

2.1. Respiratorne nalezljive bolezni

Sezonska gripa in druge akutne okužbe dihal v sezoni 2012/2013, Laboratorijsko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa, legioneloza, tuberkuloza in škrlatinka

Maja SOČAN, Saša STEINER RIHTAR, Katarina PROSENC TRILAR, Nataša BERGINC, Vesna ŠUBELJ

Sezonska gripa in druge akutne okužbe dihal v sezoni 2012/2013

Virus influence je eden izmed sezonskih respiratornih virusov, ki močno poveča obolevnost v vseh starostnih skupinah, število obravnav v osnovnem zdravstvu in število sprejemov v bolnišnice. Največ zbolejajo majhni otroci, starejši in kronično bolni. V nekaterih sezonah gripe je zaznati povečano umrljivost, najbolj izrazito pri starejših v povezavi s kroženjem virusa influence A(H3N2).

Poleg virusa influence krožijo še številni drugi povzročitelji okužb dihal. K bremenu akutnih okužb dihal v hladnejšem delu leta prispevajo še respiratorni sincicijski virus (RSV), adenovirusi, virusi parainfluence, humani metapneumovirus (hMPV), bokavirus, koronavirusi in posebej v zgodnji jeseni rinovirusi. Klinične slike, ki jih povzročajo omenjeni virusi, imajo določene značilnosti, ki nakazujejo etiologijo akutne okužbe dihal (npr. RSV in hMPV povzročata akutni bronhiolitis, rinovirusi enostaven prehlad), kar pa ni dovolj za postavitve etiološke diagnoze.

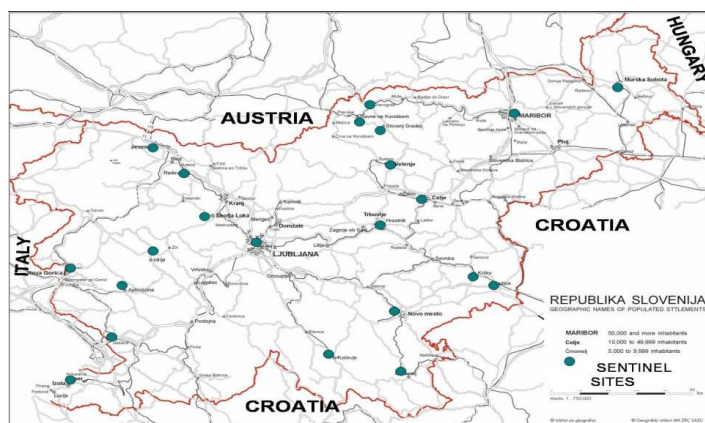
Breme akutnih okužb dihal ocenjujemo le tako, da spremljamo epidemiološke kazalnike, t. j. število obiskov pri zdravniku zaradi gripi podobne bolezni (GPB) in akutnih okužb dihal (AOD), število sprejemov v bolnišnico zaradi težje potekajoče akutne okužbe dihal (angl. SARI - severe acute respiratory infections) in sprotno spremljanje splošne umrljivosti kot tudi virološke kazalnike – poglobljeno analizo kužnin dihal vzorčne populacije. V Sloveniji nimamo vzpostavljenega sistema spremljanja SARI kot tudi ne sprotne, tedenskega spremljanja umrljivosti, kar se je prav v sezoni 2012/2013 izkazalo kot precejšnja pomanjkljivost. Ocena poteka, obsega in vpliva sezone na zdravje v Sloveniji temelji na spremljanju števila obiskov zaradi GPB in AOD v mrežnih ambulantah osnovnega zdravstvenega varstva in analizi določenega števila kužnin zgornjih dihal v vzorčni populaciji. Določeni viri podatkov za oceno bremena predstavljajo še virološki podatki dveh bolnišnic in tedenska poročila vseh mikrobioloških laboratorijev, ki izvajajo diagnostiko gripe.

Epidemiološko spremljanje GPB in AOD

V sezoni 2012/2013 je tedensko poročalo največ 45 zdravnikov mrežnih ambulant, ki so približno enakomerno razporejene po Sloveniji in skrbijo za približno 86.000 prebivalcev (slabe štiri % populacije) (Slika 2).

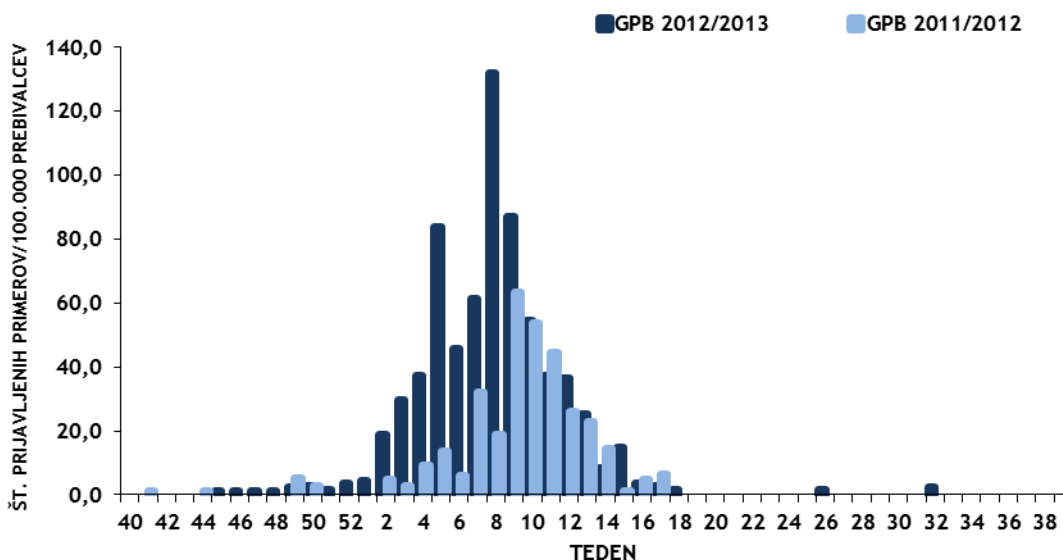
Zdravniki mrežnih ambulant so prvič poročali o posameznih primerih GPB v 45. tednu 2012, vendar je bilo zaznati pravi porast šele v 3. tednu 2013. Vrh je bil dosežen pozno – največja incidenčna stopnja GPB je bila v 8. tednu 2013 (132/100.000 prebivalcev). Mesec dni kasneje, v 13. tednu, pa se je sezona iztekla, saj se je incidenčna stopnja GPB zmanjšala pod 30/100.000 prebivalcev (Slika 3). Stopnja obolevnosti je bila pričakovano največja najprej pri predšolskih otrocih in nato pri šolarjih.

Slika 2 Razporeditev ambulant osnovnega zdravstvenega varstva, ki tedensko poročajo o številu obiskov zaradi akutnih okužb dihal in gripi podobne bolezni v Sloveniji.

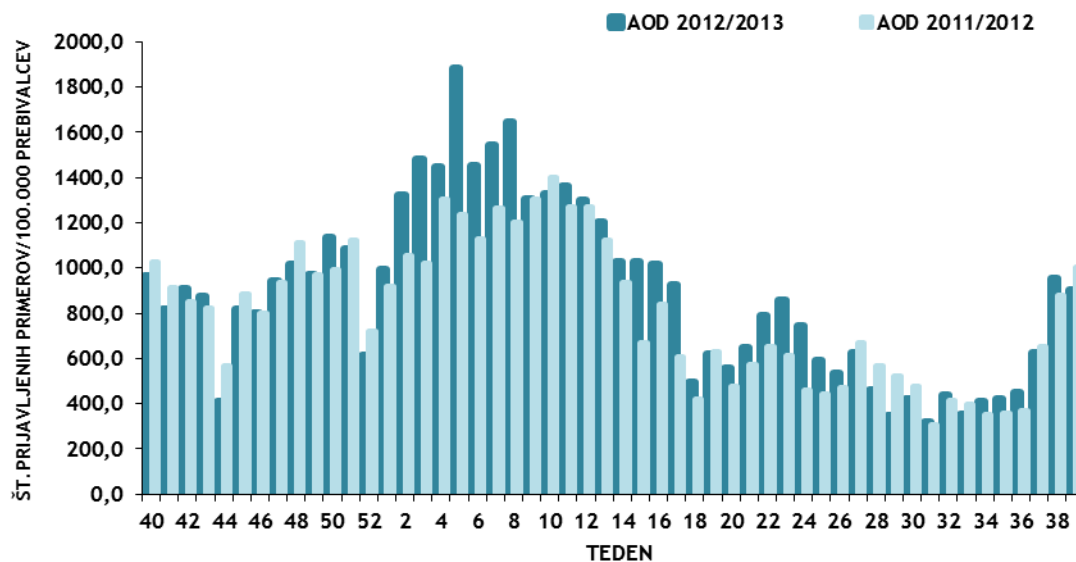


Sezona AOD je dosegla vrh že v 5. tednu 2013 z največjo obolevnostjo 1883/100.000 prebivalcev (Slika 3). Največ okužb dihal je bilo med majhnimi otroki - na vrhu sezone je incidenčna stopnja preseгла 6000/100.000. Predvidevamo, da je k tako visoki obolevnosti prispevala tudi intenzivna sezona respiratornega sincicijskega virusa. Incidenčne stopnje pri večjih predšolskih otrocih in šolarjih so bile za polovico oziroma štirikrat nižje kot pri majhnih otrocih.

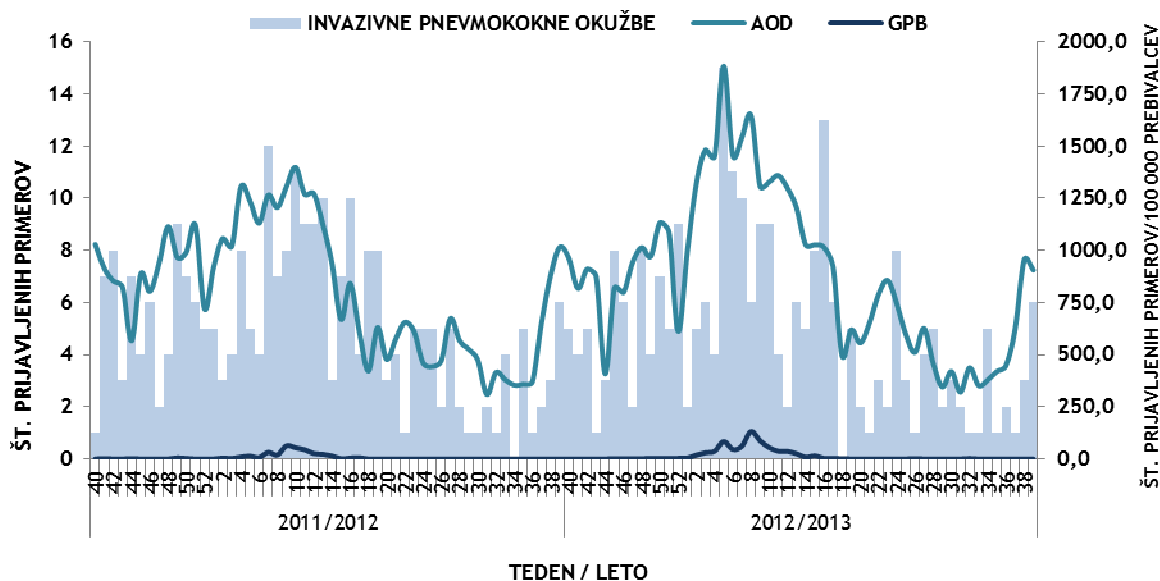
Slika 3 Tedenske incidenčne stopnje gripi podobne bolezni v vzorcu slovenske populacije v sezoni 2012/2013.



Slika 4 Tedenske incidenčne stopnje akutnih okužb dihal v vzorcu slovenske populacije v sezoni 2012/2013.



Slika 5 Tedenska incidenca AOD in GPB v primerjavi s številom obolelih z invazivno pnevmokokno okužbo, v sezoni 2011/2012 in 2012/2013



Virološko spremljanje gripe in drugih respiratornih virusov

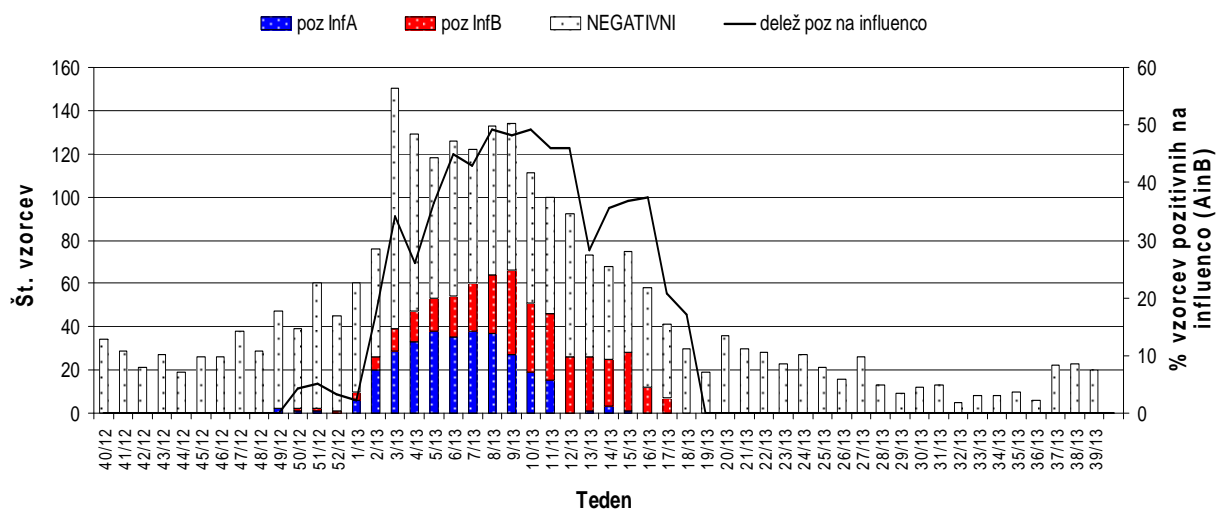
Virološko spremljanje kroženja virusov influence poteka skozi vse leto, vendar je intenzivnejše v času porasta AOD, običajno od začetka oktobra (40. teden) do konca maja (20. teden) naslednje leto. Vzorci za virološko spremljanje gripe so izhajali iz dveh skupin bolnikov: bolnikov, ki so bili zdravljeni ambulantno (istih ambulant, ki so posredovale epidemiološke podatke), in bolnikov, zdravljenih v dveh mrežnih bolnišnicah, ki so prebolevali GPB. Virus influence in druge virusne povzročitelje AOD smo potrjevali v kužninah nosu in žrela z verižno reakcijo s polimerazo (PCR). Virusom influence smo s PCR določili tudi tip (A, B). Pri influenci A smo določali podtipa H1, H3 in H1pdm-virus, pri influenci B pa podtipa Victoria in Yamagata.

Hkrati smo zbirali tedenska poročila laboratorijev območnih zavodov za zdravstveno varstvo in Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani o številu bolnikov, ki so bili testirani na viruse influence (in še nekatere druge viruse) in številu pozitivnih vzorcev.

Od oktobra 2012 do konca septembra 2013 smo skupno analizirali 2516 kužnin dihal. Influenco tipa A smo dokazali v 306 vzorcih, influenco B pa v 341. Velika večina (85 %) virusov influence A so bili virusi podtipa A(H1N1)pdm09, 15% je bilo virusa influence A(H3N2). Podobno razmerje med virusoma influence A je bilo tudi v večini držav EU/EFTA. V državah EU/EFTA je med virusi influence B močno prevladoval podtip Yamagata (90 %). V Sloveniji je bilo tega podtipa nekoliko manj (77 %) in 23 % je bilo podtipa Victoria.

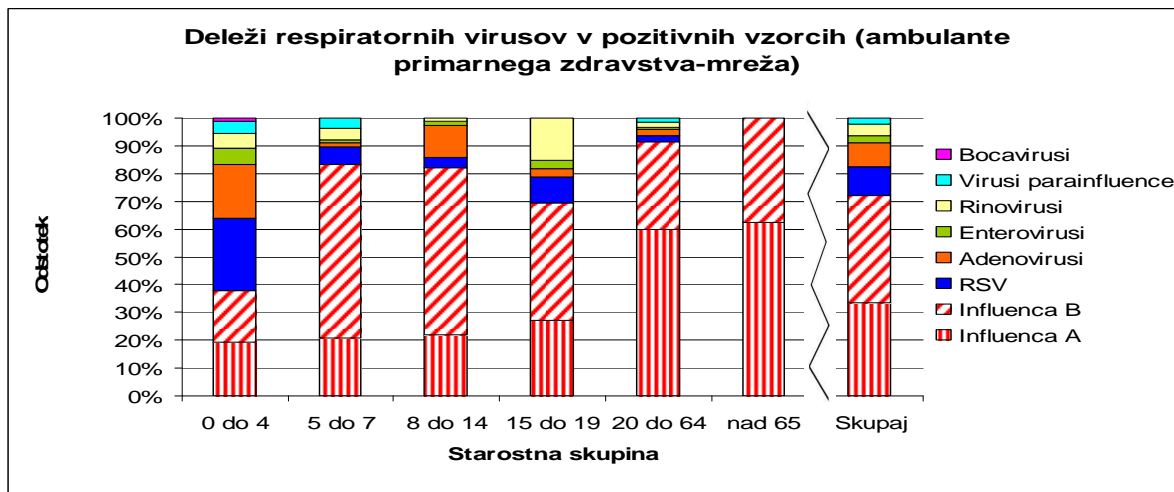
Prvi primer influence smo zaznali v tednu 49/2012 pri imunsko oslavljenem bolniku, prve ambulantne primere pa v tednu 50/2012. Izrazitejši porast deleža pozitivnih vzorcev smo zaznali v tednu 3/2013, vrh kroženja v tednih 8 in 9/2013, kar se ujema z epidemiološkimi podatki in nekoliko za povprečjem držav EU/EFTA (4.–7. teden 2013). Virus influence smo od tedna 18/2013 potrdili samo še v posameznih vzorcih. V začetku sezone je prevladovala influenza tipa A, influenza tipa B pa je bila ves čas prisotna. Od tedna 9/2013 naprej je bil delež influence tipa B med pozitivnimi vzorci večji od 50 % in je naraščal (Slika 6).

Slika 6 Virološki podatki o kroženju influence v Sloveniji v sezoni 2012/13.

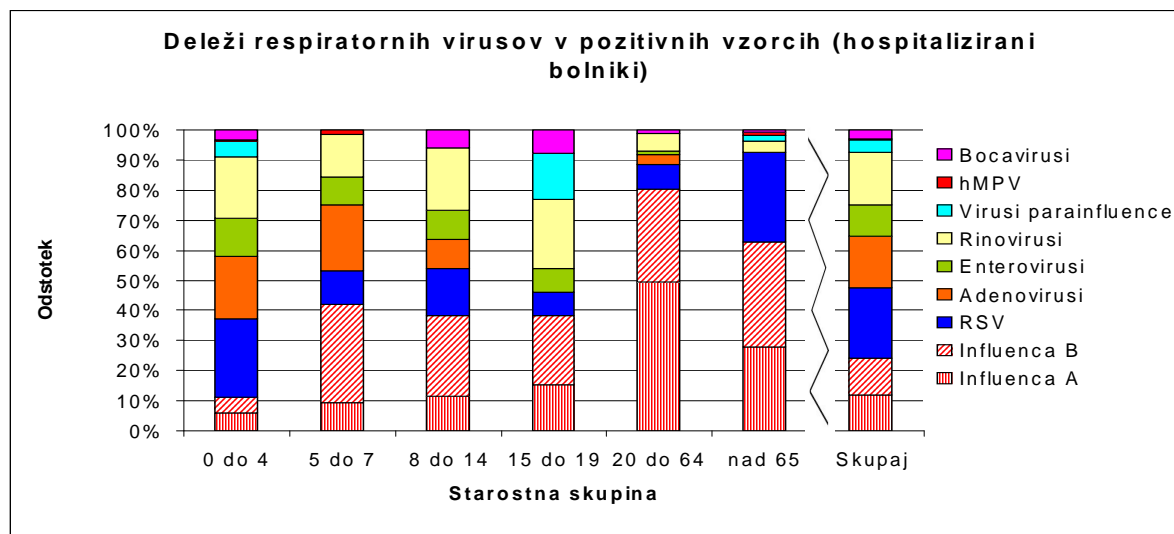


V kužninah dihal, ki smo jih prejeli iz ambulant osnovnega zdravstvenega varstva, smo največkrat potrdili virus influence, kar je povsem pričakovano, saj je namen vzorčenja zaznava in spremljanje kroženja gripe v slovenski populaciji. V starostni skupini od 0 do 4 let je bilo med pozitivnimi v 40 % dokazan virus influence, v 26 % RSV in v 20 % adenovirus. Enterovirusi, rinovirusi, virusi parainfluence in bokavirusi so prispevali od 2–6 %. V drugih starostnih skupinah je med virološko opredeljenimi povzročitelji AOD prevladoval virus influence - potrdili smo ga v 70 % (Slika 7).

Slika 7 Respiratorni virusi v vzorcih iz osnovnega zdravstva.



Pri hospitaliziranih bolnikih s potrjeno virusno okužbo je bilo v starostni skupini od 0 do 4 let v letošnji sezoni kar 26 % vzorcev pozitivnih na RSV. Da je bila sezona 2012/13 močno obremenjena z RSV kažejo tudi deleži pozitivnih na RSV v drugih starostnih skupinah. V starostni skupini od 5 do 64 let je bil RSV povzročitelj AOD v okoli 10 % in nad 65 let v kar 30 %. Pri najmlajših zaradi AOD hospitaliziranih bolnikih je bil virus influence povzročitelj obolenja v 11 %, v starostnih skupinah od 5 do 19 let v okoli 40 %, v skupini od 20 do 64 v 80 % in v starostni skupini nad 65 let v 63 %. Rinovirusi so predstavljali pomemben delež AOD hospitaliziranih bolnikov do 19 let (okoli 20 %), v okoli 10 % so bili povzročitelji enterovirusi. V starostnih skupinah do 14 let so imeli pomembno vlogo še adenovirusi, ki so bili povzročitelji AOD v 10–20% (Slika 8).

Slika 8 Respiratorni virusi v vzorcih hospitaliziranih bolnikov.


Pozitivne vzorce smo nanesti na celično kulturo za izolacijo virusa. Izolate smo fenotipsko tipizirali z ustreznimi antiserumi. Izbor izolatov smo poslali v referenčni center Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za influenco v Londonu, kot prispevek države k izboru sevov influence za cepivo in v nadaljnjo podrobnejšo analizo.

Sezona gripe v Evropi in Severni Ameriki

Sezona gripe se je v državah EU/EFTA začela v 40. tednu, ko so bile prvokrat v sezoni kužnine dihal pozitivne na virus influence. V zahodnih državah (na Irskem, Danskem, Norveškem, v Združenem kraljestvu in Franciji) je dosegla vrh konec leta 2012 (na Irskem že v 52. tednu), v južnem delu Evrope in vzhodnih državah pa šele v 8. tednu leta 2013 (nazadnje v Romuniji in na Portugalskem). V Evropski uniji so virusi influence najbolj intenzivno krožili v zadnjem tednu januarja in v začetku februarja 2013, kar se je odrazilo v visokih incidenčnih stopnjah GPB in visokem deležu pozitivnih vzorcev, odvzetih v mrežnih ambulantah (prek 60 %). Intenzivnost sezone 2012/2013 je bila v primerjavi s sezono 2011/2012 večja v 17 državah, enaka v treh in nižja v šestih državah. Enako kot v vseh prejšnjih sezonah je bila največja obolevnost med predšolskimi in šolskimi otroci (starostni skupini 0–4 in 5–14).

Nekaj manj kot polovica vzorcev (47 %), ki je bilo pozitivnih na virus influence, je vsebovalo virus influence A in 53 % virus influence B. Med virusi influence A je bil pogostejši virus influence A(H1)pdm09. V predominantnem podtipu virusa influence so bile med državami precejšnje razlike. V Srednji in Severni Evropi je prevladoval virus influence A, v petih državah pa virus influence B (Združeno kraljestvo, Španija, Italija, Irska in Bolgarija), v devetih državah (med njimi tudi Slovenija) pa virus influence A ali B ni izrazito prevladoval.

Virusi influence, ki so v sezoni 2012/2013 krožili v EU, so se dobro ujemali z virusi, ki so bili podlaga za izdelavo sezonskega cepiva. Kljub ujemanju, pa so rezultati opazovalnih študij nespodbudni - študija projekta I-MOVE (Influenza – Monitoring Vaccine Effectiveness) je našla zgolj 50–60 % uspešnost sezonskega cepiva proti gripi.

Od nekaj več kot 70.000 vzorcev, zbranih v državah EU/EFTA, v katerih so potrdili prisotnost virusa influence, je bilo le 1 540 testiranih na občutljivost za inhibitorje nevraminidaz. 13 virusov influence A(H1N1)pdm09 je izkazovalo spremembe v genomu, ki so povezane z zmanjšano občutljivostjo na oseltamivir ter v enem primeru na oseltamivir in zanamivir. Zmanjšano občutljivost za oseltamivir in zanamivir je izkazoval en izolat virusa influence A(H3N2) in en izolat virusa influence B, vendar zgolj na oseltamivir. Še manj virusov influence A(H1N1)pdm09 in A(H3N2) je bilo testiranih na M2 inhibitorje – prav vsi so bili nanje rezistentni.

Štirinajst držav Evropske unije spremlja tedensko splošno umrljivost. Spremljanje poteka v okviru projekta MOMO (Mortality Monitoring), ki se mu Slovenija ne more pridružiti, ker Inštitut za varovanje zdravja RS ne prejema sprotnih (tedenskih) podatkov o številu umrlih iz Centralnega registra prebivalstva. V državah, ki sproti spremljajo tedensko splošno umrljivost, se je izkazalo, da je presežno umrljivost (angl. excess mortality) porasla po 1. tednu 2013 in dosegla vrh v 10. tednu 2013 pri ljudeh, starejših od 65 let. Kumulativna presežna umrljivost starejših od 65 let je bila v sezoni 2012/2013 večja kot v predhodnih dveh sezonah. Gripa zagotovo ni edini dejavnik, ki je vplival na povečano umrljivost – v Evropi je bila zima precej razvlečena. Več podatkov o umrljivosti je na spletnih straneh projekta MOMO. (<http://www.euromomo.eu/results/pooled.html>).

Manjše število EU držav sledi priporočilom SZO in ima vzpostavljen sistem spremljanja povzročiteljev težjih okužb dihal (SARI – severe acute respiratory tract infection surveillance). V skladu s SZO definicijo ima bolnik SARI, če ima vročino, kašlja in hitro ali težko diha. Bolniki z opisano klinično sliko so običajno sprejeti v bolnišnico, kjer jim odvzamejo kužnine za virološko diagnostiko. S spremljanjem povzročiteljev SARI bo boljši vpogled v breme, ki ga povzroča virus influence. Države EU z vzpostavljenim sistemom spremljanja SARI so poročale o 3 386 potrjenih primerih influence. Manj kot 10 % bolnikov (224) bolnikov je umrlo. Več bolnikov s SARI je imelo potrjeno influenco A kot influenco B. V 68 % influence A je šlo za podtip A(H1N1)pdm09. Približno 16 % bolnikov s SARI je bilo cepljenih proti gripi. Enako razmerje med cepljenimi in necepljenimi (15 % proti 85 %) je bilo pri bolnikih, ki so razvili SARI, povzročen z virusom influence, in so v poteku bolezni umrli.

V Kanadi, ZDA in Mehiki je prevladoval virus influence A(H3N2) (>70 %), kar je povzročilo precej težko sezono z večjo obolevnostjo in umrljivostjo starejših oseb. Krožil je tudi virus influence B, virusa A(H1N1)pdm09 je bilo zelo malo. Sezona se je začela že v začetku novembra 2012, incidenčna stopnja GPB je dosegla vrh v sredini januarja 2013.

Sezona gripe 2012/2013 je zmerno, vendar nekoliko bolj kot sezona 2011/2012 obremenila osnovno zdravstveno varstvo. Večje breme gripe so občutile bolnišnice, kar je bilo mogoče presoditi iz ustnih poročil, saj sistematično zbranih, objektivnih kazalnikov bremena gripe v bolnišnicah ni na voljo. V Sloveniji sta krožila virus influence A A(H1)pdm09 in B. Glede na virološke podatke so znaten del k akutnim okužbam dihal v sezoni 2012/13 prispevale tudi okužbe z RSV.

Laboratorijsko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa

Okužbe z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) se pojavljajo v jesensko-zimskem času, v nekaterih sezonah segajo celo v pomladanske mesece. RSV je najpogostejši povzročitelj akutnega brohiolitisa majhnih otrok, pri večjih otrocih in odraslih povzroča blažja prehladna obolenja. Začetek kroženja RSV zaznamo le, če kužnine dihal testiramo na RSV, saj klinična slika okužbe z RSV nima značilnega poteka.

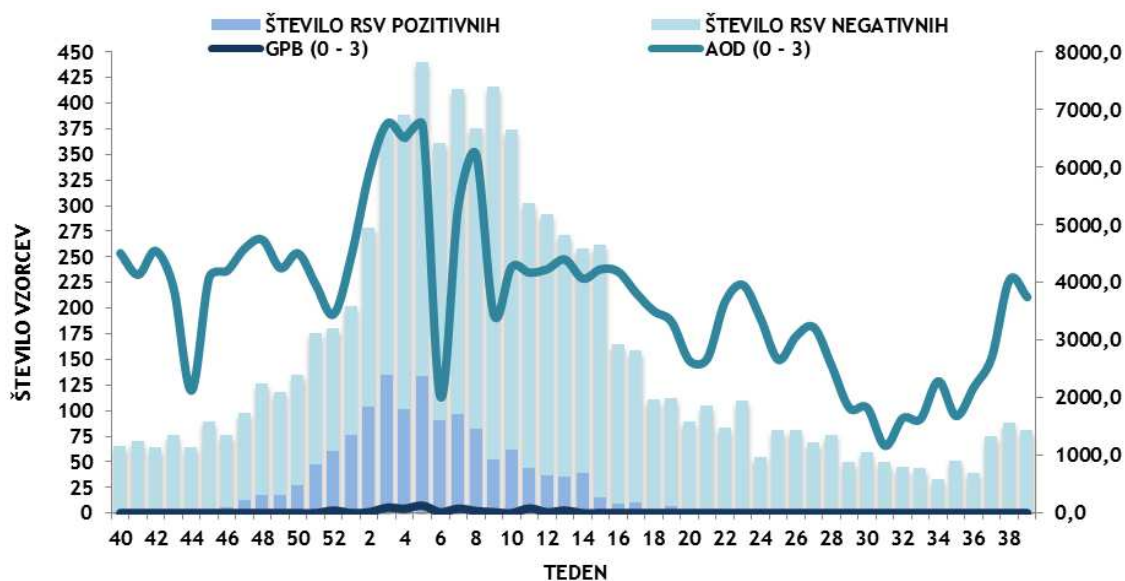
V sezoni 2012/2013 so Laboratorij za viruse IVZ, laboratorij Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Univerze v Ljubljani, mikrobiološki laboratoriji Zavodov za zdravstveno varstvo in laboratorij SB dr. Franca Derganca Nova Gorica tedensko poročali o številu testiranih bolnikov na RSV ter rezultatu testiranja, kar je omogočilo sprotno spremljanje sezone RSV.

Od 40. tedna 2012 do 39. tedna 2013 je bilo testiranih 10.768 bolnikov. Dobršen delež je prispevalo testiranje na RSV na IVZ v okviru Nacionalnega programa za spremljanje gripe. Vzorci, ki dospejo na IVZ, niso usmerjeni v potrjevanje RSV in so zato večinoma negativni, saj se kužnine odvzamejo bolnikom, ki so zboleli iznenada z visoko vročino in kašljem oz. s klinično sliko podobno gripi. V ostalih laboratorijih (torej brez IVZ) je bilo testiranih 8308 bolnikov, od tega je bil RSV potrjen pri 1357 bolnikih (16,3%). Največji priliv vzorcev je bil na IMI, kjer so testirali 5630 bolnikov in RSV potrdili pri 749 (13,3 %).

Sezona RSV-ja se je začela (v skladu z definicijo začetka sezone po priporočilih CDC (Centres for Disease Control and Prevention v Atlanti) v 47. tednu 2012 (19.11.-25.11.2012), dosegla vrh (najvišji odstotek pozitivnih bolnikov) v 1. tednu 2013 (31.12.2012-6.1.2013) in se zaključila v 14. tednu 2013 (1.4.-7.4.2013). Sezona je trajala 20 tednov. Trajanje in intenziteta sezone 2012/2013 sta bili povprečni.

Ugotavljamo, da je v sezoni 2012/2013 laboratorijsko spremljanje potekalo zgledno, sodelovanje laboratorijev-poročevalcev je bilo odlično, kar zagotavlja podlago za kvalitetno oceno epidemiološke situacije in določitev začetka aplikacije prvega odmerka palivizuma otrokom, ki jim okužba z RSV pomeni povečano tveganje za težak in zapleten potek bolezni.

Slika 9 Tedenska incidenčna stopnja gripi podobne bolezni in drugih akutnih okužb dihal pri majhnih otrocih ter tedensko število testiranih/pozitivnih bolnikov na RSV v sezoni 2012/2013



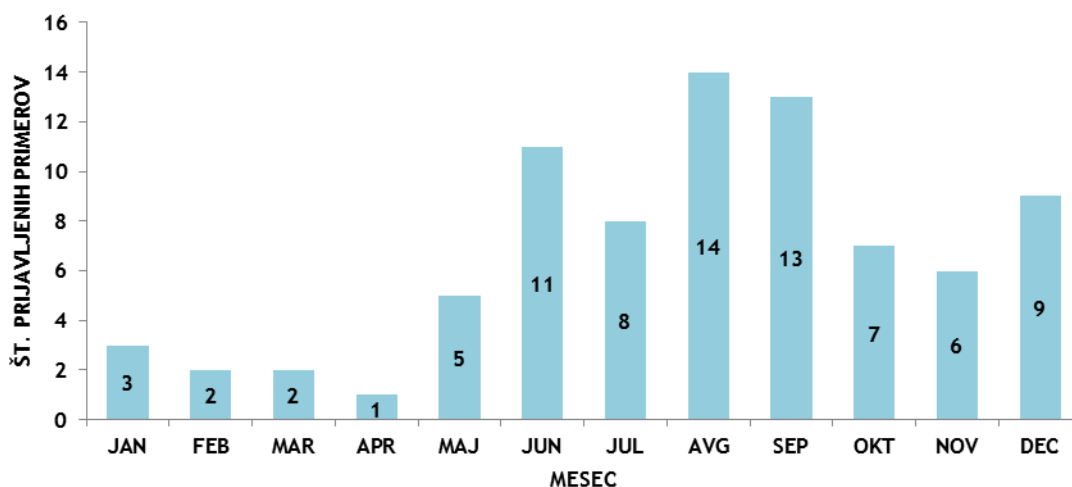
Legioneloza

V letu 2012 je bilo prijavljenih 81 bolnikov (56 moških, 69 % in 25 žensk, 31 %) z Legionarsko boleznijo. Povprečna starost bolnikov je bila 56,8 let (razpon od 22 do 92 let), mediana 53 let. V povprečju so bile ženske starejše: 62,3 let (mediana 63 let, razpon 22-92) kot moški (povprečna starost 54,5 let, mediana 54 let, razpon 23-83 let). Več kot polovica bolnikov (46 bolnikov, 56 %) je zbolela od začetka junija do konca septembra (Slika 10). Večina je bila zdravljena v bolnišnici (70 bolnikov, 86,5 %), za dva bolnika ni podatka, ostali so bili zdravljeni ambulantno. Umrl je en bolnik.

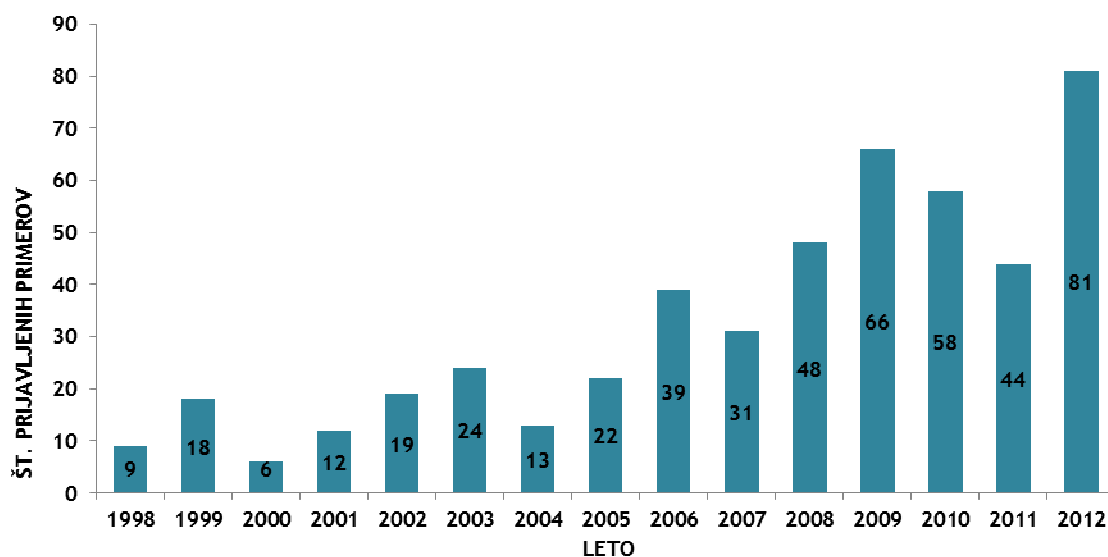
Pri vseh prijavljenih bolnikih z Legionarsko boleznijo je diagnoza temeljila na pozitivnem antigenu na legionele v urinu, trije pa so imeli še v izločku dihal dodatno pozitivno verižno reakcijo na polimerazo in pri dveh od teh so iz kužnin dihal izolirali legionele. Vse bolnike smo v skladu z EU definicijo lahko uvrstili kot potrjene primere legioneloze.

Štirje bolniki so del inkubacijske dobe ali celotno inkubacijo preživel na potovanju v tujini, dva sta bila v bazenih toplih. Pri nobenem nismo uspeli dokazati vzročne povezanosti med bivanjem in okužbo z legionelami. Večina primerov je sporadičnih brez povezave na stavbe oz. lokacije, ki bi v primeru prisotnosti legionel v hišnih vodovodnih sistemov predstavljale tveganje za javno zdravje.

Slika 10 Prijavljeni primeri legioneloze v Sloveniji po mesecih v letu 2012



Slika 11 Prijavljeni primeri legioneloze v Sloveniji od 1998 do 2012



Tuberkuloza

Podatke o zbolelih s tuberkulozo zbira in analizira Register za tuberkulozo, Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo in jih objavi v vsakoletnem poročilu. Povzemamo le nekaj osnovnih podatkov.

V letu 2012 je bilo prijavljenih 126 novoodkritih primerov tuberkuloze, od tega 79 avtohtonih in 47 importiranih. Zbolelo je 56 žensk in 70 moških. Najvišja stopnja incidence je bila pri osebah, starih nad 65 let. Zabeleženih je bilo tudi 14 ponovno reaktiviranih primerov tuberkuloze, od tega 7 avtohtonih in 7 importiranih.

Tabela 5 Specifična prijavnica incidenca prijavljenih primerov tuberkuloze, Slovenija, 2012

STAROSTNE SKUPINE	< 1	1-4	5-14	15-24	25-44	45-64	>65	skupaj
ženske	0	1	0	4	11	11	29	56
moški	0	1	0	2	16	29	22	70
Št. prijav	0	2	0	6	27	40	51	126
Primeri/ 100.000	0,00	2,27	0,00	2,73	4,52	6,72	14,63	6,13

VIR: Centralni register za tuberkulozo, Bolnišnica Golnik, maj 2012

Škrlatinka

V letu 2012 je bilo prijavljenih 3368 primerov škrlatinke, 1554 žensk in 1814 moških. Večina zbolelih so bili predšolski otroci mlajši od petih let (2261, 67 %). Od januarja do aprila je bilo od 300 do 500 prijav mesečno, preko poletnih mesecev bistveno manj. Več primerov je bilo ponovno v novembru in decembru.

Tabela 6 Prijavljeni primeri škrlatinke, Slovenija, 2008 – 2012

LETO	2008	2009	2010	2011	2012
Št. prijav	4186	4084	3269	2983	3368
Primeri / 100.000	207,3	199,9	159,5	145,3	163,8