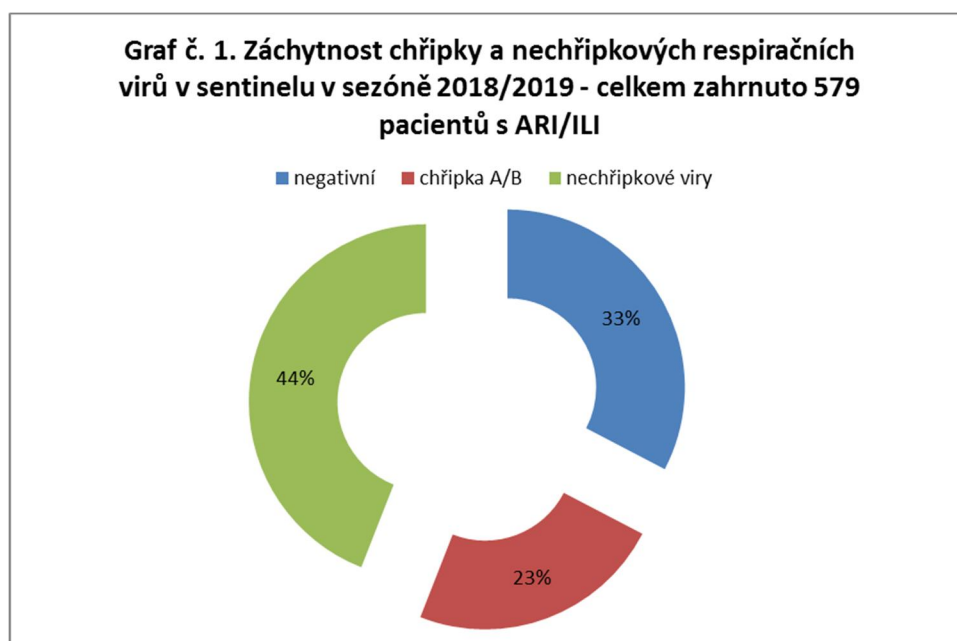


Zpráva za chřipkovou sezonu 2018/2019

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

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 pediatři ze všech krajů, jež do NRL 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.

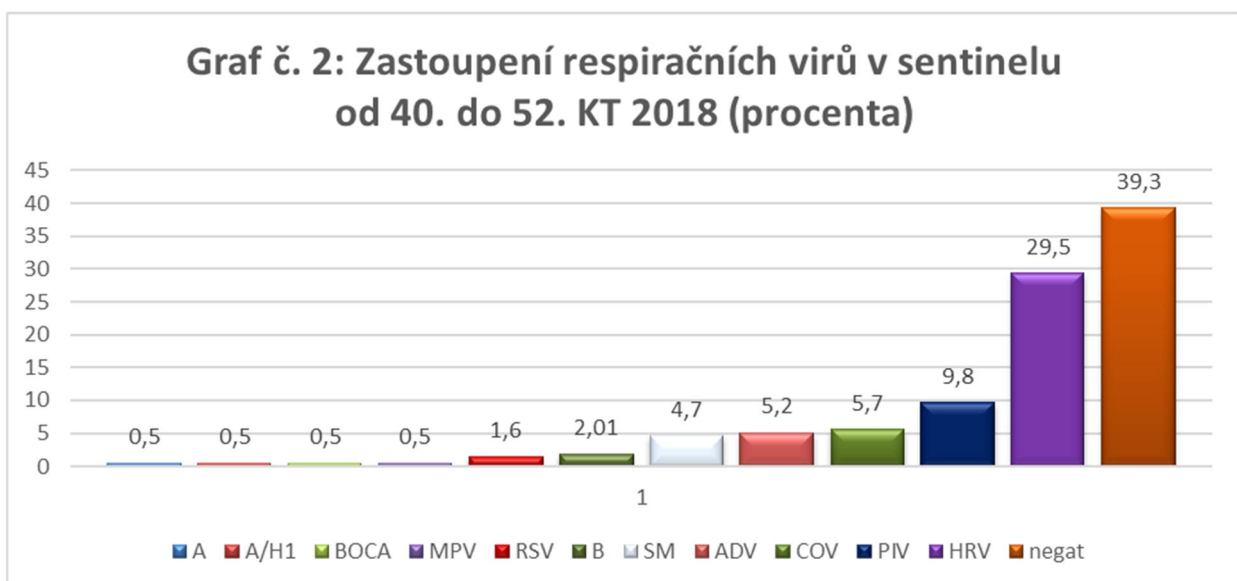
Během sezóny právě uplynulé (2018/2019) jsme vyšetřili 579 ambulantních pacientů (sentinel), 424 hospitalizovaných pacientů (nesentinel), 332 confirmací (tedy vzorků, u kterých dourčujeme suptyp (H1/H3) nebo variantu Yamagata/Viktorie) a 52 ambulantních výtěrů odebraných odděleně bylo zařazeno do metodické 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, rinoviry, adenoviry, koronaviry, viry parainfluenzy a lidské bocaviry. V letošní sezóně jsme ve skupině sentinelových pacientů chřipku jako takovou diagnostikovali ve 135 případech z 579 (23 %)

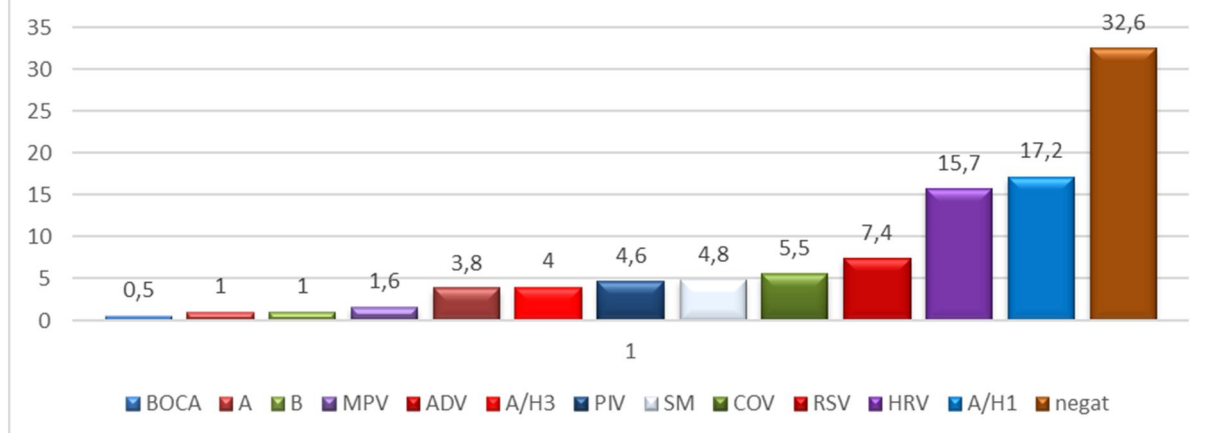
nechřipkové viry v pak ve 255 případech z 579 (44 %), výsledek byl negativní ve 189 případech (33 %).

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. č. 2)



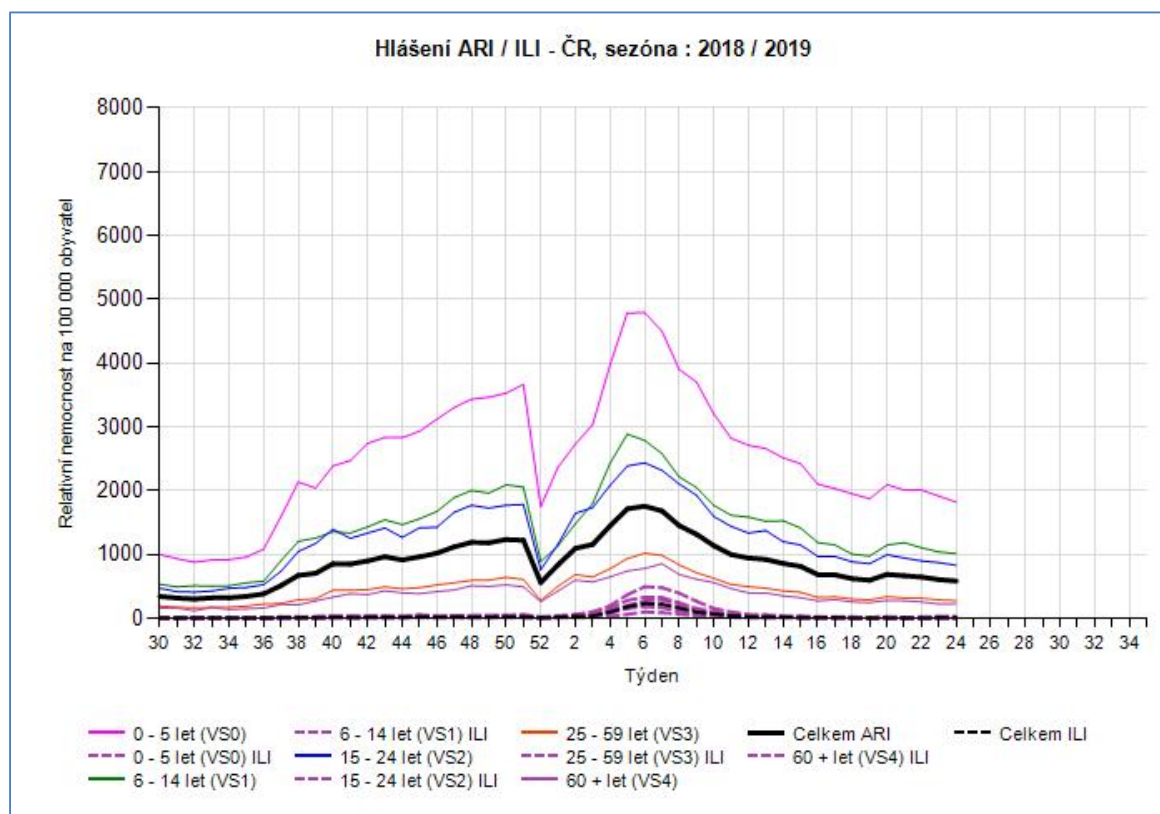
Chřipka jako taková se na etiologii ARI/ILI v průběhu celé sezony 2018/2019 podílela 23,2 %, což lze považovat za hodnotu víceméně průměrnou. Naprostou převahu vykazoval subtyp A/H1 (17,2 %), A/H3 se podílel 4 %, záchyt dále neurčené chřipky A představoval 1 % stejně jako chřipky B (1 %). Vysokou incidenci 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 (viz graf č.3)

Graf č. 3: Zastoupení respiračních virů v sentinelu od 1. 10.2018 do 6.6. 2019 (procenta)



Z hlediska vývoje nemocnosti probíhala v sezoně 2018-2019 v České republice chřipková epidemie od 4. do 9. kalendářního týdne (viz graf č. 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 %.

Graf č. 4: Hlášení ARI v sezóně 2018/2019.



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

Tab. č. 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/ 2016	2016/ 2017	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

Tab. č. 2: Záchytnost jednotlivých virových původců ARI/ILI ve sledovaných věkových skupinách - soubor 579 sentinelových pacientů.

	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 %)	13/181 (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 %)

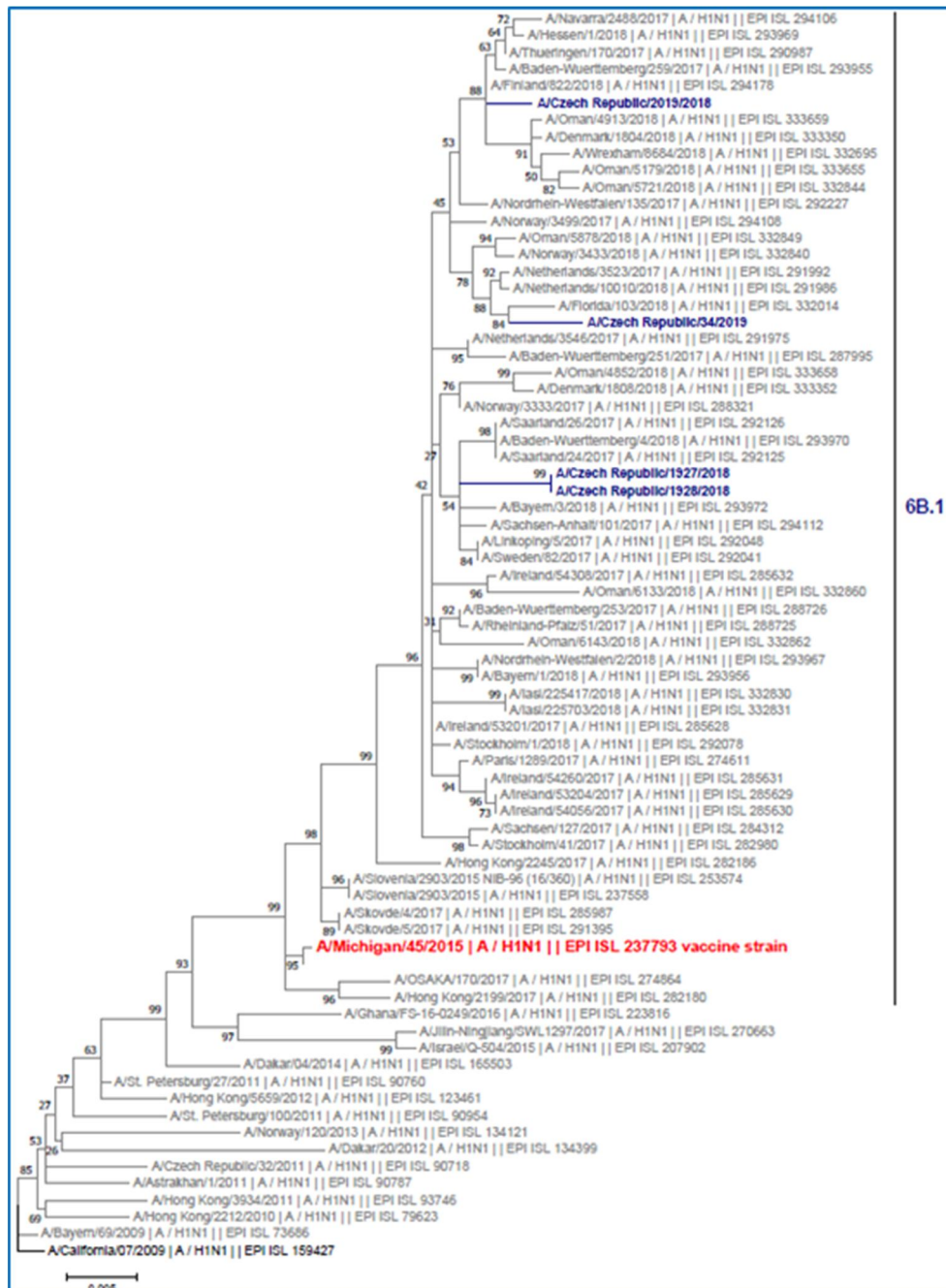
Tabulka č. 2 shrnuje podíl určovaných respiračních virů na etiologii ARI ve všech sledovaných věkových skupinách. Nejvyšší podíl chřipky A/H1 byl ve věkové skupině školních dětí (6-14 let), dramaticky poklesl ve věkové skupině 15-24 let a opět stoupl u starších osob. Podíl chřipky A/H3 je víceméně vyrovnaný v celém věkovém spektru. Chřipka B byla zachycena až u osob starších 15 let, nicméně s ohledem na minimální počet případů nelze tento nález 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 o 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 infektů 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 (viz obr. č. 1 – zahrnuje první izoláty sezóny).

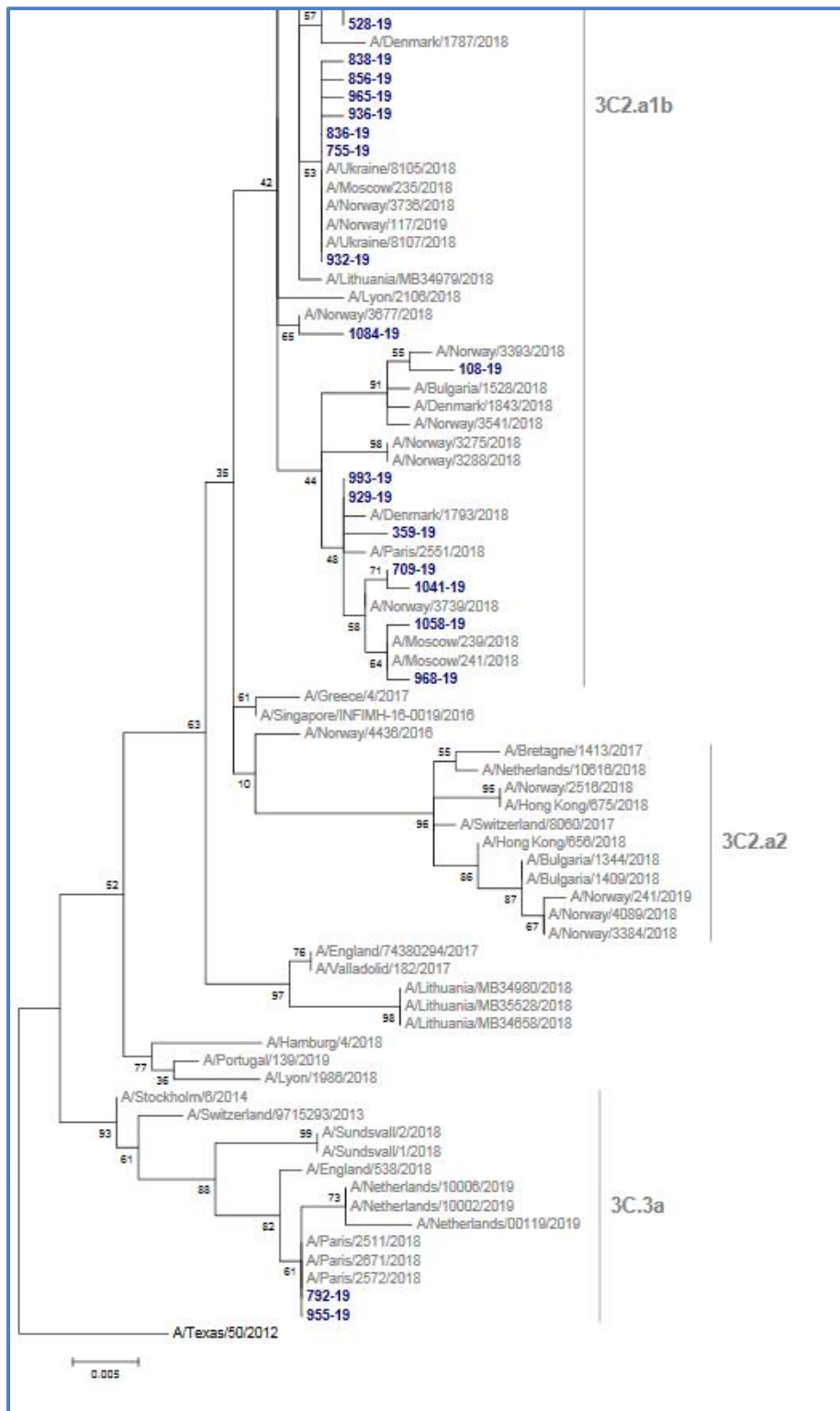
Obr. č. 1: Fylogenetická analýza molekuly hemaglutininu A/H1



6B.1

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.

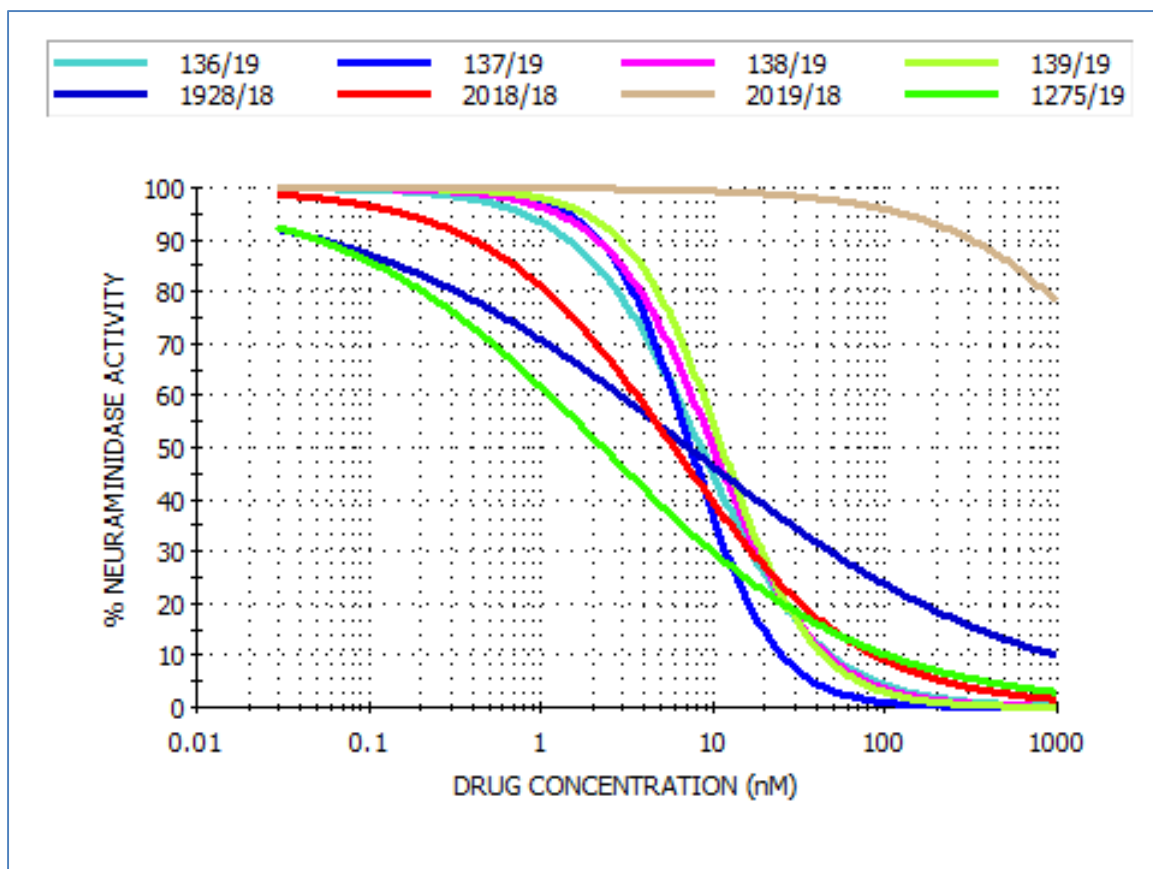
Obr. č. 2: Fylogenetická analýza molekuly hemaglutininu A/H3



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. Skupinu vyšetřovanou na rezistenci nemáme zatím uzavřenou a budeme o ni referovat na Konzultačním dni.

Na obr. 3 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 provedena. Touto metodou jsme v letošní sezóně vyšetřili 16 chřipkových izolátů.

Obr. č. 3: Měření aktivity neuraminidázy v závislosti na koncentraci oseltamiviru.



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.