

Zpráva za chřipkovou sezónu 2018/2019

2018/2019 influenza report

Martina Havlíčková, Jan Kynčl, Helena Jiřincová, Dušan Trnka, Alexander Nagy, Radomíra Limberková, Ludmila Nováková, Jaromíra Večeřová

Souhrn • Summary

Letošní sezóna byla charakterizována spíše mírnější chřipkovou epidemií s dominancí subtypu A/H1N1, nicméně výrazně cirkulovaly nechřipkové respirační viry (především respirační syncytiální virus). Podobně jako v předchozích sezónách, většina úmrtí v souvislosti s chřipkou byla evidována u osob starších 60 let.

The 2018/2019 season was characterized by a rather moderate epidemic of influenza dominated by the subtypes A/H1N1, but a significant circulation of non-influenza respiratory viruses (especially respiratory syncytial virus) was observed. Similar to previous seasons, most deaths associated with influenza occurred among people aged 60 or older.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2019; 28(6): 218–221

Klíčová slova: viry chřipky a nechřipkové respirační viry, epidemická sezóna, sentinel, nesentinel, antigenní analýza, genotypizace, antivirová rezistence

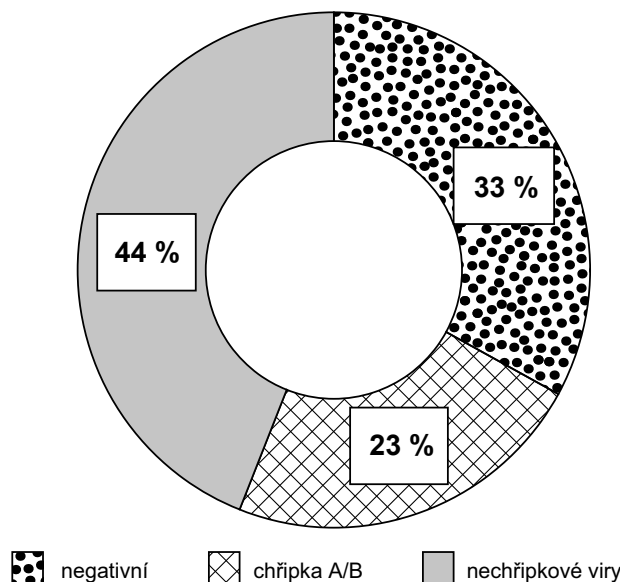
Key words: influenza viruses and non-influenza viruses, epidemic season, sentinel, non-sentinel, antigenic analysis, genotyping, antiviral resistance

Sledování cirkulace viru chřipky a nechřipkových respiračních virů (ARI/ILI) probíhá v sentinelovém systému standardně od 1. 10. daného roku do 31. 5. následujícího roku pokynem hlavního hygienika ČR. Na sběru se podílí

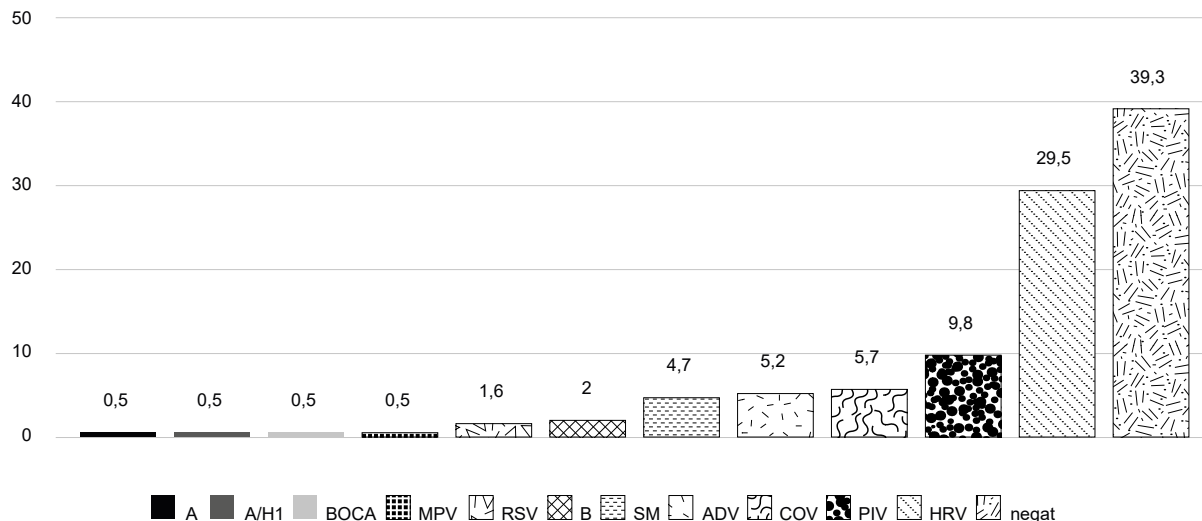
vybraní lékaři pro dospělé i pediatri ze všech krajů ČR, jež do NRL pro chřipku a nechřipková respirační onemocnění pravidelně každý týden zasílají klinické vzorky/nasopharyngeální výtěry od pacientů s ARI/ILI diagnózou. Během epidemické sezóny se v závislosti na intenzitě chřipkové epidemie shromáždí cca 550–700 vzorků. Nesentinelový sběr, tedy vyšetřování osob hospitalizovaných s podezřením na chřipkovou infekci, probíhá celoročně.

Během sezóny právě uplynulé (2018/2019) jsme vyšetřili 579 ambulantních pacientů (sentinel), 424 hospitalizovaných pacientů (nesentinel), 332 konfirmací (tedy vzorků, u kterých NRL dourčuje suptyp (H1/H3) nebo

Graf 1: Záchytnost chřipky a nechřipkových respiračních virů v sentinelu v sezóně 2018/2019 – celkem zahrnuto 579 pacientů s ARI/ILI



Graf 2: Zastoupení respiračních virů v sentinelu od 40. do 52. KT 2018 (procenta)



variantu Yamagata/Viktorie) a 52 ambulantních výtěrů odebraných odděleně, jež byly zařazeny do metodické porovnávací studie. Mnozí pacienti byli vyšetřováni opakovaně, celkem jsme tedy od 1. 10. 2018 do 6. 6. 2019 vyšetřili 1534 vzorků.

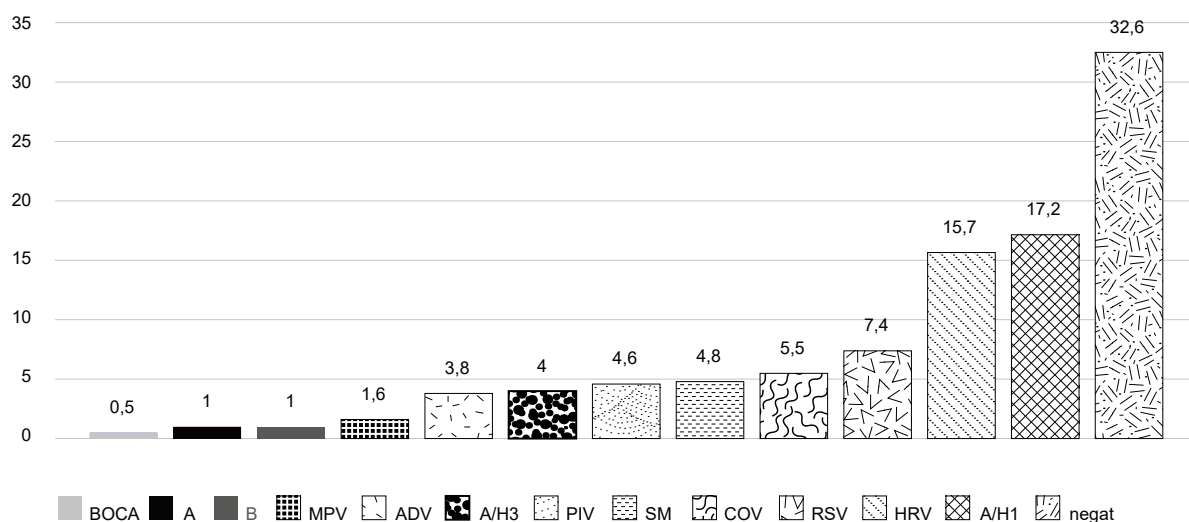
V kohortě sentinelových pacientů vyšetřujeme standardně celé běžné spektrum respiračních virů: chřipku A (subtyp H1 a H3), B (linie Yamagata a Victoria) a C, respirační syncytiální virus, lidský metapneumovirus, rhinoviry, adenoviry, koronaviry, viry parainfluenzy a lidské bocaviry. V letošní sezóně jsme ve skupině sentinelových pacientů chřipku jako takovou diagnostikovali v 135 případech z 579 (23 %) nechřipkové viry v pak ve 255 případech z 579 (44 %), výsledek byl negativní ve 189 případech (33 %) (graf 1).

Od 40. kalendářního týdne (KT) 2018 do 51. KT 2018 jsme v sentinelu, nesentinelu i ve vzorcích zaslaných ke confirmaci detekovali pouze 13 případů chřipkové infekce: 6/13 (B), 1/13 (A), 5/13 (A/H1) a 1/13 (A/H3). Linie u typu B nebyla pro malou virovou nálož dourčena. Podzimnímu

období dominovaly nechřipkové respirační viry. Podle očekávání představovaly nejpočetnější skupinu rhinoviry (57/193 – 29,5 %), následovaly poměrně vysokým zastoupením viry parainfluenzy (19/193 – 9,8 %), pak koronaviry (11/193 – 5,7 %) a adenoviry (10/193 – 5,2 %). Ostatní nechřipkové viry byly detekovány výrazně méně (do 2 % výskytu) a smíšené infekty pak s četností 4,7 % (graf 2).

Chřipka jako taková se na etiologii ARI/ILI v průběhu celé sezóny 2018/2019 podílela 23,2 %, což lze považovat za hodnotu víceméně průměrnou. Naprostou převahu vykazoval subtyp A/H1 (17,2 %), A/H3 se podílel 4 %, záchyt dále neurčené chřipky A představoval 1 % stejně jako chřipky B (1 %). Vysokou incidenci letos jednoznačně vykazoval RSV (7,4 %), zvýšený výskyt byl pozorován mezi ambulantními stejně jako mezi hospitalizovanými pacienty. I u ostatních nechřipkových respiračních virů byla evidována výrazná aktivita, a to i během celé chřipkové epidemie, kdy byla cirkulace nechřipkových virů minimálně o 10 % vyšší než v předchozích sezónách (graf 3).

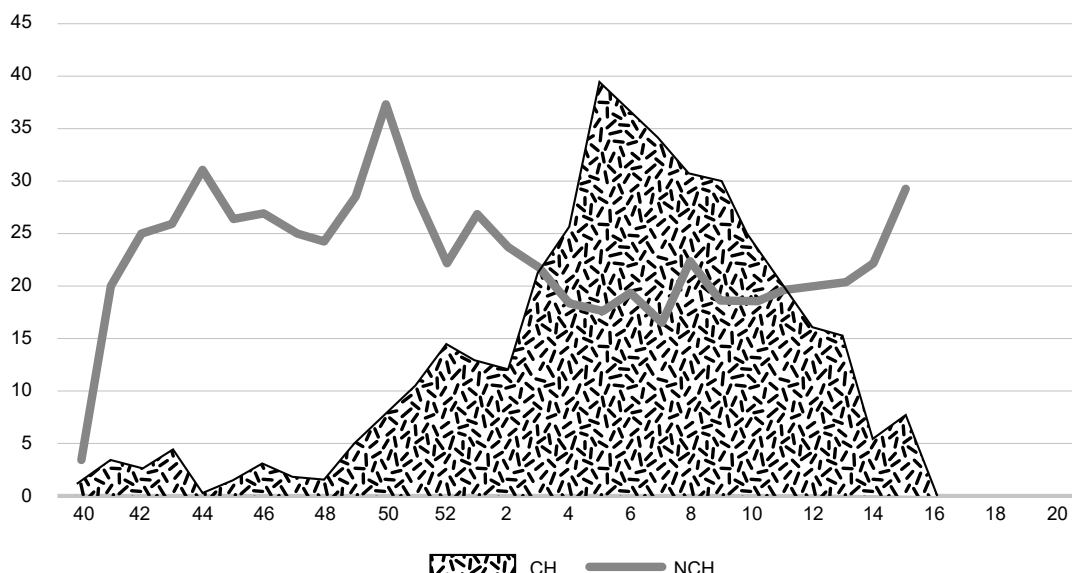
Graf 3: Zastoupení respiračních virů v sentinelu od 1. 10. 2018 do 6. 6. 2019 (procenta)



Tabulka 1: Celkový počet hlášených závažných případů chřipky (SARI) vyžadujících hospitalizaci v režimu intenzivní péče od sezóny 2009/10 do sezóny 2018/19 (data ke dni 13. 6. 2019)

| Sezóna | 2009/2010 | 2010/2011 | 2011/2012 | 2012/2013 | 2013/2014 | 2014/2015 | 2015/2017 | 2016/2016 | 2017/2018 | 2018/2019 |
|-----------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Celkový počet osob se SARI | nesledováno | 156 | 17 | 574 | 15 | 246 | 298 | 333 | 667 | 625 |
| Z toho úmrtí | 102 | 39 | 6 | 151 | 2 | 69 | 109 | 114 | 261 | 195 |

Definice SARI: horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, kašel, hospitalizace v režimu intenzivní péče, rozvoj příznaků v intervalu 10dní

Graf 4: Sezónní maxima chřipkových a nechřipkových virů 2018/2019 – procenta pozitivních z celkového počtu vyšetřených

Z hlediska vývoje nemoci probíhala v sezóně 2018–2019 v České republice chřipková epidemie od 4. do 9. kalendářního týdne 2019 (graf 4). Za 6 epidemických týdnů vyhledalo praktického lékaře s akutní respirační infekcí a chřipkou celkem 996 tisíc osob. Postižení populace podle věkových skupin bylo jako obvykle nejvyšší u dětí: attack rate u věkové skupiny 0–5 let činil 25,7 %, u skupiny 6–14 let 14,9 %, u 15–24 letých 13,3 %, u věkové skupiny 25–59 let 5,3 % a u osob 60 let a starších 4,3 %.

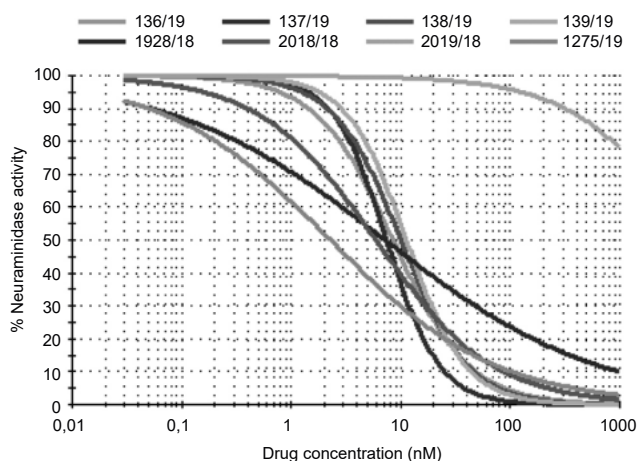
Přehled hlášených závažných případů chřipky (SARI) vyžadujících intenzivní péči a souvisejících úmrtí v jednotlivých sezónách uvádí tabulka 1.

Tabulka 2 shrnuje podíl určovaných respiračních virů na etiologii ARI ve všech sledovaných věkových skupinách. Nejvyšší podíl chřipky A/H1 byl ve věkové skupině školních dětí (6–14 let), dramaticky poklesl ve věkové skupině 15–24 let a opět stoupl u starších osob. Podíl chřipky A/H3 je víceméně vyrovnaný v celém věkovém spektru. Chřipka B

Tabulka 2: Záchytnost jednotlivých virových původců ARI/ILI ve sledovaných věkových skupinách – soubor 579 sentinelových pacientů

| Agens | Věková skupina | | | | |
|-------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | 0–5 | 6–14 | 15–24 | 25–59 | 60+ |
| A | 2/119 (1,7 %) | 2/181 (1,1 %) | 0 | 1/148 (0,7 %) | 1/68 (1,5 %) |
| B | 0 | 0 | 1/63 (1,6 %) | 2/148 (1,4 %) | 3/68 (4,4 %) |
| A/H1 | 19/119 (16,0 %) | 43/181 (23,8 %) | 4/63 (6,3 %) | 26/148 (17,6 %) | 8/68 (11,8 %) |
| A/H3 | 4/119 (3,4 %) | 10/181 (5,5 %) | 2/63 (3,3 %) | 4/148 (2,7 %) | 3/68 (4,4 %) |
| HRV | 22/119 (18,5 %) | 24/181 (13,3 %) | 13/63 (20,6 %) | 21/148 (14,2 %) | 11/68 (16,2 %) |
| RSV | 19/119 (16,0 %) | 3/181 (1,7 %) | 2/63 (3,3 %) | 11/148 (7,4 %) | 8/68 (11,8 %) |
| ADV | 5/119 (4,2 %) | 11/181 (6,1 %) | 3/63 (4,8 %) | 3/148 (2,0 %) | 0 |
| PIV | 7/119 (5,9 %) | 6/181 (3,3 %) | 2/63 (3,3 %) | 8/148 (5,4 %) | 4/68 (5,9 %) |
| COV | 5/119 (4,2 %) | 10/181 (5,5 %) | 3/63 (4,8 %) | 12/148 (8,1 %) | 2/68 (2,9 %) |
| MPV | 2/119 (1,7 %) | 5/181 (2,8 %) | 1/63 (1,6 %) | 0 | 1/68 (1,5 %) |
| BOCA | 3/119 (2,5 %) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SM | 12/119 (10,1 %) | 7/181 (3,9 %) | 1/63 (1,6 %) | 5/148 (3,4 %) | 3/68 (4,4 %) |
| NEG | 19/119 (16,0 %) | 60/181 (33,1 %) | 31/63 (49,2 %) | 22/148 (35,2 %) | 24/68 (35,2 %) |

Legenda: A: virus chřipky A; B: virus chřipky B; HRV: lidský rhinovirus; RSV: respirační syncytiální virus; ADV: adenovirus; PIV: virus parainfluenzy; COV: koronavirus; MPV: metapneumovirus; BOCA: bocavirus; SM: smíšená infekce

Obrázek 1: Měření aktivity neuraminidázy v závislosti na koncentraci oseltamiviru

byla zachycena až u osob starších 15 let, nicméně s ohledem na minimální počet případů nelze tento nálezn detailněji interpretovat. Lidské rhinoviry měly výrazný podíl na etiologii ARI/ILI ve všech věkových skupinách. Respirační syncytiální virus vykazoval tradičně nejvyšší incidenci u dětí do 5 let věku s výrazným poklesem u pacientů od 6 do 24 let věku a následným vzestupem u starších nemocných, zejména nad 60 let. Adenoviry byly celkem homogenně rozprostřeny ve všech věkových skupinách s výjimkou osob starších 60 let. Viry parainfluenzy a koronaviry se rovněž vyskytovaly bez výraznějších výkyvů v celém sledovaném věkovém spektru. Četnost výskytu lidského metapneumoviru byla minimální, bocavirus byl zachycen pouze ve věkové skupině předškolních dětí. Segment negativních nálezů byl nejmenší ve věkové skupině dětí do 5 let věku (16 %) a nejvyšší u osob od 15 do 24 let (49,2 %).

Je zřejmé, že etiologicky nejpestřejší s minimálním podílem negativních nálezů je tradičně věková skupina nejmenších dětí do 5 let věku. Výrazný dopad zde má především RSV a rovněž smíšené infekce zde bývají v porovnání se staršími dětmi a dospělými velmi časté. Naopak ve věkové skupině 15–24 let byla téměř polovina vyšetřovaných na běžné respirační viry negativní, ale byl zde zaznamenán nejvyšší podíl rhinovirů. Je možné, že část infekcí měla etiologii bakteriální a částečně se mohly podílet i enteroviry či herpetické viry. Těmito otázkami se chceme dále zabývat. V letošní sezóně jsme nezachytili ani jeden případ chřipky C.

Z hlediska genotypizace prevalujícího subtypu chřipky A/H1 byly všechny české kmeny A/H1 zařazeny do clade 6B.1, jež v Evropě v právě proběhlé sezóně dominovala.

Naprostá většina českých izolátů subtypu A/H3N2 patřila do clade 3C.2a1b, která byla v Evropě nejčastější a reprezentuje ji kmen A/Alsace/1746/2018, 2 izoláty patřily do clade 3C.3a A/England/538/2018, druhé nejfrekventovanější.

Rezistenci vůči inhibitorům neuraminidázy sledujeme v míře dané zejména schopností virů se množit v tkáňové kultuře. Sledování provádíme jak genotypizačně (sekvenací segmentu pro neuraminidázu), tak fenotypizačně (chemiluminiscenční metodou NA STAR – ThermoFisher Scientific),

tedy měřením neuraminidázové aktivity u kmenů s hemaglutinačním titrem nejméně 1 : 16. Zařazujeme jak pacienty ze sentinelu, tak i zástupce SARI. V obou případech je úspěšnost určení podmíněna vyšší virovou náloží, což bývá v SARI skupině omezující kritérium. V menší míře a pouze na vyžádání sledujeme antivirovou rezistenci pomocí qPCR, kdy jsme omezeni sledováním přítomnosti známých a typických bodových mutací pro jednotlivé neuraminidázy. V letošním roce jsme měli takovýto požadavek pouze jeden s negativním výsledkem. U skupiny vzorků vyšetřovaných na rezistenci nemáme zatím uzavřené analýzy a budeme o výsledcích referovat na Konzultačním dni našeho Oddělení.

Na obrázku 1 jsou znázorněny poklesy NA aktivity citlivých kmenů v závislosti na zvyšující se koncentraci oseltamiviru (křivky 8 kmenů), přičemž materiál 2019/18 považujeme za rezistentní. Genotypizace bude ještě provedena. Touto metodou jsme v letošní sezóně vyšetřili 16 chřipkových izolátů.

Charakteristika sezóny 2018/2019 v základních bodech:

1. Dominantním chřipkovým virem byl subtyp A/H1N1 náležející do genetické clade 6B.1 jako vakcinální prototyp. Antigenní analýza ukázala výraznou příbuznost s vakcinálním kmenem A/Michigan 42/2015.
2. Subtyp A/H3N2 cirkuloval ve výrazně menší míře, geneticky patřil do 3C.2a1b, která byla v Evropě nejčastější a reprezentuje ji kmen A/Alsace/1746/2018, dva izoláty patřily do clade 3C.3a A/England/538/2018, druhé nejfrekventovanější.
3. Antigenně byla naprostá většina izolátů příbuzná s vakcinálními prototypy.
4. Cirkulace chřipky B byla zcela minimální.
5. Celkový podíl chřipky na etiologii ARI byl menší v porovnání s loňskou sezónou
6. V letošní sezóně bylo v porovnání se sezónou 2017/2018 výrazně více nechřipkových respiračních virů a především pak RSV.
7. Výskyt RSV byl nejvyšší od epidemické sezóny 2012/2013.
8. Počet hlášených závažných případů chřipky vyžadujících intenzivní péči (SARI) a hlášených úmrtí nepřevyšoval předpokládaný trend: z 625 těžkých případů (SARI) bylo zaznamenáno 195 úmrtí (k 13. 6. 2019)
9. Do spolupracující WHO laboratoře v Londýně bylo zasláno 19 kmenů A/H1 a A/H3 izolovaných jak v NRL, tak i FN Plzeň a ZÚ Ostrava.

Martina Havlíčková, Jan Kynčl, Helena Jiřincová, Dušan Trnka, Alexander Nagy, Radomíra Limberková, Ludmila Nováková, Jaromíra Večeřová
 NRL pro chřipku a nechřipková respirační
 virová onemocnění CEM – SZÚ