

Preprečevanje in zdravljenje gripe pri onkoloških bolnikih

Mojca Rajter, Tomaž Jurca

Gripa je akutna nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo virusi influence A in B. Epidemija nastopi praktično vsako zimo in v 6-tedenskem obdobju zajame do 40% prebivalstva. Zapleti in smrtnost so pogostejši pri starejših in kronično bolnih. Zaradi stalnega spreminjanja virusa in kratkotrajne imunosti smo ljudje vedno znova sprejemljivi za to okužbo, ki ostaja najpogostejša nalezljiva bolezen človeštva. Manjše spremembe virusnih beljakovin so odgovorne za nove zimske epidemije, večje spremembe virusa pa povzročajo pandemije. V takem primeru se virus razširi v kratkem času po več kontinentih s katastrofalnimi posledicami. Španska gripa leta 1918 je na primer zahtevala kar 21 milijonov življenj. Ključni beljakovini, ki se spreminjata, sta hemaglutinin in nevraminidaza, ki sta na površini virusa. Prva je odgovorna za pritrjevanje in vstop, druga pa za izstop virusa iz celice dihalnega epitela. Epidemično obliko gripe povzročata virusa influence A in B. Influenca C ne nastopa v epidemijah. Povzroča le prehladno obolenje brez povišane temperature.

Virus širi bolnik z izločki dihal ob kihanju, kašljanju in govorjenju ter okuži v kratkem času veliko ljudi. Virus se pritrđi na celice dihal, prodre vanje, se v njih razmnožuje, izloča in povzroči celično smrt. Na novo okužena oseba izloča viruse že po 18 do 72 urah. Izločanje je največje 2. do 3. dan in traja 5 do 10 dni, dlje pri otrocih.

Gripa se začne akutno, običajno po eno- do dvodnevni inkubaciji, z mrzlico, vročino do 41°C, glavobolom, mišičnimi bolečinami in slabim počutjem. Splošni simptomi in povišana temperatura prenehajo običajno po 3 do 4 dneh. Sočasno se pojavijo tudi simptomi dihal, kot so bolečina v žrelu, zamašen nos, nosni izcedek in suh kašelj, kasneje pa še hripavost in pekoč občutek za prsnico. Te težave trajajo še 3 do 4 dni po padcu temperature.

Teža boleznj je lahko zelo različna – od asimptomatske okužbe do izrazite prizadetosti. Otroci običajno obolevajo z visoko vročino in izraziteje povečanimi vratnimi bezgavkami. Pri starejših osebah je vročina običajno nižja, bistveno pogostejši pa so zapleti. Pri starejših lahko nastopi gripa le z visoko vročino, utrujenostjo in zmedenostjo, brez respiratorne simptomatike. Bolniki običajno okrevajo v enem do dveh tednih.

Zapleti pri gripi se pojavljajo na pljučih in na drugih organih. Virus gripe lahko sam povzroči pljučnico, ki se nadaljuje brez presledka z vročino, kašljem, težkim dihanjem in s cianozo. Virus prizadene vsa pljuča. Obolevajo predvsem kronični srčni in pljučni bolniki, nosečnice in redkeje mladi. Obolevnost je visoka zlasti v primeru pandemije. Pri starejših in kroničnih bolnikih se

lahko pojavi 4 do 14 dni po gripi ponovno poslabšanje z vročino in produktivnim kašljem zaradi sekundarne bakterijske pljučnice. Možna je tudi mešana virusno-bakterijska pljučnica in blažja lokalizirana virusna pljučnica. Virus povzroča tudi poslabšanje kroničnega bronhitisa ter astme, pri otrocih pa krup. Težki zapleti in višja smrtnost so opisani pri bolnikih z okvarjeno imunostjo po transplantacijah in pri bolnikih z levkemijo. Izvenpljučni zapleti so redkejši. Opisani so miozitis, mio- in perikarditis, sindrom stafilokoknega toksičnega šoka, sindrom Guillain-Barre, transverzni mielitis in encefalitis. Pri otrocih je možen Rejev sindrom (encefalopatija s hepatopatijo) ob influenci in uporabi acetilsalicilne kisline kot antipiretika (1,2).

Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike in epidemiološke situacije. Potrdimo jo z osamitvijo virusa, z dokazom genetskega materiala z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) ali z dokazom virusnih antigenov s hitrimi testi (IF, ELISA). Serološki testi so primerni za epidemiološko spremljanje po preboleli okužbi.

PREPREČEVANJE GRIPE

Osnovna metoda preprečevanja gripe je cepljenje. Običajno cepimo z inaktiviranimi cepivi, pripravljenimi iz razcepljenih virusov. Na voljo so tudi pripravki iz celega virusa in cepiva iz prečiščenih površinskih antigenov. V razvoju je živo atenuirano cepivo za intranazalno uporabo. S spremljanjem epidemiološke situacije po svetu skušajo vsako leto čim bolje oceniti, kateri sevi virusa krožijo in lahko povzročijo epidemijo. Na tej podlagi svetujejo sestavo cepiva. Običajno cepivo vsebuje antigene dveh sevov influence A in enega seva influence B. Pri nas priporočeno cepivo za sezono 2000/2001 je sestavljeno iz prečiščenih, v oplojenih kokošjih jajcih namnoženih razcepljenih virionov sevov A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Moscow/10/99 (H3N2) in B/Beijing/184/94 (2,3).

Učinkovitost cepiva pri zdravih, mlajših ljudeh je razmeroma dobra. Ocenjujejo, da je zaščitenih 70 do 90% cepljenih. Pri starejših in kroničnih bolnikih je odgovor na cepljenje slabši. Kljub temu ocenjujejo, da je pri cepljenih 50 do 60% manj hospitalizacij zaradi pljučnic in kar za 80% zmanjšana smrtnost (2).

Pripravki so visoko prečiščeni in povzročajo le redke stranske učinke. Večino stranskih učinkov predstavljajo blage lokalne reakcije. Pojavijo se 6 do 12 ur po cepljenju in trajajo 1 do 2 dni. Sistemsko reakcijo (vročina, slabo počutje, mialgije) 6 do 12 ur po cepljenju, ki traja dan do dva, so opažali predvsem pri mlajših otrocih, ki se z

antigeni cepiva še niso srečali. Pri odraslih pogostnost ni bila večja kot pri placebo. Alergične reakcije takojšnjega tipa lahko povzroči vsaka komponenta cepiva, vendar večino alergičnih reakcij pripisujejo alergiji na jajčne beljakovine. Povečano pojavnost sindroma Guillain-Barre so zanesljivo dokazali le po svinjskem cepivu leta 1976 (3,4).

Kdo naj bo cepljen?

Cepljenje priporočajo vsem osebam s povečanim tveganjem za obolevnost in smrtnost zaradi gripe. To so:

- starejši; v večini evropskih držav priporočajo cepljenje vsem po 60. letu starosti, v ZDA pa so lani znižali starostno mejo s 65 na 50 let,
- oskrbovanci domov za ostarele in oskrbovanci domov za dolgotrajno nego, ne glede na starost,
- otroci in odrasli s kroničnimi boleznimi dihal ali srca in ožilja, bolniki s kroničnimi metabolnimi boleznimi (diabetes), ledvično odpovedjo, hemoglobinopatijami ali z okrnjeno imunostjo, npr. bolniki, okuženi s HIV, seveda tudi bolniki z rakom, ki so v preteklem letu potrebovali redne kontrolne preglede ali hospitalizacije,
- otroci in mladostniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z aspirinom zaradi nevarnosti razvoja Reyevega sindroma,
- ženske, ki bodo v sezoni gripe v drugem ali tretjem tromesečju nosečnosti (3,4).

Pomembno je tudi, da cepimo ljudi, ki bi lahko prenesli gripo na osebe z velikim tveganjem: zdravstveno osebje, družinske člane in druge osebe, ki jih negujejo (2,3,4).

Raziskav, ki bi se posebej ukvarjale z onkološkimi bolniki je malo. V najnovejši literaturi je objavljena študija, v katero so bile vključene bolnice, zdravljene zaradi raka dojke. Dokazali so, da so na cepljenje dobro odgovorile, tudi če so bile na intenzivni kemoterapiji (5). Nikjer v literaturi nisva našla nobene kontraindikacije za cepljenje proti gripi pri onkoloških bolnikih.

Kontraindikacije za cepljenje:

- anafilaktična preobčutljivost za jajca ali druge sestavine cepiva;
- pri bolnikih z akutno vročinsko boleznijo počakamo, da se simptomi umirijo; blaga bolezen brez vročine (okužba zgornjih dihal ali alergični rinitis) ni kontraindikacija za cepljenje (2,3).

Praviloma cepimo jeseni – običajno novembra. Prej cepimo samo, če pričakujemo, da se bo gripa pojavila bolj zgodaj. Otroci, ki še niso bili cepljeni, potrebujejo dva odmerka v razmaku vsaj štirih tednov (v starosti 6-35 mesecev 0,25 ml, nad tri leta 0,5 ml cepiva). Ostale cepimo le z enim odmerkom 0,5 ml cepiva. Cepivo damo intramuskularno v deltoidno mišico, dojenčkom in majhnim otrokom pa v

anterolateralni del stegna. Dovoljeno je istočasno cepljenje proti pnevmokoku ali otroškim boleznim. Cepimo na različna mesta (3,4).

Kemoprofilaksa

Kemoprofilaksa nikakor ne sme biti zamenjava za cepljenje!

Kemoprofilaksa z amantadinom ali z rimantadinom pride v poštev v naslednjih primerih:

- kratkotrajna profilaksa influence A za osebe z velikim tveganjem, ki so bile cepljene, ko se je epidemija že začela, saj traja približno 14 dni, da pride po cepljenju do zadostne tvorbe protiteles,
- za osebe z velikim tveganjem, če se izkaže, da je izbrano cepivo relativno neučinkovito (večje antigenske spremembe virusov),
- za osebe s hudo okvarjeno imunostjo, pri katerih pričakujemo slab odgovor na cepivo,
- za tiste redke osebe z velikim tveganjem, ki ne smejo biti cepljene,
- za necepljene osebe, ki negujejo ali so v pogostih stikih z osebami z velikim tveganjem,
- kemoprofilakso priporočajo tudi za omejitve širjenja bolezni v domovih starejših občanov, v drugih ustanovah za nego oseb z velikim tveganjem, pa tudi v drugih večjih zaprtih kolektivih (velike potniške ladje, dijaški, študentski domovi ipd.).

V drugi primerih, ko se želi neimunizirana oseba zaščititi pred influenco, se odločamo individualno.

Rimantadin ima manj stranskih učinkov kot amantadin, vendar pri nas ni registriran. Uporabe zaviralcev nevraminidaze zaenkrat še ne priporočajo, čeprav je v nekaterih študijah učinkovitost dokazana; v prihodnosti bodo priporočila morda drugačna.

Raziskav, ki bi se posebej ukvarjale s cepljenjem pri onkoloških bolnikih, je malo. V literaturi ni podatkov, da bi bilo cepljenje pri teh bolnikih kontraindicirano.

ZDRAVLJENJE GRIPE

Večino bolnikov lahko zdravimo le simptomatsko. Priporočamo počitek, dovolj tekočine in antipiretik.

Amantadin hidroklorid in rimantadin sta učinkovita le proti virusu influence A. Zdraviti moramo začeti čimprej, v prvih 24 do 48 urah, in nadaljujemo še dva dni po prenehanju simptomov. Zdravljenje traja 5 do 7 dni. Zdravila ne priporočajo za otroke, mlajše od enega leta. Previdnost je potrebna pri bolnikih s krči. Običajni odmerek amantadina je 2 x 100 mg dnevno. Odmerek zmanjšamo pri bolnikih z oslabiljeno ledvično funkcijo. Odmerek za otroke od 1 do 9 let je 4,4 do 8,8 mg/kg dnevno (do 150 mg dnevno). Stranski učinki so pogostejši pri starejših in pri bolnikih z osnovnimi boleznimi. Najpogostejši so: depresija, kongestivna srčna odpoved, ortostatska hipotenzija, psihoza in zastoj seča, redkeje krči, levkopenija in nevtropenija. Nekoliko manj je stranskih učinkov pri rimantadinu.

Zanamivir in oseltamivir sta zaviralca nevraminidaze.

Delujeta na viruse influence A in B. Po dosedanjih podatkih skrajšata bolezen za dan do dan in pol. Zanamivir zmanjša tudi število zapletov, zaradi katerih je potrebno zdravljenje z antibiotiki.

Zanamivir je na voljo v obliki praška za oralno inhalacijo. Priporočen odmerek je 10 mg dvakrat dnevno pet dni. Približno 4 do 17% inhalirane doze se absorbira in z razpolovnim časom 2,5 do 5,1 ure izloča nespremenjen v urin. Opozarjajo, da je ob zdravljenju z zanamivrom pri astmatikih možno poslabšanje respiratorne funkcije, zato je potrebna previdnost in ob težavah takojšnja ukinitiv. Sicer je pogostnost stranskih učinkov podobna kot pri placebo. Opisujejo diarejo, nauzeo, sinuzitis, izcedek iz nosu, kašelj, vendar pri manj kot 5% preiskovancev. Zmanjšanje odmerka pri ledvični isuficienci ni potrebno (2,3). Pri nas je registriran preparat Relenza.

Oseltamivir dajemo oralno, 75 mg dvakrat dnevno. Absorbira se v približno 80%. V jetrih se presnovi v aktivni oseltamivir karboksilat, ki se z razpolovnim časom 6 do 10 ur izloča v seču z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo po anionski poti. Od stranskih učinkov navajajo slabost in bruhanje (9%). Pri bolnikih z ledvično insuficienco z očistkom kreatinina pod 30 ml/min je potrebno zmanjšanje odmerka na 75 mg enkrat dnevno (2,3).

Gripa v bolnišnici je poseben problem z možnimi katastrofalnimi posledicami, saj so tam zbrani bolniki z velikim tveganjem za zaplete. Zato priporočajo naslednje, sicer nepreverjene, vendar logične preventivne ukrepe. Osebe naj bo precepljene. Necepljeni naj v času epidemije prejemajo kemoprofilakso. Če kdo od osebja zboli, naj, če je le mogoče, ostane doma. Potrebno je omejiti obiske. Bolnike z gripo je treba osamiti v enoposteljnih sobah ali

kohortno. Osebe je treba razporediti tako, da ne skrbijo isti za bolnike z gripo in za tiste, ki je nimajo. Potrebna je uporaba mask in rokavic ter razkuževanje rok. V primeru gripe v bolnišnici priporočajo odložiti elektivne operacije.

SKLEP

Preprečevati je boljše kot zdraviti. Cepljenje proti gripi zato priporočamo vsem. Najbolj smiselno je za starejše in vse kronično bolne ljudi – tudi za bolnike z rakom. Še posebej pa ga priporočamo vsem zdravstvenim delavcem. O kemoprofilaksi in zdravljenju z zdravili se odločamo individualno.

Literatura:

1. Treanor JJ. Influenza virus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Churchill Livingstone; 2000: 1824-49.
2. Strle F. Preprečevanje in zdravljenje gripe. Med Razgl 1999; 38(suppl 2):161-76.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. MMWR 2000; 49(RR03):1-38.
4. Advisory Committee on Immunization Practices. Notice to readers: Updated recommendations from the advisory committee on immunization practices in response to delays in supply of influenza vaccine for the 2000-1 Season. MMWR 2000; 49(39):888-92.
5. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, Machala M, Godz SS. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. Support Care Cancer 2001; 9:65-8.

