Μάλιστα, η πανδημία ευθυνόταν για την κατάληψη του 8.9-19% των κλινών στις ΜΕΘ κατά την περίοδο της κορύφωσής της.¹³ Τέλος, τα περιοριστικά μέτρα προστασίας δεν εφαρμόστηκαν με συνέπεια στις χώρες αυτές και η επίδρασή τους παραμένει άγνωστη, αν και φαίνεται να έχουν περιορισμένο ρόλο, δεδομένης της παγκόσμιας πλέον εξάπλωσης του ιού H1N1. Μεγαλύτερη αξία για τη μείωση της μετάδοσης του ιού και της έντασης της πανδημίας εμφανίζουν η εφαρμογή της υγιεινής των χεριών και του αναπνευστικού συστήματος και ο κατ' οίκον περιορισμός των ασθενών.¹³

Στις ΗΠΑ η εμφάνιση και η εξάπλωση του ιού H1N1 είχε ως αποτέλεσμα μία ασυνήθιστη δραστηριότητα της γρίπης κατά τους καλοκαιρινούς και φθινοπωρινούς μήνες του 2009, με το στέλεχος αυτό να κυριαρχεί. Η δραστηριότητα της γρίπης εμφάνισε το ζενίθ της κατά την εβδομάδα 18-24 Οκτωβρίου οπότε και 49 από τις 50 πολιτείες ανέφεραν ευρεία διάδοση της νόσου, ενώ μέχρι τις 9 Ιανουαρίου του 2010 αυτή μειώθηκε σημαντικά.¹⁴ Κατά την εβδομάδα 18-24 Οκτωβρίου παρουσιάστηκε και το μέγιστο εβδομαδιαίο ποσοστό (7.7%) επισκέψεων σε ιατρούς εξαιτίας συμπτωμάτων γρίπης, το οποίο και μειώθηκε (1.9%) μέχρι τις 9 Ιανουαρίου. Εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι κατά τις τρεις προηγούμενες περιόδους γρίπης, η μέγιστη δραστηριότητα είχε σημειωθεί πολύ αργότερα, δηλαδή στα μέσα του Φεβρουαρίου.¹⁴ Σχετικά με την ανάγκη νοσηλείας, διαπιστώθηκε ότι ήταν

μεγαλύτερη σε παιδιά ηλικίας 0-4 ετών και σταδιακά μειούμενη με την πάροδο της ηλικίας. Επίσης, τα ποσοστά νοσηλείας ήταν σαφώς μεγαλύτερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των τριών προηγούμενων ετών.¹⁴ Η μέγιστη αποδιδόμενη σε πνευμονία και γρίπη θνητότητα ήταν 8.1% και καταγράφηκε το Νοέμβριο, αρκετά νωρίτερα σε σχέση με προηγούμενα έτη. Οι θάνατοι στις ΗΠΑ από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη ανέρχονται σε 593 από τον Απρίλιο ως και τον Αύγουστο του 2009 και σε 1779 από τις 30 Αυγούστου του 2009 ως και τις 9 Ιανουαρίου του 2010 σύμφωνα με το CDC. Η θνητότητα της H1N1 γρίπης διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την ηλικία και υπολογίζεται σε 0.31 για παιδιά 0-4 ετών, 0.26 για παιδιά και εφήβους 5-18 ετών, 0.38 για νεαρούς ενήλικες 19-24 ετών, 0.60 για ενήλικες 25-49 ετών, 1.03 για ενήλικες 50-64 ετών και 0.65 για ηλικιωμένους ≥ 65 ετών, ανά 100.000 πληθυσμό.¹⁴

ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ (ΜΑΡΤΙΟΣ 2010)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκδίδει εβδομαδιαίες αναφορές για την πρόοδο της H1N1 πανδημικής γρίπης. Ως τις 21 Φεβρουαρίου 2010, περισσότερες από 213 χώρες παγκοσμίως είχαν αναφέρει εργαστηριακώς επιβεβαιωμένα κρούσματα της νέας γρίπης. Σύμφωνα με την ενημέρωση της 26^{ης} Φεβρουαρίου 2010, στην εύκρατη ζώνη του Βόρειου Ημισφαιρίου, ο ιός H1N1 εξακολουθεί να ανιχνεύεται σε πολλές χώρες, όμως η συνολική δραστηριότητα της γρίπης συνεχίζει να εξασθενεί.¹⁵ Οι περιοχές με τη μεγαλύτερη επίπτωση είναι τώρα μέρη της Νότιας και Νοτιοανατολικής Ασίας καθώς και ελάχιστα μέρη της Ανατολικής και Νοτιοανατολικής Ευρώπης. Στο Νότιο Ημισφαίριο αναφέρεται μικρή δραστηριότητα από την αρχή του 2010 ως και σήμερα. Στην Ευρώπη, η μετάδοση του ιού συνεχίζεται σε περιοχές της κεντρικής και νοτιοανατολικής Ευρώπης αλλά η συνολική δραστηριότητα της πανδημίας παραμένει χαμηλή εκτός από την Ελλάδα, τη Βουλγαρία, την Τουρκία, τη Σλοβακία, τη Μολδαβία και τη Ρωσία, που αναφέρουν μία μέτρια δραστηριότητα αναπνευστικών λοιμώξεων. Από τις χώρες που εξέτασαν τουλάχιστον 20 αναπνευστικά δείγματα κατά την προηγούμενη εβδομάδα, καμία δεν ανέφερε ποσοστό πάνω από 20% θετικών για τον ιό H1N1. Στην Αμερική, τόσο στις τροπικές όσο και στις βόρειες εύκρατες περιοχές, η δραστηριότητα της πανδημίας συνεχίζει να μειώνεται ή να παραμένει χαμηλή στα περισσότερα μέρη. Στην Κεντρική Αμερική και στην Καραϊβική, η μετάδοση του ιού της γρίπης επιμένει αλλά σε χαμηλά ποσοστά. Στη νοτιοανατολική Ασία ο ιός H1N1 συνεχίζει να κυκλοφορεί σε κάποιες περιοχές, όμως η συχνότητα των αναπνευστικών λοιμώξεων παραμένει μικρή και αμετάβλητη εκτός από μερικές χώρες, όπως η Μιανμάρ

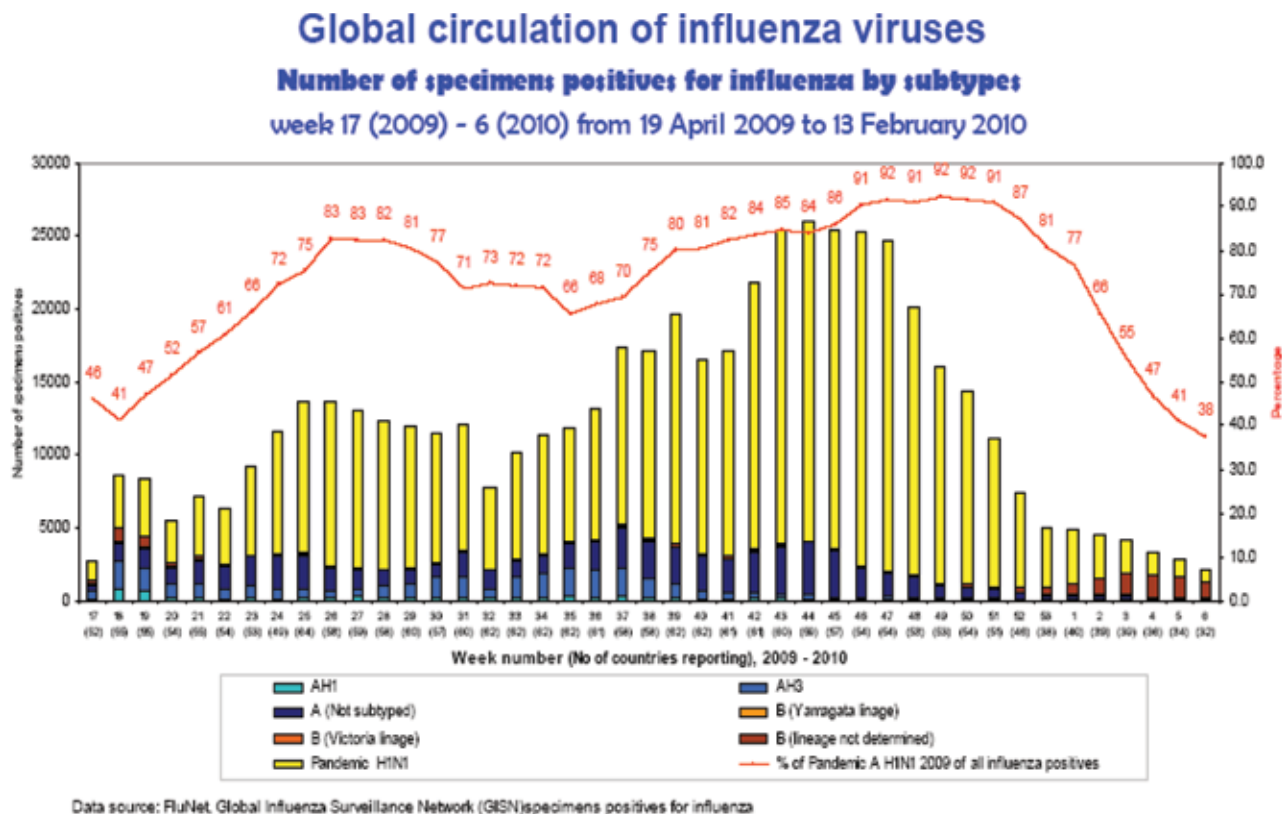
και η Ταϊλάνδη. Η δραστηριότητα της πανδημικής γρίπης επιστρέφει στο επίπεδο αναφοράς στην Ιαπωνία και στη Νότια Κορέα και μειώνεται στο Χονγκ Κονγκ και στην Ταϊπέι. Στη Νότια Ασία, η μετάδοση του ιού συνεχίζεται κυρίως στο δυτικό μέρος της Ινδίας. Στη Βόρεια Αφρική και στη Δυτική Ασία, η επίπτωση της πανδημικής γρίπης επιστρέφει στα επίπεδα αναφοράς. Στην υπο-Σαχάρα Αφρική, σποραδικά κρούσματα παρουσιάζονται ενώ σε αρκετές χώρες της Δυτικής Αφρικής αυξάνεται ο αριθμός των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων, γεγονός που δείχνει ότι η μετάδοση στην κοινότητα αρχίζει εκεί τώρα, αν και τα στοιχεία είναι περιορισμένα.

Ο τύπος H1N1 συνεχίζει να είναι ο επικρατέστερος μεταξύ των ιών της γρίπης παγκοσμίως (εικόνα 1).¹⁵ Μεταξύ των διαφόρων υποτύπων του ιού A, ο H1N1 κυριαρχεί (87.3% στην Αμερική, 94% στην Ευρώπη και 90% παγκοσμίως). Οι υπόλοιποι ιοί τύπου A ανιχνεύονται σποραδικά. Από την αρχή της πανδημίας στις 19 Απριλίου 2009 μέχρι τις 13 Φεβρουαρίου 2010, ο συνολικός αριθμός των θετικών δειγμάτων για ιούς της γρίπης ήταν 535.731, από τα οποία σε 418.795 (78.2%) υπεύθυνος ήταν ο πανδημικός ιός A (H1N1), σε 8345 (1.6%) ο εποχικός ιός A (H1N1), σε 29.936 (5.6%) ο ιός A (H3N2), σε 62.817 (11.7%) ο ιός A χωρίς περαιτέρω τυποποίηση και σε 15.754 (2.9%) ο ιός B. Ο εποχικός ιός H3N2 και ο ιός B ανιχνεύονται μόνο σποραδικά στις περισσότερες ηπείρους εκτός από περιοχές της Αφρικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας όπου κυκλοφορούν σε χαμηλά όμως επίπεδα. Επίσης, στην Κίνα έχουν αναφερθεί πρόσφατα αυξημένα ποσοστά γρίπης από ιό B.

Οι θάνατοι από την πανδημική γρίπη ανέρχονται σε τουλάχιστον 16.226 από τα στοιχεία του ΠΟΥ μέχρι τις 21 Φεβρουαρίου 2010 (εικόνα 2).¹⁵ Πρέπει να αναφερθεί ότι πρόκειται για υποεκτίμηση των πραγματικών θανατηφόρων περιπτώσεων καθώς πολλές φορές δε γίνεται η διάγνωση της γρίπης. Οι θάνατοι στην Ευρώπη έχουν φτάσει τους 4.266, στην Αμερική τους 7.484, στη Νοτιοανατολική Ασία τους 1.601, στο Δυτικό Ειρηνικό τους 1.690 και στην Αφρική τους 167.

ΠΩΣ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΕΤΑΙ Η ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ (ΜΑΡΤΙΟΣ 2010)

Στην Ελλάδα γίνεται εβδομαδιαία επιδημιολογική επίτηρηση της γρίπης από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ).¹⁶ Σύμφωνα λοιπόν με έκθεση που δημοσιεύθηκε στις 25 Φεβρουαρίου του 2010, το επιδημικό κύμα της νέας γρίπης H1N1 βρίσκεται σε φάση ύφεσης στη χώρα μας, αφού το ποσοστό των κλινικών δειγμάτων που ευρέθησαν θετικά στον ιό H1N1 επί του συνόλου των δειγμάτων που στάλθηκαν από τα νοσοκομεία για έλεγχο ήταν μειωμένο σε σχέση με την προη-

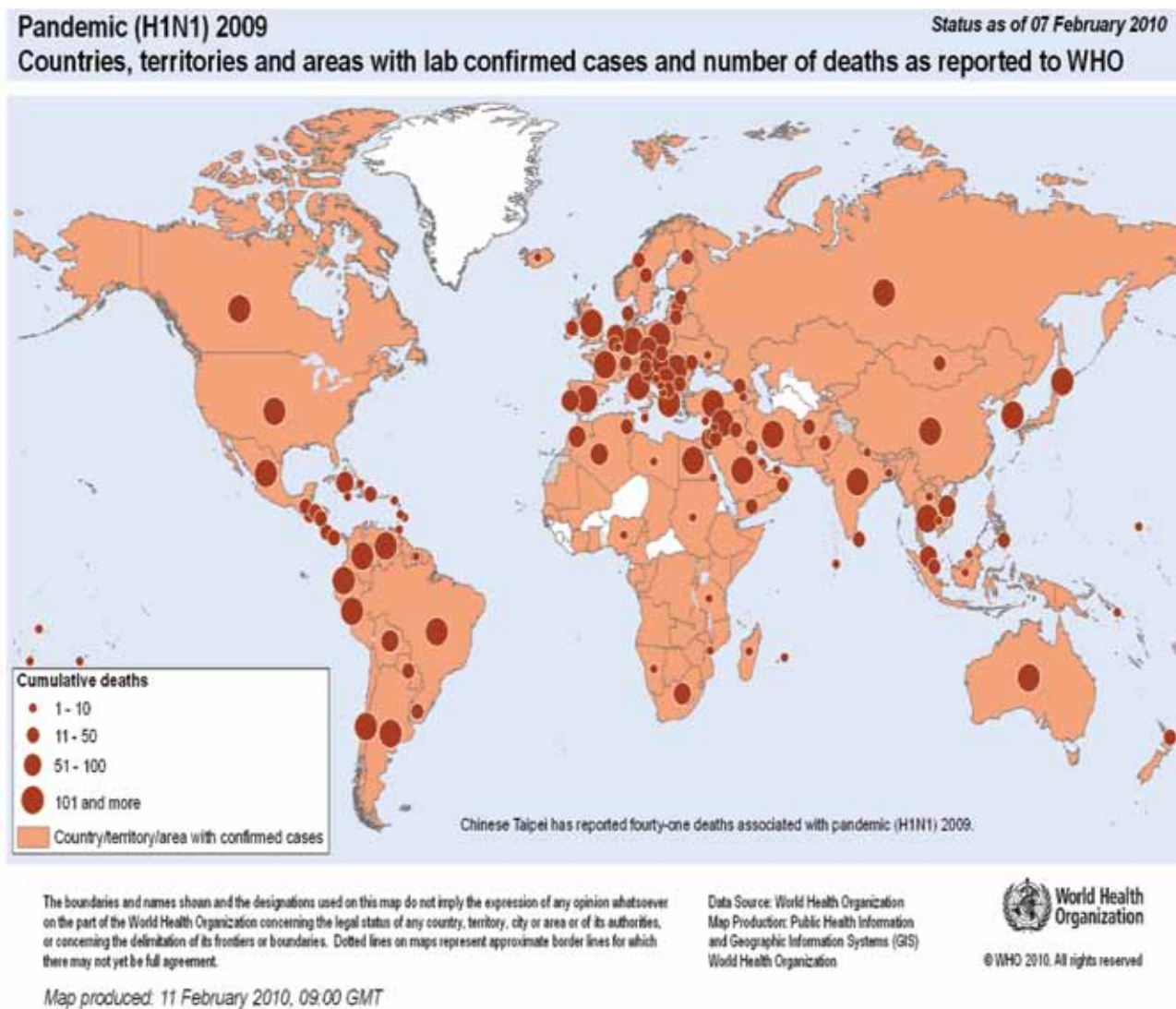


Εικόνα 1. Παγκόσμια κυκλοφορία των ιών της γρίπης. Αριθμός θετικών δειγμάτων για τη γρίπη ανάλογα με τους υποτύπους για τη χρονική περίοδο 19 Απριλίου 2009 ως και 13 Φεβρουαρίου 2010. (Από τη βιβλιογραφική αναφορά 15).

γούμενη εβδομάδα, στο 16,7%.¹⁶ Επίσης, οι επισκέψεις σε ιατρό για γριπώδη συνδρομή ήταν περίπου σταθερές σε σχέση με την προηγούμενη εβδομάδα και βρισκόταν σε επίπεδα ελαφρά χαμηλότερα σε σχέση με την αντίστοιχη περίοδο του 2009 και το ποσοστό απουσιών των μαθητών από το σχολείο ήταν σταθερό. Ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων στην Ελλάδα ανέρχεται σε 17.977, με 128 νέα κρούσματα κατά την εβδομάδα 18-25 Φεβρουαρίου και συνολικά 140 θανάτους (εικόνα 3).¹⁶ Τα κρούσματα της νέας γρίπης στη χώρα μας παρουσιάζονται κυρίως σε νεαρές ηλικίες, γεγονός που συμφωνεί με τα διεθνή στοιχεία. Η ηλικιακή κατανομή τόσο των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων της H1N1 γρίπης όσο και των θανάτων από αυτή φαίνονται στα διαγράμματα 1 και 2. Τέλος, από την αρχή της περιόδου επιτήρησης της γρίπης μέχρι και την 7^η εβδομάδα του 2010, απεστάλησαν 679 κλινικά δείγματα μέσω των δικτύων παρατηρητών νοσηρότητας πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στα Εργαστήρια Αναφοράς Γρίπης και 36.387 κλινικά δείγματα από τα νοσοκομεία. Τα θετικά δείγματα για ιό γρίπης ήταν 58,3% και 41,9% αντίστοιχα. Και στη χώρα μας όπως και στις άλλες χώρες, το σύνολο σχεδόν των απομονωθέντων στελεχών ανήκει στον υπότυπο A H1N1 (98,7-100%).¹⁶

ΠΑΝΔΗΜΙΚΗ ΓΡΙΠΗ H1N1 ΚΑΙ ΜΕΘ

Ο ιός H1N1 διαφέρει από τον ιό της εποχικής γρίπης γιατί προσβάλλει το κατώτερο αναπνευστικό και μπορεί να προκαλέσει συχνότερα βαριά πνευμονία, αναπνευστική ανεπάρκεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οδηγώντας τους ασθενείς στη ΜΕΘ. Περίπου το 10-30% των νοσηλευόμενων ασθενών εισήχθησαν σε ΜΕΘ σε κάποιες χώρες και το 1/3 από αυτούς δεν είχαν συνυπάρχουσες παθήσεις.¹⁷ Σοβαρή και ανθιστάμενη υποξυγοναιμία καθώς και ακτινολογική εικόνα συμβατή με ARDS χαρακτηρίζουν αυτούς τους ασθενείς. Μία μελέτη παρατήρησης 58 βαρέως πασχόντων στο Μεξικό έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν ραγδαία επιδείνωση με μέσο χρόνο 1 ημέρας από την εισαγωγή στο νοσοκομείο μέχρι τη διακομιδή στη ΜΕΘ και εμφάνισαν υψηλή θνητότητα (41,4% στις 60 ημέρες). Επίσης, η θνητότητα σχετίστηκε με τη βαρύτητα της νόσου, το βαθμό υποξυγοναιμίας και την πολυοργανική ανεπάρκεια ενώ η χορήγηση αντικικής αγωγής βελτίωσε την πιθανότητα επιβίωσης.¹⁸ Σε μία άλλη προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 168 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ στον Καναδά, ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν



Εικόνα 2. Χώρες που εμφανίζουν εργαστηριακά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις πανδημικής γρίπης H1N1 και αριθμός θανάτων. (ως και 7 Φεβρουαρίου 2010) (Από τη βιβλιογραφική αναφορά 15).

4 ημέρες, η μέση διάρκεια μηχανικού αερισμού και παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 12 ημέρες, η εμφάνιση καταπληξίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας συχνή και η θνητότητα μικρότερη σε σχέση με την προηγούμενη μελέτη (17,3% στις 90 ημέρες).¹⁹ Παρόμοια είναι και τα στοιχεία που προέρχονται από την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία – 8 ημέρες μέση διάρκεια μηχανικού αερισμού, 7 ημέρες μέση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και 14,3% θνητότητα. Επισημαίνεται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός εισαγωγών στη ΜΕΘ ήταν για τους ασθενείς 25-49 ετών ενώ το 9,1% ήταν έγκυες.²⁰ Σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες, οι ασθενείς ήταν νέοι και περίπου το ένα τρίτο ήταν παχύσαρκοι. Τέλος, μεταξύ των θεραπευτικών παρεμβάσεων ήταν και η χρήση του εισπνεόμενου νιτρικού οξειδίου (NO), του ψύσυχου μηχανικού αερισμού ταλαντώσεων (HFOV)

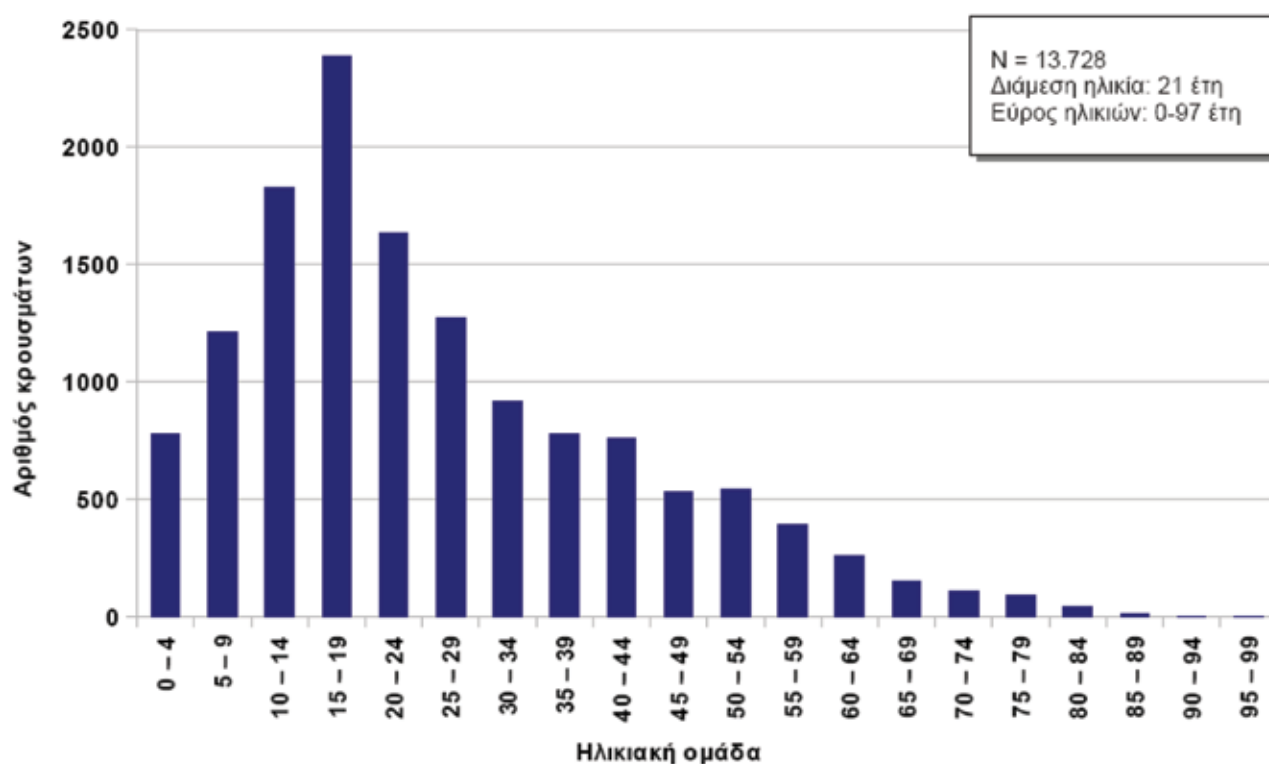
και της εξωσωματικής οξυγόνωσης μέσω μεμβράνης (ECMO) λόγω ανθιστάμενης υποξυγοναιμίας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

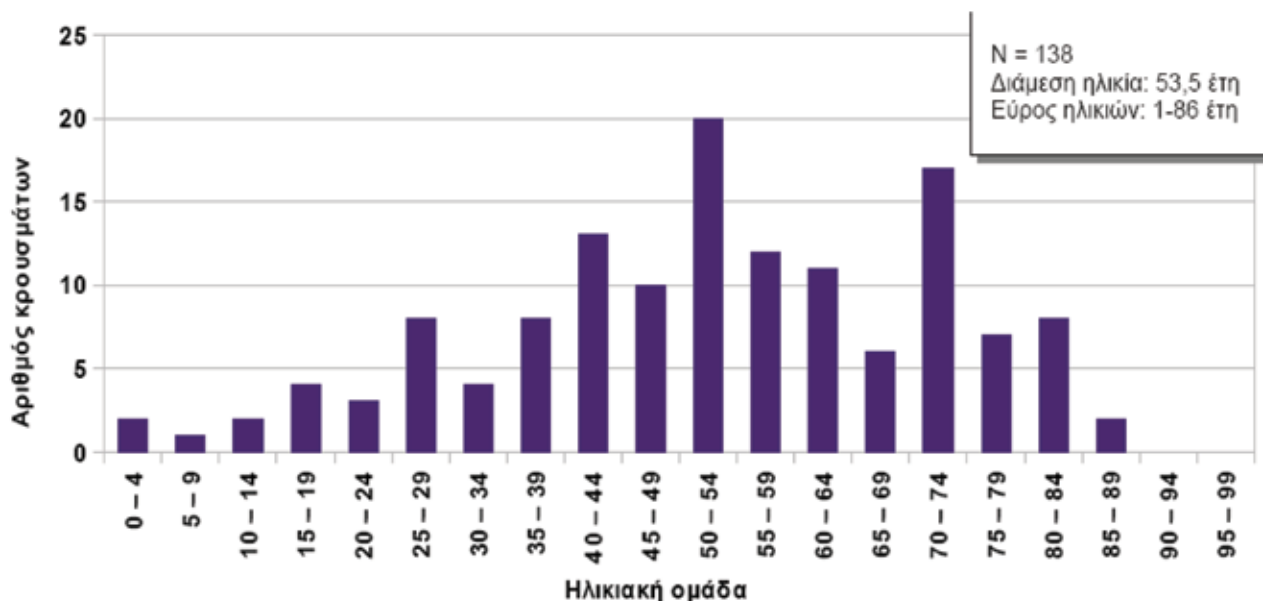
Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπίπλεκτη γρίπη και διαβιούν σε περιοχές με υψηλή επίπτωση της πανδημικής γρίπης H1N1, δε χρήζουν εργαστηριακό έλεγχο. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση συστήνεται από το CDC να γίνεται σε: 1) νοσηλευόμενους ασθενείς με υπόνοια γρίπης, 2) ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της γρίπης θα επηρεάσει αποφάσεις σχετικά με την κλινική αντιμετώπιση, τον έλεγχο των λοιμώξεων και το χειρισμό των στενών επαφών και 3) ασθενείς που απεβίωσαν λόγω μίας οξείας νόσου και στους οποίους υπήρχε υπόνοια γρίπης.²¹

Περιφέρεια	Σύνολο κρουσμάτων	Κρούσματα που διαγνώστηκαν εργαστηριακά την τελευταία εβδομάδα (εβδ. 7/2010)	Σύνολο θανάτων σε ασθενείς με νέα γρίπη Α(Η1Ν1)ν
Ανατολική Μακεδονία & Θράκη	212	3	3
Κεντρική Μακεδονία	1.403	15	43
Δυτική Μακεδονία	69		1
Θεσσαλία	1.358	28	14
Ήπειρος	730	3	8
Ιόνια Νησιά	533	3	
Δυτική Ελλάδα	941	5	8
Στερεά Ελλάδα	612	6	
Πελοπόννησος	699		3
Αττική	8.388	34	50
Βόρειο Αιγαίο	447	1	1
Νότιο Αιγαίο	444		3
Κρήτη	2.145	30	6
ΣΥΝΟΛΟ ΕΛΛΑΔΑΣ	17.977	128	140

Εικόνα 3. Συνολικός αριθμός εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων νέας γρίπης (H1N1) στην Ελλάδα μέχρι 22/2/2010, ώρα 08:00, κρούσματα που διαγνώστηκαν την τελευταία εβδομάδα και σύνολο θανάτων. (Από τη βιβλιογραφική αναφορά 16).



Διάγραμμα 1. Ηλικιακή κατανομή εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων νέας γρίπης (H1N1) στην Ελλάδα μέχρι 22/2/2010, ώρα 08:00. (Από τη βιβλιογραφική αναφορά 16).



Διάγραμμα 2. Ηλικιακή κατανομή ασθενών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη νέα γρίπη (H1N1) οι οποίοι πέθαναν στην Ελλάδα μέχρι 22/2/2010, ώρα 08:00. (Από τη βιβλιογραφική αναφορά 16).

Η αντιική θεραπεία πρέπει να χορηγείται όσο πιο σύντομα γίνεται όπου ενδείκνυται και δεν πρέπει να καθυστερεί εν αναμονή των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

Οδηγίες για τη δειγματοληψία παρέχονται από το ΚΕΕΛΠΝΟ.²²

Ο ΠΟΥ συστήνει να γίνεται επιβεβαίωση των ύποπτων για τη νέα γρίπη περιστατικών με:

- 1) ειδική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με τη χρήση ανάστροφης τρανσκριπτάσης σε πραγματικό χρόνο (real time reverse transcriptase polymerase chain reaction -rRT-PCR)
- 2) την απομόνωση και ταυτοποίηση του ιού H1N1,
- 3) την 4πλάσια αύξηση του τίτλου αντισωμάτων για τον ιό H1N1.²³

Οι διάφορες διαγνωστικές μέθοδοι διαφέρουν ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα για την ανίχνευση ιών της γρίπης, την ευρεία διάθεσή τους, το χρόνο επεξεργασίας των δειγμάτων, την καταλληλότητα για διάφορες κλινικές καταστάσεις και την ικανότητα να διακρίνουν τους τύπους και υποτύπους των ιών της γρίπης.

Οι μοριακές τεχνικές (rRT-PCR) θεωρούνται ως η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της πανδημικής γρίπης. Η χρήση των διαφόρων γονιδίων-στόχων είναι η κατάλληλη για τη σωστή ταυτοποίηση του ιού H1N1. Τα σημαντικότερα είναι το γονίδιο matrix (M) του ιού της γρίπης τύπου A, το γονίδιο της αιμαγλουτινίνης που είναι ειδικό για τον πανδημικό ιό H1N1 και το γονίδιο της αιμαγλουτινίνης

που είναι ειδικό για τον εποχικό ιό A H1/H3. Ένα δείγμα θεωρείται θετικό για τον ιό H1N1 όταν αποδειχθεί θετικό τόσο για το γονίδιο M όσο και για το ειδικό για τον πανδημικό ιό γονίδιο H1 και αρνητικό για τα γονίδια H1 και H3 των εποχικών ιών.²³ Η ανάλυση των δειγμάτων διαρκεί περίπου 6-8 ώρες και τα αποτελέσματα συνήθως λαμβάνονται μετά από 48-96 ώρες. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ 86-100%.²¹ Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείονται όπως και με κάθε εργαστηριακή τεχνική. Διάφορες rRT-PCR μέθοδοι έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και κυκλοφορούν στην αγορά.

Τα τεστ ταχείας διάγνωσης της γρίπης (rapid influenza diagnostic tests) βασίζονται στην ανίχνευση του νουκλεοπρωτεϊνικού αντιγόνου του ιού. Διατίθενται ευρέως και παρέχουν αποτελέσματα σε 30 λεπτά. Τα εγκεκριμένα από τον FDA μπορούν να ξεχωρίσουν τον ιό τύπου A από τον τύπου B αλλά δεν μπορούν να διακρίνουν τους διαφόρους υπότυπους (τον H1 από τον H3). Η ειδικότητά τους είναι υψηλή (>95%) ενώ η ευαισθησία τους κυμαίνεται μεταξύ 10-70% και εξαρτάται από το είδος του δείγματος και την ποιότητά του, το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την εκδήλωση της νόσου μέχρι τη συλλογή του δείγματος και μέχρι την ανάλυσή του, την ηλικία του ασθενούς και τις συνθήκες αποθήκευσης και επεξεργασίας του δείγματος.²⁴ Έτσι λοιπόν, ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη λοίμωξη από τον ιό H1N1. Παρόμοια είναι και η μέθοδος άμεσου ανοσοφθορισμού, με ευαισθησία 47-93% και ειδικότητα $\geq 96\%$.²¹

Τα πρωτόκολλα για την καλλιέργεια του ιού της γρίπης χρησιμοποιούν MDCK κύτταρα και αυγό ως υλικό ενδοφθάλμιου.²³ Δε χρησιμοποιείται ευρέως ως διαγνωστική μέθοδος και απαιτεί χρονικό διάστημα 2-10 ημερών. Τέλος, οι ορολογικές μέθοδοι (αντισώματα στην οξεία φάση και στη φάση ανάρρωσης, μετά από 2-3 εβδομάδες) θέτουν αναδρομικά τη διάγνωση της γρίπης, κυρίως για επιδημιολογικούς και ερευνητικούς σκοπούς, και δε χρησιμοποιούνται ως ρουτίνα από τα εργαστήρια.²⁴

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Γενικά

Οι περισσότεροι ασθενείς με λοίμωξη από H1N1 ιό παρουσιάζουν αυτοπεριοριζόμενη και ανεπίπλεκτη νόσο. Στις περιπτώσεις αυτές συστήνεται υποστηρικτική αγωγή με χορήγηση υγρών και αντιπυρετικών και αποφυγή σαλικυλικών σε παιδιά και νέους <18 ετών λόγω κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου Reye. Η χορήγηση αντι-ιικής θεραπείας συστήνεται από τον ΠΟΥ σε ασθενείς με σοβαρή ή επιδεινούμενη νόσο ή σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για να αναπτύξουν σοβαρή ή επιπλεγμένη νόσο (παιδιά <2 ετών, έγκυες, άτομα με χρόνια προβλήματα υγείας, ανοσοκατασταλμένοι, παιδιά με χρόνια λήψη ασπιρίνης και ηλικιωμένοι >65 ετών).¹⁷ Η έναρξη της αντιικής αγωγής πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατόν μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων αλλά μπορεί να γίνει και σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου εφόσον αυτή παραμένει ενεργός. Η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική όταν ξεκινάει τις πρώτες 48 ώρες αλλά νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι οι βαρέως πάσχοντες μπορεί να ωφεληθούν και μετά την πάροδο των πρώτων 48 ωρών.²⁵

ΑΝΤΙ-ΙΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Το στέλεχος H1N1 είναι ευαίσθητο στους αναστολείς της νευραμινιδάσης, οσελταμιβίρη και ζαναμιβίρη, αλλά ανθεκτικό στους αναστολείς της πρωτεΐνης M2, αμανταδίνη και ριμανταδίνη.²⁶ Φάρμακο εκλογής είναι η οσελταμιβίρη (Tamiflu) που παρεμποδίζει την απελευθέρωση του ιού από τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί. Χορηγείται με μορφή κάψουλας από το στόμα, σε δόση 75 mg δις ημερησίως, για 5 ημέρες. Ενδείκνυται για παιδιά >1 έτους και ενήλικες αλλά πρόσφατα έχει λάβει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και για παιδιά ηλικίας <1 έτους.²⁷ Η ζαναμιβίρη (Relenza) ενδείκνυται για παιδιά >5 ετών και ενήλικες και χορηγείται με εισπνοές, 10 mg (2 εισπνοές) δις ημερησίως, για 5 ημέρες.²⁷ Παρόλο που και τα δύο φάρμακα ανήκουν στην κατηγορία C για την εγκυμοσύνη, αυτή δεν αποτελεί αντένδειξη λόγω του ότι οι έγκυες παρουσιάζουν πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών και κακής έκβασης της κύησης.²⁶ Οι θηλάζουσες μητέρες μπορούν να συνεχίσουν το θηλασμό κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με οσελταμιβίρη και ζαναμιβίρη. Τέλος, έχει αναπτυχθεί και ένα τρίτο φάρμακο για τη θεραπεία της πανδημικής γρίπης, η περαμιβίρη, η οποία όμως ακόμα βρίσκεται σε κλινικές μελέτες φάσης 3. Διατίθεται από το CDC και χορηγείται ενδοφλεβίως σε νοσηλεύομενους ασθενείς που παρουσιάζουν πιθανή, απειλητική για τη ζωή γρίπη H1N1 ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Ενδείκνυται μόνο αν: 1) ο ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στην προηγούμενη θεραπεία, 2) η χορήγηση του φαρμάκου από άλλη οδό πέραν της ενδοφλέβιας δεν είναι εφικτή ή 3) ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι είναι καταλληλότερη η ενδοφλέβια οδός χορήγησης λόγω άλλων συνθηκών.²⁵ Τα φάρμακα αυτά είναι γενικά καλώς ανεκτά. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της οσελταμιβίρης είναι η ναυτία και ο έμετος ενώ της ζαναμιβίρης ο βρογχόσπασμος. Έχουν αναφερθεί σπανίως κάποιες παροδικές νευροψυχιατρικές διαταραχές από τη χρήση αυτών των φαρμάκων.

ΑΝΤΟΧΗ

Έχουν αναφερθεί κάποιες σποραδικές περιπτώσεις ασθενών με στελέχη H1N1 ιού που παρουσίαζαν αντοχή στην οσελταμιβίρη (Βόρεια Καρολίνα, Σηάτλ, Χονγκ-Κονγκ).²⁸ Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής θεωρείται μεγαλύτερος σε ασθενείς με παρατεταμένη νόσο (κυρίως ανοσοκατασταλμένους) και σε εκείνους που έλαβαν για μακρό χρονικό διάστημα αντιική αγωγή αλλά παραμένουν θετικοί στον ιό. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να διενεργείται εργαστηριακή διερεύνηση για να καθοριστεί αν πράγματι υπάρχει αντοχή του ιού. Δεδομένου όμως ότι όλα τα ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη στελέχη του ιού παραμένουν ευαίσθητα στη ζαναμιβίρη, αυτή αποτελεί μία θεραπευτική εναλλακτική για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο από τέτοια στελέχη.¹⁷

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΡΙΑ ΝΟΣΟ

Οι νοσηλεύομενοι ασθενείς σε σοβαρή λοίμωξη (αυτοί που εμφανίζουν παρατεταμένη νόσηση και αυτοί που χρήζουν εισαγωγής σε ΜΕΘ) είναι δυνατόν να χρειαστούν αντι-ική αγωγή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, τουλάχιστον για 10 ημέρες, εκτός αν υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις ότι ο ιός δεν αναπαράγεται πλέον. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την ασφάλεια του δοσολογικού σχήματος 150 mg οσελταμιβίρης δις ημερησίως στους ασθενείς αυτούς, με εξαίρεση τις έγκυες.²⁷ Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Σε περίπτωση που αναπτυχθεί ARDS από τον ιό H1N1, η αντιμετώπιση γίνεται με βάση τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών δεν έχει θέση στη θεραπεία

της πανδημικής γρίπης γιατί μπορεί να οδηγήσει σε ευκαιριακές λοιμώξεις και σε παρατεταμένο πολλαπλασιασμό του ιού.¹⁷ Μόνο σε περίπτωση σηπτικού shock που δεν ανταποκρίνεται στα αγγειοσπαστικά, είναι δυνατόν να χορηγηθούν μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών.

ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΙΛΟΙΜΩΞΗ

Τόσο η εποχική όσο και η πανδημική γρίπη έχουν σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο δευτερογενών λοιμώξεων από παθογόνα και κυρίως από *Staphylococcus aureus* και από *Streptococcus pneumoniae*.²⁹ Είναι λοιπόν σκόπιμο να λαμβάνονται καλλιέργειες στους ασθενείς με υπόνοια βακτηριακής επιλοίμωξης και να χορηγείται αντιβιοτική αγωγή βάσει των αποτελεσμάτων. Σε περίπτωση όμως απουσίας κλινικών ενδείξεων και αρνητικών καλλιεργειών, τα αντιβιοτικά πρέπει να διακόπτονται ώστε να μην προαχθεί η μικροβιακή αντοχή.

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η αντι-ική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται σε άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο επιπλοκών από τη νέα γρίπη H1N1, σε εργαζόμενους στον τομέα της υγείας και σε εγκύους, εφόσον έχουν έρθει σε στενή επαφή κατά τις τελευταίες 48 ώρες με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο περιστατικό γρίπης.²⁶ Η περίοδος μολυσματικότητας αρχίζει –πιθανά- 1 ημέρα πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων και διαρκεί τουλάχιστον 24 ώρες μετά την υποχώρηση του πυρετού. Χορηγείται για χημειοπροφύλαξη οσελταμιβίρη (75 mg μία φορά ημερησίως) ή ζαναμιβίρη (10 mg δηλαδή 2 εισπνοές μία φορά ημερησίως) για 10 ημέρες.²⁵ Βέβαια, τα άτομα αυτά πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα λοίμωξης παρά τη χημειοπροφύλαξη και να απευθύνονται στον ιατρό αν εμφανίσουν συμπτώματα γρίπης.

ΕΜΒΟΛΙΟ

Διασταυρούμενη ανοσία και αποτελεσματικότητα

Ο εμβολιασμός αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέτρο για τη μείωση της αποδιδόμενης στην πανδημική γρίπη νοσηρότητας και θνητότητας. Τα στοιχεία που προέρχονται από ορολογικές μελέτες δείχνουν ότι το εμβόλιο της εποχικής γρίπης δεν παρέχει προστασία κατά του ιού H1N1.^{30,31} Αύξηση των διασταυρούμενων αντισωμάτων έναντι του ιού H1N1 σε επίπεδα που παρέχουν προστασία, παρατηρήθηκε στο 12-22% των ατόμων ηλικίας 18-64 ετών και στο 5% των ηλικιωμένων, που είχαν εμβολιαστεί έναντι της εποχικής γρίπης.³⁰ Στις 15 Σεπτεμβρίου του 2009, 4 εμβόλια κατά της νέας γρίπης έλαβαν έγκριση από τον FDA.³² Πρόκειται για μονοδύναμα εμβόλια, 1 με ζωντανό εξασθενημένο ιό που χορηγείται ενδορρινικά

και 3 με αδρανοποιημένο ιό που χορηγούνται ενδομυϊκά. Αυτά περιέχουν το στέλεχος A/California/7/2009(H1N1) και κανένα δεν περιέχει ανοσοενισχυτικό παράγοντα.³² Στην Ευρώπη κυκλοφορούν αδρανοποιημένα εμβόλια που περιέχουν και ανοσοενισχυτικό παράγοντα.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για τον πανδημικό ιό H1N1 ήταν ένα θέμα που προκαλούσε ανησυχία κατά την παραγωγή του. Μία μελέτη ανοσογενετικής του εμβολίου που διενεργήθηκε στην Κίνα συμπέρανε ότι μία μόνο δόση 15 μg του εμβολίου παράγαγε προστατευτική ανοσιακή απάντηση, που θεωρείται τίτλος αναστολής της αιμαγλουτινίνης >1:40 ως την 21^η μέρα, σε άτομα 12-60 ετών. Τα παιδιά 3-11 ετών και οι ηλικιωμένοι >61 ετών χρειάστηκαν και δεύτερη δόση του εμβολίου για να παράγουν την ίδια ανοσιακή απάντηση.³³ Επίσης, μία άλλη μελέτη στις ΗΠΑ κατέληξε στο ότι μία μόνο δόση του εμβολίου αποδείχθηκε επαρκής για την ανοσιακή προστασία έναντι του ιού H1N1 στους ενήλικες ενώ απαιτούνται πιθανότατα δύο δόσεις για τα παιδιά <9 ετών.³⁴ Σχετικά με την ασφάλεια και την ανοσογένεια του καινούριου εμβολίου όταν αυτό χορηγείται μαζί με το εμβόλιο της εποχικής γρίπης, αποδείχτηκε η δυνατότητα συγχορήγησής τους χωρίς καμιά επιπλοκή.³⁵

Ενδείξεις και τρόπος χορήγησης

Στις 29 Ιουλίου του 2009, η Επιτροπή για τις Πρακτικές Εμβολιασμού του CDC μελέτησε τα επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα και καθόρισε τις πληθυσμιακές ομάδες που έχουν προτεραιότητα για τον εμβολιασμό κατά του ιού H1N1. Το πρόγραμμα του εμβολιασμού λοιπόν έπρεπε αρχικά να επικεντρωθεί στα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο νόσησης από την πανδημική γρίπη ή εμφάνισης επιπλοκών, που πιθανόν να έρθουν σε επαφή με τον ιό στον εργασιακό τους χώρο στις υπηρεσίες υγείας και κατόπιν να τον μεταδώσουν σε άλλους νοσηλευόμενους ή που φροντίζουν βρέφη <6 μηνών.³⁶ Οι συστάσεις ήταν για εμβολιασμό των ακόλουθων ομάδων του πληθυσμού με σειρά προτεραιότητας: 1) έγκυες, 2) άτομα που ζουν μαζί με βρέφη <6 μηνών ή τα φροντίζουν, 3) εργαζόμενους στον τομέα υγείας, 4) παιδιά 6 μηνών – 4 ετών, 4) παιδιά και ενήλικες 5-18 ετών που έχουν προβλήματα υγείας λόγω των οποίων βρίσκονται σε κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη. Αφού εμβολιαστούν οι παραπάνω ομάδες, σειρά έχουν τα άτομα ηλικίας 25-64 ετών και τέλος τα άτομα ≥65 ετών.³⁶ Καμία μελέτη μέχρι τώρα δεν έχει δείξει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη ή άσχημη έκβαση για το έμβryo από τη χορήγηση του εμβολίου.³⁷

Το εμβόλιο χορηγείται ενδομυϊκά κατά προτίμηση στο δελτοειδή μυ. Η σύσταση από τον ΠΟΥ είναι να χορηγείται 1 δόση σε παιδιά >10 ετών και σε ενήλικες και 2 δόσεις σε μωρά και παιδιά ηλικίας >6 μηνών και <10 ετών.³⁸

Στις 4/1/2019 όμως το ΚΕΕΛΠΝΟ εξέδωσε μία νεότερη οδηγία, σύμφωνα με την οποία τροποποιείται το σχήμα εμβολιασμού και για τα παιδιά >6 μηνών και <10 ετών σε 1 μόνο δόση (εκτός από τα παιδιά με ανοσοκαταστολή για τα οποία παραμένει το σχήμα των 2 δόσεων).³⁹ Στην Ελλάδα κυκλοφορούν 2 εμβόλια σε δόσεις των 0.5 ml, το Pandemrix από την εταιρεία GlaxoSmithKline και το Focetria από την εταιρεία Novartis. Και τα δύο περιέχουν επιπρόσθετο ανοσοενισχυτικό παράγοντα.

Παρενέργειες

Από τις 21 Σεπτεμβρίου μέχρι τις 2 Δεκεμβρίου του 2009, δεκάδες εκατομμύρια εμβόλια χορηγήθηκαν, παρέχοντας έτσι στον ΠΟΥ τη βάση για την πρώτη ανασκόπηση της ασφάλειάς του.⁴⁰ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το εμβόλιο κατά της νέας γρίπης H1N1 είναι παρόμοιες με αυτές από το εμβόλιο κατά της εποχικής γρίπης και καμιά από αυτές δεν είναι μη αναμενόμενη. Οι συχνότερες παρενέργειες του εμβολίου που περιέχει αδρανοποιημένο ιό αφορούν κυρίως τοπικές αντιδράσεις όπως ερεθισμό, ερυθρότητα, οίδημα και πόνο στο σημείο της ένεσης και λιγότερο συχνά συστηματικές αντιδράσεις όπως πυρετό, μυαλγίες, αρθραλγίες και πονοκέφαλο. Το εμβόλιο που περιέχει ζώντα, εξασθενημένο ιό μπορεί να προκαλέσει ρινική καταρροή, ρινική συμφόρηση και βήχα και σπανιότερα πονόλαιμο, πυρετό και βρογχόσπασμο. Άμεσες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση όλων των τύπων του εμβολίου και περιλαμβάνουν ουρτικάρια, αγγειοοίδημα και αναφυλαξία. Η αναφερόμενη συχνότητα αναφυλαξίας κυμαίνεται από 0.1 ως 1 περίπτωση ανά 100.000 δόσεις.⁴⁰ Παρόλο που είναι σπάνια, υπάρχει συσχέτιση με λίγες περιπτώσεις θανάτου εξαιτίας αναφυλακτικής αντίδρασης στο εμβόλιο. Το εμβόλιο δε θα πρέπει να χορηγείται σε άτομα αλλεργικά στο αυγό.

Όσον αφορά το σύνδρομο Guillain-Barré, τα μέχρι σήμερα στοιχεία είναι καθυστερημένα καθώς δε φαίνεται να υπάρχει αύξηση στο ρυθμό εμφάνισής του σε εμβολιαζόμενα άτομα σε σχέση με τους υπόλοιπους.⁴⁰ Η μόνη αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εμβολίου και αυτού του νευρολογικού συνδρόμου έχει γίνει με το εμβόλιο του 1976 που περιείχε έναν ιό παρόμοιο με τον H1N1. Βέβαια το καινούριο εμβόλιο παρασκευάστηκε σύμφωνα με καθιερωμένες πρακτικές που είναι ίδιες με αυτές βάσει των οποίων παρασκευάστηκαν και άλλα πρόσφατα και επαρκώς μελετημένα εμβόλια και για τα οποία δε φάνηκε καμία σχέση με το σύνδρομο Guillain-Barré. Ενεργός παρακολούθηση για το καινούριο εμβόλιο γίνεται σε αρκετές χώρες οπότε επιπρόσθετες πληροφορίες θα είναι διαθέσιμες μέσα στο 2010.

Υπήρξε ανησυχία σχετικά με την προσθήκη ανοσοενισχυτικού παράγοντα (κυρίως της σκουαλένης, μιας ουσίας αρκετά διαδεδομένης σε φυσικά προϊόντα διατροφής) στα εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ευρώπη και ειδικά για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν για την ασφάλεια αυτού του εμβολίου και σε αυτήν την ομάδα πληθυσμού.⁴⁰ Τέλος, προβληματισμός υπήρξε και για την ουσία θειομερσάλη, η οποία περιέχεται στα εμβόλια που κυκλοφορούν με τη μορφή φιαλιδίων πολλαπλών χρήσεων. Πρόκειται για ένα συντηρητικό που προφυλάσσει το εμβόλιο από την τη βακτηριακή επιμόλυνση. Η ασφάλεια της ουσίας αυτής έχει επιβεβαιωθεί από επιστημονικές ομάδες στα βρέφη, στα παιδιά και στους ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων και των εγκύων, αφού η θειομερσάλη περιέχει μία διαφορετική μορφή υδραργύρου από την τοξική, η οποία δε συσσωρεύεται, μεταβολίζεται και αποβάλλεται γρήγορα από τον οργανισμό.

Προφύλαξη

Τα ενδεικνυόμενα μέτρα προφύλαξης για την πανδημική γρίπη περιλαμβάνουν την τήρηση των βασικών προφυλάξεων και των προφυλάξεων σταγονιδίων τα οποία πρέπει να εφαρμόζονται σε κάθε επαφή με τον ασθενή. Η περίοδος κατά την οποία οι ασθενείς είναι μολυσματικοί αρχίζει 1 μέρα πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων και διαρκεί 5-7 ημέρες, αν και στα παιδιά και στους ανοσοκατασταλμένους μπορεί να διαρκέσει περισσότερο. Επίσης, οι ασθενείς μπορεί να μεταδίδουν τον ιό κατά τις πρώτες 4 ή και περισσότερες ημέρες από την έναρξη της θεραπείας.²⁵ Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στην τήρηση των κανόνων υγιεινής, όπως χρήση χαρτομάντηλων για την κάλυψη του στόματος και της μύτης όταν βήχουν ή φταρνίζονται, καλό και συχνό πλύσιμο των χεριών και χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού διαλύματος, αποφυγή κοινωνικών επαφών και παραμονή κατ' οίκον. Στο νοσοκομείο χρήζουν νοσηλείας σε θάλαμο απομόνωσης που να αερίζεται καλά. Τα μέτρα αυτά εφαρμόζονται για 7 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ή για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την αποδρομή τους, ότι από τα δύο διαρκεί περισσότερο.²⁷ Το προσωπικό των νοσοκομείων πρέπει να λαμβάνει τις βασικές προφυλάξεις κατά την επαφή με τον ασθενή δηλαδή γάντια, μάσκα, οφθαλμική προστασία και προστατευτική ποδιά μίας χρήσης. Επιπλέον, κατά τη διενέργεια χειρισμών που δημιουργούν αερόλυμα (βρογχοσκόπηση, αναρρόφηση) απαραίτητη είναι και η μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας (FFP3).²⁷ Τέλος, εξέχουσας σημασίας είναι το πλύσιμο των χεριών του προσωπικού μετά από κάθε επαφή με τον ασθενή, ο εμβολιασμός και η άδεια από την εργασία σε περίπτωση λοίμωξης από τον ιό H1N1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children - Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 400-402.
- 2 Lopez-Cervantes M, Venado A, Moreno A, et al. On the spread of the novel influenza A (H1N1) virus in Mexico. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 327-330.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 467-470.
- 4 World Health Organization, Swine Influenza Update 3, 27 April 2009, World Health Organization, Geneva, 2009. http://www.who.int/csr/don/2009_04_27/en/index.html
- 5 ECDC Technical Emergency Team. Initial epidemiological findings in the European Union following the declaration of pandemic alert level 5 due to influenza A (H1N1). *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19204.
- 6 World Health Organization. Current WHO phase of pandemic alert. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html
- 7 World Health Organization. Weekly epidemiological record, 24 July 2009; 30: 301-308.
- 8 Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med.* 2009; 361: 674-679.
- 9 Echevarra-Zuno S, Mejva-Arangur JM, Mar-Obeso AJ, et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374: 2072-2079.
- 10 Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009; 339: b5213.
- 11 Fraser C, Donnelly C, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324:1557-1561.
- 12 Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Medicine* 2009; 7: 30.
- 13 Baker MG, Kelly H, Wilson N. Pandemic H1N1 influenza lessons from the southern hemisphere. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19370.
- 14 Update: influenza activity – United States, August 30, 2009-January 9, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59: 38-43.
- 15 World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 – update 89. http://www.who.int/csr/don/2010_02_26/en/index.html
- 16 ΚΕΕΛΠΝΟ. Εβδομαδιαία έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης της γρίπης (25/2/2010). http://www.keel.org.gr/keelpno/2010/id994/gripi_ebdo_20100225.pdf
- 17 World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
- 18 Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302:1880-1887.
- 19 Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302: 1872-1879.
- 20 ANZIC Influenza investigators, Webb SA, Pettit V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361: 1925-1934.
- 21 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim recommendations for clinical use of influenza diagnostic tests during the 2009-10 influenza season. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm
- 22 ΚΕΕΛΠΝΟ. Οδηγίες δειγματοληψίας για εργαστηριακό έλεγχο νέας γρίπης A (H1N1) v. (24/7/2009). <http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/diagnosi.pdf>
- 23 Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009; 45: 169-173.
- 24 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for the detection of novel influenza A virus using rapid influenza diagnostic tests. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm
- 25 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of Influenza for the 2009-2010 season. <http://www.cdc.gov/H1N1flu/recommendations.htm>
- 26 Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 64-76.
- 27 ΚΕΕΛΠΝΟ. Τρέχουσες οδηγίες για την κλινική αντιμετώπιση περιστατικών νέας γρίπης H1N1 σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (Δεκέμβριος 2009). http://www.keel.org.gr/keelpno/2009/id994/gripi_nosok.pdf
- 28 Swedish KA, Conenello G, Factor SH. First season of 2009 H1N1 influenza. *Mt Sinai J Med* 2010; 77: 103-113.
- 29 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 1071-1074.
- 30 Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 1945-1952.
- 31 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effectiveness of 2008-09 trivalent influenza vaccine against 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 1241-1245.
- 32 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 1100-1101.
- 33 Zhu FC, Wang H, Fang HH, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* 2009; 361: 2414-2423.
- 34 Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1

- in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet* 2010; 375: 41-48.
- 35 Vajo Z, Tamas F, Sinka L. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 49-55.
- 36 National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 1-8.
- 37 Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 547-552.
- 38 World Health Organization. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine - conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts. *Weekly Epidemiological Report* 2009; 84:505-516.
<http://www.who.int/wer/2009/wer8449.pdf>
- 39 ΚΕΕΛΠΝΟ. Νεότερες οδηγίες για τον εμβολιασμό υγιών παιδιών κατά του ιού της νέας γρίπης Α(H1N1)ν.
<http://www.keel.org.gr/keelpno/2010/id984/abl.pdf>
- 40 World Health Organization. Statement from WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety about the safety profile of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines.
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/cp164_2009_1612_gacvs_h1n1_vaccine_safety.pdf

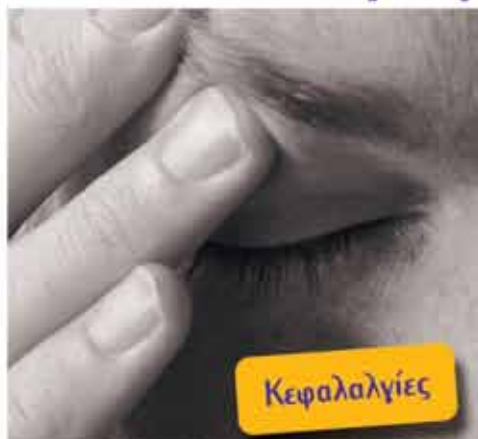
1. Ονομασία του φαρμακτικού προϊόντος: SERACTIL 400mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. Παιδική και παιδιατρική αντένδειξη:** Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400mg δεξιδουλοφέν. **3. Φαρμακοτεχνική μορφή:** SERACTIL 400mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Λευκά, επιμήκη, με εγκοπή και στις δύο όψεις, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **4. Κλινικά στοιχεία:** Οπρεφανεπικές ενδείξεις: Συμπτωματική αντιμετώπιση για την ανακούφιση του άλγους και της φλεγμονής που σχετίζεται με οστεοαρθρίτιδα. Άμεση συμπτωματική αντιμετώπιση του άλγους κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (προεμμηνορροϊκή δυσμηνόρροια). Συμπτωματική θεραπεία ήπιου έως μέτριου βαθμού άλγους, όπως είναι το μυοσκελετικό άλγος ή το οδοντικό άλγος.

Αντενδείξεις: Η δεξιδουλοφέν δεν πρέπει να χορηγείται στις ακόλουθες περιπτώσεις: Ασθενείς με υπερευαίσθησία στη δεξιδουλοφέν, σε κάποιο άλλο ΜΣΑΦ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του προϊόντος. Ασθενείς στους οποίους ασκείται με παράνομη ήρση (π.χ. ασηπική ή άλλα ΜΣΑΦ) προκλήσει αλλεργικές κρίσεις, βρογχόσπασμο, οξεία ριτίτιδα ή θρομβοκυτταροπενία πολλαπλής κίνησης ή αγγειοευρωτικό οίδημα. Ασθενείς με ενεργή ή πιθανό γαστροεντερικό έλκος ή ιστορικό υπερωποδοντικού γαστροεντερικού έλκους. Ασθενείς που έχουν παραρριάνει από το γαστροεντερικό ή άλλες ενεργούς αιμορραγίες ή αιμορραγικές διαταραχές. Ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn ή ενεργό έλκος κόλπου. Ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min). Ασθενείς με σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση και άλλες διαταραχές της πήξης ή ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Από την αρχή του έξι μηνών της κύησης.

Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Συνιστάται προσοχή σε καταστάσεις που προδιαθέτουν τους ασθενείς στις γαστροεντερικές ανεπιθύμητες δράσεις των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), όπως είναι η δεξιδουλοφέν, περιλαμβανομένων προεμμηνορροϊκών γαστροεντερικών αναιμιών, προεμμηνορροϊκών γαστρικού έλκους ή έλκους δωδεκαδακτύλου, ελκώδους κολίτιδας, νόσου του Crohn και αλκοολισμού. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πεπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα για αιμορραγία από το γαστροεντερικό, όταν λαμβάνουν δεξιδουλοφέν ή κάποιο άλλο ΜΣΑΦ. Αιμορραγία από το γαστροεντερικό ή εξέλιξη / διάτρηση γενικά έχουν σοβαρότερες επιπτώσεις στους ηλικιωμένους. Μπορεί να συμβούν ανεπιθύμητες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστροεντερικών συμβάντων. Στις σπάνιες περιπτώσεις που παρουσιάζονται αιμορραγία από το γαστροεντερικό ή εξέλιξη σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξιδουλοφέν ή θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα. Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβανομένων αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, μπορεί επίσης να παρουσιαστούν χωρίς προηγούμενη έκθεση στο φάρμακο. Κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική νόσηση ιδιαίτερα όταν χορηγείται παράλληλα διοσηπτική θεραπεία, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος καταστολής υγρών και βλάβης της νεφρικής λειτουργίας. Αν χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς, η δόσολογία της δεξιδουλοφέν πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερη και να παρακολουθείται τοξικά η νεφρική λειτουργία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν χορηγείται σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι γενικά έχουν μεγαλύτερη τάση να εκδηλώσουν τις παρενέργειες των ΜΣΑΦ.

Η δεξιδουλοφέν πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και μακρή νόσο του συνδετικού ιστού, διότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν προδιάθεση σε παρενέργειες που προκύπτουν στους νεφρούς και στο Κ.Μ.Σ από τα ΜΣΑΦ περιλαμβανομένης της ασηπτικής μηνιγγίτιδας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που υποφέρουν ή έχουν προηγούμενο ιστορικό βρογχικού άσθματος δεδομένου ότι τα ΜΣΑΦ μπορεί να τους προκαλέσουν βρογχόσπασμο. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να κλιμάκωσαν τα συμπτώματα των κομώσεων. Όπως όλα τα ΜΣΑΦ, η δεξιδουλοφέν μπορεί να αυξήσει την αορία στο πλάσμα και την κρεατινίνη. Όπως άλλα ΜΣΑΦ, η δεξιδουλοφέν μπορεί να συσχετιστεί με ανεπιθύμητες δράσεις από το νεφρικό σύστημα οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σπειραματονεφροπάθεια, διάμεση νεφρίτιδα, νεκρωτική θηρίτιδα, νεφρικό σύνδρομο και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως άλλα ΜΣΑΦ, η δεξιδουλοφέν μπορεί να προκαλέσει μικρές παροδικές αυξήσεις σε μερικές ηπατικές παραμέτρους, καθώς επίσης σημαντικές αυξήσεις των SGOT και SGPT. Σε περιπτώσεις σχετικών αυξήσεων αυτών των παραμέτρων η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί. Όπως και άλλα ΜΣΑΦ η δεξιδουλοφέν μπορεί να αναπτύξει αντοχή στα συστατικά και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και να επηρεάσει το χρόνο ροής του αίματος. Απαιτείται προσοχή όταν η δεξιδουλοφέν συγχρηγείται με από του στόματος αντιπηκτικά. Ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή με δεξιδουλοφέν θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για προληπτικούς λόγους (νεφρική, ηπατική λειτουργία και αιματολογική λειτουργία / αιματολογικός έλεγχος). Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με υψηλή δόση, κτός των συγκεκριμένων ενδείξεων, αναίτητων φαρμάκων, μπορεί να παρουσιαστούν πονοκεφάλους οι οποίοι δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με υψηλότερες δόσεις του φαρμακτικού προϊόντος. Γενικά, η συνήθης χρήση αναλγητικών, ιδιαίτερα των συνδυασμού δισκίων αναλγητικών ούρων, μπορεί να οδηγήσει σε κρίση νεφρικής βλάβης με τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας (νεφροπάθεια από αναλγητικά). Γι' αυτό συνδυασμοί με τακτική χορήγηση ή άλλα ΜΣΑΦ (περιλαμβανομένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμακτικών προϊόντων) πρέπει να αποφευχθούν. Η χρήση της δεξιδουλοφέν, όπως κάθε άλλο φάρμακο που είναι γνωστό ότι αναπτύσσει την σύνθεση κυκλοοξυγενάσης / προσταγλανδίνων, μπορεί να βλάψει ανεπάρκεια τη γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυες. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολία να μείνουν έγκυες ή που υποβάλλονται σε εξέταση υπογονιμότητας, πρέπει να εξετάζεται η δράση του SERACTIL. Στοιχεία από προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι η αντοχή της συσσώρευσης των οιστρογόνων με υψηλή δόση ακαταβολαλικού οξέος μπορεί να διαταραχθεί εάν χορηγείται ταυτόχρονα δεξιδουλοφέν. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να μειώσει την καρδιογεννητική προστατευτική δράση. Σε εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εάν ενδέχεται η ταυτόχρονη χορήγηση υψηλής δόσης ακαταβολαλικού οξέος και εάν η διάρκεια της θεραπείας υπερβαίνει το μικρό διάστημα χρήσης. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η κλινική εμπειρία έδειξε ότι ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούμενες από την δεξιδουλοφέν είναι ανιχνεύσιμος με αυτόν της ροκίφαλης δεξιδουλοφέν. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστροεντερικές φύσεως. Πρέπει να αναφερθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω περιλαμβάνουν αυτές που κατ' ελάχιστο έχουν αναφερθεί για τη ροκίφαλη δεξιδουλοφέν, ακόμη και αν σε μερικές περιπτώσεις η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει ακόμα παρατηρηθεί με την δεξιδουλοφέν ή δεν έχει αναφερθεί με την αναφερόμενη συχνότητα. **Γαστροεντερικές:** Πολύ συχνές (>1/10): Δυσπεψία, διάρροια. Συχνές (>1/100, <1/10): Ναυτία, έμετος, εκούσιο άλγος. Ασυχνές (>1/1.000, <1/100): Γαστροεντερικό έλκος και αιμορραγία, εξέλκωση στομάχου. Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000): Γαστροεντερική διάτρηση, μετωμαλγία, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία, αιμορραγικές επιπτώσεις. Έξαρση συμπτωμάτων εκκολπικιτιτιδίας, μη ειδική αιμορραγική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn. Εάν προκύψει γαστροεντερική αιμορραγία μπορεί να προκληθεί αναιμία και αμειψίμια. **Δέρμα και αναδρασεις υπερευαίσθησης:** Συχνές: Εξάνθημα. Ασυχνές: Κνίδωση, κνίδωση, πορφύρα (περιλαμβανομένης της αλλεργικής πορφύρας), αγγειοοίδημα, ριτίτιδα, βρογχόσπασμος. Σπάνιες: Αμφιλάκτική αντίδραση. Πολύ σπάνιες (<1/10.000): Πολύμορφο ερύθημα, επιδερμική νεκρόλυση, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, αλωπεκία, αντιδρασεις φωτοευαισθησίας, σοβαρές δερματικές αντιδρασεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), και άλλων τύπων αγγειίτιδα. Αντιδρασεις γενικευμένης υπερευαισθησίας δεν έχουν αναφερθεί με την δεξιδουλοφέν αλλά η εμφάνισή τους δεν μπορεί να αποκλειστεί λαμβανομένης υπόψη της κλινικής εμπειρίας που υπάρχει με τη ροκίφαλη δεξιδουλοφέν. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι τυπικά με εξάνθημα, καλικό άλγος, νεφροπάθεια, κούραση και έμετος, συμμεταμορφωτική βλάβη οξεία και άσηπη μηνιγγίτιδα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων που αναφέρονται άσηπη μηνιγγίτιδα με τη χορήγηση δεξιδουλοφέν, κάποια μορφή υπέρδοσης αυτοάνοσης πάθησης (όπως συστηματικές ερυθματώδης λύκος ή άλλες παθήσεις του κολλαγόνου) υπήρξε ως παράγοντας κίνδυνου. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης, γενικευμένης υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν οίδημα του προσώπου, της γλώσσας και του λάρυγγα, βρογχόσπασμος, οίδημα λαρυγγικό, υπέρταση και καταπληξία. **Κεντρικό νευρικό σύστημα:** Συχνές: Κούραση ή υπνηλία, κεφαλαλγία (βλ. Άλγος). Ασυχνές: Αμνησία, ανησυχία, νευροπάθεια, οπτικές διαταραχές, εμβόλιες. Σπάνιες: Ψευδής αντίδραση, ανιχνεύσιμη υπερβολική κατάσταση, κατάθλιψη, σύγχυση ή σκεπτικιστική προσανατολισμού, αναπνευστική τοξική αμυψίμια, βλάβη της ακοής. Πολύ σπάνιες: Άσχημη μηνιγγίτιδα. **Αιματολογικές:** Ο χρόνος ροής αίματος μπορεί να παραταθεί. Σπάνιες περιπτώσεις αιματολογικών διαταραχών περιλαμβάνουν: θρομβοπενία, λευκοπενία, κοκκοκυτταροπενία, πανκυτταροπενία, ακοκκική αναιμία ή αμολοτική αναιμία. **Καρδιολογικές:** Περιφερικό οίδημα έχει αναφερθεί σχετικά με θεραπεία με δεξιδουλοφέν. Ασθενείς με υπέρταση ή νεφρική βλάβη φαίνεται να έχουν προδιάθεση σε καταστολή υγρών. Μπορεί να παρουσιασθεί υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια (ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους). **Νεφρικές:** Σπάνιες με την εμπειρία με τα ΜΣΑΦ γενικά, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο διαμέσης νεφρίτιδας, νεφρικού συνδρόμου και νεφρικής ανεπάρκειας. **Ηπατικές:** Σπάνιες περιπτώσεις ανώμαλης ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδας και νεφρού έχουν αναφερθεί με τη χρήση της δεξιδουλοφέν. Άλλες: Σε σπάνιες περιπτώσεις η μύληση που σχετίζεται με φλεγμονή μπορεί να επιδεινωθεί. **Υπεύθυνος κυκλοφορίας:** Galienica A.E., Αχλλιάς 2, 104 37 Αθήνα, τηλ.: 2105281700. **Αριθμός αίσιου κυκλοφορίας:** 5847221-09-2006.

Στους Καθημερινούς Πόνους κάθε αιτιολογίας



Κεφαλαλγίες



Μυοσκελετικοί Πόνοι



ΩΡΛ Πόνοι



Γυναικολογικοί Πόνοι

Seractil®

Το Συνταγογραφούμενο Αναλγητικό



- Ολοκληρωμένη Περιφερική και Κεντρική Δράση
- Ταχύτερη Έναρξη και Παρατεταμένη Διάρκεια Δράσης
- Κλινικά Επιβεβαιωμένη Ασφάλεια σε Μακροχρόνια Χορήγηση

DUXIL®

Βλεννορρυθμιστικό
Επαναφέρει Απελευθερώνει Προστατεύει

Πολλαπλά οφέλη στις οξείες
και χρόνιες παθήσεις
του αναπνευστικού



1 ημερησίως

ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε περιέκτης μιας δόσης των 10 ml περιέχει Carbocysteine Lysine Μονοϋδράτη που αντιστοιχεί σε Carbocysteine Lysine 2,7 g. • **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Σιρόπι σε ομογενοποιημένη δόση. • **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Αντενδείκνυται η χρήση του προϊόντος σε περίπτωση γνωστής υπερευαισθησίας σε κάποιο από τα συστατικά του διασπαστικού. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με ενεργό έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου. Δεν πρέπει να χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και κατά τη γαλουχία. • **ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ & ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους. Περισσότερο ειδικά και εξάρτησης δεν είναι γνωστά. Η αυξημένη απόρριψη που παρατηρείται κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας και αποτελεί ένδειξη της δράσης του φαρμάκου στην απομάκρυνση των βρογχοκινετικών, υπακούει τακώς. Σε ασθενείς με υπέρταση η βλεννίνη μπορεί να χρησιμεύσει τριαισθηρογόνη υπορρόφιση. Το DUXIL μπορεί να χορηγηθεί και σε διαβητικούς ασθενείς. Το DUXIL δεν προορίζεται για παιδιατρική χρήση. • **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Οι κλινικές μελέτες και οι μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης έδειξαν ότι η Carbocysteine Lysine μονοϋδράτη είναι γενικά καλά ανεκτή. Ποσοστό 4% των ασθενών παρουσίασε συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα όπως ναυτία, ημιαστρολογία, κεφαλαλγία, γαστρικό ενοκλήρισμα, γαστροεντερική διαταραχή, διάρροια, όνγα περιοδικό ήπιος ή μέτριος έντασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται μείωση της δόσης. Σπάνια, έχουν παρατηρηθεί δερματικά εξανθήματα και ανεπιθύμητες υπερευαισθησίας. • **ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Galenica A.E. Για την περίληψη κατασκευαστικών του προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρία

 **Galenica a.e.**

Ελευθερίας 4, Κηφισιά, τηλ: 210 52 81 700 - Κουντουριώτου & Φασισανού 2, Θεσσαλονίκη, τηλ: 2310 542 685
• Επιστημονικό Τμήμα: τηλ: 210 52 81 731 • Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης: τηλ: 210 52 81 805