



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**  
**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**

**ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ**  
**ΝΕΑΣ ΓΡΙΠΗΣ Η1Ν1 ΣΕ ΧΩΡΟΥΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009**

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, η νέα γρίπη Α(Η1Ν1) χαρακτηρίζεται από ευρεία και ταχεία εξάπλωση και από ήπιες κλινικές εκδηλώσεις βραχείας διάρκειας στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων. Κατά το επόμενο διάστημα, αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των ασθενών από νέα γρίπη και αναλογικά ο αριθμός αυτών που νοσούν σοβαρά και χρειάζονται νοσηλεία, παρότι η αναλογία τους στο σύνολο των ασθενών με νέα γρίπη είναι μικρή.

## **1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Το πανδημικό στέλεχος της γρίπης Α/Η1Ν1 2009 διαφοροποιείται οσον αφορά την παθογονικότητα του σε σχέση με την εποχική γρίπη σε δύο κύρια σημεία. Πρώτον, λόγω της απουσίας προϋπάρχουσας ανοσίας στην πλειονότητα του πληθυσμού, ο ιός προσβάλλει ευρύ ηλικιακό φάσμα, ιδιαίτερα παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Δεύτερον, ο ιός μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και να οδηγήσει σε ταχέως επιδεινούμενη πνευμονία κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ή μέσης ηλικίας ενήλικες.

**Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση σοβαρής νόσησης ή επιπλοκών από τη λοίμωξη με το πανδημικό στέλεχος Η1Ν1 φαίνεται πως είναι παρόμοιοι με αυτούς της εποχικής γρίπης. Οι ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο είναι οι εξής:**

- Βρέφη και παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2ετών
- Έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερος αυτές του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριμήνου
- Άτομα με χρόνια νόσημα του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. άσθμα, ΧΑΠ)
- Άτομα με χρόνια καρδιαγγειακό νόσημα (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια)
- Άτομα με μεταβολικές διαταραχές (π.χ. σακχαρώδη διαβήτης, παχυσαρκία)
- Άτομα με χρόνια νεφρική ή ηπατική νόσο
- Άτομα με χρόνιες νευρολογικές διαταραχές (π.χ. νευρομυϊκές, νευροαναπτυξιακές παθήσεις, επιληψία)
- Άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες
- Ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. HIV λοίμωξη, κακοήθειες, ανοσοκατασταλτική θεραπεία)
- Άτομα ηλικίας μικρότερης των 19 ετών που βρίσκονται σε χρόνια αγωγή με ασπιρίνη
- Άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών

Έχει παρατηρηθεί ότι η παχυσαρκία με BMI >40 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών.

Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, για περίπου 10 - 30% των νοσηλευόμενων ασθενών απαιτείται εισαγωγή και νοσηλεία σε ΜΕΘ. Υπολογίζεται ότι οι μισοί περίπου νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν ένα ή περισσότερα χρόνια υποκείμενα νοσήματα ενώ το 1/3 των ασθενών με σοβαρή λοίμωξη που εισάγεται στις ΜΕΘ είναι υγιείς ενήλικες.

## 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

### Ήπια νόσος

- Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος διατρέχει με ήπια κλινική συμπτωματολογία που περιλαμβάνει: πυρετό, βήχα, φαρυγγαλγία, ρινόρροια, κεφαλαλγία, μυαλγίες και κακουχία, χωρίς συνοδά σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν όλα ή μερικά από τα προαναφερθέντα συμπτώματα.
- Γαστρεντερικές διαταραχές: Ορισμένοι ασθενείς και ιδιαίτερα τα παιδιά ενδέχεται να παρουσιάσουν συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα όπως διάρροιες ή εμέτους.

### Επιπλεγμένη ή σοβαρή γρίπη

Οποιαδήποτε μορφή γρίπης χρήζει νοσηλείας θεωρείται σοβαρή ή επιπλεγμένη. Η σοβαρή νόσος χαρακτηρίζεται από κλινική (δύσπνοια, ταχύπνοια) ή/και ακτινολογική εικόνα λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού (πνευμονία).

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν και εκδηλώσεις από άλλα όργανα ή συστήματα όπως:

- Από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα)
- Σοβαρή αφυδάτωση
- Σπανίως μπορεί να εμφανιστούν δευτερογενείς επιπλοκές όπως:
  - έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
  - έκπτωση λειτουργίας πολλαπλών οργάνων
  - σηπτικό σοκ
  - ραβδομύωση
  - μυοκαρδίτιδα

Η νέα γρίπη μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των υποκείμενων χρόνιων νοσημάτων περιλαμβανομένων:

- του άσθματος
- της ΧΑΠ
- της καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιοαναπνευστικών νοσημάτων
- της χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας
- της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας
- του σακχαρώδους διαβήτη

### Συμπτώματα επιδεινούμενης νόσου

Η επιδείνωση της νόσου μπορεί να είναι ταχεία και μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και εντός εικοσιτετραώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ως εκ τούτου οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής νόσου ή επιπλοκών της, απαιτούν στενή παρακολούθηση. Παράλληλα οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για την έγκαιρη

αναγνώριση συμπτωμάτων που συνιστούν ενδείξεις άμεσης ιατρικής αξιολόγησης ή επανεξέτασης. Ενδεικτικά αναφέρονται ορισμένα από τα συμπτώματα αυτά:

A. Συμπτώματα που υποδηλώνουν ανεπαρκή οξυγόνωση και καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια:

- Δύσπνοια κοπώσεως ή ηρεμίας, κυάνωση, αιματηρά ή κεχρωσμένα πτύελα, θωρακικό άλγος και χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Στα παιδιά, ταχύπνοια και εργώδης αναπνοή
- Υποξαιμία βάσει μέτρησης του κορεσμού του αίματος σε οξυγόνο

B. Συμπτώματα και σημεία που υποδηλώνουν επιπλοκή από το ΚΝΣ:

- Διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, λιποθυμία, ζάλη, λήθαργος, σπασμοί, συγχυτικά φαινόμενα, σοβαρή αδυναμία ή παράλυση.

Γ. Σοβαρή αφυδάτωση που εκδηλώνεται ως μειωμένη δραστηριότητα, ζάλη, ολιγουρία ή λήθαργος, ιδιαίτερα στα παιδιά.

Δ. Παρατεταμένη διάρκεια συμπτωμάτων (π.χ. υψηλός πυρετός για περισσότερες από 72 ώρες) ή ενδείξεις δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης σύμφωνα με τα κλινικά ή/και εργαστηριακά δεδομένα.

### **3. ΜΕΤΡΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΟΥ ΙΟΥ (H1N1) 2009 ΣΕ ΧΩΡΟΥΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

Τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν για το ότι ο ιός (H1N1) 2009 μεταδίδεται όπως οι ιοί της εποχικής γρίπης Α και Β.

Τα ενδεικνυόμενα μέτρα προφύλαξης περιλαμβάνουν την **τήρηση των βασικών προφυλάξεων** και των **προφυλάξεων σταγονιδίων** τα οποία πρέπει να εφαρμόζονται συστηματικά σε κάθε επαφή με τον ασθενή.

Στις περιπτώσεις διενέργειας χειρισμών κατά τη διάρκεια των οποίων δημιουργείται **αερόλυμα** (π.χ. βρογχοσκόπηση ή αναρρόφηση), θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός των βασικών προφυλάξεων (γάντια, οφθαλμική προστασία και προστατευτική ποδιά μίας χρήσης) και μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας (FFP3 ή συναφής). Οι χειρισμοί αυτοί θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε επαρκώς αεριζόμενο χώρο με την παρουσία του ελάχιστου δυνατού προσωπικού.

### **4. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ**

- Οι ασθενείς με συμπτώματα γρίπης ή με επιβεβαιωμένη λοίμωξη που χρήζουν νοσηλείας, πρέπει να νοσηλεύονται σε συνθήκες απομόνωσης καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε μονόκλινο θάλαμο. Ο θάλαμος νοσηλείας πρέπει να αερίζεται καλά και η πόρτα του θαλάμου να είναι πάντα κλειστή.
- Στις περιπτώσεις που οι μονόκλινοι θάλαμοι νοσηλείας δεν επαρκούν, συστήνεται η **συν-νοσηλεία των ασθενών με γρίπη (cohorting)** με τήρηση απόστασης μεταξύ των κλινών τουλάχιστον 1 έως 2 μέτρων.

- Οι μετακινήσεις και οι επισκέψεις προς τον ασθενή πρέπει να περιορίζονται στις απολύτως απαραίτητες και όσοι εισέρχονται στους θαλάμους νοσηλείας να εφαρμόζουν τα μέτρα υγιεινής των χεριών και αναπνευστικής υγιεινής.
- Τα μέτρα προφύλαξης και η απομόνωση των ασθενών, εφαρμόζονται εφόσον ο ασθενής παραμένει νοσηλευόμενος, για 7 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ή για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την αποδρομή του πυρετού και των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα, ότι από τα δύο διαρκεί περισσότερο,. Σε περίπτωση παρατεταμένης νοσηλείας λόγω επιπλοκών (π.χ. πνευμονία), τα μέτρα προφύλαξης εφαρμόζονται όσο διαρκεί η οξεία φάση της νόσου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη φροντίδα παιδιών και ανοσοκατασταλμένων ασθενών, οι οποίοι μπορεί να διασπείρουν τον ιό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και κατά συνέπεια τα προληπτικά μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τη κρίση του κλινικού ιατρού για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Σημειώνεται ότι οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στελεχών με αντοχή στα αντι-ιικά.

## 5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική εργαστηριακή διερεύνηση πραγματοποιείται με **RT-PCR** σε ενδεδειγμένα κλινικά δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού, όπως ρινικό ή ρινοφαρυγγικό έκκριμα και φαρυγγικό επίχρισμα. Το ενδεδειγμένο κλινικό δείγμα σε ασθενείς που παρουσιάζουν λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού είναι έκκριμα από την τραχεία ή βρογχικό έκκριμα.

Συνιστάται η διαγνωστική εργαστηριακή εξέταση να γίνεται **κατά προτεραιότητα** στους ασθενείς με σοβαρή κλινική συμπτωματολογία που κατά κανόνα είναι νοσηλευόμενοι ασθενείς, στους ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου και στους ασθενείς, που παρουσιάζουν επιπλεγμένη ή επιδεινούμενη αναπνευστική νόσο. Σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να γίνει σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών που δε βελτιώνονται παρά τη χορήγηση αντι-ικής αγωγής για τη διερεύνηση ανάπτυξης αντοχής. **Σε καμία περίπτωση, η αναμονή των αποτελεσμάτων της εργαστηριακής εξέτασης δεν πρέπει να καθυστερεί την λήψη προφυλακτικών μέτρων ή την έναρξη αντι-ικής αγωγής, εάν πιθανολογείται λοίμωξη από H1N1.**

Όταν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία λοίμωξης με H1N1, ακόμα και αν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά, η εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται και η αντι-ική αγωγή να μη διακόπτεται.

Στους ασθενείς με κλινική εικόνα ανεπίπλεκτης γρίπης, η διάγνωση βασίζεται στα κλινικά κριτήρια και δεν απαιτείται εργαστηριακή επιβεβαίωση της λοίμωξης. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να συνιστά στους ασθενείς αυτούς να επανέρχονται για επανεκτίμηση εφόσον παρουσιάσουν επιδείνωση ή εφόσον τα συμπτώματα τους δεν υφίστανται μετά την πάροδο τριών εικοσιτετραώρων.

Η χρήση των ταχέων διαγνωστικών μεθόδων (rapid tests) προϋποθέτει την προσεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους, δεδομένης της ποικίλλης ευαισθησίας τους που κυμαίνεται από 10%-70% και της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Κατά συνέπεια, ένα αρνητικό αποτέλεσμα ταχείου τεστ δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να επηρεάσει την απόφαση για διακοπή της χορηγούμενης θεραπείας ή των μέτρων προφύλαξης.

Επειδή δύναται να συνυπάρχει λοίμωξη από άλλους αναπνευστικούς ιούς ή μικρόβια, θα πρέπει να πραγματοποιείται ο ανάλογος εργαστηριακός έλεγχος (π.χ. αντιγόνο

πνευμονιόκοκκου στα ούρα ) και να δίδεται εμπειρική αγωγή για άλλα παθογόνα, κατά την κρίση του γιατρού και με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς.

## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### Γενικές αρχές

#### **Ήπια νόσος**

Οι περισσότεροι ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό H1N1 εμφανίζουν αυτοπεριοριζόμενη ανεπίπλεκη νόσο. Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η παραμονή και ανάρρωση του ασθενούς στο σπίτι και η χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής που περιλαμβάνει αντιπυρετικά - αναλγητικά και χορήγηση υγρών. Οι ασθενείς λαμβάνουν οδηγίες για παρακολούθηση και έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων που υποδηλώνουν επιδεινούμενη ή επιπλεγμένη νόσο ώστε να επανεξεταστούν από το θεράποντα ιατρό. Σκευάσματα που περιέχουν σαλικυλικό οξύ (π.χ. ασπιρίνη) δεν πρέπει να χορηγούνται στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες κάτω των 18 χρονών για την αποφυγή του ενδεχομένου εμφάνισης συνδρόμου Reye.

#### **Έγκυες**

Οι έγκυες και ιδιαίτερα εάν έχουν υποκείμενο νόσημα, έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Η λοίμωξη με ιό γρίπης κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη αποβολή, πρόωρο τοκετό και εμφάνιση επιπλοκών από το έμβρυο. Κατά συνέπεια οι εγκυμονούσες με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λοίμωξη από το ιό H1N1 χρήζουν στενής παρακολούθησης και έγκαιρης έναρξης αντι-ϊικής αγωγής. Η παρακεταμόλη συνιστάται ως υποστηρικτική αγωγή δεδομένων των περιορισμών στη χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών συμπεριλαμβανομένης και της ασπιρίνης κατά την κύηση.

#### **Βρέφη και μικρά παιδιά**

Τα βρέφη και τα μικρά παιδιά (κυρίως ηλικίας μικρότερης των δύο ετών) έχουν το υψηλότερο ποσοστό νοσηλείας, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν χρόνια υποκείμενα νοσήματα. Τα νεογνά και τα μικρά παιδιά συχνά παρουσιάζουν μη τυπικά συμπτώματα γριπώδους συνδρομής όπως χαμηλή πυρετική κίνηση, ταχύπνοια, κυάνωση, υπνηλία, λήθαργος, άπνοια, άρνηση λήψης τροφής και αφυδάτωση. Η προαναφερθείσα συμπτωματολογία δεν είναι χαρακτηριστική της νόσου, κατά συνέπεια δεν είναι διαφοροδιαγνωστική. Οι παιδίατροι θα πρέπει να υποψιάζονται τη νόσο όταν στο περιβάλλον του παιδιού υπάρχουν ασθενείς με γριπώδη συνδρομή έτσι ώστε το παιδί να τίθεται εγκαίρως σε αντι-ϊική αγωγή. Θα πρέπει επίσης να συμβουλευθούν τους γονείς να παρακολουθούν το παιδί για τυχόν εμφάνιση των προαναφερθέντων συμπτωμάτων και να ενημερώνουν σχετικά το γιατρό.

#### **Αντι-ϊική θεραπεία**

Όταν και εφόσον χορηγείται αντι-ϊική αγωγή η έναρξή της θα πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατό μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Η αντι-ϊική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί οποτεδήποτε κατά την πορεία της νόσου εφόσον υπάρχει ενεργός ή σοβαρή επιπλεγμένη νόσος. Η πρόσφατη εμπειρία καταδεικνύει ότι η πρώιμη έναρξη της θεραπείας και κατά προτίμηση εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, έχει καλύτερα αποτελέσματα. Σε καμία περίπτωση δεν αναμένονται τα αποτελέσματα της εργαστηριακής εξέτασης για την έναρξη της αγωγής.

Το στέλεχος H1N1 είναι ευαίσθητο στους αναστολείς της νευραμινιδάσης, οσεταμιβίρη και ζαναμιβίρη, αλλά ανθεκτικό στους αναστολείς της πρωτεΐνης M2, αμανταδίνη και ριμανταδίνη.

1. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ή επιδεινούμενη κλινική εικόνα θα πρέπει να τίθενται υπό αγωγή με οσεταμιβίρη και η χορήγηση να αρχίζει το ταχύτερο δυνατό. Η

σύσταση αυτή αφορά όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των παιδιών κάτω των δύο ετών, όπως και των νεογνών.

- Οι ασθενείς με σοβαρή επιδεινούμενη νόσο και ιδιαίτερα αυτοί που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ και δεν ανταποκρίνονται στο σύνηθες θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να λάβουν υψηλότερες δόσεις οσελαμιβίρης (150 mg δύο φορές την ημέρα) και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (συνήθως 2 εβδομάδες).
  - Όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη οσελαμιβίρη ή δεν είναι δυνατή η χορήγησή της ή ο ιός είναι ανθεκτικός σε αυτήν οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν ζαναμιβίρη.
2. Οι ασθενείς που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση επιπλεγμένης ή σοβαρής νόσου, αλλά παρουσιάζονται με ανεπίπλεκτη νόσο, θα πρέπει να τίθενται σε αντι-ιική αγωγή με οσελαμιβίρη ή ζαναμιβίρη. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο δυνατό.
  3. Για τους ασθενείς που δεν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης επιπλεγμένης ή σοβαρής νόσου και έχουν ανεπίπλεκτη νόσο δε συνιστάται η λήψη αντι-ιικής αγωγής.

Για τους ασθενείς που δεν δύνανται να λάβουν καψάκια οσελαμιβίρης, μπορεί να παρασκευαστεί εναιώρημα οσελαμιβίρης από τα καψάκια σύμφωνα με τις εγκεκριμένες από τον ΕΟΦ, οδηγίες του κατασκευαστή.

Οι ασθενείς με επιμένουσα σοβαρή νόσο παρά τη λήψη οσελαμιβίρης, μπορούν να λάβουν ενδοφλεβίως ένα από τα ακόλουθα εναλλακτικά αντι-ιικά σκευάσματα όπως η ζαναμιβίρη, η περαμιβίρη, η ριμπαβιρίνη ή άλλα πειραματικά φάρμακα εάν είναι διαθέσιμα.

Η διάθεση της ζαναμιβίρης για ενδοφλέβια χρήση γίνεται μέσω του Ινστιτούτου Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας (ΙΦΕΤ) ύστερα από συνεννόηση με το ΚΕΕΛΠΝΟ (τηλέφωνα 24ωρης επικοινωνίας: 210-5212028, 120-5212054 και 210-5222339).

Η διαδικασία διάθεσης της περαμιβίρης βρίσκεται σε εξέλιξη και όταν ολοκληρωθεί θα είναι ανάλογη με αυτήν της ζαναμιβίρης.

Η χρήση αυτών των σκευασμάτων πρέπει να γίνεται μόνο στο πλαίσιο προοπτικής συλλογής κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων υπό τις εξής προϋποθέσεις.

- Η ριμπαβιρίνη δεν πρέπει να χορηγείται ως μονοθεραπεία
- Η ριμπαβιρίνη δεν χορηγείται σε εγκύους
- Το εισπνεόμενο σκεύασμα ζαναμιβίρης σε σκόνη δεν χρησιμοποιείται σε νεφελποιητή γιατί η ύπαρξη λακτόζης σε αυτό θα επηρεάσει τη λειτουργία της αναπνευστικής συσκευής.

Οι θηλάζουσες μητέρες μπορούν να συνεχίσουν ανεπιφύλακτα το θηλασμό κατά τη διάρκεια της αγωγής με οσελαμιβίρη.

### **Αντοχή**

Έχουν περιγραφεί σποραδικές περιπτώσεις ανάπτυξης αντοχής στην οσελαμιβίρη. Ο κίνδυνος εμφάνισης του φαινομένου είναι υψηλότερος σε ασθενείς με παρατεταμένη νόσο (ανοσοκατασταλμένοι ή ανοσοανεπαρκείς) και σε εκείνους που έλαβαν αντι-ιική αγωγή επί μακρόν αλλά παραμένουν θετικοί στον ιό. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι θεράποντες θα πρέπει να υποψιαστούν ότι αναπτύχθηκε αντοχή στο φάρμακο. Αρκετά περιστατικά αντοχής έχουν επίσης αναφερθεί μετά από θεραπεία με οσελαμιβίρη κατά την εποχική γρίπη.

Δεδομένου ότι όλα τα ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη στελέχη H1N1 παραμένουν ευαίσθητα στην ζαναμιβίρη, η τελευταία αποτελεί εναλλακτική αγωγή για ασθενείς με σοβαρή νόσο οφειλόμενη σε ανθεκτικό στην οσελταμιβίρη στέλεχος H1N1.

### **Οξυγονοθεραπεία**

Ο κορεσμός σε οξυγόνο τόσο κατά την αρχική κλινική αξιολόγηση και εισαγωγή όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας πρέπει να παρακολουθείται με οξυμετρία ή εξέταση αερίων αίματος. Εάν ο κορεσμός του ασθενούς σε οξυγόνο είναι χαμηλός, πρέπει να διορθώνεται με χορήγηση οξυγόνου. Για την αντιμετώπιση της πνευμονίας, ο ΠΟΥ συνιστά το όριο κορεσμού σε οξυγόνο να ξεπερνά το 90%, ενώ σε εγκύους ασθενείς πρέπει να διατηρείται πάντα πάνω από το 90% και κατά προτίμηση 92-95%.

Οι ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία θα χρειαστούν αυξημένη παροχή οξυγόνου, (π.χ. 10 λίτρα ανά λεπτό), μέσω των προσωπίδων. Η ενεργός συμμετοχή του νοσηλευτικού προσωπικού ή οικογενειακών μελών είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ο ασθενής δυσκολεύεται να συμμορφωθεί με την προαναφερθείσα διαδικασία, π.χ. τα παιδιά. Όταν δεν υπάρχει σύστημα κεντρικής παροχής οξυγόνου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν φιάλες οξυγόνου. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει οξυγόνο για ιατρική χρήση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί βιομηχανικό οξυγόνο. Η οξυγονοθεραπεία των νεογνών θα πρέπει να επιτελείται σύμφωνα με το σύνηθες πρωτόκολλο.

### **Αντιμικροβιακή θεραπεία**

Η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για τη θεραπεία της πνευμονίας θα γίνεται σύμφωνα με το σύνηθες πρωτόκολλο αντιμετώπισης πνευμονίας της κοινότητας.

Η εποχική γρίπη όπως και οι προηγούμενες πανδημίες της γρίπης επιπλέκονται με επιλοίμωξη από παθογόνους μικροοργανισμούς, όπως πνευμονιόκοκκο και *Staphylococcus aureus*, η οποία μπορεί να συμβεί στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης σοβαρής νόσου από τον πανδημικό ιό H1N1.

Η πνευμονία από *Staphylococcus aureus* μπορεί να είναι σοβαρή, ταχέως επιδεινούμενη και να οδηγήσει στα παιδιά σε δημιουργία πνευματοκηλών. Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η λοίμωξη μπορεί να οφείλεται σε στελέχη ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (και σε όλες τις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες). Για το λόγο αυτό συστήνεται έναρξη θεραπείας με λινεζολίδη.

Το αντιβιογράμμα θα πρέπει να καθοδηγεί την επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής στους ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης A (H1N1) και μικροβιακή επιλοίμωξη, όποτε αυτό είναι δυνατόν.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή εμφάνισης νοσοκομειακών αναπνευστικών λοιμώξεων, συσχετιζόμενων ή μη με τη μηχανική αναπνευστική υποστήριξη.

Κριτήριο για την επιλογή των αντιμικροβιακών για τη θεραπεία δευτερογενών λοιμώξεων σε εγκύους και θηλάζουσες μητέρες αποτελεί η ύπαρξη ή μη σχετικής αντένδειξης, π.χ. θα πρέπει να αποφεύγονται οι τετρακυκλίνες, η χλωραμφενικόλη και οι κινολόνες.

Σημειώνεται ότι η χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης δε συνιστάται.

## 7. ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟ

Η νοσοκομειακή περίθαλψη απαιτεί πρώιμη έναρξη οξυγονοθεραπείας για διόρθωση της υποξαιμίας, παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου τόσο κατά τη παραμονή του ασθενούς στα επείγοντα ιατρεία όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, προσεκτική αποκατάσταση των υγρών, αντιμικροβιακή αγωγή και άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Είναι σημαντική η παροχή κατάλληλων αντιμικροβιακών για άλλες λοιμώξεις που προκαλούν επίσης σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, όπως η μικροβιακή πνευμονία. Ορισμένοι από τους ασθενείς με βαριά νόσο από τον ιό H1N1 θα αναπτύξουν αναπνευστική δυσχέρεια και θα χρειαστούν μηχανική αναπνευστική υποστήριξη και νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

### Αρχική εκτίμηση

- 1) Η δύσπνοια και ταχύπνοια είναι από τα κύρια συμπτώματα σοβαρής νόσου και επιβάλλεται μέτρηση του κορεσμού οξυγόνου και διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος.
- 2) Οι αρχικές διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να μην ανιχνεύσουν τον ιό όταν πρόκειται για λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού. Στις περιπτώσεις αυτές, τα δείγματα που συλλέγονται από το κατώτερο αναπνευστικό έχουν καλύτερο διαγνωστικό αποτέλεσμα από ότι τα δείγματα του ανώτερου αναπνευστικού. Σε διασωληνωμένους ασθενείς συνιστάται η λήψη τόσο ρινοφαρυγγικού δείγματος όσο δείγματος τραχειακού εκκρίματος. Εάν τα αποτελέσματα των αρχικών εξετάσεων είναι αρνητικά, αυτές θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε 48-72 ώρες.

### Αντι-ική θεραπεία του ασθενούς με σοβαρή νόσο

Η αγωγή με οσελταμιβίρη θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, εφόσον το φάρμακο δεν έχει ήδη χορηγηθεί. Βάσει της υπάρχουσας εμπειρίας, ο ασθενής θα χρειαστεί αντι-ική αγωγή για περισσότερες από 5 ημέρες και η αγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 10 ημέρες, εκτός εάν υπάρχει κλινική βελτίωση. Υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας που υποστηρίζουν τη χορήγηση αυξημένων δόσεων οσελταμιβίρης, έως και 150 mg δις ημερησίως σε ενήλικες. Στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη αναπροσαρμογή της δόσης.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την χορήγηση δόσεων υψηλότερων των 75 mg δις ημερησίως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Υποστηρικτική αγωγή του ασθενούς με σοβαρή νόσο

Οι νοσούντες με H1N1 δύνανται να επιδεινωθούν τάχιστα (μέσα σε ώρες) και απαιτείται στενή παρακολούθηση και ταχεία παρέμβαση. Για τη θεραπεία του ARDS που συσχετίζεται με το στέλεχος H1N1 θα πρέπει να ακολουθείται το πρωτόκολλο θεραπείας που έχει εγκριθεί από την Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας.

- Στα αρχικά στάδια ακολουθείται το σύνηθες πρωτόκολλο αερισμού.
- Σε νοσοκομεία που διαθέτουν υψηλή τεχνολογία στη μονάδα εντατικής θεραπείας, κάποιοι ασθενείς με υποξαιμία έχουν βελτιωθεί με τη χορήγηση αρνητικού ισοζυγίου υγρών, αερισμό σε πρηνή θέση, προκεχωρημένη αναπνευστική υποστήριξη είτε με HFO (high frequency oscillation) είτε με ECMO (extracorporeal membrane oxygenation).

### Επικουρική φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς με σοβαρή νόσο

Τα κορτικοστεροειδή σε μικρή δόση μπορεί να χορηγηθούν σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ με λοίμωξη από ιό A/H1N1.

Η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μεγάλες δόσεις καθώς και η χορήγηση άλλης επικουρικής αγωγής για την ιογενή πνευμονία δεν συνιστώνται εκτός πλαισίου κλινικών δοκιμών. Η παρατεταμένη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μεγάλες δόσεις



μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες στους ασθενείς με γρίπη, όπως ευκαιριακές λοιμώξεις και παράταση της ιικής δραστηριότητας. Κατά συνέπεια, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να αποφεύγονται εκτός εάν θεωρηθούν απαραίτητα για κάποιο άλλο λόγο.

#### **Δευτερογενής μικροβιακή πνευμονία του ασθενούς με σοβαρή νόσο**

- Η αρχική εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας από τον ιό H1N1 θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο οσελταμιβίρη όσο και αντιμικροβιακή αγωγή για πνευμονία της κοινότητας. (βλ. «Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων» του ΚΕΕΠΛΠΝΟ).

#### **8. ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ**

- Θα πρέπει να εφαρμοστούν ευρέως τα μέτρα διαλογής και θεραπείας των ασθενών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Εφόσον η μετάδοση του πανδημικού ιού A H1N1 στην κοινότητα είναι επιβεβαιωμένη, η διαλογή των ασθενών με γριπώδη συνδρομή ή πνευμονία θα πρέπει να ενισχυθεί (βλέπε παράρτημα) έτσι ώστε να διασφαλιστεί η έγκαιρη πρόσβαση σε νοσοκομείο για ενδεχόμενη νοσηλεία και θεραπεία. Οι βασικές αρχές της κλινικής διαχείρισης περιλαμβάνουν συμπτωματική αγωγή, πρώιμη χορήγηση αντι-ιικών φαρμάκων στις ομάδες υψηλού κινδύνου, χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για επιλοιμώξεις και προσεκτική παρακολούθηση για επιδείνωση της νόσου. Σε όλα τα επίπεδα ιατρικής περίθαλψης, οι βασικές προφυλάξεις και οι προφυλάξεις σταγονιδίων θα πρέπει να ενταθούν, με ιδιαίτερη έμφαση στα μέτρα αναπνευστικής υγιεινής και υγιεινής των χεριών, στη διατήρηση ασφαλών αποστάσεων, στον επαρκή αερισμό των δωματίων και στη χρήση χειρουργικών масκών για όσους έρχονται σε στενή επαφή με ασθενείς που πάσχουν από αναπνευστική νόσο.

## Πίνακας 1: Περίληψη κλινικής διαχείρισης ασθενών με λοίμωξη από τον πανδημικό ιό γρίπης A/H1N1

<b>Διάγνωση</b>	Η RT-PCR αποτελεί την πιο γρήγορη και ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης της λοίμωξης. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη λοίμωξη με τον ιό της γρίπης. Κατά συνέπεια, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται βάσει της κλινικής διάγνωσης μέσα στο πλαίσιο της επιδημιολογίας της νόσου στην περιοχή.
<b>Αντιμικροβιακά</b>	Σε περίπτωση πνευμονίας, θα πρέπει να χορηγείται εμπειρική θεραπεία για πνευμονία της κοινότητας σύμφωνα με το συνηθισμένο πρωτόκολλο, εν αναμονή των εργαστηριακών αποτελεσμάτων (2-3 ημέρες). Αναπροσαρμόζεται η θεραπεία εάν στη συνέχεια υπάρχουν ενδείξεις λοίμωξης από άλλα παθογόνα. (βλ. «Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων» του ΚΕΕΛΠΝΟ
<b>Αντι-ιικά</b>	Εάν ενδείκνυται θεραπεία, συνιστάται η έγκαιρη έναρξη αγωγής με οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη. Σε σοβαρά περιστατικά η παρατεταμένη χορήγηση οσελταμιβίρης (τουλάχιστον 10 ημέρες) και υψηλότερες δόσεις (μέχρι και 150 δις ημερησίως στους ενήλικες) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στα αντι-ιικά, να εγείρεται η υποψία ανάπτυξης ανοχής στην οσελταμιβίρη
<b>Κορτικοστεροειδή</b>	Δε συνιστώνται μέτριες ή υψηλές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών ως επικουρική θεραπεία της γρίπης από H1N1. Τα πλεονεκτήματά τους δεν είναι αποδεδειγμένα και δύνανται να προκαλέσουν βλάβη.
<b>Μέτρα προφύλαξης</b>	Βασικές προφυλάξεις και προφυλάξεις σταγονιδίων. Κατά τη διάρκεια χειρισμών κατά τους οποίους δημιουργείται αερόλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας (FFP3 ή αντίστοιχη), οφθαλμική προστασία, ποδιά και γάντια. Ο χώρος πραγματοποίησης ανάλογων χειρισμών καθώς και οι θάλαμοι νοσηλείας πρέπει να αερίζονται επαρκώς.
<b>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετικά</b>	Χορηγείται παρακεταμόλη. Αποφεύγεται η χορήγηση σαλικυλικών (ασπιρίνη), ειδικά στα παιδιά και τους εφήβους προς αποφυγήν εμφάνισης του συνδρόμου Reye.
<b>Οξυγονοθεραπεία</b>	Η χορήγηση γίνεται είτε με ρινικό σωλήνα είτε με προσωπίδα. Ο κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο πρέπει να ξεπερνά το 90%.
<b>Εγκυμοσύνη</b>	Έγκαιρη έναρξη αγωγής με οσελταμιβίρη. Αντενδείκνυται η χορήγηση ριμπαβιρίνης. Για χημειοπροφύλαξη προτιμάται η ζαναμιβίρη. Για την αντιμετώπιση δευτερογενών λοιμώξεων χορηγείται η ενδεικνυόμενη κατά την εγκυμοσύνη αντιμικροβιακή αγωγή.
<b>Βρέφη</b>	Η συμπτωματολογία δεν είναι τυπική. Ο παιδίατρος θα πρέπει να υποψιάζεται τη νόσο όταν στο περιβάλλον του παιδιού υπάρχουν ασθενείς με γριπώδη συνδρομή. Επιβάλλεται η έγκαιρη έναρξη αντι-ιικής αγωγής. Δε χορηγείται ασπιρίνη.

## Πίνακας 2: Συνήθη σχήματα αντι-ιικής αγωγής

### Οσελαμιβίρη

Η χορήγηση της οσελαμιβίρης συστήνεται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης του έτους. Για παιδιά ηλικίας μικρότερης του έτους η οσελαμιβίρη έχει λάβει έγκριση χορήγησης από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

**Έφηβοι (13 έως 17 ετών) και ενήλικες:** Η συνιστώμενη από του στόματος δόση είναι 75 mg οσελαμιβίρης δις ημερησίως για 5 ημέρες.

### Βρέφη και παιδιά

Για τα βρέφη (0 έως 12 μηνών) το συνιστώμενο σχήμα είναι δις ημερησίως για 5 ημέρες. Η δοσολογία άνα χιλιόγραμμο βάρους σώματος έχει ως ακολούθως:

> 3 μηνών έως 12 μηνών	3 mg/kg από του στόματος, δις ημερησίως
> 1 μηνός έως 3 μηνών	2.5 mg/kg από του στόματος, δις ημερησίως
0 έως 1 μηνός*	2 mg/kg από του στόματος, δις ημερησίως

\*Δεν υπάρχουν στοιχεία για την χορήγηση οσελαμιβίρης σε βρέφη κάτω του ενός μηνός

Για παιδιά μεγαλύτερα του έτους οι συνιστώμενες δόσεις είναι:

≤ 15 kg	30 mg από του στόματος δις ημερησίως
15-23 kg	45 mg από του στόματος δις ημερησίως
24-40 kg	60 mg από του στόματος δις ημερησίως
> 40 kg	75 mg από του στόματος δις ημερησίως

Για ενήλικες, εφήβους και παιδιά που δεν δύνανται να καταπιούν καψάκια, έχουν δοθεί από τους κατασκευαστές ειδικές οδηγίες παρασκευής εναιωρήματος οσελαμιβίρης από τα καψάκια, στο σπίτι ή στο φαρμακείο.

### Ζαναμιβίρη

Η ζαναμιβίρη ενδείκνυται για τη θεραπεία της γρίπης σε ενήλικες και παιδιά (> 5 ετών). Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και παιδιά μεγαλύτερα των 5 ετών είναι δύο εισπνοές (2 x 5 mg) δις ημερησίως για 5 ημέρες.

## Παράρτημα: Αλγόριθμος ΠΟΥ για τη διαχείριση ασθενών με γριπώδη συνδρομή στην πρωτοβάθμια περίθαλψη

