

# Πανδημία γρίπης H1N1 σε βόρειο και νότιο ημισφαίριο

## Ενδιαφέροντα στοιχεία

**ΒΙΒΗ ΠΟΛΥΧΡΟΝΙΔΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ**  
Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, ΝΝΘΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ»

Η εμφάνιση της πρώτης επιβεβαιωμένης λοίμωξης από το νέο ιό της γρίπης H1N1 2009 έγινε στο Μεξικό, ταυτόχρονα με τη λήξη της 2008-2009 εποχιακής γρίπης στο Βόρειο Ημισφαίριο. Στις 6 Σεπτεμβρίου του 2009, ο WHO ανέφερε πάνω από 277.607 επιβεβαιωμένες εργαστηριακά περιπτώσεις λοίμωξης από το νέο ιό και τουλάχιστον 3.205 θανάτους. Στις 15 και 17 Απριλίου του 2009 το Κέντρο Ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων (CDC) επιβεβαίωσε τα πρώτα 2 περιστατικά λοίμωξης σε ανθρώπους από τον ιό της γρίπης H1N1 2009 στις ΗΠΑ. Στις 20 Σεπτεμβρίου του 2009, ο ιός της γρίπης H1N1 2009 είχε απομονωθεί σε 191 χώρες και γεωγραφικά διαμερίσματα παγκοσμίως. Η ιδιαιτερότητα του νέου ιού (περιέχει ένα μοναδικό συνδυασμό γονιδίων, που δεν είχε έως τότε εντοπιστεί ούτε στον άνθρωπο, ούτε στα ζώα) σε συνδυασμό με την ευαισθητοποίηση της κοινής γνώμης και της επιστημονικής κοινότητας, κατέστησε αναγκαία τη διεξαγωγή μεγάλου εύρους κλινικών μελετών για τη μελέτη της επίπτωσης, του επιπολασμού, της νοσηρότητας, της θνησιμότητας (και τους παράγοντες κινδύνου που την αυξάνουν) της λοίμωξης από το νέο ιό.

**Τ**ο παρόν άρθρο αποτελεί σύνοψη δύο μεγάλου εύρους πολυκεντρικών κλινικών μελετών που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (μεταξύ Απριλίου και Ιουνίου του 2009) και την Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία (μεταξύ Ιουνίου και Αυγούστου του 2009) και αφορούν στη μελέτη της νοσηρότητας, της θνησιμότητας και των παραγόντων κινδύνου που τις αυξάνουν, στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και της Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δημοσιεύθηκαν στο Ιατρικό Περιοδικό New England Journal of Medicine τον Οκτώβριο του 2009.

## Μελέτη νοσηλευθέντων ασθενών με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης H1N1 στις ΗΠΑ (μεταξύ Απριλίου και Ιουνίου του 2009)

*(H1N1 Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April - June 2009)*

### Χρόνος διεξαγωγής της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ Απριλίου και Ιουνίου του 2009 στις ΗΠΑ και αφορούσε στα κλινικά χαρακτηριστικά των νοσηλευθέντων με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό της νέας γρίπης H1N1.

### Τρόπος διεξαγωγής της μελέτης

#### Αριθμός ασθενών

Από την 1η Μαΐου του 2009 έως και την 9η Ιουνίου του 2009 αναφέρθηκαν στον CDC 13.217 επιβεβαιωμένα κρούσματα από το νέο ιό, εκ των οποίων 1082 νοσηλεύτηκαν κατά την αναφερθείσα χρονική περίοδο. Για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν ιατρικά αρχεία και συλλογή πληροφοριών από 272 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για τουλάχιστον 24 ώρες με γριπώδη συνδρομή και οι οποίοι είχαν θετική PCR (αλληλοδωτή αντίδραση πολυμεράσης) στο DNA του νέου ιού. Το ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή της μελέτης αντιστοιχούσε στο 25% των νοσηλευθέντων α-

σθενών με το νέο ιό. Η μελέτη επικεντρώθηκε σε αυτό το ποσοστό λόγω αξιόπιστων πληροφοριών που αφορούσαν τόσο στο ιστορικό των ασθενών, όσο και στα κλινικά χαρακτηριστικά των νοσηλευθέντων.

#### Ηλικιακά - φυλετικά χαρακτηριστικά

Ο μέσος όρος της ηλικίας των νοσηλευθέντων ήταν 21 έτη (εύρος: 21 ημερών έως 86 ετών). Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι (30%) και μη Ισπανόφωνοι λευκοί (27%). Το 42% των ασθενών ήταν παιδιά ενώ το 5% άτομα >65 ετών.

#### Κλινικά χαρακτηριστικά - ιατρικό ιστορικό

Ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν 3 ημέρες (εύρος: 0-18 ημέρες). Τα συμπτώματα των ασθενών περιελάμβαναν:

- Πυρετό 37,8 βαθμούς Κελσίου και άνω
- Βήχας ή κυνάγχη
- Διάρροια ή έμετος (στο 39% των ασθενών)



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ**

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ (ΠΟΣΟΣΤΟ)	ΗΛΙΚΙΑ <18 ΕΤΩΝ ΑΡΙΘΜΟΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ)	ΗΛΙΚΙΑ >18 ΕΤΩΝ ΑΡΙΘΜΟΣ (ΠΟΣΟΣΤΟ)
ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	198 (73)	73 (60)	125 (83)
ΑΣΘΜΑ	76 (28)	35 (29)	41 (27)
ΧΑΠ	22 (8)	0	22 (15)
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	40 (15)	3 (2)	37 (25)
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ	40 (15)	11 (9)	29 (19)
ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	35 (13)	5 (4)	30 (20)
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	25 (9)	7 (6)	18 (12)
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	20 (7)	14 (11)	6 (4)
ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗ ΝΟΣΟΣ	19 (7)	13 (11)	6 (4)
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	18 (7)	13 (11)	5 (3)
ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	18 (7)	1 (1)	17 (11)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

ΔΕΙΚΤΗΣ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ/ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ/ΠΟΣΟΣΤΟ
ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ	ΑΝΑΙΜΙΑ	87/246 (20)
	ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ	50/246 (20)
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	white-cell count, <5000 per mm <sup>3</sup>	
	ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ white-cell count >11,000 per mm <sup>3</sup>	44/246(18)
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ (platelet count <150,000 per mm <sup>3</sup> )	33/234(9)
	ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ (platelet count >350, 000/mm <sup>3</sup> )	20/234(9)
ALANINE AMINOTRANSFERASE	Οποιαδήποτε αύξηση	58/130(45)
	Αύξηση >2 από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια	21/130(16)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	Οποιαδήποτε αύξηση	57/131(44)
	Αύξηση >2 από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια	23/131(18)
ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ	Αύξηση >1.2mg/dl [21 μmol/liter]	6/121(5)

Από τους 272 ασθενείς, οι 198 είχαν επιβαρνημένο ιατρικό ιστορικό και συγκεκριμένα το 60% του συνόλου των παιδιών και το 83% του συνόλου των ενηλίκων.

Το 32% του συνόλου των ασθενών είχε τουλάχιστον 2 συνοδά νοσήματα. Στην ομάδα των ασθενών 65 ετών και άνω το 100% είχε συνοδά νοσήματα. Το βρογχικό άσθμα αποτελούσε την πιο συχνή συνοδό πάθηση και στους ενήλικες και τα παιδιά (27% και 29% αντίστοιχα). Συνοδές νευρολογικές, νευρομυϊκές διαταραχές και ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εμφανίστηκαν και στις 2 ηλικιακές ομάδες με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα άτομα <18 ετών. Ένα σύνολο 18 ασθενών (18% του συνόλου των νοσηλευθέντων) αφορούσε γυναίκες στη διάρκεια της κύησης, εκ των οποίων οι 6 (33%) είχαν συνοδά νοσήματα (4 με βρογχικό άσθμα και 2 με σακχαρώδη διαβήτη). Από τις 18 γυναίκες οι 2 (11%) ήταν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, οι 3 (17%) στο δεύτερο και οι 12 (67%) στο τρίτο τρίμηνο (πίνακας 1).

Το ύψος και το βάρος ήταν διαθέσιμα σε 161 από τους 231 ασθενείς >2 ετών. Από τους 100 ενήλικες, οι 29 (29%) ήταν παχύσαρκοι και οι 26 (26%) παρουσίαζαν νοσογόνο παχυσαρκία.

### Εργαστηριακά ευρήματα

Οι διαταραχές των δεικτών των εργαστηριακών εξετάσεων αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2.). Από τον αιματολογικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκαν οι διαταραχές του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία - λευκοκυττάρωση), διαταραχές του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία - θρομ-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3**

	>19 ετών	12-18 ετών	6-12 ετών	2-6 ετών	6 μηνών - 2 ετών	6 μηνών	2 μηνών	Ενός μήνα
ΑΝΔΡΕΣ	<41%	<36%	<35%	<34%	<33%	<31%	<28%	<33%
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	<36%	<37%						

βοκυττάρωση) και η ύπαρξη ή όχι αναιμίας, ενώ από το βιοχημικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκαν οι διαταραχές των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης. Νεογνά κάτω των 28 ημερών εξαιρέθηκαν από αυτή την ανάλυση. Οι φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δεικτών βασίστηκαν στις τιμές των Custer και Rau.

Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της αναιμίας ανά ηλικία αναγράφονται στον πίνακα 3.

### Ακτινολογικά ευρήματα

Από τους 249 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινολογικό έλεγχο στην εισαγωγή οι 100 (40%) είχαν ακτινολογική εικόνα συμβατή με πνευμονία. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών αυτών ήταν 27 χρονών (εύρος 1 μήνα - 86 έτη) και το 66% είχαν συνοδά νοσήματα. Τα ακτινολογικά ευρήματα αφορούσαν πνευμονικά διηθήματα:

- σε ένα λοβό (26 ασθενείς)
- σε >1 λοβούς σε έναν πνεύμονα (8 ασθενείς)
- αμφοτερόπλευρα διηθήματα (66 ασθενείς).



## ⇒ Θεραπευτική αγωγή

### • Αντιική αγωγή

Από τους 268 ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα λήψης αντιικών φαρμάκων, οι 200 (75%) έλαβαν αντιική αγωγή. Από αυτούς οι 188 έλαβαν oseltamivir και οι 19 zanamivir. 13 ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη αγωγή με amantadine & oseltamivir και 14 rimantadine & oseltamivir. Ο μέσος όρος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την έναρξη της αντιικής θεραπείας ήταν 3 ημέρες (εύρος 0-29 ημέρες). Από τους 195 ασθενείς στους οποίους υπήρχαν δεδομένα σχετικά με το χρόνο έναρξης αντιικής θεραπείας οι 18 (9%) ξεκίνησαν την αγωγή πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, οι 86 (44%) κατά την εισαγωγή, οι 61 (31%) στις πρώτες 48 ώρες από την εισαγωγή και 30 (15%) μετά από 48 ώρες.

### • Αντιμικροβιακή αγωγή

Στους 260 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών, οι 206 (79%) έλαβαν αγωγή με αντιμικροβιακή θεραπεία. Από αυτούς 30 ασθενείς (15%) έλαβαν αγωγή προ της εισαγωγής, 117 (59%) κατά την εισαγωγή, 44 ασθενείς (22%) στις πρώτες 48 ώρες και πέραν των 48 ωρών οι 7 ασθενείς (4%). Το 70% των ασθενών αυτών έλαβαν >1 αντιβιοτικά.

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

1. Κεφτριαξόνη (94 ασθενείς)
2. Αζιθρομυκίνη (84 ασθενείς)
3. Βανκομυκίνη (56 ασθενείς)
4. Λεβοφλοξασίνη (47 ασθενείς)

### • Αγωγή με κορτικοστεροειδή

Από τους 239 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία σχετικά με τη χρήση κορτικοστεροειδών, οι 86 (36%) έλαβαν συμπληρωματική αγωγή με κορτικοστεροειδή. Από αυτούς οι 44 έλαβαν προ αγωγή, οι 24 εν αγωγή και 15 ασθενείς έλαβαν και προ και εν αγωγή.

Από τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με κορτικοστεροειδή το 76% είχαν συνοδό νόσημα (με πιο κοινό το άσθμα και τη ΧΑΠ σε ποσοστό 48%, ανοσοκαταστολή σε ποσοστό 19% και καρδιαγγειακά νοσήματα σε ποσοστό 15%).

## Πορεία νόσου

### • Νοσηλεία σε ΜΕΘ

Από τους 272 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, οι 67 (25%) εισήχθησαν στη ΜΕΘ και 19 από αυτούς απεβίωσαν. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ήταν 29 ετών. Από το σύνολο των εισαχθέντων στη ΜΕΘ οι 45 (67%) είχαν συνοδό νόσημα (άσθμα και ΧΑΠ σε ποσοστό 28%, ανοσοκαταστολή σε ποσοστό 18%, νευρολογικές διαταραχές σε ποσοστό 18%) ενώ 6 ασθενείς ήταν γυναίκες στη διάρκεια εγκυμοσύνης (9%).

### Επιπλοκές

- ✦ 42 ασθενείς επί του συνόλου (67 ασθενείς) εισαγωγών στη ΜΕΘ χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
- ✦ 24 ασθενείς εμφάνισαν ARDS
- ✦ 21 ασθενείς εμφάνισαν κλινική εικόνα σήψης.

### Θεραπευτική αγωγή

- ✦ 56 από τους 65 ασθενείς έλαβαν αντιική αγωγή (86%)
- ✦ 62 από τους 65 αγωγή με αντιμικροβιακή θεραπεία (95%).

Ο μέσος όρος έναρξης της αντιικής αγωγής από την εγκατάσταση της λήψης ήταν 6 ημέρες, ενώ το 23% των ασθενών έλαβαν αντιική αγωγή σε διάστημα 48 ωρών.

### • Έκβαση

Συνολικά από τους 272 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο οι 253 (93%) έλαβαν εξιτήριο ενώ 19 (7%) απεβίωσαν.

Όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν εισήχθησαν στη ΜΕΘ και χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ο μέσος όρος ηλικίας των θανόντων ήταν 26 ετών, ενώ ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την ημερομηνία θανάτου ήταν 15 ημέρες (εύρος 4-52 ημέρες). Από τους θανόντες οι 13 (68%) είχαν συνοδό νόσημα (21% νευρολογικές παθήσεις, 16% άσθμα ή ΧΑΠ), ενώ το 16% αφορούσε κυοφορούσες γυναίκες. Το 90% των θανόντων είχαν λάβει αντιική αγωγή, ενώ όλοι είχαν λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία.

Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και τελικά απεβίωσαν ήταν κυρίως άτομα με ιστορικό υποκείμενης παθολογικής διαταραχής, με κλινική εικόνα οξείας δύσπνοιας, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη εικόνα πνευμονίας, που εμφάνισαν ARDS και σήψη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ και άτομα που έλαβαν αγωγή με κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά. Οι θανόντες ήταν κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν εμβολιαστεί για τον ιό της εποχιακής γρίπης στη διάρκεια της περιόδου 2008-2009 και στους οποίους η έναρξη της αντιικής αγωγής καθυστέρησε σημαντικά από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Σε μια παράλληλη πολυπαραγοντική μελέτη που συνέκρινε την πρόγνωση της νόσου σε σχέση με διάφορους παράγοντες όπως: η ηλικία, η εισαγωγή στο νοσοκομείο σε 2 ή περισσότερες ημέρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων, η έναρξη σε 2 ή περισσότερες ημέρες της αντιικής αγωγής από την εκδήλωση των συμπτωμάτων και ο προηγηθείς ή μη εμβολιασμός, ο μόνος παράγοντας που συσχετίστηκε με θετική πρόγνωση ήταν η έναρξη της αντιικής αγωγής σε λιγότερο από 2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

## Συμπεράσματα

◆ Ο πανδημικός ιός της γρίπης H1N1 2009 κατά τη διάρκεια της μελέτης που διεξήχθη στις ΗΠΑ μεταξύ Απριλίου και Ιουνίου του 2009 προκάλεσε σοβαρή νοσηρότητα και επιπλοκές (όπως πνευμονία - ARDS), εισαγωγή σε ΜΕΘ και θνησιμότητα σε ποσοστό 7% στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην κλινική μελέτη. Παρόλη την ύπαρξη επιβεβαιωμένης υποκείμενης παθολογίας στην πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη, γίνεται φανερό από τα ευρήματα ότι ο ιός της γρίπης H1N1 2009 προκαλεί σοβαρή νοσηρότητα και σε άτομα μικρότερης ηλικίας χωρίς υποκείμενη παθολογική διαταραχή. Η αντιική θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών, χορηγήθηκε κυρίως μετά από 48 ώρες από την έναρξη της νόσου, κάτι που οδήγησε σε αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών. Εν αντιθέσει με την κοινή εποχιακή γρίπη, όπου η πλειονότητα των εισαγωγών στο νοσοκομείο αφορά κυρίως σε άτομα άνω των 65 ετών, κατά τη διάρκεια της παρούσης μελέτης σχεδόν το 50% των εισαχθέντων αφορούσε σε άτομα <18 ετών, το 33% αφορούσε σε άτομα 18-49 ετών, ενώ μόλις το 5% αφορούσε σε άτομα >65 ετών. Μια πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι η μεγάλη έκθεση των παιδιών στο νέο ιό κατά την περίοδο του σχολείου, η αυξημένη υπερευαισθησία των νεότερων ατόμων στο νέο ιό (εν αντιθέσει με άτομα >60 ετών) και το γεγονός ότι η ύπαρξη του πυρετού σαν σύμπτωμα της νέας γρίπης στους νέους ασθενείς τους οδηγεί στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας (ο πυρετός σαν σύμπτωμα συνήθως απουσιάζει από άτομα >60 ετών). Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διαπίστωση ότι το ποσοστό των παιδιών που νόσησαν από το νέο στέλεχος του ιού και είχαν επιβαρημένο ιατρικό ιστορικό ήταν μεγαλύτερο από το ποσοστό των παιδιών με παρόμοια υποκείμενη παθολογική διαταραχή που νόσησαν από τον ιό της κοινής γρίπης. Το ποσοστό αυτό σε μεγαλύτερες ηλικίες εξισώνεται.



◆ Όσον αφορά στις υποκείμενες παθολογικές διαταραχές, το άσθμα και η ΧΑΠ ανευρίσκονται σε ίδια ποσοστά σε άτομα που πάσχουν από την κοινή γρίπη και τη γρίπη που προκαλείται από τον ιό H1N1 2009. Αν και στην παρούσα κλινική μελέτη ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από νευρολογικά νοσήματα ήταν σχετικά μικρός, εντούτοις παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση της νέας γρίπης στα παιδιά που έπασχαν από υποκείμενο νευρολογικό νόσημα.

◆ Το ποσοστό επίπτωσης της νόσου στις εγκυμονούσες ήταν αυξημένο σε σχέση με την επίπτωση της κοινής γρίπης.

◆ Τα κλινικά συμπτώματα του νέου ιού είναι γενικά ίδια με αυτά της κοινής εποχιακής γρίπης με τη μόνη διαφορά ότι στους πάσχοντες από τον H1N1 2009 η ύπαρξη γαστρεντερικών διαταραχών όπως έμετος και διάρροια ανευρίσκεται σε υψηλότερη συχνότητα (39% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν μέρος στην κλινική μελέτη).

◆ Αν και τα καταγραφέντα στοιχεία σχετικά με το ύψος και το βάρος των ασθενών ήταν διαθέσιμα μόνο στο 70% των ασθενών, εντούτοις εξάγονται ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα: αν και το ποσοστό της παχυσαρκίας στη μελέτη δε διέφερε σημαντικά από αυτό του γενικού πληθυσμού (29% έναντι 27% αντίστοιχα), το ποσοστό της νοσογόνου παχυσαρκίας στους πάσχοντες από το νέο ιό ήταν σημαντικά αυξημένο (26% έναντι 5% στο γενικό πληθυσμό).

◆ Οι βακτηριακές επιμοιύνσεις παρατηρήθηκαν σε μικρό ποσοστό, αν και διαγνωστικά τεστ για αυτές έγιναν σε μικρό ποσοστό των ασθενών.

◆ Οι συχνότερη ακτινολογική εικόνα στους υπό μελέτη ασθενείς ήταν τα αμφοτερόπλευρα διηθήματα. Στη μελέτη μόνο το 73% των ασθενών με ακτινολογικά ευρήματα έλαβαν αντιική αγωγή, ενώ αντιμικροβιακή αγωγή έλαβε το 97%. Πάντως σε απουσία αξιόπιστων διαγνωστικών τεστ, οι ασθενείς που νοσηλεύονται με υποψία ιογενούς πνευμονίας πρέπει να λαμβάνουν συνδυασμένη αντιική και αντιμικροβιακή αγωγή.

◆ Η πλειονότητα των ιών H1N1 2009 που εξετάστηκαν από το CDC εμφανίστηκαν ευαίσθητοι στην oseltamivir και στη zanamivir (neuraminidase inhibitors) και ανθεκτικοί στην amantidine και στη rimantadine (adamantanes). Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από το Infectious Diseases Society of America για την πανδημία από τον ιό H1N1 2009 καθώς και για την εποχιακή γρίπη συνιστούν τη χρήση είτε oseltamivir είτε zanamivir σε:

- ✧ Νοσηλευόμενους ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό H1N1 2009
- ✧ Εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από τον ιό.

Αν και όλες οι ενδείξεις για την ωφέλεια από τη χορήγηση αντιικής αγωγής αφορούν στην έναρξη της αγωγής σε διάστημα 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, μια πρόσφατη μελέτη απέδειξε μείωση της θνησιμότητας των ενδονοσοκομειακών ασθενών, ακόμη και όταν η χορήγηση oseltamivir έγινε πέραν των 48 ωρών. Προσφάτως ο FDA ενέκρινε τη χρήση της oseltamivir για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό H1N1 2009, ακόμη και όταν η έναρξη της θεραπείας γίνεται μετά από 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επίσης η χρήση της oseltamivir εγκρίθηκε και για παιδιά <1 έτους.

Σύμφωνα με τα στοιχεία της παρούσης μελέτης αποδείχθηκε ωφέλεια από τη χρήση της αντιικής αγωγής, ιδιαίτερα όταν αυτή γίνεται σε αρχικό στάδιο της λοίμωξης, αφού οι ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και που τελικά απεβίωσαν, είτε δεν έλαβαν αντιική αγωγή, είτε καθυστέρησαν να την ξεκινήσουν. Παρά την απουσία αδιάσειστων στοιχείων σχετικά με την ωφέλεια της αντιικής αγωγής, η χορήγηση της επιβάλλεται:

- ✧ Σε ασθενείς που νοσηλεύονται με πιθανή λοίμωξη από τον ιό H1N1 2009 (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει εικόνα πνευμονίας ή ARDS).
- ✧ Σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με πιθανή λοίμωξη από τον ιό H1N1 2009 και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από τον ιό, περιλαμβανομένων των εγκύων γυναικών.

Η παρούσα κλινική μελέτη αφορούσε μόνο το 25% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με τη νέα γρίπη μεταξύ Απριλίου και Ιουνίου του 2009. Η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική και αφορούσε μόνο επιβεβαιωμένα κρούσματα από τον ιό H1N1 2009. Επειδή η αξιολόγηση αφορούσε αποκλειστικά επιβεβαιωμένα κρούσματα, πιθανώς να μην έγινε σωστή αξιολόγηση όλων των νοσηλευθέντων ασθενών αυτής της περιόδου. Τέλος, παρά την ύπαρξη διαδικασιών πρωτοκόλλου στη συλλογή των πληροφοριών, η συνολική συλλογή τους κατέστη αδύνατη. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να θέτουν στη διαφορική διάγνωση για τη λοίμωξη από τον ιό H1N1 2009 όλες τις περιπτώσεις εκείνες που συνοδεύονται από πυρετό, δύσπνοια ή και πνευμονία. Εμπειρική αντιική αγωγή πρέπει να εξετάζεται σε όλους τους νοσηλευόμενους με εικόνα γρίπης ή πνευμονίας και σε ασθενείς της κοινότητας με υποκείμενο παθολογικό νόσημα που αυξάνει τις πιθανότητες επιπλοκών της λοίμωξης από τον ιό H1N1 2009. Η έναρξη της αντιικής αγωγής σε 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων φαίνεται να σχετίζεται με βέλτιστη ωφέλεια από τη χρήση της.

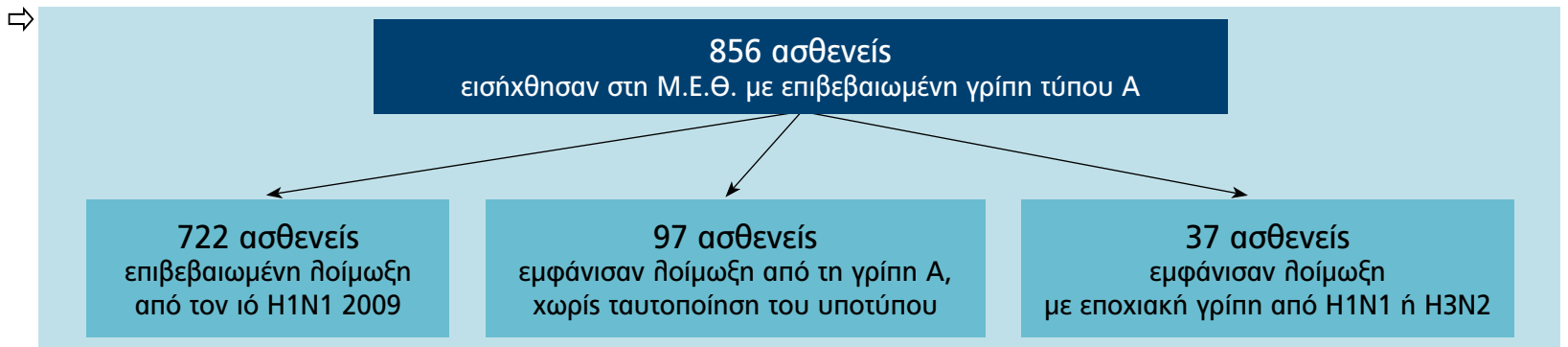
## Μελέτη νοσηλευθέντων ασθενών με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης H1N1 στις ΜΕΘ της Νέας Ζηλανδίας και της Αυστραλίας (μεταξύ Ιουνίου και Αυγούστου του 2009)

*Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand*

**Από τον Ιούνιο έως τον Αύγουστο του 2009 η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία «βίωναν» το συνδυασμένο αποτέλεσμα τόσο του χειμώνα, όσο και της πανδημίας της γρίπης από τον ιό νέας γρίπης H1N1 2009 με αποτέλεσμα τα αναφερόμενα επιβεβαιωμένα κρούσματα να είναι 8 φορές περισσότερα από τις ΗΠΑ στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα.**

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η συλλογή κλινικών στοιχείων από τους νοσηλευθέντες ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό της νέας γρίπης H1N1 2009 στις ΜΕΘ της Νέας Ζηλανδίας και της Αυστραλίας, κατά τη διάρκεια του χειμώνα του 2009, προκειμένου να αξιοποιηθούν και για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από το νέο ιό κατά τη διάρκεια του επερχόμενου χειμώνα στο Βόρειο Ημισφαίριο.





Σχήμα 1.

### Χρόνος διεξαγωγής της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη στη χρονική περίοδο μεταξύ Ιουνίου και Αυγούστου του 2009 (1/6 - 31/8/2009) και αφορούσε αποκλειστικά σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον ιό της νέας γρίπης Η1Ν1 2009 στις ΜΕΘ της Νέας Ζηλανδίας και της Αυστραλίας.

### Τρόπος διεξαγωγής της μελέτης

Η μελέτη στηρίχθηκε σε στοιχεία που αφορούσαν την ημερομηνία και το χρόνο εισαγωγής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ, ηλικία, φυλή ή εθνικότητα, φύλο, εγκυμοσύνη, ροχεία, υποκείμενη παθολογική κατάσταση των ασθενών, προϋπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις (καθορίζονται για τους ασθενείς >16 ετών από το χρόνιο τμήμα του συστήματος αξιολόγησης APACHE, και για τους ασθενείς <16 ετών καθορίζεται από την ύπαρξη ή μη πρωιμότητας, ανοσοανεπάρκειας, κυστικής ίνωσης, συγγενούς καρδιοπάθειας, νευρομυϊκών παθήσεων και χρόνιων νευρολογικών διαταραχών), BMI, ημερομηνία και χρόνο εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων, κλινική εικόνα των ασθενών (περιλάμβανε ιογενή πνευμονία ή ARDS), δευτεροπαθείς βακτηριακές πνευμονίες, παρόξυνση είτε ΧΑΠ είτε άσθματος, ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, τον τρόπο του αερισμού τη στιγμή της εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ και την πορεία νόσου των ασθενών. Η επιβεβαίωση της λοίμωξης 2009 Η1Ν1 έγινε με PCR σε 717 ασθενείς και με ορολογικές εξετάσεις σε 5 ασθενείς.

### Αριθμός ασθενών - Αριθμός ΜΕΘ που συμμετείχαν στη μελέτη

Η μελέτη αφορούσε σε 856 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στις ΜΕΘ της Νέας Ζηλανδίας και της Αυστραλίας με συμπτωματολογία γρίπης τύπου Α και από τους οποίους επιβεβαιωμένη λοί-

μωξη από το νέο ιό της γρίπης Η1Ν1 2009 εμφάνισαν οι 722. Για τη συλλογή των στοιχείων συνεργάστηκαν 187 ΜΕΘ της Νέας Ζηλανδίας και της Αυστραλίας με συνολικό αριθμό κλινικών 1879. Από τις 1879 κλίνες, οι 1449 είχαν τη δυνατότητα για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (σχήμα 1).

### Ηλικιακά - φυλετικά χαρακτηριστικά

Ο μέσος όρος της ηλικίας των νοσηλευθέντων ήταν 40 έτη (εύρος διακύμανσης 26-54). Το ποσοστό των γυναικών ήταν 52,1% (376 ασθενείς), ενώ οι γυναίκες που νοσηλεύτηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης ήταν 66 (9,1% επί του συνόλου των ασθενών). Όσον αφορά στα φυλετικά χαρακτηριστικά, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν λευκοί (483 ασθενείς - 70,7% του συνόλου των ασθενών όπου υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τη φυλετική προέλευση). Για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την επίπτωση της νέας γρίπης σε ηλικιακές ομάδες χρησιμοποιήθηκε μια ήδη προϋπάρχουσα κατηγοριοποίηση των ηλικιών. Έτσι οι ηλικιακές ομάδες διαχωρίστηκαν:

- 0-1 έτη
- 1-4 έτη
- 5-24 έτη
- 25-49 έτη
- 50-64 έτη
- >65 ετών.

Ενώ ο απόλυτος αριθμός των εισαγωγών στη ΜΕΘ ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 25-49, το ποσοστό των βρεφών (0-1 έτη) που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ήταν το μεγαλύτερο (σε σύγκριση με τα ποσοστά των άλλων ηλικιακών ομάδων). Το ποσοστό αυτό προκύπτει αν διαιρέσουμε τον αριθμό εισαγωγών των βρεφών στη ΜΕΘ με τον αριθμό των βρεφών του γενικού πληθυσμού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΤΑΓΕΓΡΑΜΜΕΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ %
BMI>35	172	601	28,6
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	112	700	16
ΑΣΘΜΑ/ΧΑΠ	231	707	32,7
ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	74	703	10,5
ΑΛΛΟΙ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ*	192	687	27,9
ΧΩΡΙΣ ΓΝΩΣΤΟΥΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	229	722	31,7

\*Οι προϋπάρχοντες παράγοντες καθορίζονται για τους ασθενείς >16 ετών από το χρόνιο τμήμα του συστήματος αξιολόγησης APACHE και για τους ασθενείς <16 ετών καθορίζονται από την ύπαρξη ή μη πρωιμότητας, ανοσοανεπάρκειας, κυστικής ίνωσης, συγγενούς καρδιοπάθειας, νευρομυϊκών παθήσεων και χρόνιων νευρολογικών διαταραχών.

Το ποσοστό των ατόμων με δείκτη μάζας σώματος (BMI)>35 ήταν 28,6% στους ασθενείς της μελέτης, κάτι που αποτελεί σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό από το ποσοστό των ατόμων με δείκτη μάζας σώματος (BMI)>35 στο γενικό πληθυσμό (5,3%).

Το ποσοστό των ατόμων με άσθμα και ΧΑΠ στο γενικό πληθυσμό είναι 13%, σαφώς μικρότερο από τους ασθενείς της μελέτης (32,7%).

⇒ Επίσης το ποσοστό των εγκύων γυναικών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ ήταν μεγαλύτερο από το ποσοστό των εγκύων του γενικού πληθυσμού (9,1% έναντι 1% στο γενικό πληθυσμό).

### Ιατρικό ιστορικό

Από τους 601 ενήλικες για τους οποίους υπήρχαν καταγεγραμμένα δεδομένα, οι 172 (28,6%) είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI)>35. Επίσης συλλήχθησαν στοιχεία που αφορούσαν σε διάφορες υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις στους νοσηλευόμενους ασθενείς (πίνακας 4).

### Χρόνος εισαγωγής στο νοσοκομείο

Ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν 4 ημέρες (εύρος 2-7 ημέρες) στους 712 από τους 722 ασθενείς.

### Κλινική εικόνα των ασθενών

Από τους 689 ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και για τους οποίους υπάρχουν καταγεγραμμένα στοιχεία:

- Οι 336 (48,8%) εμφάνισαν ιογενή πνευμονία ή ARDS
- Οι 140 (20,3%) εμφάνισαν δευτεροπαθείς βακτηριδιακές πνευμονίες
- Οι 95 (13,9%) εμφάνισαν παρόξυνση άσθματος ή ΧΑΠ
- Οι 118 (17,1%) εμφάνισαν ενδονοσοκομειακή λοίμωξη ή άλλη πάθηση.

Από τα παραπάνω στοιχεία αναδεικνύεται ότι η συχνότερη κλινική εκδήλωση είναι η ιογενής πνευμονία και το ARDS.

### Μηχανικός αερισμός ασθενών

Πληροφορίες για τον τρόπο του μηχανικού αερισμού των ασθενών είναι διαθέσιμες σε 706 εξ' αυτών. Από αυτούς οι 456 (64,6%) χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη για 8 ημέρες (κατά μέσο όρο), ενώ από αυτούς οι 53 (11,6%) χρειάστηκαν επιπλέον συσκευή εξωσωματικής οξυγόνωσης.

### Πορεία νόσου

Στις 7 Σεπτεμβρίου του 2009, 608 ασθενείς (84,2%) εξήλθαν από το νοσοκομείο. Από αυτούς οι 103 (16,9%) απεβίωσαν κατά τη νοσηλεία τους και οι 505 (83,1%) επέζησαν της λοίμωξης και εξήλθαν σε καλή κατάσταση. Η πρόγνωση των νοσηλευθέντων συνολικά ασθενών καθορίστηκε από 3 παράγοντες: από τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κατά τη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ (OR: 5,5), από την ύπαρξη ή όχι υποκείμενης παθολογικής κατάστασης (OR: 2,6) και από την ηλικία (OR: ανά έτος ηλικίας 1,02).

### Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής είναι συμβατά με αποτελέσματα άλλων μελετών που έχουν ήδη διεξαχθεί σχετικά με τη λοίμωξη από το νέο ιό της γρίπης H1N1 2009. Ο αριθμός εισαγωγών με συμπτωματολογία γρίπης τύπου Α στις ΜΕΘ κατά τη διάρκεια του χειμώνα του 2009 ήταν 15 φορές μεγαλύτερος από νοσηλείες προηγούμενων ετών. Η επίπτωση της λοίμωξης εμφανίζεται αυξημένη σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες (0-1 έτη και 25-64) καθώς και στις εγκυμονούσες γυναίκες. Επίσης, άτομα που εμφανίζουν δείκτη μάζας σώματος >35, καθώς και άτομα με προϋπάρχον παθολογικό νόσημα (κυρίως νοσήματα του αναπνευστικού όπως άσθμα και ΧΑΠ) εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν από το νέο ιό. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα εξαρτάται από 3 παράγοντες: την ηλικία του πάσχοντος (αύξηση της θνησιμότητας σε μεγαλύτερες

ηλικίες), την ύπαρξη υποκείμενης παθολογικής κατάστασης και την αναγκαιότητα χρήσης μηχανικού αερισμού για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της λοίμωξης. Οι συχνότερες επιπλοκές που οδηγούν στην εισαγωγή στη ΜΕΘ είναι η ιογενής πνευμονία και το ARDS.

Τα συμπεράσματα της μελέτης που διεξήχθη στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία υπόκεινται σε ορισμένους περιορισμούς:

1. Η αναγκαιότητα εξαγωγής γρήγορων συμπερασμάτων, ώστε να σχεδιαστεί η αντιμετώπιση της νέας γρίπης στο Βόρειο Ημισφαίριο κατά τη διάρκεια των ερχόμενων χειμερινών μηνών, οδήγησε στη στρογγυλοποίηση ορισμένων συμπερασμάτων από τα νοσοκομειακά δεδομένα.

2. Τα στοιχεία συλλήχθησαν στην αρχή της πανδημίας, και μπορεί να διαφοροποιηθούν στο μέλλον. Αυτό θα εξαρτηθεί από την ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού εμβολίου, τη μετάλλαξη του ιού και την αντίσταση στα αντιικά φάρμακα.

3. Τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα με επιδημιολογικά στοιχεία που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια προηγούμενων μελετών και που αφορούν στη λοίμωξη από την εποχιακή γρίπη.

4. Η καταμέτρηση των ασθενών με λοίμωξη από το νέο ιό της γρίπης H1N1 2009, μπορεί να μην έγινε με ακρίβεια, κάτι που δεν αποκλείει την πιθανότητα ένας μικρός αριθμός ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και που εμφάνισαν τη λοίμωξη να μην έχει καταγραφεί.

5. Μεταξύ των αρχικών 856 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με συμπτωματολογία γρίπης Α, περιλαμβάνονταν 97 ασθενείς στους οποίους δεν έγινε ταυτοποίηση του παθογόνου στελέχους. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα των διαγνωστικών τεστ, μπορεί να οδήγησαν σε υποτίμηση της έκτασης του αριθμού των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης H1N1 2009.

### Βιβλιογραφία

1. 2009 H1N1 flu: international situation update. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (Accessed October 5, 2009, at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/international/>).
2. flucount.org. Worldwide H1N1 (swine flu) infection data. (Accessed October 5, 2009, at <http://www.flucount.org/>).
3. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:536-41.
4. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:749-52.
5. Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. J Clin Virol 2009; 45:174-8.
6. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics - implications for policy. N Engl J Med 2009; 360:2595-8.
7. Cutler J, Schleichauf E, Hatchette TF, et al. Investigation of the first cases of human-to-human infection with the new swine-origin influenza A (H1N1) virus in Canada. CMAJ 2009; 181:159-63.
8. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360:2605-15. [Erratum, N Engl J Med 2009; 361:102].
9. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J Med 2009; 361:674-9.
10. Clark TW, Pareek M, Hoshler K, et al. Trial of influenza A (H1N1) 2009 monovalent MF59-adjuvanted vaccine - preliminary report. N Engl J Med 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0907650.
11. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine - preliminary report. N Engl J Med 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0907413.
12. Drennan K, Hart GK, Hicks P. Intensive care resources & activity: Australia & New Zealand 2006/2007. Melbourne, Australia: ANZICS, 2008.
13. Australian Bureau of Statistics. 3201.0 - population by age and sex, Australian states and territories, June 2008. (Accessed October 5, 2009, at <http://www.abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/MF/3201.0>).
14. Statistics New Zealand. National population estimates. (Accessed October 5, 2009, at <http://search.stats.govt.nz/search?w=national%20population%20estimates>).
15. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100:1619-36.
16. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003; 289:179-86.
17. Stow PJ, Hart GK, Higlett T, et al. Development and implementation of a high-quality clinical database: the Australian and New Zealand Intensive Care Society Adult Patient Database. J Crit Care 2006; 21:133-41.
18. Webb SA, Seppelt IM. Pandemic (H1N1) 2009 influenza ("swine flu") in Australian and New Zealand intensive care. Crit Care Resusc 2009; 11:170-2.
19. Dal Grande E, Gill T, Taylor AW, Chittleborough C, Carter P. Obesity in South Australian adults



- prevalence, projections and generational assessment over 13 years. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29:343-8.
20. Australia's health 2008. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2008.
  21. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451-8.
  22. Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, et al. Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med* 2008; 36:2787-93.
  23. Interim guidance for infection control for care of patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection in a healthcare setting. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
  24. Li G, Yilmaz M, Kojicic M, et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. *J Clin Virol* 2009.
  25. A (H1N1) infection in two children - Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:400-2.
  26. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605-15. [Erratum, *N Engl J Med* 2009; 361:102].
  27. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325:197-201.
  28. Pandemic (H1N1) 2009 - update 67. Geneva: World Health Organization. (Accessed October 6, 2009, at [http://www.who.int/csr/don/2009\\_09\\_25/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_09_25/en/index.html).)
  29. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:536-41.
  30. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57 (RR-7):1-60.
  31. Thompson WW, Shay DK, Weintraub in the United States. *JAMA* 2004; 292:1333-40.
  32. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179-86.
  33. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:395-400.
  34. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1003-32.
  35. Custer JW, Rau RE, eds. *The Harriet Lane handbook*. 18th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2009.
  36. Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0906453.
  37. Cate TR, Kasel JA, Couch RB, Six HR, Knight V. Clinical trials of bivalent influenza A/New Jersey/76-A/Victoria/75 vaccines in the elderly. *J Infect Dis* 1977; 136: Suppl:S518-S525.
  38. Dolin R, Wise TG, Mazur MH, Tuazon CU, Ennis FA. Immunogenicity and reactogenicity of influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in normal adults. *J Infect Dis* 1977; 136:Suppl:S435-S442.
  39. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992; 7:26-37.
  40. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999; 354:1277-82.
  41. Moore DL, Vaudry W, Scheifele DW, et al. Surveillance for influenza admissions among children hospitalized in Canadian immunization monitoring program active centers, 2003-2004. *Pediatrics* 2006; 118(3):e610-e619.
  42. Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 38:213-65.
  43. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005; 294:2188-94.
  44. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006; 118:2409-17.
  45. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1498-503.
  46. Neuzil KM, Maynard C, Griffin MR, Heagerty P. Winter respiratory viruses and health care use: a population-based study in the northwest United States. *Clin Infect Dis* 2003; 37:201-7.
  47. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1568-75.
  48. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374:451-8.
  49. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176: 463-8.
  50. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094-102.
  51. Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:1172-5.
  52. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919; 72:978-80.
  53. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-55.
  54. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008; 122:805-11.
  55. FluView: a weekly influenza surveillance report prepared by the Influenza Division. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed October 6, 2009, at <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>).
  56. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed October 6, 2009, at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>).
  57. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009; 4(6):e6051. 