

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΓΡΙΠΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ (H5N1) ΤΩΝ ΠΤΗΝΩΝ

Α. Μίχος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιός της γρίπης των πτηνών τύπου Α (H5N1) πρόσφατα προκάλεσε επιδημίες σε πουλερικά και ανθρώπους και δημιούργησε έντονη ανησυχία για την πιθανότητα να προκαλέσει πανδημία στο άμεσο μέλλον. Ο ιός εξαπλώνεται σε περισσότερα είδη ζώων, καθώς και σε περισσότερες χώρες σε διαφορετικές ηπείρους. Αν και η μετάδοσή του από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι προς το παρόν περιορισμένη, υπάρχει πιθανότητα ο ιός να μεταλλαγεί και να προκαλέσει πανδημία με υψηλή θνητότητα και τεράστιες οικονομικές επιπτώσεις. Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τα χαρακτηριστικά του ιού, τα επιδημιολογικά, κλινικά, εργαστηριακά στοιχεία που έχουν καταγραφεί έως σήμερα, καθώς και τις συστάσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία σε περιπτώσεις νόσησης. Το γεγονός ότι δεν υπάρχει αποτελεσματικό εμβόλιο για την πρόληψη της νόσου καθώς και το ότι οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες, ειδικά για παιδιά, απαιτεί συντονισμό των προσπαθειών από τις κυβερνήσεις και τους επιστήμονες, τόσο για τον περιορισμό της παρούσας επιδημίας, όσο και για την προετοιμασία από πιθανή μελλοντική πανδημία. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2006, 53(2):117-124*)

Λέξεις ευρετηριασμού: γρίπη, πτηνά, επιδημία, αντιικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιδημία του ιού της γρίπης των πτηνών ξεκίνησε από τις Ασιατικές χώρες, εξαπλώθηκε πρόσφατα σε πολλές άλλες χώρες και έχει προκαλέσει έντονη ανησυχία για ενδεχόμενη πανδημία στους ανθρώπους.

Οι περισσότεροι ιοί της γρίπης βρίσκονται στα πτηνά που αποτελούν το φυσικό ξενιστή τους και μόνο ορισμένοι τύποι κυκλοφορούν μεταξύ των ανθρώπων. Ο όρος γρίπη των πτηνών, αναφέρεται στον ιό της γρίπης τύπου Α που κυκλοφορεί στα πτηνά και σε ειδικές συνθήκες μπορεί να προκαλέσει νόσο και σε

ανθρώπους. Έχουν αναγνωριστεί περισσότερα από 90 είδη πτηνών που ζουν κυρίως σε υδάτινο περιβάλλον και φέρουν τον ιό για πολλά χρόνια χωρίς να παρουσιάζουν συμπτώματα, αλλά καθώς μεταναστεύουν σε διαφορετικά μέρη μεταφέρουν τον ιό σε μακρινές αποστάσεις, εκκρίνοντάς τον στα περιττώματά τους, ενώ τα ίδια παραμένουν υγιή^{1,2}.

Όλα τα άλλα είδη πτηνών, όταν μολυνθούν από τον ιό, μπορεί να παρουσιάσουν από ήπια συμπτώματα έως ταχύτατα θανατηφόρο νόσηση, με ποσοστό θνητότητας 100% σε 48 ώρες και υψηλή μεταδοτικότητα³. Όταν ο ιός μεταδοθεί σε πουλερικά μπορεί να κυκλοφορεί για μικρό χρονικό διάστημα με χαμηλή λοιμογόνο δράση, έως ότου μεταλλαχθεί και γίνει ιδιαίτερα παθογόνος⁴.

Οι ιοί της γρίπης είναι μέλη της οικογένειας των ορθομυξοϊών, που περιλαμβάνει RNA ιούς μονής αλυσίδας με περίβλημα. Το ιικό RNA μεταγράφεται από ιική RNA πολυμεράση. Το λιπώδες περίβλημα του ιού προέρχεται από την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ξενιστή και περιλαμβάνει δύο επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες: α) την αιμοσυγκολλητίνη (HA) που διευκολύνει τη σύνδεση με τους υποδοχείς σιαλικού οξέως του ξενιστή και την είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή και β) την νευραμινιδάση (NA), που διασπά το σιαλικό οξύ που συνδέεται με την HA, αποσυνδέει τον ιό από τον υποδοχέα και τον αφήνει ελεύθερο να μολύνει άλλα κύτταρα, διευκολύνοντας τον πολλαπλασιασμό του. Ο ιός περιέχει ακόμη την πρωτεΐνη M2 που βρίσκεται εντός της μεμβράνης και ρυθμίζει την εξαρτώμενη από το pH ενεργοποίηση της HA.

Υπάρχουν 3 τύποι γρίπης A, B, C, αλλά ο C τύπος σπάνια καταλήγει σε νόσο. Η ταξινόμηση των υποτύπων της γρίπης βασίζεται στην αλληλουχία βάσεων των επιφανειακών πρωτεϊνών HA και NA. Ο ιός της γρίπης των πτηνών ανήκει στον τύπο A και περιλαμβάνει 16 H και 9 N αντιγονικά διαφορετικούς ορότυπους, που όλοι απαντώνται στα πτηνά, αλλά μόνο οι H1, H2 και H3 έχουν προκαλέσει έως σήμερα πανδημίες σε ανθρώπους⁵.

Αντιγονική διαφοροποίηση και εξέλιξη των στελεχών της γρίπης γίνεται με ελάσσονες (drift) ή μείζονες (shift) αντιγονικές μεταβολές. Ελάσσονες αντιγονικές μεταβολές (drift) συμβαίνουν στον τύπο A και B ως αποτέλεσμα κυρίως σημειακών μεταλλάξεων. Για το λόγο αυτό χρειάζεται ετήσια διαφοροποίηση του εμβολίου αντίστοιχα με τη μετάλλαξη των ιικών πρωτεϊνών. Μείζονες αντι-

γονικές μεταβολές (shift) συμβαίνουν μόνο στον τύπο A, όταν ο διαφορετικός υποτύπος HA ή NA που βρίσκεται σε γρίπη ζώων μεταφέρεται σε ανθρώπινο ιό και μπορεί να μολύνει πληθυσμό που δεν διαθέτει προϋπάρχουσα ανοσία. Ο μηχανισμός αυτός γενετικής διαφοροποίησης του ιού της γρίπης είναι κυρίως υπεύθυνος για επιδημίες και πανδημίες που συμβαίνουν παγκοσμίως.

Για να προκαλέσει επιδημία, ο ιός πρέπει να έχει τρεις ιδιότητες: 1. Να μπορεί να μολύνει ανθρώπους. 2. Να έχει αντιγονικές διαφοροποιήσεις, ώστε να μην υπάρχει ανοσία στον πληθυσμό. 3. Να είναι μεταδοτικός από άτομο σε άτομο⁶.

Ιστορική αναδρομή

Πανδημίες από ιούς της γρίπης δεν είναι καινούργιο φαινόμενο, αφού και στο παρελθόν προκάλεσαν μεγάλο αριθμό θανάτων και πανικό. Η «Ισπανική γρίπη» το 1918-1919, που οφειλόταν σε γρίπη τύπου A (H1N1), υπήρξε η πιο θανατηφόρα πανδημία του 20ου αιώνα, προκαλώντας περίπου 50 εκατομμύρια θανάτους, καθώς εξαπλώθηκε παγκοσμίως σε λιγότερο από 1 χρόνο. Η επιδημία αυτή παρουσίαζε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, ο ιός είχε μεγάλη λοιμογόνο δράση και μεταδοτικότητα, οι δε θάνατοι αφορούσαν κυρίως σε νέα άτομα 15-34 ετών, χωρίς ιστορικό προηγούμενης νόσου^{7,8}.

Πρόσφατα, επιστήμονες αναπαρήγαγαν τον ιό της επιδημίας του 1918, χρησιμοποιώντας μεθόδους γενετικής μηχανικής, με σκοπό να μελετήσουν την αλληλουχία των βάσεων του γονιδιώματός του και τις μεταλλάξεις που ήταν υπεύθυνες για τη μεγάλη λοιμογόνο δύναμη και μεταδοτικότητά του^{9,10}. Η μελέτη αυτή ξεσήκωσε έντονες συζητήσεις στην επιστημονική κοινότητα για πιθανούς κινδύνους από αυτό το εγχείρημα¹¹.

Άλλες δύο πανδημίες, που συνέβησαν μετά το 1918, οφείλονταν σε αντιγονική μετάθεση σε ιό τύπου A, από ανασυνδυασμό γονιδίων γρίπης των πτηνών και ιών ανθρώπινου τύπου. Η «Ασιατική γρίπη», το 1957-1958, (H2N2) αρχικά ξεκίνησε από την Κίνα, ενώ αργότερα έφθασε στις ΗΠΑ, όπου προκάλεσε περίπου 70.000 θανάτους. Η «γρίπη του Hong - Kong» το 1968-1969 (H3N2) προκάλεσε 34.000 θανάτους στις ΗΠΑ⁶.

Παρούσα κατάσταση

Από το 1997 υπήρξαν κρούσματα γρίπης των πτηνών σε ανθρώπους στο Hong - Kong που οφείλονταν σε ιό τύπου A (H5N1)¹². Το γεγονός αυτό

σήμανε συναγερμό μεταξύ των επιδημιολόγων, γιατί ο ιός αυτός παρουσίαζε ξεχωριστές ιδιότητες: μπορούσε να μεταδοθεί με απευθείας επαφή από πουλερικά σε ανθρώπους, ήταν καινούργιο αντιγονικά στέλεχος, για το οποίο ο πληθυσμός δεν είχε ανοσία και ήταν θανατηφόρος. Από τις 18 περιπτώσεις ασθενών που αποδείχθηκε ότι οφείλονταν στον ιό, 6 (33%) πέθαναν. Παράγοντας κινδύνου για νόσηση αποτελούσε η έκθεση σε πάσχοντα πουλερικά εντός μίας εβδομάδας πριν τη νόσηση, ενώ δεν αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου η βρώση πουλερικών ή η επαφή με πάσχοντες από τον ιό (H5N1)¹³.

Από το 2004 έως και τους τρεις πρώτους μήνες του 2005, νέες περιπτώσεις γρίπης H5N1 καταγράφηκαν σε 9 Ασιατικές χώρες: Κίνα, Καμπότζη, Νότια Κορέα, Ινδονησία, Ταϊλάνδη, Βιετνάμ, Ιαπωνία, Ινδονησία και Λάος. Πρόσφατα καταγράφηκαν κρούσματα στο Καζακστάν, τη Μογγολία, τη Ρωσία, τη Ρουμανία και την Τουρκία¹⁴⁻¹⁶.

Από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) έχουν καταγραφεί 175 περιστατικά επιβεβαιωμένης λοίμωξης σε ανθρώπους, από τους οποίους 96 πέθαναν¹⁷. Τα ανησυχητικά χαρακτηριστικά αυτών των επιδημικών εξάρσεων ήταν η υψηλή θνητότητα (περίπου 60%), που για παιδιά μικρότερα των 15 ετών ήταν ακόμη υψηλότερη (89%). Τα περισσότερα περιστατικά αφορούσαν σε νέους και παιδιά χωρίς ιστορικό προηγούμενης νόσου^{5,18,19}.

Ανάλυση του γονιδιώματος του ιού (H5N1) έδειξε ότι δεν ήταν ανθρώπινος ιός που είχε υποστεί μετάλλαξη, αλλά ήταν ιός γρίπης των πτηνών, που η μετάλλαξη μόνο 2 αμινοξέων στην αιμοσυγκολλητίνη (HA) τον κατέστησε ικανό να αναγνωρίζει υποδοχείς ανθρώπινων κυττάρων²⁰. Ο ιός ήταν πολύ μεταδοτικός μεταξύ των πουλερικών, αλλά είχε μικρή μεταδοτικότητα μεταξύ των ανθρώπων, αφού μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί μόνο σποραδικές περιπτώσεις ενδοοικογενειακής μετάδοσης¹⁸ του ιού και μία πιθανή περίπτωση μετάδοσης από μητέρα σε παιδί²¹. Η απλή κοινωνική επαφή δε φαίνεται να ήταν αρκετή για τη μετάδοση του ιού, ακόμη και σε ιατρικό προσωπικό που ήρθε σε επαφή με ασθενείς χωρίς να ληφθούν προφυλακτικά μέτρα²². Με δεδομένο ότι ο ιός μπορεί να επιβιώσει στο περιβάλλον, θεωρητικά θα μπορούσε να μεταδοθεί και από μολυσμένα αντικείμενα, από πόση μολυσμένου νερού, ακόμη και από κόπρανα μολυσμένων πουλερικών που χρησιμοποιούνται ως λίπασμα⁵.

Υπολογίζεται ότι περισσότερα από 100 εκατομμύρια πουλερικά και πτηνά πέθαναν ή θανατώθηκαν κατά την προσπάθεια να ελεγχθεί ο ιός, ενώ σε ορισμένες χώρες έγινε και εμβολιασμός των πουλερικών. Παρόλα τα μέτρα, πολλοί επιδημιολόγοι πιστεύουν ότι ο ιός συνεχίζει να κυκλοφορεί στα πτηνά σε αυτές τις περιοχές⁶.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Το φάσμα της κλινικής συμπτωματολογίας που προκαλεί η λοίμωξη με τον ιό της γρίπης των πτηνών (H5N1) είναι ευρύ και περιλαμβάνει από περιπτώσεις με ήπια κλινική εικόνα^{23,24}, έως σοβαρή, με θανατηφόρο έκβαση. Οι περισσότεροι ασθενείς που νόσησαν με γρίπη των πουλερικών ήταν ενήλικες και παιδιά χωρίς ιστορικό προηγούμενης νόσου. Δεν έχει βρεθεί γιατί νεαρά άτομα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στον ιό. Η περίοδος επώασης μετά από έκθεση στον ιό περιγράφεται στις περισσότερες περιπτώσεις 2-5 ημέρες, με ανώτερο όριο 8-17 ημέρες⁵.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων, όπως πυρετός (συνήθως $>38^{\circ}\text{C}$) με ρίγος που συνοδεύεται από κακουχία και κεφαλαλγία και συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό δεν είναι πάντοτε παρόντα κατά την έναρξη της νόσου, ενώ σε αντίθεση με τη γρίπη των πτηνών (H7N7), η γρίπη (H5N1) παρουσιάζει πολύ σπάνια επιπεφυκίτιδα^{5,25}. Συνοδά συμπτώματα που έχουν καταγραφεί είναι εμετός, κοιλιακό άλγος, διάρροια, πλευριτικός πόνος και ρινορραγίες. Αναφέρονται ακόμη 2 ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια και διάρροια χωρίς συνοδά συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα^{18,19,26}.

Συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα εμφανίζονται νωρίς κατά την πορεία της νόσου και μπορεί να είναι παρόντα και από την έναρξη της κλινικής νόσησης. Αναπνευστική δυσχέρεια εμφανίζεται περίπου μετά 5 ημέρες (1-16 ημέρες), με παραγωγή πτυέλων συχνά αιματηρών. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν πνευμονία, με ακτινολογικά ευρήματα που περιελάμβαναν διάχυτες πολυεστιακές διηθήσεις ή εστιακά ευρήματα με πύκνωση σε λοβούς¹⁹.

Προοδευτική επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας αναφέρεται σε μελέτη στην Ταϊλάνδη να παρουσιάζεται σε περίπου 6 ημέρες (4-13) από την έναρξη του πυρετού συχνά μαζί με επιπλοκές,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΓΡΙΠΗ ΤΩΝ ΠΤΗΝΩΝ (H5N1)

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΔΟΣΗ	Σχόλια
Ζαναμιβίρη (Relenza)	>7ετών	2 εισπνοές με diskhaler (ισοδύναμο με 10mg) x 2 / 24ωρο για 5 ημέρες	
Οσελταμιβίρη (Tamiflu)	Ενήλικες	Θεραπεία: 75mg x 2 / 24ωρο για 5 μέρες για ήπιες περιπτώσεις, 150mg x 2 / 24ωρο για 7-10 ημέρες για σοβαρές περιπτώσεις Χημειοπροφύλαξη: 75mg x 1 / 24ωρο για 7-10 ημέρες	Μείωση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30ml/min σε 75mg x 1 / 24ωρο για θεραπεία και 75mg κάθε 2η ημέρα για χημειοπροφύλαξη
Οσελταμιβίρη (Tamiflu)	Παιδιά (>1 ετών)	B.Σ.<15 Kgr: 30mg x 2 / 24ωρο 15-23 Kgr: 45mg x 2 / 24ωρο 23-40 Kgr: 60mg x 2 / 24ωρο >75 Kgr: 75mg x 2 / 24ωρο Χημειοπροφύλαξη: >13 ετών: 75mg x 1 / 24ωρο	Μείωση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια Δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία για βρέφη <1 έτους και χημειοπροφύλαξη για παιδιά <1 έτους

όπως πνευμονική αιμορραγία, πνευμοθώρακα, πανκυτταροπενία, σύνδρομο Reye και κλινική εικόνα σήψης χωρίς βακτηριαιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς πέθαναν 9-10 ημέρες (4-30 ημέρες) μετά την έναρξη των συμπτωμάτων από προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια^{18,19}.

Εργαστηριακά ευρήματα

Εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από ιό της γρίπης των πτηνών ήταν λευκοπενία και ειδικότερα λεμφοπενία, ήπια θρομβοκυττοπενία και μέτρια αυξημένες τιμές σε ηπατικά ένζυμα^{18,19}.

Εργαστηριακή διάγνωση

Διάγνωση μπορεί να γίνει με απευθείας καλλιέργεια του ιού ή ανίχνευση του ιικού RNA με χρήση Αντίστροφης Μεταγραφάσης Αλυσιδωτής Αντίδρασης της Πολυμεράσης (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) σε ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις. Η μέθοδος φαίνεται να παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία για τον ιό της γρίπης των πτηνών (H5N1), σε σύγκριση με άλλους ιούς γρίπης A (H1N1) ή (H3N2), πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου ιικού φορτίου που βρέθηκε να είναι ως και 10

φορές υψηλότερο για τον ιό H5N1. Ο χρόνος θετικοποίησης της RT-PCR αναφέρεται από 2 έως 15 ημέρες (διάμεσος χρόνος 5,5 μέρες)^{5,27}.

Διάγνωση με χρήση ταχέων μεθόδων ανίχνευσης αντιγόνων ιού μπορεί να γίνει μετά 4-18 ημέρες από την έναρξη της νόσου, με μικρότερη όμως ευαισθησία (36%)¹⁹. Ανοσολογική διάγνωση με ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων μπορεί να γίνει 10-14 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου, χρήση, όμως, κορτικοστεροειδών μπορεί να καθυστερήσει ή και να εμποδίσει την εμφάνισή τους^{19,28}.

Εργαστηριακή επιβεβαίωση για λοίμωξη με ιό της γρίπης των πτηνών (H5N1) έχουμε όταν υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: θετική καλλιέργεια, θετική RT-PCR για ινφλουέντζα Α (H5N1) RNA, θετικός ανοσοφθορισμός για ανίχνευση αντιγόνου με χρήση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του H5 και τουλάχιστον τετραπλασιασμός των ειδικών αντισωμάτων έναντι του H5 σε δύο διαφορετικά δείγματα ορού²⁸.

Θεραπεία

Ο ιός της γρίπης των πτηνών (H5N1) παρουσιάζει αντοχή στους αναστολείς της πρωτεΐνης M2, αμανταδίνη και ριμανταδίνη, γι' αυτό τα φάρμακα

αυτά δεν είναι κατάλληλα για τη θεραπεία και πρόληψη της νόσου. Ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λοίμωξη από ιό της γρίπης των πτηνών (H5N1) σε αναμονή των αποτελεσμάτων του εργαστηριακού ελέγχου, πρέπει να λάβουν θεραπεία με αναστολείς της NA, δηλαδή με οσελταμιβίρη (Tamiflu) ή ζαναμιβίρη (Relenza). Χρήση κορτικοστεροειδών, ιντερφερόνης Α και ανασταλτών της νευραμινιδάσης μακράς δράσης βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή, χωρίς αποδεδειγμένο προς το παρόν όφελος^{5,29}.

Οι ειδικοί αναστολείς της NA εμποδίζουν τη δράση της ιικής νευραμινιδάσης που διασπά το σιαλικό οξύ που συνδέεται με τη HA, ελευθερώνοντας ιούς για να μολύνουν άλλα κύτταρα και έτσι εμποδίζει την εξάπλωση και τον πολλαπλασιασμό του ιού. Επιπλέον, το ενεργό τμήμα της NA είναι σταθερό σε όλα τα στελέχη γρίπης Α και Β, με αποτέλεσμα να είναι καλός στόχος για αντιική θεραπεία. Χωρίς NA, η λοίμωξη περιορίζεται σε ένα κύκλο πολλαπλασιασμού που δεν είναι ικανός να προκαλέσει νόσο. Επιπλέον, η NA φαίνεται να διευκολύνει την είσοδο του ιού στα κύτταρα, διασπώντας το σιαλικό οξύ στη βλέννη που επενδύει το αναπνευστικό επιθήλιο³⁰. Επειδή η φάση του ταχέως πολλαπλασιασμού του ιού συμβαίνει εντός 24-72 ωρών από την έναρξη της νόσου, οι αναστολείς NA πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν νωρίτερα για να έχουν αποτέλεσμα. Τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται εντός 48 ωρών και κατά προτίμηση εντός 12 ωρών από την έναρξη της νόσου, με εξαίρεση βαριά ασθενείς που μπορεί να χορηγηθεί και αργότερα, χωρίς, όμως, τεκμηριωμένο το όφελος. Μόνο η οσελταμιβίρη έχει άδεια, στις ΗΠΑ, για να χρησιμοποιείται για χημειοπροφύλαξη³¹.

Ζαναμιβίρη (zanamivir - Relenza). Η Ζαναμιβίρη μιμείται το φυσικό υπόστρωμα της NA συνδεδεμένη με το ενεργό τμήμα της³². Χορηγείται με τη μορφή εισπνεόμενης σκόνης με ειδική συσκευή. Σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία εντός 30 ωρών, έχει βρεθεί ότι μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της νόσου κατά 3 ημέρες, ενώ προφυλακτικά μπορεί να έχει δράση σε 31-80% των περιπτώσεων που χορηγείται. Αναφέρονται ήπιες παρενέργειες που αφορούν στο αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα επειδή, όμως, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν περιστατικά συριγμού και μείωσης της PEF >20%, συνιστάται προσεκτική χρήση σε άτομα με άσθμα και πάντα έχοντας βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης³³.

Το φάρμακο έχει άδεια για γρίπη τύπου Α και Β σε ενήλικες και εφήβους >7 ετών που έχουν συμπτώματα για λιγότερο από 48 ώρες. Πλεονεκτήματα του φαρμάκου, η δράση του και στους δύο τύπους γρίπης, η φαρμακοκινητική του, δεν έχει γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, ενώ παρουσιάζει δράση έναντι στελεχών ανθεκτικών σε αμανταδίνη και ριμανταδίνη. Η ανάπτυξη αντοχής λόγω μεταλλάξεων στο ενεργό τμήμα της NA είναι πιθανή, αλλά επειδή η δράση της NA είναι απαραίτητη για την επιβίωση του ιού, φαίνεται ότι τα μεταλλαγμένα στελέχη είναι λιγότερο λοιμογόνα και παθογόνα σε σχέση με το αρχικό στέλεχος. Μειονεκτήματα για το φάρμακο είναι το κόστος, η δυσκολία χορήγησης και ο περιορισμός της χορήγησης σε άτομα >7 ετών.

Οσελταμιβίρη (oseltamivir - Tamiflu). Είναι φάρμακο με παρόμοια δράση με την Ζαναμιβίρη, αλλά με τροποποιημένο μόριο, ώστε να μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. Κυκλοφορεί σε μορφή χαπιού ή σκόνης για εναιώρημα και έχει βρεθεί ότι έχει καλή δράση και για τη θεραπεία και την πρόληψη της γρίπης. Μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά >1 ετών, καθώς κυκλοφορεί και σε μορφή σιροπιού. Σε μελέτη με παιδιά 1-12 ετών βρέθηκε ότι όταν χορηγηθεί εντός 48 ωρών, μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της νόσου κατά 36 ώρες. Η Οσελταμιβίρη έχει άδεια για προφυλακτική χορήγηση σε παιδιά >1 ετών, με αναφερόμενο ποσοστό αποτελεσματικότητας 80%³⁴. Η Οσελταμιβίρη δε χορηγείται σε βρέφη <1 ετών, καθώς έχει βρεθεί σε νεαρά πειραματόζωα υψηλή συγκέντρωση του φαρμάκου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρόμοιες επιφυλάξεις υπάρχουν και για εγκύους και θηλάζουσες μητέρες³⁵.

Υψηλού επιπέδου αντοχή στο φαρμακείο έχει βρεθεί ότι μπορεί να προκληθεί με την αντικατάσταση ενός και μόνο αμινοξέος στη νευραμινιδάση και ανιχνεύεται σε ποσοστό περίπου 16% σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό για γρίπη τύπου Α (N1H1)³⁶.

Προφύλαξη

Άτομα που έρχονται σε επαφή με άτομο με αποδεδειγμένη λοίμωξη από ιό γρίπης των πτηνών (H5N1) χωρίς προφύλαξη, όπως και άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος του πάσχοντος θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη (πίνακας 1). Για το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό κατά την κλινική εξέταση ατόμων με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη ενδείκνυται η προφύλαξη με

μάσκες τύπου N-95, που υπερτερεί αυτής με μονές ή πολλαπλές χειρουργικές μάσκες, που μπορούν, όμως, να χρησιμοποιούνται αν δεν υπάρχουν άλλα μέσα προφύλαξης³⁷.

Άτομα που έρχονται σε επαφή με πάσχοντα και παρά το χαμηλό ποσοστό δευτερογενούς μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο, θα πρέπει να τίθενται υπό περιορισμό και παρακολούθηση για την ανάπτυξη νόσου για περίοδο 7 ημερών μετά την τελευταία επαφή με το πάσχον άτομο⁵.

Μαζικός εμβολιασμός για το συγκεκριμένο στέλεχος του ιού αποτελεί την πιο αποτελεσματική τακτική για αντιμετώπιση πιθανής επιδημίας. Το κοινό εμβόλιο της γρίπης δεν προφυλάσσει από τον ιό H5N1. Εμβόλια με αδρανοποιημένο ζωντανό ιό θα μπορούσαν να παρασκευασθούν με δημιουργία τροποποιημένων γονιδίων που φέρουν αντιγονικά ενεργά, αλλά όχι παθογόνα τμήματα για την HA και NA και ενσωμάτωσή τους σε στελέχη ιού που μπορούν να καλλιεργηθούν ταχέως, όπως το PR8. Η παρασκευή εμβολίου, όμως, είναι προβληματική για το συγκεκριμένο ιό, καθώς είναι ιδιαίτερα θανατηφόρος για έμβρυα πουλερικών που χρησιμοποιούνται για καλλιέργεια των στελεχών των υπολοίπων εμβολίων γρίπης³⁸. Γίνονται προσπάθειες για την παρασκευή εμβολίου με μεθόδους γενετικής μηχανικής, αλλά ακόμη βρίσκονται σε στάδιο κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες για εμβόλια βρέθηκε ότι η αιμοσυγκολλητίνη του ιού (H5) παρυσιάζει χαμηλή αντιγονικότητα.

Από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αντιικά, μόνο η Οσελταμιβίρη και η Ζαναμιβίρη έχουν δράση έναντι του ιού και από αυτά, μόνο η οσελταμιβίρη μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά >1 έτους, ενώ για νεογνά δεν υπάρχει επί του παρόντος θεραπευτική λύση, η δε ανάπτυξη αντοχής στην Οσελταμιβίρη είναι πιθανή³¹. Επιπλέον, τα αποθέματα σε αντιικά φάρμακα δεν φθάνουν για να καλύψουν τις ανάγκες σε περίπτωση πανδημίας. Το Ηνωμένο Βασίλειο έχει αποθέματα σε Οσελταμιβίρη που φθάνουν να καλύψουν το 25% του πληθυσμού, ενώ οι ΗΠΑ μόνο το 1%³⁹. Το IDSA (Infectious Diseases Society of America) θεωρεί ότι για να υπάρχει επαρκής κάλυψη σε περίπτωση επιδημίας, τα αποθέματα των αντιικών φαρμάκων θα πρέπει να φθάνουν για τουλάχιστον 50% του πληθυσμού⁴⁰. Τα υπάρχοντα αποθέματα Οσελταμιβίρης επαρκούν μόνο για 2% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ ακόμη και αν το υπάρχον σύστημα

παρασκευής του φαρμάκου μεγιστοποιούσε την παραγωγή του, θα χρειάζονταν 10 χρόνια για να υπάρξουν αποθέματα για 20% του παγκόσμιου πληθυσμού^{41,42}.

Πόσο σίγουρο είναι ότι ο ιός θα προκαλέσει πανδημία; Τα στοιχεία που είναι εναντίον αυτής της υπόθεσης είναι το γεγονός ότι ο ιός έχει μικρή μεταδοτικότητα μεταξύ των ανθρώπων, αφού ελάχιστες περιπτώσεις μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο έχουν αποδειχθεί²¹. Ακόμη, το γεγονός ότι ο ιός κυκλοφορεί σε Ασιατικές χώρες για περίπου 9 χρόνια χωρίς να προκαλέσει μεγάλες επιδημίες και τμήμα του πληθυσμού (2-38%) στις χώρες αυτές έχει αναπτύξει ειδικά αντισώματα για διαφορετικούς ορότυπους των ιών της γρίπης των πτηνών (H5, H7, H10, H11)^{43,44}.

Παρόλα αυτά, απαιτείται προετοιμασία και επαγρύπνηση, καθώς δε μπορεί να υπάρξει απόλυτη πρόβλεψη για το πως, πότε και που μπορεί να ξεκινήσει επιδημία από τον ιό της γρίπης και ποια μπορεί να είναι η εξέλιξή της. Υπολογίζεται ότι σε περίπτωση πανδημίας θα μπορούσαν να υπάρξουν στην καλύτερη περίπτωση 2-7 εκατομμύρια νεκροί, με δεκάδες εκατομμύρια να χρειάζονται ιατρική περίθαλψη^{45,46}. Έως ότου υπάρξει αποτελεσματικό εμβόλιο, χρειάζεται συντονισμός σε εθνικό και διεθνές επίπεδο, τόσο όσον αφορά στην προμήθεια αντιικών φαρμάκων, όσο και για την προετοιμασία των υπηρεσιών υγείας και την εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού για αντιμετώπιση ενδεχόμενης επιδημίας.

Avian influenza (H5N1)

A. Michos

(Ann Clin Paediatr 2006, 53(2):117-124)

Recent outbreaks of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in poultry and humans have raised serious concerns about the possibility of a new influenza pandemic in the near future. The virus crossed the interspecies barrier and is expanding its geographic distribution to more countries and continents. Although transmission of the virus from human to human isn't efficient until now, H5N1 virus seems to have potential to trigger a pandemic with high number of human fatalities and huge economic repercussions. This article describes the features and reviews epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the virus H5N1 as far as current recommendations and problems for

prevention and clinical management. The facts that there isn't any effective vaccine available for the specific strain of influenza A and there are limited therapeutic options, especially for children, justify the investment of money and effort from governments and scientists in order to control the current epidemic and be better prepared for probable future pandemics.

Key words: avian, influenza, epidemic, antivirals.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ligon BL. Avian Influenza Virus H5N1: A review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16(4):326-35.
2. World Health Organization. Avian influenza: assessing the pandemic threat. WHO/CDS/2005. 2005. (Accessed 15 October 2005, 2005, at <http://www.who.org>).
3. CDC. Information about influenza pandemics. 2005. (Accessed 15 October 2005, at <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/pandemics.htm>).
4. World Health Organization. Avian influenza ("bird flu") and the significance of transmission to humans., 2005. (Accessed 10 October 2005, at <http://who.int/mediacentre/factsheets/avian-influenza/en>).
5. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1374-85.
6. Bartlett JG, Hayden FG. Influenza A (H5N1): will it be the next pandemic influenza? Are we ready? *Ann Intern Med* 2005; 143(6):460-2.
7. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76(1):105-15.
8. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432(7019):904-6.
9. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310(5745):77-80.
10. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005; 437(7060):889-93.
11. Kaiser J. Virology. Resurrected influenza virus yields secrets of deadly 1918 pandemic. *Science* 2005; 310(5745):28-9.
12. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998; 351(9101):472-7.
13. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. *J Infect Dis* 1999; 180(2):505-8.
14. Liu J, Xiao H, Lei F, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005; 309(5738):1206.
15. Chen H, Smith GJ, Zhang SY, et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005; 436(7048):191-2.
16. World Health Organization. Avian influenza- situation in Turkey. 2006. (Accessed 6 January 2006, at http://www.who.int/csr/don/2006_01_05/en/index.html).
17. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/ (H5N1) Reported to WHO. 2006. (Accessed 8 March 2006, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_03_08/en/index.html).
18. Hien TT LN, Dung NT et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; (350):1179-88.
19. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(2):201-9.
20. Harvey R, Martin AC, Zambon M, Barclay WS. Restrictions to the adaptation of influenza A virus h5 hemagglutinin to the human host. *J Virol* 2004; 78(1):502-7.
21. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352(4):333-40.
22. Schultsz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(7):1158-9.
23. Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004; 10(7):1321-4.
24. De Jong MD, Cam, BV, Qui PT, et al. Fatal Avian Influenza (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; (352):686-91.
25. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(5):1356-61.
26. Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. *Vaccine* 2002; 20(2):S77-81.

27. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999; 14(3):191-7.
28. World Health Organization. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness. 2005. (Accessed 20 October 2005, 2005, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests1.pdf).
29. Gubareva LV, Webster RG, Hayden FG. Comparison of the activities of zanamivir, oseltamivir, and RWJ-270201 against clinical isolates of influenza virus and neuraminidase inhibitor-resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(12):3403-8.
30. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol* 2004; 78(22):12665-7.
31. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1363-73.
32. Varghese JN, McKimm-Breschkin JL, Caldwell JB, Kortt AA, Colman PM. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. *Proteins* 1992; 14(3):327-32.
33. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21(4):267-81.
34. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189(3):440-9.
35. Health sciences authority. Product safety alert: new preclinical findings on oseltamivir, 2004. (Accessed 20 October 2004, at http://www.hsa.gov.sg/docs/safetyalert_oseltamivir_Mar04.pdf).
36. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(1):i5-i21.
37. Derrick JL, Gomersall CD. Protecting healthcare staff from severe acute respiratory syndrome: filtration capacity of multiple surgical masks. *J Hosp Infect* 2005; 59(4):365-8.
38. Woods CR, Abramson JS. The next influenza pandemic: will we be ready to care for our children? *J Pediatr* 2005; 147(2):147-55.
39. Abbott A, Cyranoski D. Bird flu sparks worldwide bid to prevent human pandemic. *Nature* 2004; 427(6972):274.
40. Panemic Influenza. Statment of the Infectious Diseases Society of Americ before the House Committee on Energy and Commerce Subcommittee on Health. 2005. (Accessed 20 Ocotber 2005, at www.idsociety.org).
41. Stohr K. Influenza-global impact and opportunities. In: Infectious Diseases Society of America 43rd Annual Meeting; 2005 October 6-9 2005; San Francisco, California; 2005. p. Abstract 90.
42. Hayden FG. Therapeutic approaches for influenza. In: Infectious Diseases Society of America 43rd Annual Meeting; 2005 October 6-9 2005; San Francisco, California; 2005. p. Abstract 702.
43. Profeta ML, Palladino G. Serological evidence of human infections with avian influenza viruses. Brief report. *Arch Virol* 1986; 90(3-4):355-60.
44. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* 2004; 10(12):S82-7.
45. World Health Organization. Estimating the impact of the next influenza pandemic: enhancing preparedness. 2005. (Accessed at http://www.who.int/csr/disease/influenza/preparedness2004_12_08/en/index.html).
46. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352(18):1839-42.