

Doporučení SZO k léčbě a profylaxi sporadických infekcí lidí virem ptačí chřipky A (H5N1)

(WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus)

Schünemann HJ, Hill Suzanne R, Kakad M, aj. Poradní skupina SZO pro ptačí chřipku
The Lancet Infection, Vol.7., January 2007, s. 21 – 31
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Současné šíření viru ptačí chřipky A (H5N1) mezi drůbeží a volně žijícími ptáky zvyšuje na celém světě nebezpečí infekce lidí virem H5N1. I když došlo k mezinárodním dohodám o vytváření zásob antivirotik, chybí dosud pokyn, opírající se o důkazy, pro jejich použití. SZO svolala mezinárodní skupinu odborníků z různých oborů, kterým uložila rychle vypracovat Doporučení pro terapii a profylaxi infekce lidí virem H5N1. Specifické postupy léčby a chemoprophylaxe sporadických H5N1 nákaz lidí mají zohlednit prospěch, rizika, složitost a nákladnost u různých pacientů a exponovaných skupin populace. Podklady, na nichž je Doporučení založeno, jsou však podle názoru odborníků nevalné, protože vychází z poznatků na malých skupinách H5N1 pacientů, dále z extrapolace dat z preklinických studií a z bohatých zkušeností se sezónními epidemiemi chřipky. Naléhavé doporučení terapie H5N1 pacientů oseltamivirem je z části dáno těžkým průběhem nemoci. Stejně je zdůvodněno doporučení chemoprophylaxe vysoce ohrožených populačních skupin inhibitory neuraminidázy. Pokud se objeví jiný, nový subtyp viru chřipky A s pandemickým potenciálem, nebo se změní choroboplodnost kmenů viru H5N1, bude zapotřebí toto Doporučení novelizovat.

Úvod.

Vysoce patogenní virus ptačí chřipky A (H5N1) je původcem rychle probíhajícího, fatálního onemocnění v mnoha ptačích populacích. Ze všech chřipkových virů skupiny A, cirkulujících mezi ptactvem, vyvolává dnes H5N1 největší obavy, neboť od první prokázané epizoozie v Hongkongu roku 1992 způsobil také těžká a smrtelná onemocnění lidí, s úmrtností od 33 % do 50 %. Šíření H5N1 v chovech drůbeže a mezi volně žijícími ptáky řady států vede k pochopitelné obavě ze zvyšujícího se nebezpečí infekce lidí tímto virem.

Klinici, epidemiologové, ani politici celého světa, nejsou si jisti nejlepší formou podávání antivirotik osobám, které jsou infikovány virem H5N1. Z ohledem na oprávnění poskytovat v otázkách ochrany zdraví mezinárodně uznávaná doporučení, uveřejnila SZO v únoru 2004 prozatímní směrnici o aplikaci antivirotik při infekci H5N1. Tato směrnice byla po konzultaci odborníků v roce 2005 upravena a došlo k mezinárodní dohodě o vytvoření zásob antivirotik pro případ chřipkové pandemie.

K vypracování nového doporučení léčby a profylaxe infekce lidí virem ptačí chřipky A (H5N1), opírajícího se o známá fakta, byla na březen 2006 svolána poradní skupina odborníků. Jimi vypracované Doporučení vychází ze současné situace sporadického a rodinného výskytu infekce lidí virem H5N1. Není určeno pro situaci v době pandemie.

Tabulka 1: Složení poradní skupiny, která vypracovala Doporučení terapie a profylaxe infekce virem chřipky A (H5N1)

Zástupci SZO:

- virologové, lékaři ochrany veřejného zdraví a metodologové (včetně vedoucího skupiny)

Hlasující:

- šest kliniků-expertů a šest lékařů, kteří léčili pacienty s infekcí virem H5N1

- čtyři virologové, včetně epidemiologa a statistika

- dva metodologové se zkušeností s přípravou rešerší a metodikou zpracování klinických doporučení

Revizní skupina:

- pět posuzovatelů včetně dvou metodologů, specialisty na infekční choroby a epidemiologa se zkušeností s hodnocením kontrolovaných studií u lidí, zvířat a v laboratorních podmínkách (u SARS)

Jiní účastníci

- zástupci UNICEF

Tabulka 2: Řešené otázky

- má být Oseltamivir užíván k terapii nebo k profylaxi ?

- má být Zanamivir užíván k terapii nebo k profylaxi ?

- má být Amantadin nebo Rimantadin užíván k terapii nebo k profylaxi ?

- má být Ribavirin užíván k terapii ?

- mají být kortikosteroidy, imunoglobulin, nebo interferon užívány k terapii ?

- mají být užita širokospektrá antibiotika k prevenci sekundární pneumonie ?

Výsledky

K zodpovězení každé z výše uvedených otázek byly připraveny přehledy získaných zkušeností. V současnosti není žádná kontrolovaná studie, zabývající se terapií, nebo profylaxí infekce H5N1 u lidí. Většinou byla užita doporučení odvozená z poznatků o nákaze lidí chřipkou během sezónních chřipkových epidemií. Zpravidla šlo o dospělé osoby léčené na počátku nekomplikovaného onemocnění. Až dosud však většinu pacientů s infekcí H5N1 tvořily děti, u nichž byla chřipka rozpoznána v pozdější etapě nemoci a které byly hospitalizovány pro vznik těžkého zápalu plic. Důkazy o možném prospěchu terapie pacientů s onemocněním vyvolaném virem H5N1 jsou považovány za nepřímé, protože byly získány v odlišných populačních skupinách, při infekci jiným virem a snad i při jiném účinku preparátů. Výskyt a závažnost nežádoucích reakcí po podání preparátů lze však považovat za obdobné.

Terapie

Za rozhodující hlediska úspěšnosti terapie byla vybrána tato kritéria: snížení úmrtnosti, délka hospitalizace, incidence komplikací dolního respiračního traktu, již před léčbou známá rezistence na antivirotikum a výskyt závažných nežádoucích reakcí. Méně se přihlíželo k možnému vzniku rezistence během terapie, k běžným nežádoucím reakcím na léky a na jejich cenu. Hlavní důraz při výběru každého doporučení byl kladen na snížení letality a na praktické chybění alternativních postupů.

Tabulka 3: Doporučené dávkování a trvání léčby, či chemoprophylaxe, při péči o pacienty infikované virem chřipky A (H5N1)

Preparát	Trvání	Věkové skupiny (v rocích)				
		1-6	7-9	10-12	13-64	≥65
Oseltamivir			při hmotnosti ≥15 kg		75 mg 2x d	75 mg 2x d
- Terapie:	5 dnů	30 mg 2x denně	30 mg 2x d	30 mg 2x d		
			při hmotnosti >15-23 kg			
		45 mg 2x denně	45 mg 2x d	45 mg 2x d		
			při hmotnosti >23-40 kg			
		60 mg 2x denně	60 mg 2x d	60 mg 2x d		
			při hmotnosti >40 kg			
		75 mg 2x denně	75 mg 2x d	75 mg 2x d		
- Profylaxe:	zahájit co nejdříve po zjištění expozice, její trvání je 7-10 dnů po poslední známé expozici					
	Dávky se řídí hmotností dítěte jako při terapii, ale podává se jen 1 dávka denně, stejně u dospělých					
Zanamivir						
- Terapie:	5 dnů	/není schválen/	10 mg (dvě inhalace) 2x denně	dtto	dtto	
- Profylaxe:	zahájit co nejdříve po zjištění expozice, její trvání je 7-10 dnů po poslední známé expozici					
	1-4 roky ne					
	5 a více let: 10 mg (dvě inhalace) jednou denně					
Amantadin						
- Terapie:	5 dnů	5 mg/kg a den, max. 150 mg ve dvou oddělených dávkách	100 mg 2x denně		≤100 mg/den	
- Profylaxe:	zahájit co nejdříve po zjištění expozice, její trvání je 7-10 dnů po poslední známé expozici					
		5 mg/kg a den, max. 150 mg ve dvou oddělených dávkách	100 mg 2x denně		≤100 mg/den	
Remantadin						
- Terapie:	5 dnůLék není licencovaný.....		100 mg 2 x denně		
- Profylaxe:	zahájit co nejdříve po zjištění expozice, její trvání je 7 dnů po poslední známé expozici					
		5 mg/kg a den, max. 150 mg ve dvou oddělených dávkách	100 mg 2 x denně		100 mg/den	

Mají být pacienti s chřipkou H5N1 léčeni Oseltamivirem ?

Nejcennější poznatky byly získány při nedávné epidemii, v níž byla infekce virem chřipky A (H5N1) prokázána u 37 pacientů. Z toho 25 bylo léčeno Oseltamivirem (19 zemřelo) a 12 jinak (9 zemřelo). Terapie byla zahájena v rozpětí od 4. do 22. dne nemoci. U tří osob s infekcí H5N1, dostávajících Oseltamivir, byly publikovány 3 případy vzniku rezistence na tento preparát, z toho jedna osoba dostávala profylaktickou dávku.

V pěti studiích s podobným režimem u jinak zdravých 1.644 osob, majících sezónní chřipku, došlo u léčených, ve srovnání s kontrolní skupinou, ke snížení počtu komplikací (postižení DCD, včetně pneumonie) a k významné redukci potřeby hospitalizace z jakéhokoliv důvodu. Po zahájení prodeje léku byly hlášeny jen vzácné případy anafylaxe a závažných kožních reakcí, během kontrolovaných studií patřila k nejčastějším nežádoucím reakcím nevolnost a zvracení.

Velká většina panelu pozvaných odborníků usoudila, že terapie Oseltamivirem je opodstatněná a že i malé snížení rizika těžké nemoci může mít při její letalitě velký význam. Chybí klinická data, která by opodstatňovala vyšší dávkování, nebo delší trvání terapie. Panel konstatoval, že dvojnásobně vyšší dávky neměly u dospělých s nekomplikovanou sezónní chřipkou lepší antivirový, nebo klinický účinek.

Mají být pacienti s chřipkou H5N1 léčeni Zanamivirem ?

Zatím chybí přímé zkušenosti s podáváním Zanamiviru pacientům s chřipkou A (H5N1). Preparát je aktivní proti virům H5N1 jak in vitro, tak in vivo, včetně kmenů rezistentních na Oseltamivir s mutací H274Y. Nepřímé zkušenosti pochází se studií terapie sezónní chřipky Zanamivirem, je jich však příliš málo na to, aby mohly být považovány za důkaz snížení letality, nebo zkrácení doby hospitalizace. Ve třech studiích u 2.299 jinak zdravých pacientů se sezónní chřipkou nedošlo k signifikantnímu snížení výskytu komplikací DCD. Hlášena byla vyšší incidence bronchospasmů, zejména u pacientů s chronickým postižením dýchacích cest. Nejsou zprávy o rezistenci virů H5N1 na Zanamivir.

Nejasná je adjustace komerčního balení preparátu k inhalaci pro léčbu pacientů s virovou pneumonií, nebo s možným průnikem virů mimo plíce. **Ačkoliv je málo důkazů o možném klinickém prospěchu inhalací Zanamiviru, panel „slabě doporučil“, s ohledem na vysokou letalitu infekce H5N1, podávání Zanamiviru pacientům s touto infekcí.**

Mají být pacienti s chřipkou H5N1 léčeni Amantadinem, neb Rematadinem ?

Žádná kontrolovaná studie nesledovala terapii infekce H5N1 Amantadinem (A), nebo Rematadinem (R). Publikovány byly výsledky retrospektivní studie, v níž byl 10 pacientům podáván A. Všichni čtyři pacienti, u nichž podávání A začalo v prvních pěti dnech nemoci, přežili, stejně jako dva ze šesti léčených až po pátém dnu nemoci. Přežilo také šest z osmi pacientů neléčených A, ale z těchto zpráv nelze učinit seriózní závěry.

Studie v průběhu sezónních epidemií chřipky také poskytly málo důkazů o efektu A či R na úmrtnost a trvání hospitalizace. Rešerše o nežádoucích reakcích při podávání A i R obsahují zprávy o potížích souvisejících s gastrointestinálním traktem a centrálním nervovým systémem. Zdá se, že menší, či větší nežádoucí reakce CNS, jsou častější po Amantadinu.

Častým problémem podávání A i R je vznik rezistence virů na ně. Primární (před léčbou) rezistence se zdá být častější u kmenů viru H5N1 izolovaných od lidí v Thajsku, Vietnamu, Kambodži a Indonésii. Rezistence byla také zjištěna u virů H1N1, izolovaných před érou A.

Při srovnání s inhibitory neuraminidázy nepřináší A ani R, jsou-li podávány jako prvořadé léky infekce H5N1, větší klinický prospěch. Velkou nevýhodou je vznik rezistence na ně. **Panel „slabě souhlasí“ s jejich podáváním jen při chybění inhibitorů neuraminidázy, při čemž vzal v úvahu pravděpodobný vznik rezistence a incidenci toxických reakcí.**

Mají být pacienti s chřipkou H5N1 léčeni kombinací inhibitorů neuraminidázy s Amantadinem, neb Rematadinem ?

O vlivu takové kombinované terapie na snížení úmrtnosti, trvání hospitalizace, incidenci komplikací, nebo na vznik rezistence, nejsou poznatky ani ze sezónních epidemií chřipky. **Bez přesvědčivých důkazů o vhodnosti, kombinovaná terapie by měla být užita jen v prospektivní studii, zaměřené na získání potřebných poznatků.**

Chemoprophylaxe

Rozhodujícími hledisky prospěšnosti chemoprophylaxe jsou závažnost průběhu nemoci, potlačení šíření epidemie, vznik rezistence na preparát a incidence závažných nežádoucích reakcí. Odborníci, podílející se na práci panelu, vypracovali pro státy s omezenými možnostmi získávání chemoprophylaktik přehled populačních skupin s přednostním nárokem na jejich poskytování.

Tabulka 4: Kategorizace rizika infekce virem chřipky A (H5N1) pro nasazení chemoprofylaktik

Definice vysoce ohrožených skupin populace:

- Osoby žijící ve společné domácnosti¹⁾ a blízcí příbuzní pacientů s velmi pravděpodobnou, nebo prokázanou chřipkou H5N1, vzhledem k možné expozici stejnému index case, společnému zdroji nákazy v prostředí, nebo mezi drůbeží.

Definice středně ohrožených skupin populace:

- osoby s nechráněným, těsným přímým stykem²⁾ se zvířetem nemocným či zemřelým na infekci virem H5N1, zejména s drůbeží,
- osoby manipulující s nemocnými zvířaty nebo provádějící dekontaminaci prostor, v nichž pobývala infikovaná zvířata, zvláště pokud řádně nežívaly osobní ochranné pomůcky,
- zdravotnický personál, který byl v těsném styku s pacientem s prokázanou, či silně suspektní infekcí virem H5N1, např. během intubace, při odsávání sekretů z průdušek, nebo při aplikaci léků v aerosolu, při manipulaci s nesprávně zabalenými, či označenými tělesnými tekutinami, nebo bez postačujících osobních ochranných pomůcek. Totéž se týká personálu laboratoří, který mohl přijít do nechráněného styku s materiálem obsahujícím virus³⁾.

Definice málo ohrožených skupin populace:

- Zdravotníci, kteří nebyli v těsném (vzdálenost menší jak 1 m), nebo přímém styku s pacientem s prokázanou, nebo silně suspektní infekcí H5N1, nebo s materiálem od něj,
- zdravotníci, kteří při styku s pacienty infikovanými H5N1 užívali vhodné osobní ochranné pomůcky,
- pracovníci, kteří se při prevenci šíření viru podíleli na likvidaci neinfikované, nebo asi neinfikované populace zvířat,
- pracovníci, kteří manipulovali s nemocnými zvířaty, nebo prováděli dekontaminaci infikovaných zvířat, či prostor, pokud řádně užívali osobní ochranné pomůcky.

Chybí-li soustavný mezilidský přenos infekce H5N1 není lidstvo považováno za ohrožené.

¹⁾ Mezi těsné kontakty lze počítat osoby žijící ve společné domácnosti, nebo které se nechránily při pobytu do 1 metru od zdroje nákazy, nebo které pečovaly o pacienta s prokázanou, nebo velmi suspektní infekcí H5N1

²⁾ Mezi příklady vysoce rizikové expozice patří podle prokázaného přenosu infekce na lidi: nechráněná expozice infikovaným zvířecím produktům, např. konzumace krve od kachen infikovaných H5N1, příprava jídel z infikovaných zvířat (včetně škrubání peří), nebo setrvávání s infikovanými ptáky v uzavřeném prostoru, např. při hře.

³⁾ Definice středního rizika nákazy je založena na dosud jen velmi malém počtu případů, zjištěných v takových situacích. Okolnosti vzniku nákazy se mohou rychle měnit, proto je rozumné při rozhodování o profylaxi zvážit populační skupiny se středním a vysokým rizikem nákazy. Byl-li určitý pacient zapojen do možného mezilidského přenosu viru, pak uvedené příklady expozice je nutné považovat za vysoce rizikové.

Má být k chemoprofylaxi infekce H5N1 užíván Oseltamivir ?

Ač byl Oseltamivir (O) použit v terénu k profylaxi infekce lidí H5N1, nebyly to kontrolované studie. Dvě rešerše a technologický protokol výroby preparátu uvádí profylaktický efekt O v trvání 1-6 týdnů během sezónních chřipek. Ve třech náhodně vybraných, kontrolovaných studiích účinku O na postexpoziční vznik onemocnění chřipkou bylo zjištěno velké snížení laboratorně prokázané chřipky (o 50-89 %). Nebyl rozdíl mezi efektem jedné či dvou 75 mg dávek O u dospělých se sezónní chřipkou. Ve dvou studiích bylo také zjištěno, že O účinně chránil i domácí kontakty pacientů s chřipkou, byl-li užíván po 7-10 dnů po expozici index case.

Celkově však byly důkazy účinnosti profylaxe infekce H5N1 Oseltamivirem hodnoceny jako málo kvalitní a nepřímé. Postexpoziční podávání Oseltamiviru však mělo velký vliv na incidenci sezónních chřipek a bylo účinné též v preexpoziční profylaxi infekce H5N1 u zvířat. **Oseltamivir může značně snížit přenos viru H5N1, proto skupina odborníků doporučila, aby chemoprofylaxe O byla zahájena co nejdříve po zjištění expozice a trvala ještě 7-10 dnů po poslední známé expozici. Naléhavost tohoto doporučení se však v různých rizikových skupinách liší.**

Má být k chemoprophylaxi infekce H5N1 užíván Zanamivir ?

Ve dvou náhodně vybraných, kontrolovaných studiích efektu inhalace Z na postexpoziční incidenci chřipky u zdravých osob bylo zjištěno velké snížení případů laboratorně potvrzené sezónní chřipky. Podobný efekt byl pozorován ve dvou studiích chemoprophylaxe sezónních chřipek. Studie, hodnotící efekt kombinace intranazální (komerčně nedostupné) a inhalační aplikace Z zdravým osobám, starým osobám a vysoce rizikovým osobám, neprokázaly zvýšení ochrany v žádném ze všech sledovaných hledisek.

Ač informace o chemoprophylaxi infekce H5N1 podáváním Z jsou velmi nedostatečné a nepřímé, jeho aplikace v době sezónních chřipek vedla k poměrně značnému snížení incidence případů chřipky. **Na základě extrapolace výsledků uvedených studií může Zanamivir snížit počet infekcí H5N1.**

Má být k chemoprophylaxi infekce H5N1 užíván Amantadin nebo Remantadin ?

Nejsou přímá data o užívání těchto preparátů při infekci lidí vyvolané virem H5N1. Kontrolované studie s nenáhodným výběrem účastníků, které zjišťovaly efekt orálního podávání Amantadinu na incidenci sezónní chřipky typu A u zdravých dospělých, zjistily velké snížení (61 %) laboratorně potvrzené chřipky. Nebyl hlášen vliv na úmrtnost. Neexistují jasné důkazy pro užívání A při postexpoziční profylaxi infekce H5N1 v kterékoli populační skupině.

Ve třech placebem kontrolovaných studiích s náhodným výběrem účastníků nebyl efekt orální aplikace Remantadinu na snížení počtu laboratorně potvrzených případů chřipky typu A u zdravých dospělých významný, ale ve srovnávacích studiích s Amantadinem nebyl účinek Remantadinu odlišný. V podstatě se zdá, že Amantadin i Remantadin nejsou jako profylaktikum první volby při infekci H5N1 lepší, než inhibitory neuraminidázy. Avšak **vzhledem k extrapolaci výsledků studií z doby sezónních chřipkových epidemií mohou být A i R užity k profylaxi chřipky H5N1 v situaci, kdy nejsou k dispozici inhibitory neuraminidázy a virus je prokazatelně, nebo pravděpodobně na A či R citlivý.**

Doporučení pro terapii pacientů s prokázanou, či velmi suspektní nákazou virem ptačí chřipky A (H5N1) v mimopandemickém období

1. Pacienti s potvrzenou, či velmi suspektní infekcí H5N1 mají být co nejdříve léčeni Oseltamivirem.

Poznámky:

Toto doporučení odpovídá potřebě zábrany úmrtí při onemocnění s vysokou smrtností. Poměrně málo si všímá nežádoucích reakcí při terapii, nákladů na ni a vzniku rezistence. Přes chybné výsledky z kontrolovaných studií terapie infekce H5N1 je toto doporučení naléhavé, z části i proto, že v současnosti není znám jiný účinný alternativní postup. Doporučení včasné terapie se vztahuje na dospělé osoby, včetně těhotných žen, i na děti, zejména pak na rizikové skupiny pacientů (s renální insuficiencí) a na děti se sezónní chřipkou.

2. Pacienti s potvrzenou či velmi suspektní infekcí H5N1 mohou být léčeni Zanamivirem.

Poznámky:

Toto doporučení odpovídá potřebě zábrany úmrtí při onemocnění s vysokou smrtností. Poměrně málo si všímá nežádoucích reakcí (včetně bronchospasmů) při terapii, nákladů na ni a vzniku rezistence. Dostupnost Z v těle je mimo respirační trakt menší, než dostupnost Oseltamiviru. Zanamivir může být účinný proti některým kmenům viru chřipky H5N1, které jsou rezistentní na Oseltamivir. Doporučení se týká dospělých osob, včetně těhotných žen, a dětí. Aplikace Zanamiviru vyžaduje od pacienta schopnost používat inhalátor. V dnešní době je léčebný režim infekce H5N1 u dospělých i dětí stejný jako při sezónní chřipce. I když kvalita přibývajících poznatků o Zanamiviru je menší, než o Oseltamiviru, u obou preparátů je velmi malá.

3. Jsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy neměl by lékař podávat pacientům s potvrzenou, či velmi suspektní infekcí virem ptačí chřipky H5N1, jako lék první volby samotný Amantadin.

Poznámky:

I když je brán ohled na závažnost nemoci, toto doporučení přikládá velký význam možnému vzniku rezistence a zábraně nežádoucích reakcí. Jde o důrazné doporučení zvláště když je možné využít jiné, účinnější terapie.

4. Nejsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a zvláště je-li prokázána, či pravděpodobná citlivost viru, může lékař podat jako lék první volby pacientovi s potvrzenou, či velmi suspektní infekcí virem ptačí chřipky A (H5N1), Amantadin.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na prevenci úmrtí při infekci s vysokou úmrtností. Poměrně malý význam přikládá nežádoucím reakcím a vzniku rezistence v situacích, kdy chybí možnost použití jiného účinného léku. Než budou získány další poznatky je doporučen stejný léčebný režim infekcí H5N1 jako u dospělých a dětí se sezónní chřipkou. Podávání Amantadinu by se mělo řídit znalostí stupně rezistence viru na něj v dané lokalitě a zvláště musí přihlížet k prospěchu, či nebezpečí, pro pacienty s vyšším rizikem nežádoucích reakcí (tj. těhotné ženy).

5. Jsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy neměl by lékař podávat pacientům s potvrzenou, či velmi suspektní infekcí virem ptačí chřipky H5N1, jako lék první volby samotný Remantadin.

Poznámky:

Přesto, že jde o závažné onemocnění toto doporučení hlavně zohledňuje velký význam možného vzniku rezistence a ochrany před nežádoucími reakcemi. Jde o naléhavé doporučení, neboť jsou jiné možnosti terapie, které mohou být účinnější.

6. Nejsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a zvláště je-li prokázána, či pravděpodobná citlivost viru, může lékař podat jako lék první volby pacientovi s potvrzenou, či velmi suspektní infekcí virem ptačí chřipky A (H5N1), Remantadin.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na prevenci úmrtí při infekci s vysokou úmrtností. Poměrně malý význam přikládá nežádoucím reakcím a vzniku rezistence. Podávání Remantadinu by se mělo řídit znalostí stupně rezistence viru na něj v dané lokalitě a zvláště musí přihlížet k prospěchu či nebezpečí, i k ceně léku pro pacienty s vyšším rizikem nežádoucích reakcí. Remantadin vyvolává méně nežádoucích reakcí než Amantadin.

7. Jsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a zvláště když je známo, že virus je, či pravděpodobně je citlivý, může lékař podávat pacientům s potvrzenou, či velmi suspektní infekcí virem ptačí chřipky H5N1, kombinaci inhibitoru neuraminidázy s Amantadinem, či s Remantadinem.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na prevenci úmrtí při infekci s vysokou úmrtností. Poměrně malý význam přikládá nežádoucím reakcím, možnému vzniku rezistence a nákladnosti terapie. Kombinovaná terapie by se měla řídit znalostí stupně rezistence viru na antivirotika v dané lokalitě a zvláště musí přihlížet k prospěchu či nebezpečí pro pacienty s vyšším rizikem nežádoucích reakcí. Kombinovaná terapie je opodstatněná jen v situaci, kdy již při jejím zahájení jsou detailně sledovány a sbírány standardní klinická a virologická data (prospektivní studie). Klinik by měl pečlivě zvážit, kteří pacienti (především s těžkým průběhem nemoci) jsou pro kombinovanou terapii vhodní.

Doporučení chemoprofylaxe u infekcí vyvolaných virem ptačí chřipky A(H5N1)

Skupina pozvaných odborníků zpracovala pokyny pro antivirovou chemoprofylaxi podle zkušeností získaných při výskytu infekce H5N1. Posouzení velikosti rizika infekce

v současném prepandemickém období a rozhodnutí o zahájení antivirové chemoprophylaxe je blíže popsáno ve zdůvodnění následujících doporučení.

8. Skupiny vysoce ohrožených osob by měly být profylakticky chráněny Oseltamivirem, jehož podávání by mělo trvat ještě 7-10 dnů od poslední známé expozice nákaze.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na ochranu před nemocí s velkou letalitou. Poměrně málo významu přikládá nežádoucím reakcím, vzniku rezistence a nákladnosti profylaxe. Podávání preparátu by mělo začít co nejdříve po zjištění expozice nákaze a mělo by pokračovat ještě 7-10 dnů po poslední možné expozici. Oseltamivir se při sezónní chřipce profylakticky podává po dobu až osmi týdnů. Jeho dávka při profylaxi infekce H5N1 by měla být stejná jako při profylaxi sezónní chřipky. Doporučení se vztahuje i na těhotné ženy z vysoce ohrožených skupin obyvatel.

9. Po expozici, odpovídající střednímu riziku infekce, by měl být profylakticky podáván Oseltamivir. Aplikace profylaktika by měla pokračovat ještě 7-10 dnů od poslední známé expozice nákaze.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na ochranu před nemocí s velkou letalitou. Poměrně málo významu přikládá nežádoucím reakcím, vzniku rezistence a nákladnosti profylaxe. Podávání preparátu by mělo začít co nejdříve po zjištění expozice nákaze a mělo by pokračovat ještě 7-10 dnů po poslední možné expozici. Oseltamivir se při sezónní chřipce profylakticky podává po dobu až 8 týdnů. Jeho dávka při profylaxi infekce H5N1 by měla být stejná jako při profylaxi sezónní chřipky. Doporučení se vztahuje i na těhotné ženy ze skupin obyvatel se středním rizikem nákazy.

10. Ve skupinách osob s malým rizikem expozice nákaze by asi Oseltamivir neměl být profylakticky podáván.

Poznámky:

Doporučení upřednostňuje předcházení nežádoucím reakcím a vysokým nákladům profylaxe. Menší význam má ochrana před malým nebezpečím infekce H5N1.

11. Těhotným ženám ze skupin s malým rizikem expozice infekci H5N1 by neměl být Oseltamivir profylakticky podáván.

Poznámky:

Doporučení upřednostňuje předcházení možnému, ale nejistému poškození plodu při podávání Oseltamiviru během gravidity. Menší význam má ochrana před malým nebezpečím infekce H5N1.

12. Skupiny vysoce ohrožených osob by měly být profylakticky chráněny Zanamivirem, jehož podávání by mělo trvat ještě 7-10 dnů od poslední známé expozice nákaze.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na ochranu před nemocí s velkou letalitou. Poměrně málo významu přikládá nežádoucím reakcím, vzniku rezistence a nákladnosti profylaxe. Profylaktické podávání preparátu by mělo začít co nejdříve po zjištění expozice nákaze a mělo by pokračovat ještě 7-10 dnů po poslední možné expozici. Jeho dávka při profylaxi infekce H5N1 by měla být stejná jako při profylaxi sezónní chřipky. Dostupnost Zanamiviru v těle mimo respirační trakt je menší, než u Oseltamiviru. Zanamivir může být aktivní i vůči některým kmenům viru H5N1, které jsou rezistentní vůči Oseltamiviru. Proto může být dobrou volbou pro zdravotníky s vysokým rizikem expozice nákaze od pacienta léčeného Oseltamivirem. Doporučení se vztahuje i na těhotné ženy s vysokým rizikem expozice nákaze.

13. Osoby se středním rizikem expozice mohou být profylakticky chráněny Zanamivirem. Jeho podávání by mělo trvat ještě 7-10 dnů po poslední známé expozici nákaze.

Poznámky:

Toto doporučení klade důraz na ochranu před nemocí s velkou letalitou. Poměrně málo významu přikládá nežádoucím reakcím, vzniku rezistence a nákladnosti profylaxe. Profylaktické podávání preparátu by mělo začít co nejdříve po zjištění expozice nákaze a mělo by pokračovat ještě 7-10 dnů po poslední možné expozici. Dostupnost Zanamiviru v těle mimo respirační trakt je menší, než u Oseltamiviru. Zanamivir může být aktivní i

vůči některým kmenům viru H5N1, které jsou rezistentní na Oseltamivir. Doporučení se vztahuje i na těhotné ženy se středním rizikem expozice nákaze.

14. Ve skupinách s malým rizikem expozice nákaze by asi Zanamivir neměl být profylakticky podáván.

Poznámky:

Doporučení upřednostňuje předcházení nežádoucím reakcím, možnému vzniku rezistence a vysokým nákladům profylaxe. Ochrana před malým rizikem infekce H5N1 je méně významná.

15. Těhotným ženám ze skupin s malým rizikem expozice infekci H5N1 by neměl být Zanamivir profylakticky podáván.

Poznámky:

Doporučení upřednostňuje předcházení možnému, ale nejistému poškození plodu při profylaxi Zanamivirem během gravidity. Ochrana při malém nebezpečí infekce H5N1 není důležitá.

16. Je-li známo, že virus H5N1 je, nebo pravděpodobně je, rezistentní vůči Amantadinu, neměl by být tento preparát užit k profylaxi onemocnění lidí chřipkou A (H5N1).

Poznámky:

V situaci, kdy nelze očekávat účinek preparátu, doporučení upřednostňuje ochranu před vznikem nežádoucích reakcí na něj.

17. Nejsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a zvláště pokud se ví, že virus je, nebo pravděpodobně je, citlivý na Amantadin, lze k profylaxi ptačí chřipky A (H5N1) u osob ze skupiny s vysokým, či středním rizikem expozice viru, Amantadin použít.

Poznámky:

Toto doporučení se nevztahuje na těhotné ženy, seniory, osoby s poruchami funkce ledvin a pacienty léčené pro neuropsychiatrické nemoci, nebo pro křečovou pohotovost. Odpovídá potřebě prevence nemoci s vysokou letalitou. Výskyt nežádoucích reakcí, stejně jako vznik rezistence a nákladnost profylaxe, pokládá za méně významný. Podávání profylaktika by mělo být zahájeno co nejdříve po zjištění expozice viru a mělo by pokračovat ještě 7-10 dnů po poslední známé expozici. Při sezónní chřipce typu A byl Amantadin profylakticky podáván až 6 týdnů. Platnost tohoto doporučení se týká situací, kdy nejsou dostupné inhibitory neuraminidázy, nebo je-li jich málo.

18. Nejsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a i když se ví, že virus je, nebo pravděpodobně je citlivý na Amantadin, neměl by asi být užit k profylaxi ptačí chřipky A (H5N1) u osob s malým rizikem expozice viru.

Poznámky:

Doporučení respektuje potřebu ochrany před vznikem nežádoucích reakcí, rezistence a zvýšených nákladů. Prevence onemocnění virem H5N1 je v situacích s malým rizikem expozice viru méně významná.

19. Amantadin by neměl být podáván těhotným ženám, seniorům, pacientům s poruchami funkce ledvin, nebo léčeným pro neuropsychiatrické potíže a křečovou pohotovost, jako profylaktikum nákazy virem ptačí chřipky A (H5N1).

20. Je-li známo, že virus H5N1 je, nebo pravděpodobně je, rezistentní vůči Remantadinu, neměl by být tento preparát užit k profylaxi infekce lidí chřipkou virem chřipky A (H5N1).

Poznámky:

V situaci, kdy nelze očekávat účinek preparátu, doporučení upřednostňuje ochranu před vznikem nežádoucích reakcí na něj.

21. Nejsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a zvláště pokud se ví, že virus je, nebo pravděpodobně je, citlivý na Remantadin, lze k profylaxi ptačí chřipky A (H5N1) u osob ze skupiny s vysokým, či středním rizikem expozice viru, Remantadin použít.

Poznámky:

Toto doporučení odpovídá potřebě prevence nemoci s vysokou letalitou. Výskyt nežádoucích reakcí, stejně jako vznik rezistence a nákladnost profylaxe, pokládá za méně významný. Podávání profylaktika by mělo být zahájeno co nejdříve po zjištění expozice viru a mělo by pokračovat ještě 7-10 dnů po poslední známé expozici. Při sezónní chřipce typu A byl Remantadin profylakticky podáván až 7 týdnů. Platnost tohoto doporučení se týká situací, kdy nejsou dostupné inhibitory neuraminidázy, nebo je-li jich málo a platí také pro profylaxi u těhotných žen.

22. Nejsou-li k dispozici inhibitory neuraminidázy a i když se ví, že virus je, nebo pravděpodobně je citlivý na Remantadin, neměl by asi být užít k profylaxi ptačí chřipky A (H5N1) u osob s malým rizikem expozice viru.

Poznámky:

Doporučení respektuje potřebu ochrany před vznikem nežádoucích reakcí, rezistence viru a zvýšených nákladů. Prevence onemocnění virem H5N1 je v situacích s malým rizikem expozice viru méně významná.

23. Těhotným ženám by asi Remantadin jako ochrana před nákazou virem ptačí chřipky A (H5N1) neměl být podáván.

Terapeutické a profylaktické dávky zmíněných antivirotik jsou uvedeny v tabulce 3.

Ostatní doporučení

Mimo podávání antivirotik hodnotil panel pozvaných odborníků i možnost aplikace jiných léků. Shodli se jen na tom, že těhotným ženám nemá být pro známé nežádoucí reakce podáván Ribavirin. Zásady aplikace antibiotik jsou uvedeny na webových stránkách SZO. Dále zvážili potřebu řady výzkumných úkolů, zacílených na prospektivní sběr poznatků od všech případů infekce H5N1, nebo na výzkum kombinované terapie, či na možnosti parenterální aplikace léků.

Diskuze

Jedním z kladů tohoto Doporučení je to, že je založeno na jasně definovaných a doložených faktech. Další předností je podrobné vysvětlení okolností, které ovlivnily uvedená doporučení. Hlavní jejich slabinou je však velmi malý počet přímých poznatků o infekci lidí virem H5N1 a chybění údajů o velikosti nákladů na terapii a profylaxi, takže podrobnější analýza prospěšnosti vynaložených nákladů dosud nebyla možná.

Je třeba vysvětlit proč byla i při malém počtu seriózních podkladů některá doporučení označena jako naléhavá, tedy, že by měla být respektována ve většině situací. Hlavním důvodem je vysoká letalita nemoci. Dále se ukázalo, že inhibitory neuraminidázy, přes určité pochybnosti o jejich účinku, jsou v současnosti nejslibnějšími léky chřipky. Vždyť i jen hypotetické, či malé 10% snížení letality, stačí k tomu, aby jejich podávání 15-30 pacientům s chřipkou H5N1 zabránilo úmrtí jednoho z nich. Navíc panel odborníků usoudil, že výhoda plynoucí z chybění závažných nežádoucích reakcí na tyto léky zřetelně převyšuje problémy, spojené s jejich podáváním a s jejich vysokou cenou.

Vznik rezistence na podávaná antivirotika je závažný fakt, vyžadující pečlivé sledování. Jeho výsledek pomůže rozhodnout, zda tato vypracovaná doporučení budou platit i později. Úhelným kamenem ošetřování pacientů s infekcí virem chřipky H5N1 je časně zahájení antivirové a doplňující podpůrné terapie. Politici se budou ptát, zda naléhavé doporučení terapie Oseltamivirem znamená také potřebu skladování zásob tohoto léku. Vypracované Doporučení vychází ze současné situace, odpovídající výstraže na možný vznik pandemie, ale zatím bez průkazu soustavného mezilidského přenosu chřipkového viru. Proto je obtížné říci, že vytváření zásob Oseltamiviru je v současné době vhodné, nebo zbytečné.

Panel důrazně připomíná, že chemoprofylaxe inhibitory neuraminázy je určena pouze osobám ze skupin s vysokým rizikem nákazy a že by měla být součástí obvyklých protiepidemických opatření, včetně řádného používání osobních ochranných pomůcek. Při

omezené dostupnosti Oseltamiviru je jako jeho účelná alternativa uveden Zanamivir. Podle současných zkušeností se zdá, že Zanamivir je vhodnější k profylaxi, než k terapii. V situaci nedostatku inhibitorů neuraminidázy může kliník uvážit použití Amantadinu a Remantadinu, i když u rezistentních kmenů virů nelze očekávat jejich účinek.

Toto Doporučení bylo vypracováno za účelem snadnější volby dalšího postupu. Mezi největší překážky jeho využití patří nedostatek inhibitorů neuraminidázy a chybění poznatků o rezistenci viru na antivirotika. Jasné vysvětlení hlavních zásad při sestavování Doporučení a preferencí by mělo usnadnit terapii pacientů s infekcí H5N1. Zejména v situacích malého rizika infekce vyžaduje aplikace antivirotika pečlivé vyhodnocení zásoby preparátu a pravděpodobného efektu jeho podání. Výskyt nových subtypů lidského viru chřipky A i změna patogenity, nebo transmisivity kmenů viru H5N1, zavedení nových preparátů nebo nové poznatky z výzkumu infekce chřipky H5N1, si vyžadají novelizaci tohoto Doporučení. S ohledem na možnou rychlou změnu epidemiologické situace ve výskytu ptačí chřipky bude SZO před případnou revizí nebo novelizací Doporučení dále podrobně monitorovat všechny výše uvedené faktory.

36 citací, kopie u zpracovatele

Poznámky:

Mezi řadou nyní kolujících informací o ptačí chřipce vyniká výše uvedená tím, že shrnuje dosavadní poznatky o reálných možnostech terapie a chemoprofylaxe této infekce. Současně nezastírá neúplnost podkladů, ze kterých vychází doporučované pokyny. Nemálo lidí se však stále domnívá, že všechny ty řeči o hrozící pandemii jsou zveličovány senzacechtivými novináři. Na podzim 2005 uskutečnila skupina odborníků z Holandska, Anglie, Dánska, Číny a Hongkongu anketu u 3.436 osob z evropských a asijských států. Zjistili, že nebezpečí ptačí chřipky si připouští asi polovina dotázaných a že možnostem ochrany věří ještě méně osob. Ukázalo se, že obavy z nemoci jsou častější v Asii, než v Evropě a na ochranu spoléhá méně lidí v Evropě, než v Asii (EID, Vol.12, č.2, February 2007, s. 290-3).

Uvádím jen dvě citace z Moravskoslezského Deníku: „Angličané začali vybíjet stošedesátitisícové stádo krůt na farmě v Lowestoftu. Udeřil tam vir ptačí chřipky H5N1. Je to v Británii první výskyt tohoto viru, který v Asii usmrtil na 160 lidí“. (Deník 5.2.2007, s.12). „Místo je teď neprodyšně uzavřeno veterináři. Vir, který tam udeřil, je totožný s tím, který letos v lednu zaznamenali u ptáků v Maďarsku. „Zkoumáme, zda se nákaza nepřenesla kontaktem mezi maďarskou farmou a farmou v Anglii“ řekl včera Savid King, šéf vládního týmu, který příčinu nákazy vyšetřuje. Měl na mysli dvě možnosti. Buď nemoc dovezli lidé cestující mezi farmami, či se přenesla ptáky dovezenými z Maďarska.“ (Deník, 6.2.2007. s. 10). Proti přenosu lidmi svědčí současné zkušenosti z USA. CDC uveřejnila zprávu o amerických občanech, kteří se v době od února 2003 do května 2006 vrátili do USA s podezřením na infekci virem ptačí chřipky A (H5N1). U nikoho z 59 hlášených pacientů nebyla tato infekce laboratorně prokázána. Nikdo však nebyl v přímém styku s drůbeží a u 42 % zjistili infekci lidským virem chřipky A.(EID, Vol.13, č. 2, February 2007, s. 294-7).

Bylo však prokázáno, že domácí kočky se mohou nakazit po styku s ptáky infikovanými virem ptačí chřipky H5N1. Rakouští veterináři (Leschnik aj) našli ve faryngeálních výtěrech od tří ze čtyřiceti náhodně vybraných koček za osm dnů po styku s infikovanou labutí specifické nukleové kyseliny tohoto viru chřipky. Všechny kočky umístili na dobu 50 dnů do karanténní stanice, kde sledovali jejich zdravotní stav, vylučování viru a tvorbu protilátek. Zůstaly zdravé, nebyl prokázán přenos viru mezi kočkami. (EID, Vol.13, č. 2, February 2007, s. 243-7).

