

Strokovni prispevek/Professional article

EPIDEMIOLOŠKE IN KLINIČNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV, OKUŽENIH Z VIRUSOM INFLUENCE A (H1N1)v V SLOVENIJI

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF PATIENTS INFECTED WITH INFLUENZA A (H1N1)v IN SLOVENIA

*Maja Sočan,¹ Katarina Prosenč Trilar,² Nataša Berginc,² Tatjana Frelih¹*¹Center za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana²Laboratorij za viruse, Center za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana**Izvleček**

- Izhodišča** *Vnos novega virusa influence A (H1N1)v v Slovenijo je zahteval intenzivno spremljanje in izvajanje ukrepov za zamejitev širjenja pandemske gripe.*
- Bolniki in metode** *Z aktivnim iskanjem primerov smo pričeli v aprilu 2009 in potrdili prvi primer 19. junija 2009. Zbrali smo epidemiološke in klinične podatke prvih 100 bolnikov z novo gripo, ki smo jih potrdili v Sloveniji.*
- Rezultati** *Večina bolnikov se je z novim virusom pandemske gripe okužila v tujini, največ v Grčiji in Španiji. Samo trije so se okužili v Sloveniji. Bolniki so bili večinoma mladi ljudje, 80 % jih je bilo mlajših od 30 let. Po spolu ni bilo razlik. Simptomi in znaki nove gripe se niso razlikovali od sezonske gripe. Vsi bolniki so imeli povišano telesno temperaturo: bili so subfebrilni ali febrilni (66 %), navajali so kašelj (81 %) in glavobol (63 %), pogosto še bolečine v žrelu (59 %) in nahod (54 %). 9 % bolnikov je imelo drisko, kar ni običajno ob okužbi z virusom influence. Potek gripe je bil lahek, nihče ni bil hospitaliziran. Večina (86 %) je prejela oseltamivir, ki je pri 17 bolnikih (20 %) povzročil neželene učinke, predvsem gastrointestinalne težave.*
- Zaključki** *Epidemiološke in klinične značilnosti bolnikov z novo pandemsko gripo v Sloveniji v ničemer ne odstopajo od ugotovitev iz drugih evropskih držav.*
- Ključne besede** *influenza A (H1N1)v; uvoženi primeri; epidemiologija; klinične značilnosti*

Abstract

- Background** *Introduction of the novel virus influenza A (H1N1)v in Slovenia directed enhanced surveillance and introduction of measures to delay the progress of pandemic virus.*
- Patients and methods** *Active case finding started in April 2009 and first case was confirmed on 19th June 2009. Epidemiological and clinical data of first one hundred cases with confirmed influenza A (H1N1)v infection were collected.*
- Results** *Majority of patients, infected with novel pandemic virus, acquired the infection abroad, most often in Greece and Spain. Only three patients obtained the infection in Slovenia. The greater part of patients was young, 80 % was younger than 30 years of age. Both sexes were equally affected. Signs and symptoms did not differ from seasonal influenza: patients were subfebrile or febrile (66 %) with cough (81 %) and headache (63 %), accompanied by soar throat (59 %) and nasal discharge (54 %). Diarrhoea affected 9 % of the patients*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Maja Sočan, Center za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja RS, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, tel.: 01 / 2441-522, e-mail: maja.socan@ivz-rs.si

which is uncommon for influenza virus infections. The course of influenza was uneven and no one was hospitalized. Antivirals were given to majority of cases (86) and 17 (20 %) experienced side effects with gastrointestinal tract most often affected.

Conclusions *Epidemiological and clinical characteristics of first hundred patients infected with novel, pandemic influenza did not differ compared with patients reported from other European countries.*

Key words *influenza A (H1N1)v; imported cases; epidemiology; clinical features*

Uvod

V drugi polovici aprila 2009 so v ZDA potrdili prve primere gripe, ki jih je povzročil drugačen, nov virus influence A H1N1.¹ Nov virus vsebuje gene prašičjega, človeškega in ptičjega virusa influence A. Sprva so ga poimenovali virus prašičje gripe. Poimenovanje je bilo napačno, saj virusi prašičje gripe povzročajo akutno bolezen dihal prašičev in ne ljudi.

Nov virus gripe se je iz Mehike razširil v ZDA in v manj kot dveh mesecih po vseh celinah.²⁻⁵ Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je 11. junija 2009 razglasila najvišjo, tj. 6. stopnjo pandemske pripravljenosti. Nova pandemija gripe je postala neizogibna.

V Evropi so že konec aprila 2009 oboleli potniki, ki so novo gripo zanesli iz Mehike v Španijo.⁶ Ko se je novi virus gripe pričel širiti v ZDA, posebno na vzhodni obali (najbolj v New Yorku), je število uvoženih primerov v državah EU poraslo, saj je med EU in ZDA bistveno bolj intenzivna izmenjava ljudi in blaga kot s Srednjo Ameriko. Sprva do prenosa novega virusa gripe s potnikov na njihove svojce ali zdravstvene delavce ni bilo zaznati. Izjema je bila Velika Britanija, kjer so se kmalu po vnosu nove gripe pojavili izbruhi med šolarji, v internatih in pri bolnikih z novo gripo, ki niso potovali v tujino ali bili v tesnem stiku z uvoženim primerom nove gripe.⁷⁻⁹

V Sloveniji smo 25. aprila 2009 (takoj po obvestilu SZO) pričeli pripravljati navodila za spremljanje pandemske gripe in predlagali ukrepe, s katerimi bi zadrževali širjenje pandemije v državi. V prispevku predstavljamo epidemiološke in klinične značilnosti prvih 100 potrjenih primerov pandemske gripe pri nas.

Bolniki in metode

Center za nalezljive bolezni, IVZ RS je na osnovi priporočil SZO, CDC (Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, ZDA) in ECDC (European Centre for Disease Control Stockholm, Švedska) pripravil obvestila za potnike in navodila za zdravstvo ter epidemiološko službo, kako postopati pri bolniku s sumom na pandemsko gripo. Obvestila in navodila smo objavili na spletnih straneh IVZ RS.¹⁰

Potnike smo pozvali, da se po vrnitvi iz Mehike ali ZDA (kasneje, ko se je pandemski virus gripe razširil, tudi po vrnitvi iz drugih držav) ob pojavu vročine, kašlja in drugih simptomov v dihalih po telefonu posvetujejo s svojim (ali dežurnim) zdravnikom. Zdravnikom primarne zdravstvene službe smo svetovali, da bolniku, ki ustreza definiciji pri-

mera nove, pandemske gripe, odzamejo bris žrela in nosu, ki ga v pošljejo v Laboratorij za viruse IVZ RS. Zdravnikom smo predlagali, da po pregledu bolnika s sumom na pandemsko gripo nemudoma po telefonu obvestijo epidemiologa.

V kužninah bolnikov s sumom na okužbo s pandemskim virusom gripe je Laboratorij za viruse IVZ RS do 10. maja 2009 z molekularno metodo (verižna reakcija s polimerazo v realnem času - RT-PCR) ugotavljal prisotnost virusa influence A. Če virusa influence A ne bi bilo moč s subtipizacijo opredeliti kot sezonski virus influence A H3N2 ali H1N1, bi bil bolnik uvrščen kot verjetni primer nove gripe, vendar takšnega primera ni bilo. 10. maja 2009 smo uvedli specifični test RT-PCR za ugotavljanje virusa influence A (H1N1)v, ki ga je razvil CDC, Atlanta, ZDA.¹¹ Vse kužnine bolnikov, ki smo jih testirali pred 10. majem 2009, smo ponovno testirali in pri nobenem nismo dokazali okužbe z virusom pandemske gripe.

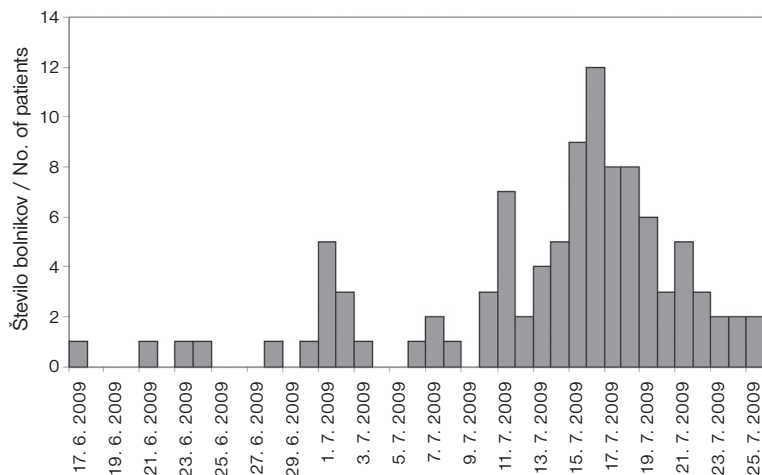
Epidemiologi območnih zavodov za zdravstveno varstvo so vsakega bolnika s potrjeno influenco A (H1N1) v anketirali s pomočjo vprašalnika SZO¹⁰ in pridobili demografske, epidemiološke in klinične podatke o poteku bolezni, zdravljenju in zapletih. Epidemiologi so osebam, ki so bili z bolnikom v tesnem, nezaščitenem stiku v domačem okolju, predpisali zaščito z oseltamivirom v odmerku, primernem starosti in telesni teži za 10 dni.

Epidemiologi so vprašalnik SZO izpolnjevali dvakrat: ob prvem pogovoru z bolnikom in teden dni kasneje, da so pridobili podatek o poteku in izidu bolezni. Protokol je predvidel možnost dodatnih anketiranj bolnikov v primeru, da bo razvoj bolezni neugoden in ne bodo teden dni po prvem anketiranju že v fazi okrevanja.

Izpolnjeni vprašalniki SZO in podatki o predpisani kemoprofilaksi so bili posredovani v Center za nalezljive bolezni IVZ RS, kjer smo jih vnesli v EPI Info, verzija 3.5.1. in zbrane podatke analizirali.

Rezultati

Od 28. aprila 2009 do 26. julija 2009 so zdravniki v osnovnem zdravstvenem varstvu in v bolnišnicah na osnovi kliničnih in epidemioloških podatkov pri 559 bolnikih posumili, da prebolevajo novo gripo. V kužninah 100 bolnikov smo dokazali prisotnost nukleinskih kislin virusa influence A (H1N1)v. Zanimivo je, da je bilo iz vzorcev 559 bolnikov, pri dveh primerih potrjena prisotnost virusov sezonske gripe, in sicer virus influence A (H3N2) in virus influence A (H1N1).

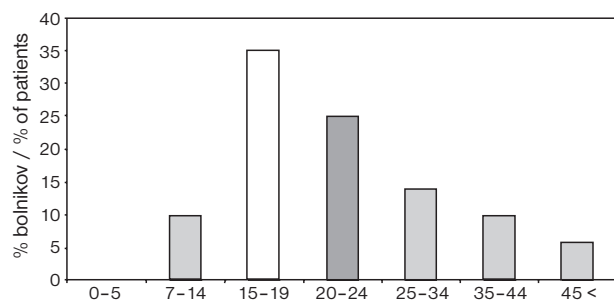


Sl. 1. Časovna porazdelitev bolnikov s potrjeno influenco A (H1N1)v od 19. 6. 2009 do 25. 7. 2009.

Figure 1. Daily distribution of patients with influenza A (H1N1)v infection from June 19, 2009 to July 25, 2009.

19. junija 2009 smo prvokrat potrdili okužbo z virusom influence A(H1N1)v pri bolniku, ki se je vrnil iz ZDA. Časovno porazdelitev potrjenih primerov prikazuje Slika 1.

Od 100 potrjenih primerov so bili trije tujci (doma iz Brazilije, Avstralije, Ukrajine), ki so zboleli pri nas. Potnik iz Brazilije je pripotoval iz svoje domovine, ostala dva pa sta bila pred prihodom v Slovenijo nekaj dni v Italiji, kjer sta se najverjetneje okužila. Večina slovenskih državljanov (94 bolnikov) se je okužila zunaj Slovenije na potovanju ali letovanju. Države, kamor so slovenski državljani potovali in se tem najverjetneje okužili, so bile: Grčija (30), Španija (21), Velika Britanija (15), Malta (6), ZDA (5), Tajska (4), Srbija (3), Francija (2), Irska (2), Bolgarija (2), Mehika (1), Nemčija (1). Dva bolnika sta zbolela po križarjenju (eden je bival na ladji, ki je križarila po Sredozemlju, drugi pa po Karibih), zato države okužbe ni bilo moč opredeliti. Trije bolniki so se okužili v Sloveniji, ker so bili v tesnem stiku z obolelim družinskim članom ali bližnjim prijateljem. Vsi trije so se okužili, preden se je bolnik, okužen z virusom influence A (H1N1), začel zdraviti.



Sl. 2. Starostna struktura bolnikov, okuženih z virusom influence A (H1N1)v.

Figure 2. Age structure of patients infected with influenza A (H1N1)v virus.

Nekateri bolniki so zdravnika obiskali že prvi dan po pojavu simptomov, najkasneje pa sedmi dan, v povprečju 1,9 dan (mediana: 2) po začetku bolezenskih simptomov.

Med obolelimi je bilo 53 (53 %) žensk. Starostno strukturo bolnikov, okuženih z virusom influence A (H1N1)v prikazujemo v Sliki 2. Povprečna starost bolnikov je bila 23,8 let, z mediano 20,5 let in razponom od 9 do 68 let. Mlajših od 30 let je bilo 80 %.

Bolniki, okuženi z virusom influence A (H1N1)v, so bili v večini brez kroničnih bolezni, ki bi utegnile poslabšati potek gripe (Tab. 1). Nobena bolnica ni bila noseča.

Simptomi in znaki so predstavljeni v Tabeli 2. Vsi bolniki so imeli povišano telesno temperaturo nad 37 °C, 66 % jih je bilo febrilnih. Trije bolniki so navedli bolečino v prsnem košu in 18 bolnikov hripavost. Zapletov ni bilo - pri enem bolniku je bil

klinično postavljen sum na pljučnico zaradi vročine, ki je trajala dlje časa, in kašlja. Opravil je rentgensko slikanje organov. Pljučnica ni bila potrjena.

Tab. 1. Kronične bolezni pri bolnikih, okuženih z virusom influence A (H1N1)v.

Table 1. Chronic diseases in patients infected with influenza A (H1N1)v virus.

Kronična bolezen - Chronic disease	Da / Yes
Rak - Malignant disease	0
Sladkorna bolezen - Diabetes mellitus	0
Okrnjena imunost - Immunodeficiency	1*
Bolezen srca in ožilja - Cardiovascular diseases	0
Epilepsija - Epilepsy	0
Bolezen pljuč - Pulmonary disease	4**
Podhranjenost - Undernourished	0
Drugo - Other	3***

* hematološka bolezen, stanje po splenektomiji - haematologic diseases, splenectomy

** vsi astma - all asthma

*** Mb. Basedow, Mb. Crohn, kronični gastritis = Mb. Basedow, Mb. Crohn, chronic gastritis

Tab. 2. Simptomi in znaki pri bolnikih, okuženih z virusom influence A (H1N1)v.

Table 2. Symptoms and signs in patients infected with influenza A (H1N1)v.

Simptomi/znaki - Symptoms/Signs	Da - Yes
Vročina > 38 °C - Fever > 38 °C	66
Boleče žrelo - Sore throat	59
Izcedek iz nosu - Nasal Discharge	54
Suh kašelj - Dry cough	81
Glavobol - Headache	63
Okrnjena zavest - Abnormal consciousness	0
Mišične bolečine - Myalgia	52
Sklepne bolečine - Arthralgia	32
Krvavitev iz nosu - Nasal bleeding	3
Driska - Diarrhoe	9
Slabost - Nausea	12
Bruhanje - Vomiting	4
Konjunktivitis - Conjunctivitis	23
Vnet bobnič - Otitis media	5
Poki/piski nad pljuči - Wheezing	2
Izpuščaj po koži - Rash	0

Cepivo proti gripi za sezono 2008/2009 sta prejeli samo dve bolnici, od teh je bila ena bolnica iz Avstralije. Za pet bolnikov ni bilo podatka o cepljenju proti gripi.

86 bolnikov je bilo zdravljenih z oseltamivrom, 13 jih zanesljivo ni bilo zdravljenih, za enega bolnika ni podatka. Pri 13 bolnikih, ki niso bili zdravljeni z oseltamivrom, je od začetka bolezenskih znakov do obiska pri zdravniku minilo v povprečju 2,9 dni. Sedem od trinajstih bolnikov je prišlo k zdravniku po več kot 48 urah od pričetka simptomov (štirje po treh dneh, dva po šestih dneh in eden po sedmih dneh). Dva oseltamivira nista prejela, ker sta imela precej blage simptome, za ostalih štiri pa ni bil naveden vzrok, čemu se zdravnik ni odločil za protivirusno zdravlilo.

17 bolnikov je po končanem zdravljenju z oseltamivrom navedlo, da so imeli neželene učinke, ki so jih opredelili kot lažje do srednje: slabost v želodcu (2), bolečine v trebuhu (1), grenak okus v ustih (1), drisko (4), omotičnost (1), glavobol (2), občutek nemoči v udih (1) ali moraste sanje prvo noč po zaužitju oseltamivira (2). Trije bolniki so navedli, da so imeli neželene učinke, niso pa jih natančno opredelili.

Razpravljanje

Povečano kroženje virusa influence je značilnost zimskega in zgodnjega spomladanskega obdobja leta. Porast števila obolelih z gripo zaznavamo s spremljanjem tedenskih incidenčnih stopenj gripi podobne bolezni in drugih akutnih okužb dihal na vzorcu populacije (zajem 3–4 % prebivalcev Slovenije). Pojav novega, pandemskega virusa influence aprila 2009 je zahteval drugačen pristop k zaznavi bolnikov z gripo in spremljanju širjenja po državi. Zato smo pripravili protokol, ki je vključeval definicijo primera pandemske gripe, diagnostiko, zbiranje podatkov o bolniku, pristop k zdravljenju in predpisovanje kemoprofilakse za osebe v stiku z bolnikom in ga objavili na spletnih straneh.¹⁰

V primerjavi z drugimi državami EU smo v Sloveniji prvi primer pandemske gripe zaznali sorazmerno pozno.^{6, 7, 12–16} Ne izključujemo možnosti, da so že v maju in v prvi polovici junija 2009 posamezni slovenski potniki preboleli novo gripo. Povsem verjetno je, da zaradi lahkega in nezapletenega poteka sploh niso poiskali zdravniške pomoči. Po drugi strani pa iz Slovenije v Mehiko potuje precej manj ljudi kot v ZDA in po Evropi. Zato je možno, da so slovenski državljani pričeli obolevati šele potem, ko se je virus razširil v ZDA in državah EU. Med prvimi stotimi bolniki s potrjeno novo, pandemsko gripo v Sloveniji je slaba tretjina zbolela po vrnitvi iz Grčije, petina pa po vrnitvi iz Španije. Večina zbolelih iz Grčije so bili udeleženci maturantskih izletov. Intenzivno in tesno druženje naših mladostnikov z mladostniki iz drugih držav in med seboj v hotelih, na plaži, lokalih je omogočilo prenos pandemskega virusa in izbruh v skupini maturantov. Izbruhe med šolarji in srednješolci so opisali v ZDA, Velika Britanija in Belgiji že kmalu po vnosu pandemskega virusa v omenjene države.^{8, 9, 13} Zelo malo (samo trije) je bilo sekundarnih primerov – prenosov z bolnika, ki se je okužil v tujini,

na bližnjega svojca ali prijatelja. Za nov, pandemski virus influence je ocenjeno bazično reproduktivno število (tj. povprečno število sekundarnih primerov na bolnika v neimuni populaciji) od 1,4 do 1,6, kar je primerljivo s sezonskim virusom gripe in ni posebej visoko.¹⁷ Prenosljivost virusa influence ne dosega tistih povzročiteljev nalezljivih bolezni, ki se prenašajo po zraku (=aerogeno). Vprašanje, ali je na redkost prenosa znotraj države (ali vsaj na klinično izraženo gripe) vplivala zaščita z oseltamivrom, ostaja odprto. Vsakega bolnika in osebo, ki je prejela oseltamivir v kemoprofilaktičnem odmerku, so poučili o prenosu virusa in preventivnih ukrepih. Morda je na majhno število sekundarnih primerov vplivala tudi boljša seznanjenost in posledična sprememba obnašanja oz. večje upoštevanje higienskih ukrepov. Na Nizozemskem so opisali bistveno več sekundarnih primerov, čeprav so enako kot pri nas, oseltamivir svetovali bolnikom in osebam, ki so bile z njimi v tesnih stikih.¹⁵ Vprašanje pa je, kako hitro so začeli zdravljenje z oseltamivrom in koliko jih je oseltamivir dejansko jemalo, saj o tem ni podatka.¹⁵ Izkušnje pri bolnikih okuženih z virusom influence A (H1N1)v iz Japonske kažejo, da je zdravljenje z oseltamivrom skrajšalo trajanje vročine, verjetno tudi količino izločenega virusa.¹⁸ Naši bolniki so zdravnika obiskali zgodaj, v povprečju že drugi dan bolezni, ko za začetek zdravljenja z oseltamivrom še ni bilo prepozno.

Starostna struktura prvih stotih primerov pandemske gripe v Sloveniji je podobna starostni strukturi, opisani v drugih evropskih državah, kjer je bila povprečna starost od 20 do 30 let.^{14–16} Tudi pri nas so prevladovali bolniki, mlajši od 30 let, kar lahko odslkava sprejemljivost za okužbo z novim, pandemskim virusom gripe. Raziskava v ZDA je pokazala, da nihče od otrok nima nevtralizacijskih protiteles proti virusu influence A (H1N1)v, pri nekaterih osebah, starejših od 60 let, pa obstaja navzkrižna imunost.¹⁹ Drug dejavnik, ki lahko pomembno vpliva na starostno strukturo, je način življenja – mladostniki in mlajši odrasli zagotovo več potujejo kot starejši ljudje. Prav zaradi slednjega prevladuje mnenje, da je starostna struktura bolnikov z novo, pandemsko gripo pristrana dokler večino bolnikov predstavljajo potniki. Šele s širjenjem v splošni populaciji bo razvidno, v katerih starostnih skupinah je nove gripe največ.

Polovica obolelih so bile ženske. Posebnih razlik po spolu ni bilo pričakovati, saj tudi običajna sezonska gripa ne prizadene enega spola bolj kot drugega.

Potek nove, pandemske gripe je bil pri prvih 100 bolnikih brez izjeme lahek in brez zapletov. Med našimi potrjenimi primeri je bilo malo bolnikov s kronično boleznijo. Vsi so bili zdravljeni doma, nihče ni potreboval bolnišničnega zdravljenja. V nekaterih državah EU so se odločili, da bodo prve bolnike (ne glede na kliničen potek) sprejeli v bolnišnico z namenom, da bolnike izolirajo in zmanjšajo možnost širjenja okužbe.^{13, 16} Za takšen pristop se v Sloveniji nismo odločili, saj bi povsem brez potrebe obremenili bolnišnice. Odločitev se je izkazala za pravilno, tudi drugod so prakso zdravljenja v bolnišnici kaj hitro opustili.^{13, 16}

Ob tako majhnem številu bolnikov (še) ni bilo pričakovati neugodnega, zapletenega poteka nove gripe. V državah, kjer je bolnikov bistveno več, so opisali primere, ki so zaradi primarne virusne pljučnice ali sekundarnih bakterijskih okužb potrebovali intenzivno oskrbo.²⁰⁻²² Pričakujemo, da bo podobno tudi pri nas, ko bo število bolnikov s pandemsko gripo poraslo. V ZDA so kot dejavnik tveganja opisali izjemno debelost (indeks telesne mase nad 35) in astmo.²¹ Podatka o povečani telesni teži nismo zbirali, ker ga vprašalnik SZO ni predvidel. V prihodnje se bomo pri težjih bolnikih osredotočili tudi na debelost kot dejavnik tveganja. Do pojava pandemije 2009 debelost ni bila nikoli prepoznana kot posebno tveganje, čeprav se ponuja kot sama po sebi razumljiva. Visoko postavljena trebušna prepona, slabša predihanost spodnjih predelov pljuč, obremenitev srčno-žilnega sistema, običajno še slabša telesna pripravljenost – vse naštetu je znamenje nagnjenosti k neugodnejšemu poteku okužbe dihal.

V klinični sliki nove, pandemske gripe ni bilo posebnosti – vodilni simptomi in znaki so bili vročina, kašelj, glavobol, po pogostosti so sledili še: bolečina v žrelu, nahod in mišična bolečina. Nad pričakovanim pa so bili simptomi v prebavilih: slabost, bruhanje in driska. Slabost in bruhanje sta pogosta spremljevalca najrazličnejših okužb otroške/mladostne dobe in sta povsem nespecifična. Težje je povezati pojav driske pri kar 9 % bolnikov z novo gripo. Enak odstotek bolnikov z drisko ob prebolevanju okužbe z virusom influence A (H1N1)v so navedli Nizozemci, Italijani in Belgijci.^{13, 15, 16} Japonci pa celo višjega (20 %).¹⁸ Zaenkrat razlage ni. Omenjenih prebavnih težav ni povzročil oseltamivir, saj so jih bolniki navajali že ob prvem pregledu, pred začetkom jemanja protivirusnega zdravila.

86 % bolnikov s pandemsko gripo je prejelo oseltamivir. Pri ljudeh, ki prebolevajo sezonsko gripo in nimajo posebnih tveganj za zaplete, se inhibitorjev nevraminidaze po priporočilih, ki jih je pripravil Razširjen strokovni kolegij za infektologijo in so objavljena na spletnih straneh Ministrstva za zdravje Republike Slovenije, ne predpisuje. Predpisovanje protivirusnih zdravil namreč povečuje možnost razvoja zmanjšane občutljivosti virusov influence, zato naj se le-ta uporabljajo za zdravljenje in zaščito le, kjer je tveganje za neugoden potek gripe precejšnje.

Nedavno objavljen pregled literature in metaanaliza učinkovitosti oseltamivira in zanamivira za zdravljenje sezonske gripe je pokazala, da zanamivir skrajša trajanje bolezni za 0,57 dni in oseltamivir za 0,55 dni pri bolnikih brez kroničnih bolezni.²³ Pri kronično bolnih je učinek inhibitorjev nevraminidaze na trajanje simptomov še nekoliko bolj ugoden – zanamivir in oseltamivir skrajšata trajanje gripe za 0,98 oz. 0,74 dni.²³ Manj jasen je učinek inhibitorjev nevraminidaze na zmanjševanje zapletov sezonske gripe. Inhibitorji nevraminidaze zmanjšujejo količino izločenega virusa influence in s tem zmanjšujejo možnost okužbe oseb, ki so bile z bolnikom v tesnejšem stiku. Učinkovitost zaščite družinskih članov z oseltamivirom po izpostavljenosti bolniku s sezonsko gripo je bila v povprečju 58,5 %.²⁴ Študij o učinkovitosti oseltamivira ali zanamivira za zdravljenje in preprečevanje nove, pandemske gripe še ni.

Postavlja se vprašanje, ali bo povečano predpisovanje oseltamivira bolnikom z gripo vodilo v zmanjšano občutljivost virusa influence A (H1N1)v na oseltamivir in kako hitro se bodo rezistentni sevi razširili po svetu. Do zdaj so le izjemoma potrdili posamezne viruse influence A (H1N1)v z mutacijo gena H275Y, ki je nosilec neobčutljivosti na oseltamivir. V sezoni gripe 2007/2008 so prvič zaznali sezonski virus influence A H1N1 z omenjeno mutacijo na Norveškem²⁵ in drugod po Evropi. V naslednji sezoni, sezoni 2008/2009 so bili že praktično vsi izolati virusa influence A H1N1 v Evropi in Severni Ameriki neobčutljivi na oseltamivir, še vedno pa dobro občutljivi na drug inhibitor nevraminidaze, zanamivir.

Neželeni učinki, ki so jih izkusili naši bolniki, niso bili redkost, vsekakor pa ne presenečenje. Wallsten je analiziral neželene učinke pri 247 učencih, ki so prejeli oseltamivir profilaktično, da bi zadržali širjenje izbruha virusa influence A (H1N1)v na šoli.²⁶ Kar polovica je navedla vsaj en neželeni učinek, največkrat slabost, glavobol ali občutek utrujenosti, kar je precej več, kot je navedeno v Povzetku glavnih značilnosti zdravila proizvajalca. Ker so bili otroci stari od 11 do 12 let, prejeli pa so poln odmerek 75 mg, Wallsten dopušča možnost, da je večja pogostost neželenih učinkov posledica večjega odmerka, kot se priporoča glede na starost.²⁶

Zaključki

Prvih sto primerov nove, pandemske gripe v Sloveniji po epidemioloških in kliničnih značilnostih ne odstopa od opisov iz drugih držav EU. V Sloveniji smo se odločili, da bomo sprva poskušali širjenje novega, pandemskega virusa zadržati z doslednim predpisovanjem protivirusnega zdravila bolniku in njegovim tesnim stikom ter s poučevanjem, kako prenos z bolnika na njegove bližnje preprečiti. Ali je bil pristop sam po sebi uspešen in koliko so k omejenemu napredovanju pandemije v Sloveniji prek poletja 2009, prispevali drugi dejavniki (predvsem šolske počitnice, manj druženja v zaprtih prostorih, klimatski dejavniki), ni moč presoditi.

Zahvala

Zahvaljujemo se akademiku prof. dr. Francu Strletu za pomoč in nasvete pri pripravi navodil za zdravstvo, epidemiologom območnih zavodov za zdravstveno varstvo za posredovanje anket bolnikov in oseb, ki so bile z njimi v tesnih kontaktih in Tanji Metličar za skrben vnos in obdelavo podatkov.

Literatura

1. WHO. Influenza-like illness in the United States and Mexico. Dosegljivo na: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html
2. Nicoll A, Coulombier D. Europe's initial experience with pandemic (H1N1) 2009 – mitigation and delaying policies and practices. Euro Surveill 2009; 14: pii=19279. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19279>
3. Anon. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 – update. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 305–8.

4. Cutler J, Schleihauf E, Hatchette TF, Billard B, Watson-Creed G, Davidson R, et al. Nova Scotia Human Swine Influenza Investigation Team. Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. *CMAJ* 2009; 181: 159-63.
5. Kelly HA, Grant KA, Williams S, Fielding J, Smith D. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. *Med J Aust* 2009; 191: 146-9.
6. Surveillance group for new influenza A(H1N1) virus investigation and control in Spain. New influenza A(H1N1) virus infections in Spain, April-May 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(19): pii=19209. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19209>
7. Health protection agency and Health Protection Scotland new influenza A(H1N1) investigation teams. Epidemiology of new influenza A(H1N1) in the United Kingdom, April - May 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19213. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19213>
8. Smith A, Coles S, Johnson S, Saldana L, Ihekweazu C, O'Moore E. An outbreak of influenza A(H1N1)v in a boarding school in South East England, May-June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19263. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19263>
9. Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 - an internet-based cross-sectional survey. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19287. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19287>
10. Center za nalezljive bolezni. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Navodila za zdravstvene delavce. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/index.php?akcija=novica&n=1868>
11. CDC protocol of realtime PCR for influenza A(H1N1), 28 April 2009, revision (30 April 2009). Dosegljivo na: (<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptcr/en/index.html>)
12. Influenza A(H1N1)v investigation teams. Modified surveillance of influenza A(H1N1)v virus infections in France. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19276. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19276>
13. Belgian working group on influenza A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v virus infections in Belgium, May-June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19270. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19270>
14. Lytras T, Theocharopoulos G, Tsiodras S, Mentis A, Panagiotopoulos T, Bonovas S, the influenza surveillance report group. Enhanced surveillance of influenza A(H1N1)v in Greece during the containment phase. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19275. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19275>
15. Hahné S, Donker T, Meijer A, Timen A, van Steenberghe J, Osterhaus A, et al. The Dutch New Influenza A(H1N1)v Investigation Team. Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: the first 115 cases. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19267. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19267>
16. Rizzo C, Declich S, Bella A, Caporali MG, Lana S, Pompa MG, et al. Enhanced epidemiological surveillance of influenza A(H1N1)v in Italy. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19266. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19266>
17. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med* 2009; 7: 30.
18. Komiya N, Gu Y, Kamiya H, Yahata Y, Matsui T, Yasui Y, et al. Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19272. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19272>
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009; 58: 521-4.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR* 2009; 58: 773-8.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR* 2009; 58: 749-52.
22. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. The INER Working Group on Influenza. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; Jun 29. (v tisku).
23. Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliot AJ, Duffy S, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; v tisku.
24. Jefferson TO, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001265.
25. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al. European Influenza Surveillance Scheme. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 552-60.
26. Wallsten A, Oliver I, Lewis D, Harrison S. Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West England. *Euro Surveill* 2009; 14: pii=19285. Dosegljivo na: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19285>

Prispelo 2009-08-14, sprejeto 2009-08-20