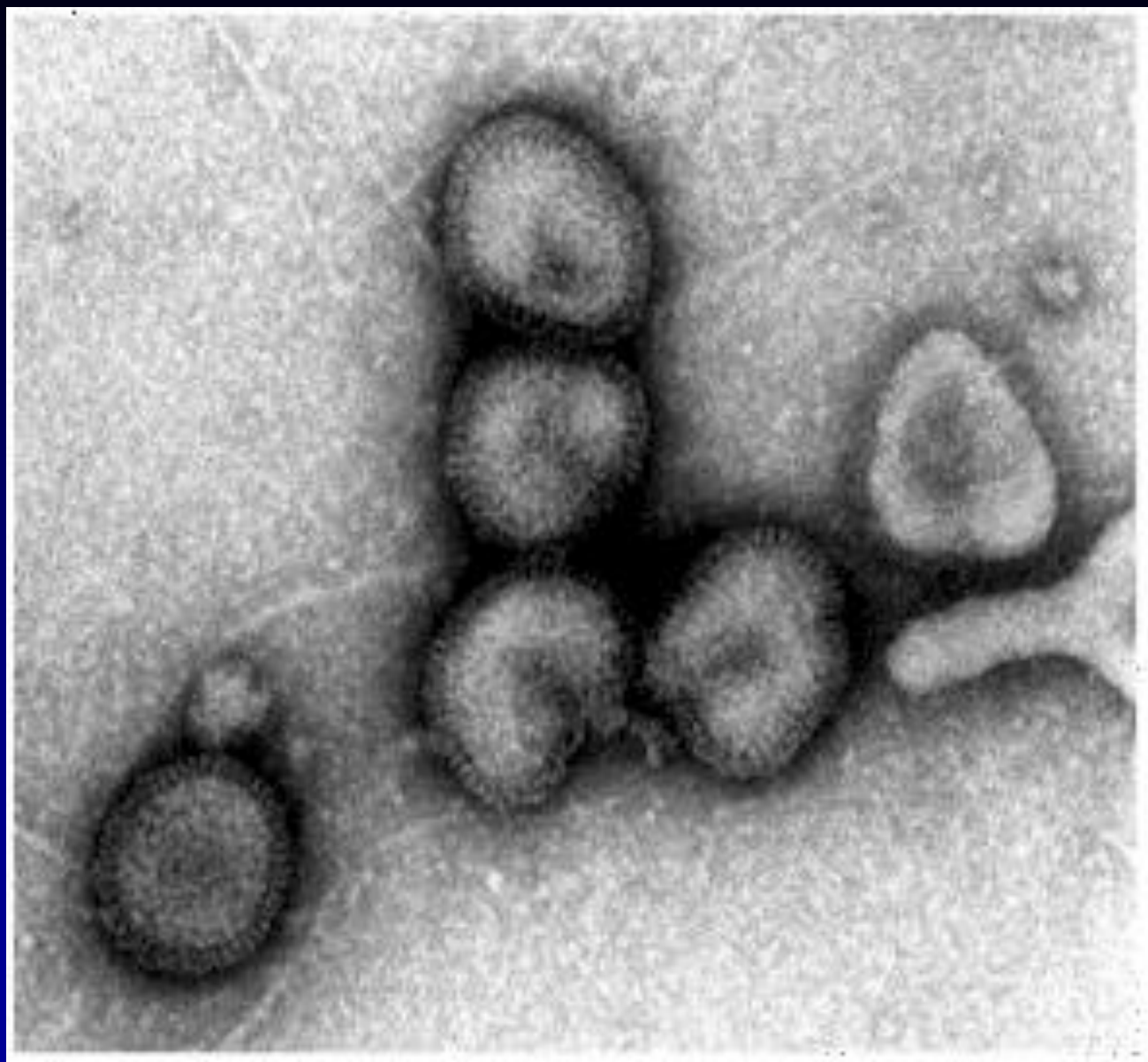


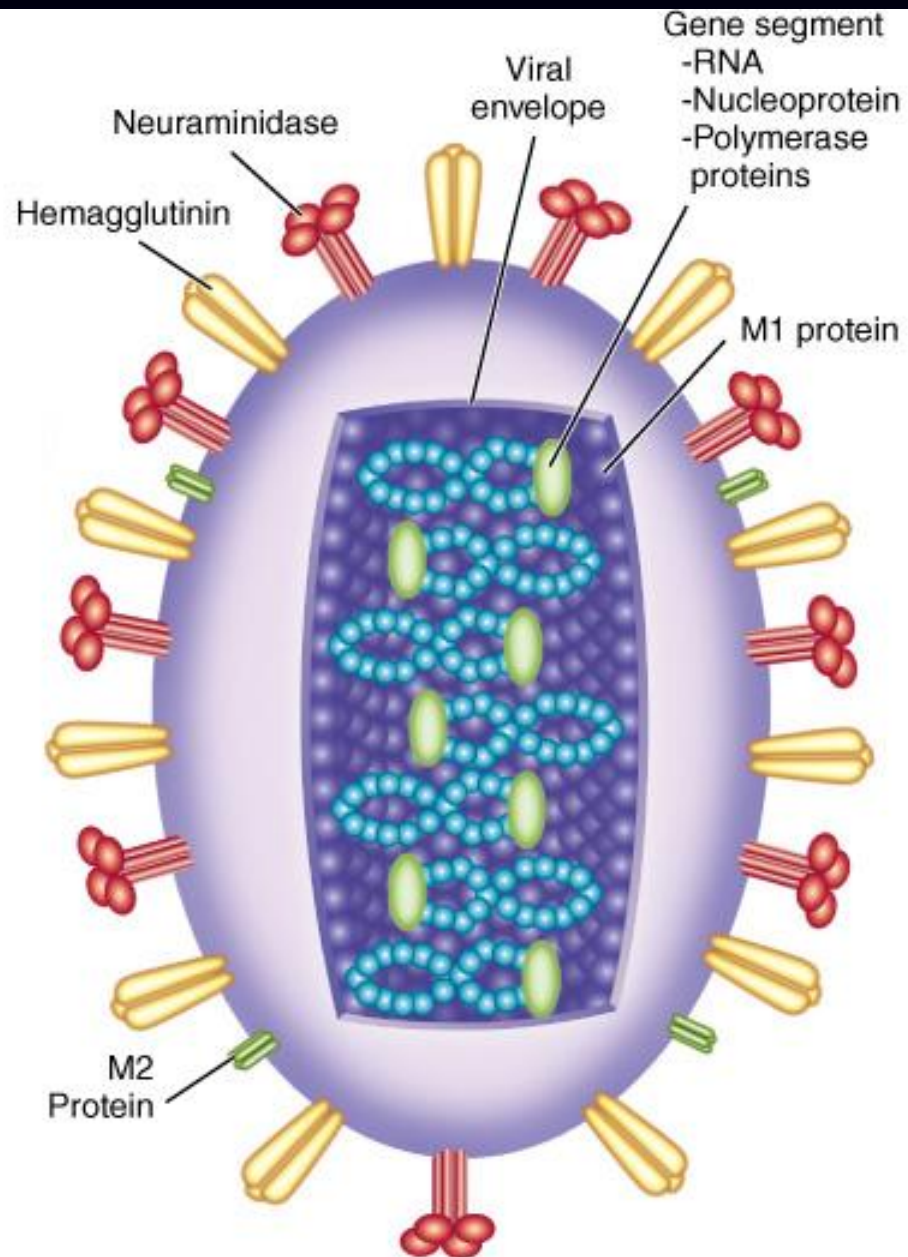
Influenza 2008

Szalka András



Az influenza A vírus biológiája

- ✓ *Influenza virus burokkal rendelkező RNA virus*
- ✓ *A vírus capsid tartalmaz 2 nagy antigént, haemagglutinin (HA) és neuraminidase (NA)*
- ✓ *16 különböző HA szubtypust (H1-H16) és 9 különböző NA szubtypust ismerünk, mindegyiket az influenza A virusban*



Influenza vírus élelciklusa

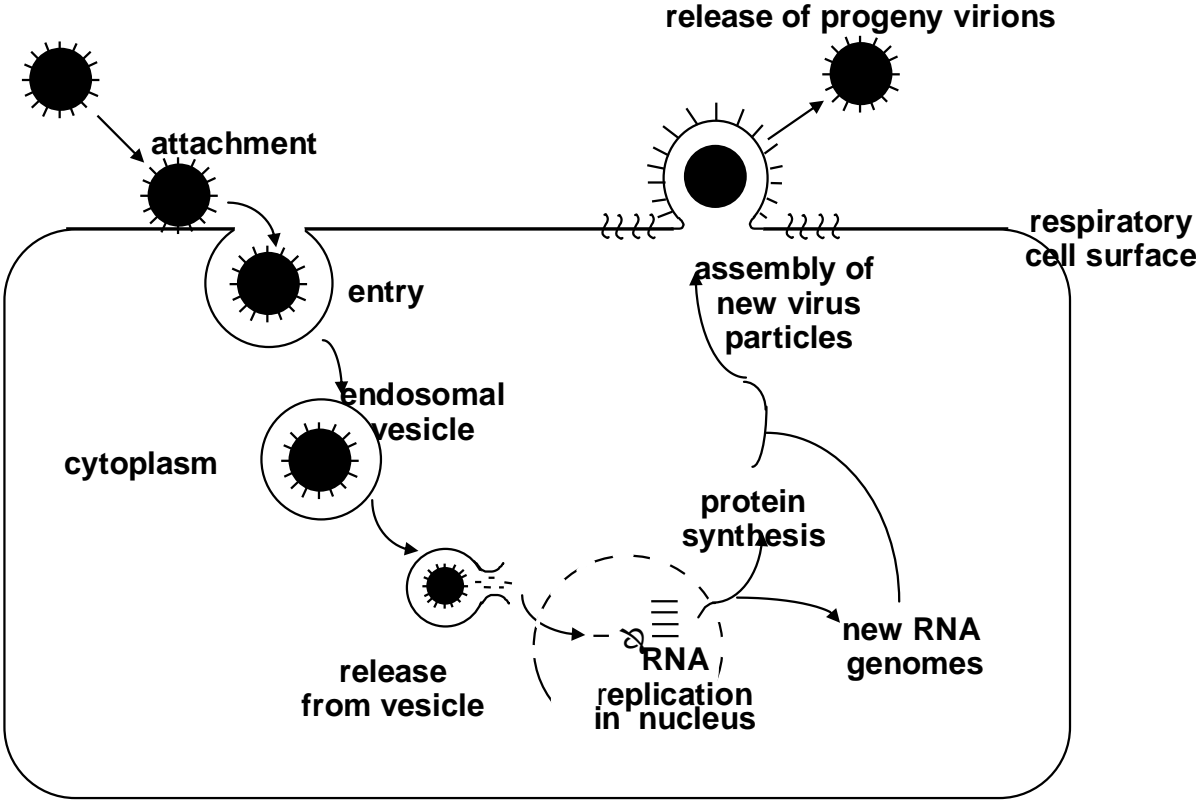
- *A HA fehérje felelős: a vírus kötődésért a szialsavhoz (gazdasejt receptorai)*
- *Az NA, ezzel szemben, az új virion leválasztódásért a gazdaszervezetről.*

A vírusban az antigén változások

Antigén drift relatíve enyhe változást jelent, amely gyakran végbe mehet (akár minden évben) HA-ban és/vagy az NA-ban

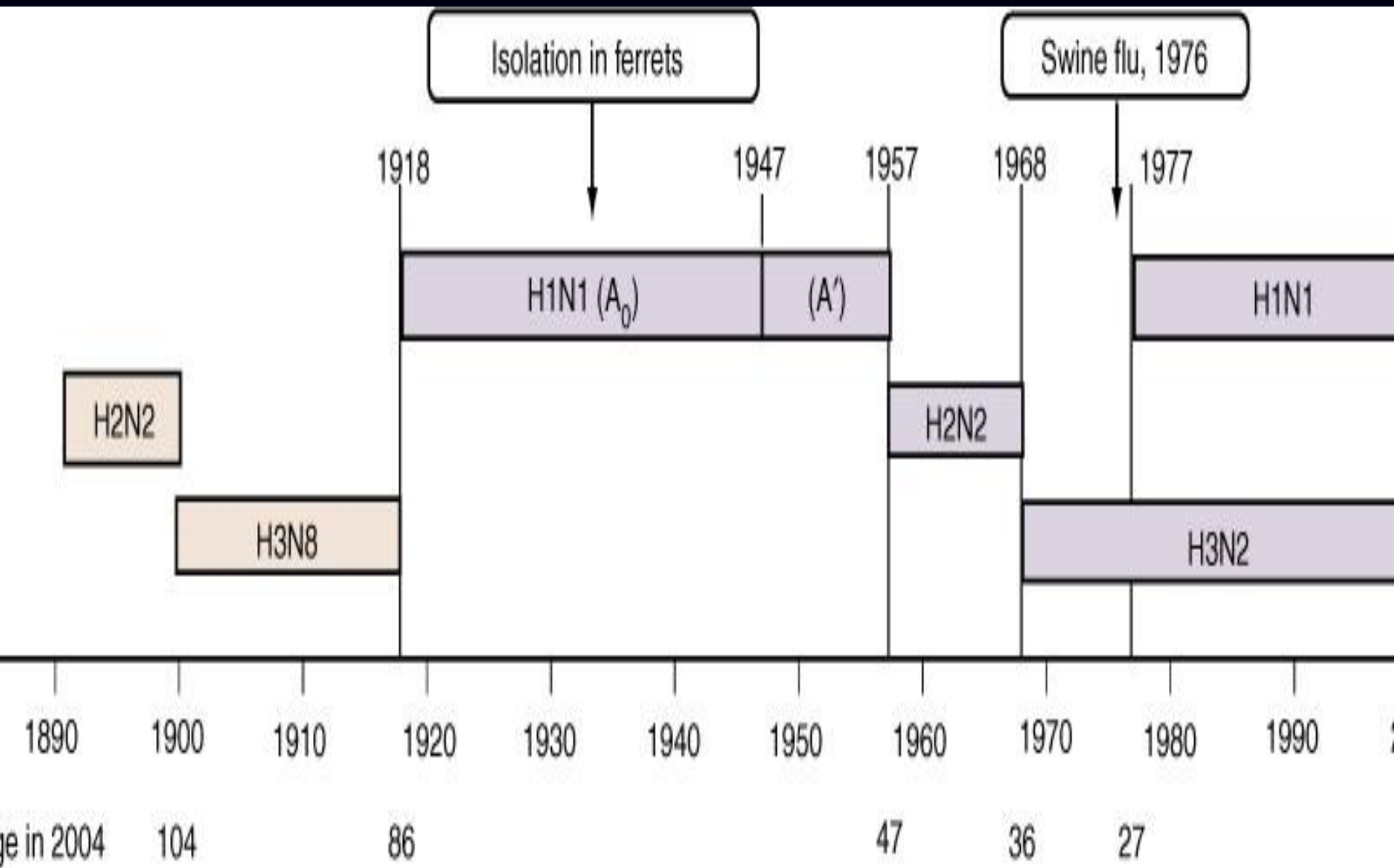
Antigén shift – új vírus és a lakosság nem rendelkezik immunitással. Nincs általában kapcsolatban a „régiből” vagy „újabbal” keletkezett A vírussal

Schematic diagram of influenza A or B replication



A XX. század influenza pandemiái

**A XX. században három influenza
pandémia zajlott le**



A XX. század influenza pandemiái

A legelső ezek közül 1918-20 között volt, ez volt a legsúlyosabb, 20-50 millió ember halt meg. A kiindulás sohasem tisztázódott teljesen. Kb. a lakosság 50%-a fertőződött meg és a fertőzöttek közül a felének volt klinikai tünetei és panasza (tehát a lakosság 25%-a volt beteg)

A XX. század influenza pandemiái

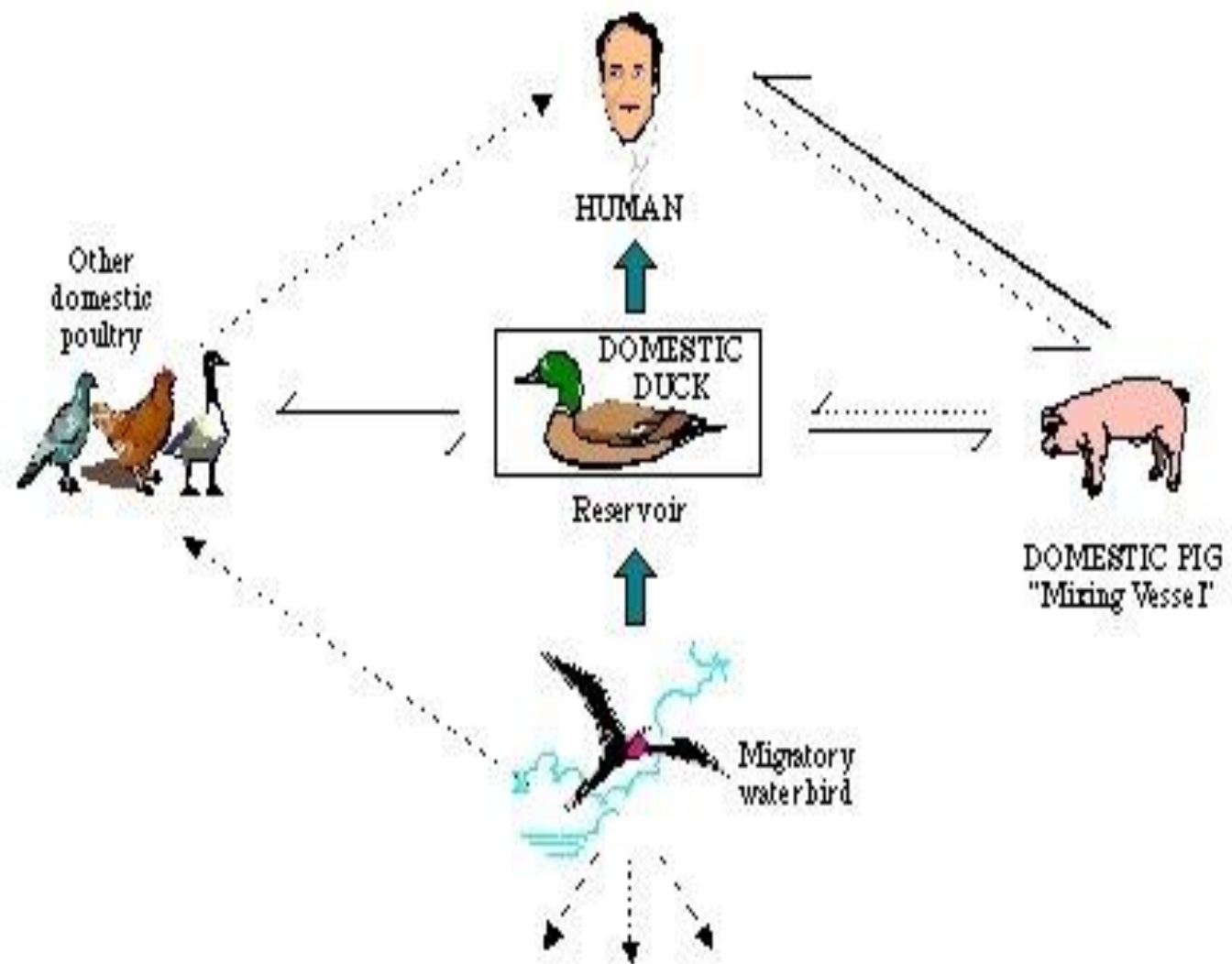
Az 1957-58-as járvány Kinából indult el. A megbetegedési adatok megegyeztek az 1918-as járvánnyal (40-50%-os lakosság érintettség and 25%-os klinikum). A halálozás elsősorban a nagyon fiatalokat és az időseket súlytotta. Becslések szerint 1 millióan haltak meg. A pandemiát A/H2N2 típus okozta.

A XX. század influenza pandemiái

Az 1968-as influenza pandémia Hong Kongból eredt, s ez volt a „legszelídebb” pandémia, és a A/H3N2-típus okozta. Elsősorban az idősek halálozása volt kifejezett, ők döntően a szekunder bakteriális fertőzések miatt haltak meg.

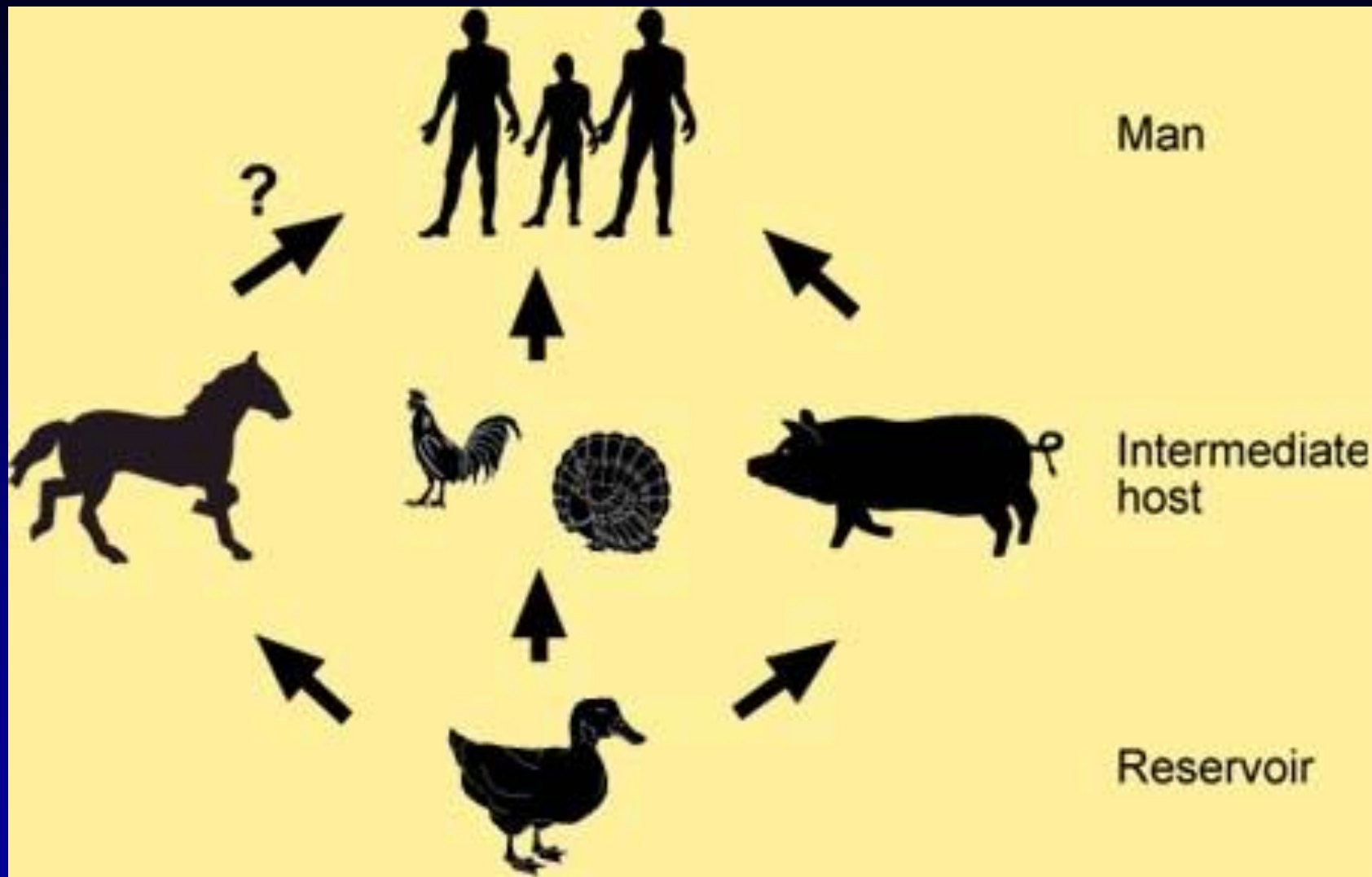
Az influenza A vírus biológiája

- ✓ *A vadon élő madarak a természetes resevoirjai az influenza A-nak és valószínűleg innen kerültek, ill. kerülnek át e vírusok más állatokra.*
- ✓ *A madarak legtöbb fertőződése aszimptomatikus, de egyes szubtypussal történő fertőzés (pl. H5 and H7) széleskörben okozhat betegséget és sok elhullást a vad- és házi madarak (pl. csirekék, pulykák) között*



Az influenza A vírus biológiája

A disznó fogékony: avian, human and sertés influenza virusokra, és számos esetben hajlam van arra is, hogy a legkülönbözőbb speciések influenza virusai (pl. kacsza and human) egy időben átkerüljenek rá.



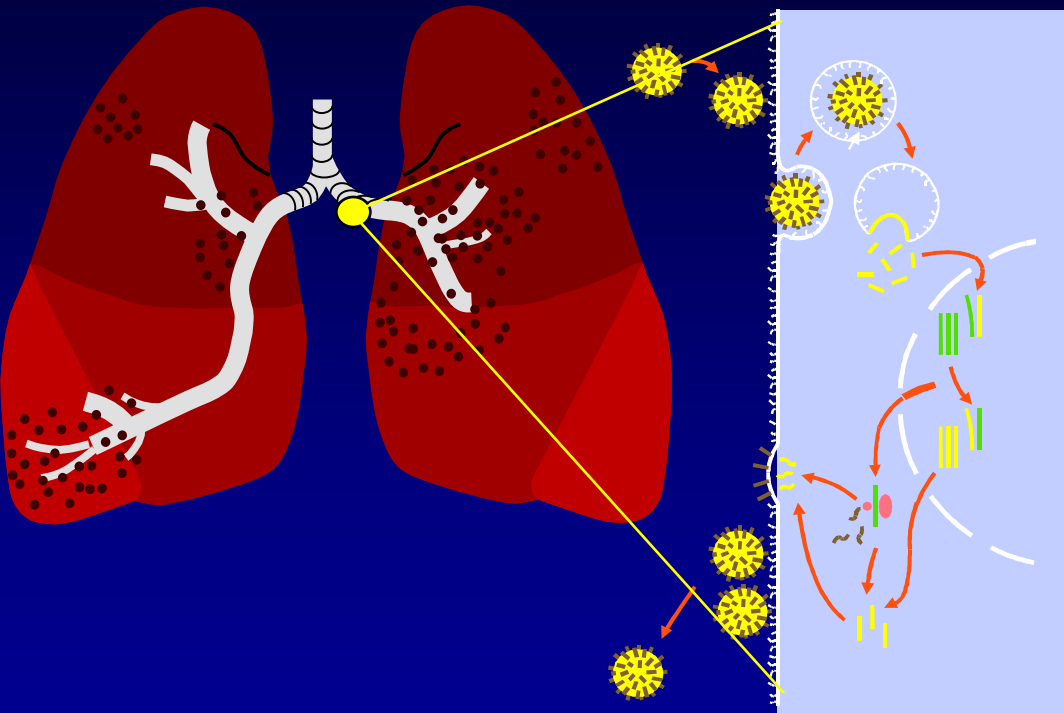
Az influenza A vírus biológiája

Ilyen körülmények között, mindkét szubtypus aktív replikációja végbemehet ugyanabban a gazdában, az RNA szegmentek kicserélődhetnek, új vírus keletkezhet, új kombinációja a HA és/vagy az NA capsid fehérjének, ez a folyamat az ún. „antigén shift”.

Az influenza A vírus biológiája

Tehát az „antigén shift” eredménye lehet egy új influenza A szubtypus, amely „áthághatja” a species barriert. Megfertőzheti az embereket, akik nem rendelkeznek védettséggel vele szemben. Mindezek a változások rendkívül könnyen világméretű járványhoz vezethetnek

Influenza vírus a légzőtraktusban



Influenza vírus megtapad a légúti epithel sejt felszínén

A vírus szaporodik az epithel sejtben

A vírus neuraminidáz hatására leválik az “anyasejtről”, és szóródik.

Szövődménymentes influenza felnőttekben

☞ **Jellemző a hirtelen kezdet! 1-2 napos inkubáció**

☞ **Panaszok és tünetek kezdetben: Elesettség**

Láz

Hidegrázás!

Fejfájás

Myalgia

Szédülés

Anorexia

NB: Kezdetben respirációs tünetek alig vannak

Majd – Kaparó érzés a torokban

Száraz köhögés

Esetleg sternum mögötti fájdalom

Szövődménymentes influenza felnőttekben II.

Lefolyás:

Láz 1-5 nap (átlagban 3)

Egyéb tünetek és panaszok 3-5 nap

Gyengeség, köhögés 1-2 hét a láztalanság után

A/H3N2 > A/H1N1, B közepes súlyosságú

Pandemia – első, második hullám (immunitás 0)

Gastrointestinális tünetek idősekben

Influenza idősekben

- ☞ **↑ Köpet, mellkasi nyomás, dyspnoe**
- ☞ **Tapasztalat – vírus poz. 50 % orvos vizit!**
- ☞ **1990-1996 Minnesota - >65 év 100-250:1 hospitalizáció pneumonia és/vagy influenza miatt!!**
Ha vakcinációt alkalmaztak 39% ↓ kórház, ez bizonyítja, hogy influenza miatt történt a legtöbb felvétel
- ☞ **Ugyanezen vizsgálat 50-250: 1 decomp.**
Vakcina 27% ↓ kórházi felvétel – ua.
- ☞ **Rochester, New York, 210 virológiailag poz. 16% kibocsátási diagnózis decompensatio. Szoros összefüggés az influenza és a szívelégtelenség között.**

Influenza immunszupprimáltakban

**19 éven aluli tumorosak + immunszuppresszív
terápia, vagy aki 1 éven belül kapott ilyen
kezelést 32%-ban betegedtek meg
influenzában szemben a területen élő
kontrollokkal (14%)**

Immunszupprimáltak

- ⊗ **Nagyobb hajlam influenzára**
- ⊗ **Nagyobb hajlam pneumoniára**
- ⊗ **Nagyobb hajlam súlyos, letális esetekre**
- ⊗ **Graft rejectio**
- ⊗ **HIV?**

Influenza terhésekben, következmények

Második, harmadik trimeszterben kifejezett hajlam influenza pneumoniára, súlyos lefolyású esetekre, jelentős letalitás.

Nem bizonyított egyértelműen (ha A infl. volt)

- 1. Kongenitális abnormalitások**
- 2. Gyermekkori leukemia szaporodása**
- 3. Schizophrenia**
- 4. Koraszülés**
- 5. Perinatalis és neonatalis halálozás ↑?**

Szövődménymentes influenza gyermekekben

Ugyanaz mint felnőttekben (láz, fejfájás, köhögés, torokfájás)

Jellemzők:

- ☹ **Álmosság (< 4 év 50%, 5-14 év 10%, felnőtt 0)**
- ☹ **Gastrointestinalis tünetek 40% (hányinger, hányás, hasmenés, fájdalom)**
- ☹ **Otitis media mint szövődmény 25%**
(influenza A esetén leírnak 1-3 évesekben 67%-ot is!)
- ☹ **Láz dominálhat, respirációs tünetek végig alig**
- ☹ **Csecsemők (mat. immunitás 0) és kongenitalis abnormalitás rendkívül súlyos influenza lehet**

Szövődmények gyermekkori influenzában

- ☛ Asthma kiújulása (75%)
- ☛ Cysticus fibrosis (4-13%) exacerbatio
- ☛ Lázas convulsiok (kórház 20-50%)
- ☛ Hasi fájdalom (appendicitis jellegű is lehet)
- ☛ Myalgia (főleg láb, hát), de myositis ritka
- ☛ Reye-szindróma (encephalopathia, máj)

1963. Főleg influenza B esetén, < 15 év

Agyödéma, negatív liquor

Magas ammónia, SGOT-SGPT ↑

Vércukor ↓, zsírmáj

Szalicyl CAVE!

Hospitalizáció és halálozás gyermekkorban

- ✓ **5 éves kor alatt az influenzában megbetegedett gyermekek 0,5 – 1 %-a igényel hospitalizációt**
- ✓ **13 influenza A, 8 influenza B járvány szerint 36% ill. 11%-a a gyermekeknek igényelt kórházi elhelyezést 8 éves kor alatt**
- ✓ **Fontos, hogy az adatok alá értékelték, mert az influenzában megbetegedett gyermekek döntő részének nem volt ill. csak alig volt légzőszervi megbetegedésre utaló tünete**
- ✓ **5000 csecsemő közül 1 meghal, akár influenza A, akár influenza B járvány kapcsán?**

Respirációs szövődmények influenzában

➤ **Pneumonia**

a. *Primér influenza pneumonia*

**Haemorrhagiás pneumonia, beteg nem láztalanodik le
(cyanosis, dyspnoe, köhögés)**

Letalitás – 50-70%, intenzív osztály

b. *Szekunder bakteriális pneumonia*

S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae

**1-5 nap influenza, 4-14 nap szünet, majd típusos
bakteriális pneumonia (köhögés, köpet, tompulat stb)**

Döntően idült betegség talaján+ idősek

c. *Kevert*

➤ **Akut bronchitis (30%)**

➤ **Croup (elsősorban a fertőzés kapcsán)**

➤ **Asthma kiújulása, CBAE (28%)**

Egyéb szövődmények influenzában

- 🕒 **Myositis, myoglobinuria, CK↑ (gyermek!)**
- 🕒 **EKG (40-80%) kóros, myocarditis**
- 🕒 **Toxikus shock szindróma (S. aureus) 40% letalitás**
- 🕒 **Központi idegrendszeri érintettség**
- 🕒 **Veseelégtelenség – rhabdomyolysis**
- 🕒 **Vérzékenység, DIC**
- 🕒 **Haemophagocytosis, aplasticus anaemia**

Az influenza diagnózisának megállapítása

- ① **Vírusizolálás – orr – garat váladékból, köpet transzport táptalaj**
→ **Laboratórium betegség első 3 napján!**
Célja: surveillance, terápia, vakcina
Rutin – nem
- ② **Gyors diagnózis** **IF, ELISA (1-2 nap)**
 ELISA (< 1 óra!)
 PCR
Rutin – nem
Súlyos, csökkent védekezőképességűekben?
- ③ **Szerológia**
Rutin (hol?), 4x titeremelkedés
CF-HAI
Retrospektív diagnózis
- ④ **Klinikai diagnózis**
Epidemiológiai alapon 60-70%-ban megmondható, ha előzetesen helyileg (?)
vírusizolálás történt
Nosocomialis, kórházi járvány RSV!

Kezelés

⇒ Tüneti

Salicyl tartalmú készítmény *cave* < 18 év

Acetaminophen?

Köhögéscsillapítók, kezdetben ne!

(ciliaris funkció rossz, secretio gátlás)

Folyadék, igen fontos. Eletrolitek.

Nasalis orrcseppek, vitatott.

⇒ Antibiotikum

Csak bizonyos szövődményekben

CBAE dyspnoe, purulens – több köpet↑

***H. influenzae* a legfontosabb**

Otitis media – bizonyos esetekben

CAP szekunder

***S. pneumoniae* a legfontosabb**

***H. influenzae, S. aureus* (DM)**

Szövődménymentes influenza kezelése

Amantadin –1- amino-adamantane hydrochlorid

1966 profilaxis, 1976 kezelés, ≥ 1 év

Rimantadin

1993 felnőttek profilaxis+terápia

Gyermekek csak profilaxis, th. Jó?

Hatásmechanizmus

Csak A vírus ellen hatásos

Ún. M2 proteinhez kapcsolódik (ion csat.)

**Megakadályozza a ribonucleoprotein
kiszabadulását (burok 0)**

HA érését is akadályozza

Szövődménymentes influenza kezelése

Farmakokinetika

Amantadin – metabolizmus nincs

Változatlan a vizeletben

t $\frac{1}{2}$ 12-18 óra

vesefunkció romlás, öregek!

Rimantadin – jelentős metabolizmus 65% máj

20% vese (változatlan)

Szövődménymentes influenza kezelése

Rezisztencia

A vírusok érzékeny és rezisztens egyedek

Keresztrezisztencia a két gyógyszer között

Már 24- 48 óra kezelés után észlelhető

Kezelt egyedek akár 1/3-ában is kialakulhat

Mellékhatások

- ☹ **Központi idegrendszeri általában enyhék, de görcs is előfordulhat**
- ☹ **Gastrointestinalis**
- ☹ **Mh. általában a kezelés 3-4. napján lesznek**
- ☹ **Mh. dózis függősége**

Amantadin és rimantadin profilaxisként

1. Mindkét gyógyszer 70-90%-ban jó profilaxisra!
 2. Nem akadályozzák meg a védő antitestek kialakulását
- Mikor és kinél?**

Only during the period of peak influenza activity in a community!

- ☺ „High risk” szövődmény, oltás, 2 hét kell a védő jellegű antitestek kialakulásához
- ☺ Mindazoknak, aki ápolják ezeket
- ☺ Csökkent védekezőképességűek (antitest?)
- ☺ „Nursing home” lakói, ezek ápolói

Amantadin és rimantadin terápia

Biztos

- ✓ Mindkét gyógyszer hatásos, ha nincs „high risk conditions”
- ✓ Ha 2 napon belül alkalmazzák, 48 órán belül javulás (placebo kontroll)
- ✓ 24 órával, valószínűleg, megrövidítik a lefolyást
- ✓ A vírus ürítés időtartamát megrövidítik a placeboval szemben

Kérdés

- ✓ Megakadályozzák-e a súlyos szövődményeket
- ✓ A csökkent védekezőképességűekben gyorsan nagymennyiségű rezisztens törzs?
- ✓ Hány napig kezeljük (3 vagy 5)?
- ✓ Dózis (öregek)?

Neuraminidasek összehasonlítása

	Zanamivír	Oseltamivír
Orális felszívódás	Alacsony (<5%)	Magas (80%)
Alkalmazás	Orális inhaláció	Orális kapszula
Metabolizáció	Nincs	Van
Elimináció	Vese	Vese
Dózismódosítás vese/máj betegben	Nem/nem	Igen/nem vizsgált
Hatékonyság	Influenza A és B	Influenza A és B

Farmakokinetikai tulajdonságok

- **Osetamivir foszfát (pro-drug) —→jól felszívódik**
- **Májban átalakul aktív metabolittá (75%)**
- **Osetamivir karboxilát —→extracellularis térben (23 l)**
- **P450 enzim —→nem**
- **$t_{1/2} = 6 -10$ óra, aktív metabolit vizelet, 20 % széklet**

**Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor
Oseltamivir in Treating Acute Influenza.
A Randomized Controlled Trial.
JAMA 2000; 283: 1016-1024.**

- **1998. január és március között 629 felnőtt**
- **< 36 óra, 38°C, 1 resp. + 1 általános tünet**
- **Oseltamivir**
75 mg (211), 150mg (209), placebo (209)
- **59,6% bizonyított influenza**

**Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor
Oseltamivir in Treating Acute Influenza.
A Randomized Controlled Trial.
JAMA 2000; 283: 1016-1024.**

- 👍 Betegség időtartama 30%-kal csökkent**
- 👍 Betegség súlyossága ↓ 38% ill. 35%**
- 👍 Visszatérés munkába 2-3 nappal korábban**
- 👍 Másodlagos komplikációk ↓ 7% ill. 15%**
- 👍 Gastrointestinalis tünetek gyakrabban!**

Orális oseltamivir kezelés gyermekekben

- **Randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat (1-12 év)**
- **652 bevont, 452 influenza (placebo=235, oseltamivir=217)**
- **Átlag betegség 36 órával rövidebb volt**
- **Otitis media 44 %-al kevesebb esetben**
- **10 %-kal kevesebb AB felírás**
- **Oseltamivir leggyakoribb mellékhatása a hányás volt (5,8%)**

Influenza megelőzése Tamifluval

NB! > 13 éven felül

- Megelőzés influenza járvány esetén

75 mg /nap → 6 héten át

- Influenzás beteggel történt érintkezés után

75 mg/nap → legalább 7 nap

Tamiflu kezelés speciális beteg populációban

- Májkárosodás: Ø
- Idősek: Ø
- Vese-károsodás: (kreatinin clearance!)

Kezelés → >30 ml/min, 75 mg x 2/nap
 $> 10 - \leq 30$ ml/min, 75 mg x 1/nap
Alatta: Ø

Megelőzés → >30 ml/min, 75 mg x 1/nap
 $> 10 - \leq 30$ ml/min, 75 mg x 2 nap
Alatta: Ø

SEASONAL PATTERN OF RESPIRATORY PATHOGENS

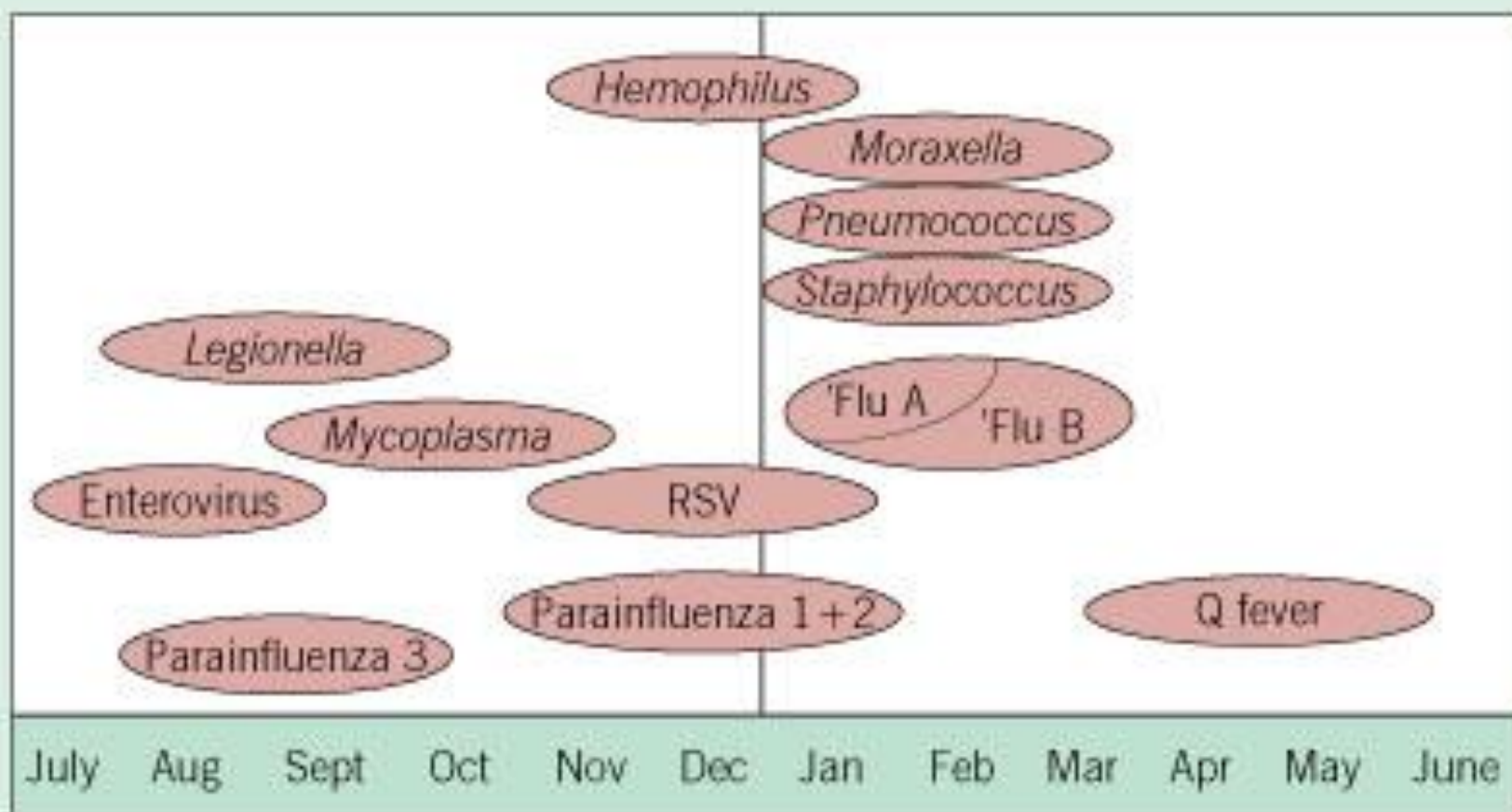


TABLE 162-6 Groups Targeted for Influenza Immunization

Persons at Increased Risk for Complications

- Persons aged ≥ 65 years
- Residents of nursing homes and other chronic-care facilities
- Adults and children with chronic pulmonary or cardiovascular diseases, including asthma
- Adults and children with chronic metabolic diseases (including diabetes mellitus), renal dysfunction, hemoglobinopathies, or immunosuppression (including HIV)
- Children and adolescents receiving long-term aspirin therapy
- Women who will be in the second or third trimester of pregnancy during the influenza season
- Children aged 6 mo-23 mo

Persons Aged 50-64 Years

- Recommended for this entire age group to increase vaccination rates among persons in this age group with high-risk conditions

Persons Who Can Transmit Influenza to Those at High Risk

- Physicians, nurses, and other personnel in both hospital and outpatient-care settings, including medical emergency response workers
- Employees of nursing homes and assisted living and other chronic-care facilities who have contact with patients or residents
- Persons who provide home care to persons in groups at high risk
- Household contacts (including children) of persons in groups at high risk
- Household contacts of children aged 0-23 months

Oltóanyag 2008/2009

Trivalens vakcina

A/Brisbane/59/2007 (H1N1)

A/Brisbane/10/2007 (H3N2)

B/Florida/4/2006

Oltás ajánlott (USA 2008)

- ≥ 50 év
- Aki terhes lesz az influenza szezonban
- Idült tüdő betegség, cardiovascularis (hypertonia nem), vese-máj-hematológia vagy metabolikus betegség (diab.mell.!)
- Immunszupprimáltak
- Légzésben gátoltak
- Ápolási otthon, krónikus osztály lakói
- Egészségügyi személyzet
- Otthon – kontaktok (<5 éven aluli gyerekek, >50 éven felüli felnőttek)
- Otthon ápolás – ápolók!

Kemoprofilaxis I.

- ① A zanamivir 84%-ban, az oseltamivir 82%-ban, bizonyult hatásosnak kemoprofilaxis gyógyszereként.**
- ② Ezekkel a készítményekkel végzett kemoprofilaxis nem akadályozza meg az antitestképződést sem az influenzán való átesés után, sem a közben elvégzett vaccinatiót követően.**

Kemoprofilaxis II.

Kemoprofilaxis mindenképpen megfontolandó azoknál, akikben a jelentős rizikótényezők miatt súlyos szövődmények várhatók:

- **Ha oltás nem történik**
- **Ha valaki csökkent védekezőképességű és oltásban is részesült (rossz immunválasz!), az epidemia idején**
- **Idős beteg és oltást kapott; az epidemia idején**
- **Ápolási otthonok lakói és az ápoló személyzet (nosocomialis járvány veszélye!)**
- **Nem oltott személy, aki csökkent védekezőképességűeket ápol vagy velük közös háztartásban él.**

A leggyakoribb mellékhatások a természetes úton megkapott influenza eseteiben végzett vizsgálatok (2107 beteg)

Szervrendszer	Mellékhatás	Kezelés		Prevenció	
		Placebo (N=1050)	Oseltamivir 75 mg napi kétszer (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamivir 75 mg napi egyszer (N=1480)
Gastrointestinalis zavarok	Hányás ¹	3,0%	8,0%	1,0%	2,1%
	Émelygés ^{1,2}	5,7%	7,9%	3,9%	7,0%
	Hasmenés	8,0%	5,5%	2,6%	3,2%
	Hasi fájdalom	2,0%	2,2%	1,6%	2,0%
Infekciók	Bronchitis	5,0%	3,7%	1,2%	0,7%
	Akut bronchitis	1,0%	1,0%	-	-
Általános zavarok	Szédülés	3,0%	1,9%	1,5%	1,6%
	Fáradtság	0,7%	0,8%	7,5%	7,9%
Neurológiai zavarok	Fejfájás	1,5%	1,6%	17,5%	20,1%
	Álmatlanság	1,0%	1,0%	1,0%	1,2%

1 Hányingert érző betegek, akiknél hányás nem fordul elő

2 A különbség a placebo és az oseltamivir csoport között statisztikailag szignifikáns

A vírus neuraminidáz csökkent érzékenysége

- ❖ **USA: 2007-2008 – oseltamivir rezisztencia csak a H1N1 vírusnál (10%), H3N2 és B nem**
- ❖ **Zanamivir rezisztenciát nem találtak**
- ❖ **Norvégiában ennél magasabb oseltamivir rezisztenciát tudtak kimutatni**
- ❖ **Japán – öngyilkosság?**

„It may be stated that neuraminidase inhibitors are opening up a new era in the chemotherapy of influenza. With their help and provided that vaccination rates can be improved, it may be possible to prevent severe illnesses and to reduce the danger of influenza virus infection in general.”

Infection 2000;28:261-266