

## Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele Az influenza klinikuma, kezelése és a megelőzés lehetőségei

**Készítette:** Az Infektológiai Szakmai Kollégium

### 1. Bevezetés

Az influenza az egyik legjelentősebb légúti vírusfertőzés. Napjainkban az avian influenza terjedése és az első emberről-emberre átvitt fertőzésekről szóló közlések különös súlyt adnak a betegségnek. Utóbbiak, a szárnyasok közötti kiterjedt szóródás (epizootia) és pusztítás mellett, komoly veszélyt jelentenek az ember számára is. A veszély kettős: az avian vírus patogenitása és átvihetősége az emberre magas halálozással járó megbetegedéshez vezethet. Másrészt valamely humán vírussal, genetikai úton (reassortment) új hibrid alakul ki ("shift"). A következmény mindkét esetben pandémia veszély, a Föld lakosságának teljes fogékonysága miatt.

A humán influenza kórokozói az *A*, *B* és a *C* influenza vírusok. Az *A* vírus kiterjedt járványokat, pandemiákat okozhat. Az *A* vírusok felszíni struktúráját két antigén határozza meg, a *haemagglutinin* (H) és a *neuraminidáz* (N). A H antigén jelentős szerepet játszik a vírus patogenitásában is. Az emberi megbetegedést okozó törzsekben három H antigén (H1, H2, H3) és két N antigén (N1, N2), az avian vírusokban 15 H és 5 N antigén fordul elő. A vírus felszíni antigénjei folyamatos változásban vannak. A változás általában lassú (*drift*), ez pontmutáció következménye. Ritkább a gyors változás (*shift*), amikor is a felszíni antigének hirtelen lecserélődnek, mivel replikáció során genomjaikba avian eredetű komponensek épültek be. *Drift* esetében a vírussal szembeni védelem hosszabb idejű ugyan, de évenkénti felfrissítése szükséges, *shift* esetén az új antigenitású kórokozóval szemben a népesség korábban megszerzett immunitása hatástalan lesz, ami pandémia kialakulásának veszélyét teremti meg. A *B* vírusnál az antigének változékonysága lényegesen kisebb, a *C* vírus esetében pedig elhanyagolható. Az 1977 óta az időről-időre visszatérő járványokban a H1N1 és a H3N2 *A* vírusok, illetve a *B* influenzavírusok a globálisan elterjedt kórokozók. Az avian törzsek az *A* csoportba tartoznak, itt a következő antigénstruktúrák fordultak elő: H5N1, H9N2, H7N7, H9N2, H7N2, H7N3. Kiemelkedő a H5N1 vírus szerepe. Ez 1997-től van jelen, patogenitása és terjedési képességgel határozottan növekedik, a szárnyasok tömeges pusztulását okozza. és ez ideig mintegy 50 igazolt emberi megbetegedésért és 37 halálesetért felelős.

### 2. Klinikai kép

A humán influenzavírus cseppfertőzéssel, microaerosol útján terjed, a légúti hámban szaporodik, azt súlyosan károsítja. A *lappangási idő* néhány óra és 1-2 nap között van. Hirtelen, magas láz lép fel, fejfájással, húzó izomfájdalmakkal, általános elesettséggel, köthártya huruttal. A torokképletek lobosak, egyéb fizikális eltérés rendszerint nem található. Jellemző a száraz köhögés, de hurutos tünetek is lehetnek. A beteg égő, kaparó, szegycsont mögötti fájdalomról panaszkodik. A kórfolyamat szövődmény nélkül egy héten belül lezajlik, a láz megszűnik. Átmeneti gyengeség, izzadákonyság maradhat vissza. A gyermekkori megbetegedés gyakori tünete a fentiek mellett a cervicalis lymphadenopathia, felléphetnek gastrointestinalis tünetek, aluszékonyság, lázas convulsiók.

Az avian A/H5N1 vírus feltehetőleg a fertőzött állat váladékaival terjed. A kórkép hasonló klinikai tünetekkel kezdődik, jóval nagyobb azonban a virális pneumóniák gyakorisága. Ez az 5. nap táján kezdődik, a légzési elégtelenség egyre fokozódik, ARDS szerű kép alakul ki

és a beteg meghal. Az eddig észlelt, halállal végződő esetekben a betegek mindegyike vérzéses pneumóniában hunyt el.

### 3. Diagnózis

A diagnózis az epidemiológiai helyzet ismeretében, járvány esetén, könnyen megállapítható. Az oki diagnózist a vírus tenyésztéssel történő kimutatása biztosítja. Sporadikus esetekben illetve a járvány kezdetén emiatt garatmosó folyadék, vagy köpet vizsgálata szükséges a diagnózis megállapításához. Influenza aktivitással december végétől március végéig kell számolni, az iskolai hiányzások számának gyors növekedése a járvány felléptének egyik legfontosabb indikátora.

A laboratóriumi leletek nem mutatnak specifikus eltérést, a betegség kezdetén lehet leukocytosis (balratolt vérkép nélkül), később inkább mérsékelt leukopenia található.

### 4. Szövődmények

- Másodlagos, bakteriális pneumonia. Az évente visszatérő járványokban a leggyakoribb szövődmény. Az influenzás betegben fellépő bakteriális pneumonia két leggyakoribb kórokozója a *S. pneumoniae*, illetve a *S. aureus*, behatolásukat a légúti hám vírus okozta destrukciója, teszi lehetővé. A kezdeti heveny szak lezajlása után 1-3 nappal, a láz ismét emelkedik és kialakulnak a bakteriális pneumónia típusos tünetei. A szövődmény adekvát antibiotikum kezelést tesz szükségessé. Főleg kockázati csoportokban fordul elő (idősebb kor, idült alapbetegség, anyagcsere-zavar stb.) Az influenzás halálozás jórészt a másodlagos bakteriális pneumóniából adódik.
- Elsődleges, virális pneumonia. Elsősorban a fiatal felnőtteket veszélyezteti. Tünetei (fokozódó dyspnoe, a cyanosis, haemoptoe) az influenza kezdeti jeleivel együtt jelentkeznek, azokkal egybefolynak. A fizikális vizsgálat szegényes, csak a mellkasröntgen-vizsgálat mutatja ki biztonsággal. Lefolyása gyakran súlyos, intenzív ellátást igényelhet. Az antibiotikum kezelés hatástalan. A hagyományos influenzában ritka, az avián formában gyakori szövődmény.
- Otitis media acuta és sinusitis. Veszélyeztetettek a 6-23 hó közötti csecsemők, illetve kisdetek.

#### Ritka szövődmények

- Reye syndroma. Gyakran halálos végű syndroma, mely központi idegrendszeri tünetekkel és máj elégtelenséggel jár. Elsősorban olyan 16 évnél fiatalabb gyermekekben lép fel, akik influenza (elsősorban B) megbetegedés kapcsán aspirint vagy más szalicilát származékot kaptak. Emiatt a fenti gyógyszerek alkalmazása gyermekeknél ellenjavallt.
- Myositis és myoglobinuria. Elsősorban influenza B infekció után főleg gyermekekben, a lábizmokban lép fel. Neurológiai tünetekkel nem jár, átmeneti járásgyengeséget okozhat. Magasabb szérum kreatinin és CK észlelhető.
- Guillain-Barré syndroma. Leírták influenza A infekció után is, de ritka szövődménynek számít.
- Myocarditis, pericarditis társulhat igen ritkán influenza A és B infekcióhoz.

### 5. Kezelés

#### Általános elvek.

Az átlagos súlyosságú, szövődménymentesen zajló influenza csak tünetei kezelést igényel. Lázcsillapításra acetaminophen, ibuprofen, paracetamol jól beválk. Gyermekeknek lázcsillapításra szalicilátot tilos adni. Tekintettel arra, hogy az influenza infekció és a vele

járó magas láz idősök, alapbetegséggel rendelkező betegek esetében súlyos állapotromlást okozhat, esetükben intézeti kezelés mérlegelendő.

Specifikus antivirális kezelés (oseltamivir) javasolható a következő betegcsoportok különösen súlyos vagy szövődményes influenza infekciójában:

- dokumentáltan csökkent immunitású, bármilyen életkorú betegek (kezelés alatt álló onkohematológiai betegek, transzplantáltak, dializáltak, HIV/AIDS betegek)
- előrehaladott COPD, illetve szívelégtelenség

#### Másodlagos, bakteriális pneumonia kezelése.

A bakteriális pneumonia két leggyakoribb kórokozója a *Streptococcus pneumoniae*, és a *Staphylococcus aureus*.

Javasolt antibiotikum kezelés:

Mérsékelt súlyos állapotban: amoxicillin/klavulánsav 3x1,2/nap (iv) átlagsúlyú felnőttek

Súlyos esetben: ceftriaxon 2 g/nap vagy légúti fluorokinolon (moxifloxacin 400 mg/nap vagy levofloxacin 500-1000 mg/nap).

#### Primer, virális pneumonia kezelése

Tekintettel arra, hogy a virális pneumonia igen magas letalitással jár, a beteget pneumonia gyanúja esetén minél gyorsabban hospitalizálni kell. Miután csak a klinikai kép alapján nem lehet egyértelműen megállapítani a pneumonia etiológiáját mind specifikus antivirális, mind antibakteriális kezelésre szükség van.

Javasolt kezelés:

Specifikus antivirális kezelés: oseltamivir 2x75 mg/nap per os

+ amoxicillin/klavulánsav vagy ceftriaxon vagy moxifloxacin vagy levofloxacin a fent megadott dózisokban.

Az oseltamivir gyermekkori dozирования: 15 ttkg-ig 2x30 mg, 15-23 ttkg esetén 2x45 mg, 23-40 ttkg között 2x60 mg, e fölött felnőtt dózisban.

Az oseltamivirtól hatást csak akkor várhatunk, ha a tünetek kezdetétől számított 48 – 72 órán belül megkezdjük a kezelést.

Otitis media acuta, sinusitis. Várható kórokozó a *Streptococcus pneumoniae*, ritkábban *Haemophilus influenzae*, ill. *Moraxella catarrhalis*

Javasolt kezelés: amoxicillin+klavulánsav (70-90 mg/ttkg)

### **6. Az influenza elleni immunizálás**

Az influenza ellen leghatásosabb védelem a veszélyeztetett populáció évenkénti oltása.

Az oltás *hatékonyaságát* az oltott *kora, immunológiai állapota*, valamint az oltóvírus és az aktuális kórokozó közötti *antigénrokonság mérvé* szabja meg. A gyermekek és a fiatal felnőttek magas titerben termelnek ellenanyagot, míg az idősök és idült betegségekben szenvedők immunválasza gyengébb lehet. Optimális esetben a 65 évnél fiatalabbakban 70-90%-os védettség is elérhető, míg az idősebb, egészségesekben az oltás 30-70%-ban előzi meg a megbetegedést. Gyengébbek az eredmények idült, kóros állapotban, különösen az immunrendszer bármely eredetű károsodottsága esetén. A Magyarországon jelenleg elérhető vakcinák inaktivált vírust tartalmaznak.

#### **Az oltások időzítése**

Az oltási kampányt az őszi hónapokban célszerű indítani, mivel hazánkban az influenza aktivitás december - március közötti időre esik. A magas kockázatú egyének oltását ajánlott szeptembertől kezdeni. Az oltást akkor is lehet adni, ha a közösségben már

jelentkeztek influenza esetek. A vakcina protektív hatása felnőttben az oltás után 2, gyermekben 6 héttel várható.

### **Az oltandók köre**

Az oltás 6 hónapnál idősebb egyén esetében adható. Különösen indokolt, ha az életkorkor vagy bármely kórállapot miatt az influenza, illetve annak szövődménye fokozottan veszélyes.

Az influenza komplikációjának valószínűsége fokozott és azért az oltás a következő célcsoportoknak különösen javasolt:

- 65 évnél idősebb személyek
- szociális otthonokban, öregek napközijében, krónikus osztályokon ellátottak
- gyermekek és felnőttek, akik krónikus cardiopulmonalis betegségben szenvednek, beleértve az asthmát is
- gyermekek és felnőttek, akik a jelzett betegségek miatt kezelés alatt állnak vagy álltak a megelőző évben (metabolikus megbetegedések, beleértve a diabetes mellitust, vese elégtelenség, hemoglobinopathiák, csökkent immunitású állapotok, mint például onkohematológiai megbetegedések, transzplantáltak, tartósan szteroid kezelésben részesülők, HIV/AIDS betegek stb.)
- olyan gyermekek, akik valamilyen indikáció miatt rendszeres szalicil kezelésre szorulnak
- 6 és 23 hónapos kor közötti gyermekek

Influenza oltás javasolt a fentiekén kívül mindazoknak

- akik a fenti rizikócsoportokba tartozó személlyel közös háztartásban élnek
- minden egészségügyi dolgozónak, szociális munkásnak stb., aki részt vesz az influenzában megbetegedettek ellátásában, illetve a fenti rizikócsoportokba tartozó személyek ellátásával foglalkozik.

*Oltási szövődmény* igen ritka, tojásérzékenység esetén allergiás tünetek jelentkezhetnek. Terhesek, szoptató anyák olthatók.

### **7. Kemoprofilaxis**

Az influenza ellen négy antivirális szer áll rendelkezésre. Közülük az *amantadin* és a *rimantadin* kizárólag az influenza A vírus ellen használhatók. Az *amantadin* terápiás és megelőzés célokra 1 év felett alkalmas. A *rimantadin* profilaxisra 1 év felett, gyógyításra pedig 12 éves koron túl alkalmazható. A klinikai jelek fellépte után 48 órán belül adva, egészséges egyéneknél csökkenti a betegség súlyosságát és időtartamát is. Rövid idő alatt gyógyszer-rezisztencia alakulhat ki. Hazánkban nincsenek alkalmazásban. Az avián influenza vírusok eleve rezisztensek.

Az újabb neuraminidáz gátlók a *zanamivir* és az *oseltamivir* szíálsav analógok, az A, és a B influenzavírusoknak a fertőzött sejtekből való kiáramlását, így további szóródását akadályozzák.

Az *oseltamivir* (Tamiflu™, Roche) terápiás célra és kemoprofilaxisra egyaránt alkalmas.

Az oseltamivir profilaktikus célú alkalmazása csak abban az esetben indokolt, ha hatékony vakcináció nem áll rendelkezésre (új vírus) és/vagy:

- a vakcináció az adott személy esetében az alapbetegség, vagy az életkor miatt várhatóan nem elég hatékony
- a beteg súlyosan csökkent immunitású és megnyugtató elkülönítése nem megoldható

A széleskörű kemoprofilaxis bevezetéséről az aktuális epidemiológiai helyzetnek megfelelően, helyileg kell dönteni. Megelőzésre, 75 mg naponta egyszer, 6 héten át adható. Az antivirális készítmények az immunprofilaxist nem helyettesítik.

**Irodalomjegyzék**

1. Stöhr, K: Avian influenza and pandemics- Research needs and opportunities  
N Eng J Med 352, 403-405, 2005
2. Monto A S: The threat of an avian influenza pandemic  
N Eng J Med 352, 323-325, 2005
3. Ungchusak K *et al.*: Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1)  
N Eng J Med 352, 333-340, 2005
4. Lien N T *et al.*: Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004  
Emerg Inf Dis: 11, (2) 200  
[www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
5. Chotpitayasunond T, *et al.*: Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004  
Emerg Inf Dis 11, (2), February 2005  
[www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
6. WHO  
Estimating the impact of next influenza pandemic: Geneva 8 December 2004  
Wkly Epid. Rec  
[www.who.int/wer](http://www.who.int/wer)

**A módszertani levél érvényessége: 2008. december 31.**