

Pandemijski virus influenza A(H1N1): prve dvije sezone pojavnosti

Pandemic Influenza A Virus (H1N1): Appearance in the First Two Seasons

Ilija Kuzman^{1,2}, Elvira Čeljuska-Tošev¹

¹Zavod za akutne respiratorne infekcije

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 3

Sažetak Pandemijski virus influenza A(H1N1) pojavio se u proljeće 2009. godine, u nas je intenzivniji val zabilježen od listopada do prosinca, a bolest se pojavljivala sve do ožujka 2010. godine. U sezoni 2010/11. influenza se u nas registri- ra od početka prosinca do kraja ožujka 2011. godine. I u dru- goj sezoni u nas je pandemijski virus A(H1N1) bio gotovo isklju- čivi uzročnik bolesti, jer se tek na kraju epidemije pojavio virus influenza B s vrlo slabim intenzitetom proširenosti. Bolest ko- ju uzrokuje pandemijski virus A(H1N1) epidemiološki se i klinič- ki bitno ne razlikuje od sezonske gripe. No s obzirom na vrije- me pojavnosti, dobnu raspodjelu, rizične skupine i komplikaci- je ipak postoje velike razlike. Najvažnija se razlika ogleda u če- šćem obolijevanju i većem broju komplikacija, time i smrtnosti u mlađih od 60 godina, a u sezonskoj gripi većina se komplika- cija i smrtnih ishoda registrira u starijih od 65 godina. U Klini- ci za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u sezoni 2009/10. godine pregledano je 3.856 bolesnika s dijagnozom influenza, a hospitalizirana su 562 (14,6%). Umrlo je 15 odras- lih bolesnika. Nije umrlo nijedno dijete. U sljedećoj sezoni in- fluenca je dijagnosticirana u 2.883 bolesnika, hospitalizirano je 458 (15,9%), a umrlo 14 bolesnika. Prosječna dob svih bole- snika s dokazanim pandemijskim virusom u prvoj sezoni iznosi- la je 30,2 godine, a u drugoj 10 godina više, odnosno 40,3 godi- ne. U sezoni 2009/10. rizični čimbenici registrirani su u 56,2% bolesnika s dokazanim virusom influenza, a u sljedećoj sezoni u 50% bolesnika. U prvoj sezoni komplikacije bolesti zabilježe- ne su u 69,2% bolesnika. Pneumonija je u obje sezone bila naj- učestalija komplikacija. U prvoj je sezoni znatno češće dijagno- sticirana primarna virusna pneumonija u mlađih odraslih, a u drugoj znatno češće bakterijska pneumonija, pogotovo u stari- jih od 65 godina. Zaključno, pandemijska influenza 2009/10. godine bila je znatno teža i smrtonosnija bolest u usporedbi sa sezonskom, posebno u dobnim skupinama mlađih odraslih lju- di iako pandemijom nije bio zahvaćen veći postotak pučanstva. Već sljedeće sezone epidemiološke i kliničke značajke pande- mijskog virusa znatno se mijenjaju i približavaju se obilježjima sezonske influenzae.

Ključne riječi: pandemijska influenza, virus influenza A(H1N1), epidemiologija, klinička slika, rizični čimbenici, kom- plikacije

Summary Pandemic influenza A virus (H1N1) has emerged in spring 2009. A more intensive wave in Croatia was recorded in the period from October to December 2009, and the disease was observed until March 2010. In the 2010/11 season, influenza was recorded from the beginning of Decem- ber till the end of March 2011. Pandemic influenza A virus (H1N1) was almost the sole cause of the disease in the sec- ond season as well, because influenza B virus appeared on- ly in the end of the epidemic and was poorly spread. The ep- idemiological and clinical features of the disease caused by pandemic influenza A virus (H1N1) do not differ significantly from those of seasonal influenza. However, there are major dif- ferences with regard to the time of appearance, age distribu- tion, risk groups and complications. The most important differ- ence lies in a higher morbidity and a higher number of compli- cations and consequently mortality in patients below the age of 60 years, while the majority of complications and fatal out- comes caused by seasonal influenza have been recorded in patients above 65 years of age. The number of patients diag- nosed with influenza and examined at the Clinic for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in the 2009/2010 sea- son was 3,856, out of whom 562 (14.6%) were hospitalized. The number of deaths among adult patients was 15. No child died. In the next season, influenza was diagnosed in 2,883 pa- tients, out of whom 458 (15.9%) were hospitalized and 14 died. The average age of all patients diagnosed with pandemic virus was 30.2 years in the first season, and 40.3 years in the sec- ond season. In the 2009/10 season risk factors were record- ed in 56.2% of patients diagnosed with influenza virus, and in the following season they were recorded in 50% of patients. In the first season complications were recorded in 69.2% of pa- tients. In both seasons pneumonia was the most frequent com- plication. Primary viral pneumonia in young adults was record- ed far more frequently in the first season, while bacterial pneu- monia was more frequent in the second season, especially in the elderly above 65 years of age. The pandemic influenza in 2009/10 was significantly more severe and fatal than season- al influenza, especially in young adults, although it did not af- fect a high percentage of citizens. The epidemiological and clinical features of pandemic virus significantly changed already the following season and were more similar to those of season- al influenza.

Key words: pandemic influenza, influenza A virus (H1N1), epidemiology, clinical presentation, risk factors, complications

U ožujku 2009. godine, 40 godina nakon posljednje pandemije influence (hongkonška gripa 1968. godine), dijagnosticiran je novi virus influence u bolesnika u Meksiku i Kaliforniji (1, 2). U sljedećih nekoliko mjeseci novi virus influence A(H1N1) brzo se proširio na sve kontinente. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je 11. lipnja 2009. godine najviši, šesti stupanj pandemije influence u svijetu (3). Tada se počeo rabiti naziv svinjska gripa, budući da je novi virus nastao preslagivanjem (engleski: *reassortment*) čak četiriju tipova virusa influence A(H1N1) (dva svinjska soja, jedan ptičji i jedan humani) u organizmu svinje. Naime, svinja je vrlo osjetljiva za viruse influence jer na svojim stanicama posjeduje receptore za svinjske, ptičje i ljudske viruse (4). Prema preporuci SZO-a od 15. lipnja 2009. godine novi virus influence nosi službenu oznaku pandemijski A(H1N1)2009 (5).

Kliničke i epidemiološke osobitosti pandemijske influence

Bolest koju uzrokuje pandemijski virus A(H1N1) klinički se bitno ne razlikuje od sezonske influence. Zapravo, dva različita virusa uzrokuju sličnu bolest pa se samo laboratorijskim testiranjem može odrediti uzročni virus. Kao i kod sezonske influence, golema većina ljudi inficiranih pandemijskim virusom influence ima vrlo blag oblik bolesti (6-8).

Osim netipične izvansezonske pojavnosti i brzog širenja (a to jest karakteristika pandemijskog virusa), intenzitet zahvaćenosti pučanstva i klinička prezentacija bolesti bitno se ne razlikuju od onih sezonske influence (9, 10). No, u odnosu prema sezonskoj influenci bilježe se znatne razlike u dobnoj raspodjeli, rizičnim skupinama i komplikacijama. Najvažnija se razlika ogleda u češćem obolijevanju, pa i većem broju komplikacija, time i smrtnosti u mlađih od 60 godina, a u sezonskoj influenci većina se komplikacija i smrtnih ishoda registrira u starijih od 65 godina. Zabrinjava i još je bez objašnjenja pojava komplikacija u prethodno zdravih i mlađih ljudi bez bilo kojih rizičnih čimbenika. U izvješćima iz pojedinih centara među bolesnicima sa smrtnim ishodom takvih je u prvoj sezoni (2009/10. god.) bilo čak 20-45% (11-13).

Stariji od 60 godina rjeđe su obolijevali od mlađih, a to se tumači postojanjem određene imunosti u njih, odnosno prisutnošću protutijela s velikim stupnjem podudarnosti prema antigenima pandemijskog virusa. Takva protutijela otkrivena su u više od trećine starijih koji su došli u kontakt s prvobitnom formom sezonskog virusa A(H1N1) koji je cirkulirao do 1957. godine, kada ga je potisnuo virus A(H3N2), uzročnik azijske pandemije. Zaštitna protutijela nisu otkrivena u mlađih od 18 godina, a u dobnoj skupini 18-60 godina otkrivena su u niskom postotku (14).

U ovoj pandemiji bilježe se razne komplikacije jer virus katkad uzrokuje i teške, odnosno vrlo teške i pogibeljne oblike bolesti sa zahvaćenošću i slomom funkcije brojnih organskih sustava (8, 9, 11-13). Primarna virusna pneumonija relativno je česta komplikacija koja se pojavljuje na početku bolesti, a za sezonsku influencu karakteristične su

sekundarne bakterijske pneumonije koje se pojavljuju kasnije, poglavito u starijih ljudi i kroničnih bolesnika. Pandemijski virus A(H1N1) putem sijalične kiseline ima sposobnost vezanja na stanice površinskog epitela u donjem dijelu dišnog sustava, a sezonski se virusi vežu na stanice u gornjem dijelu dišnog sustava (15).

Time se objašnjava mnogo češća zahvaćenost pluća teškim oblicima bolesti, uključujući ARDS, respiratornu insuficijenciju i multiorgansko zatajenje (9, 11, 13, 16). Sekundarne bakterijske infekcije pojavljivale su se vrlo rijetko (9-12). U razvijenim centrima tvrdokorni ARDS (akutni respiratorni distresni sindrom) u najtežih bolesnika s djelomičnim je uspjehom razrješavan kompliciranim postupkom izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO – eng. *extracorporeal membrane oxygenation*) (11, 13, 16, 17).

Kao i u sezonskoj, rizičnim skupinama u pandemijskoj influenci smatraju se također kronični bolesnici (mlađi i stariji) i osobe s oštećenim imunostim sustavom, ali i trudnice i izrazito pretile osobe (18-21). Najvažniji čimbenici rizika jesu kronične plućne bolesti (astma i KOPB). Gotovo polovica hospitaliziranih bolesnika, poglavito kada je riječ o djeci, u kliničkim izvješćima iz SAD-a i Velike Britanije ima astmu kao rizični čimbenik težeg oblika bolesti, a u odraslih je to vrlo često KOPB (16, 18, 21).

Za razliku od sezonskog virusa A(H1N1), pandemijski virus ne pokazuje rezistenciju prema inhibitorima neuraminidaze. Ovi lijekovi (zanamivir, oseltamivir) skraćuju trajanje bolesti i ublažuju simptome, a u velikom postotku smanjuju broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika ako se primijene u prvih 48 sati od početka bolesti (22, 23).

Sezonska influenza u nas se uvijek pojavljuje u zimskim mjesecima s prosječnim trajanjem od 8 do 10 tjedana. Pandemijski se virus pojavio već u srpnju 2009. godine, a sezona završava tek u ožujku 2010. godine. U Hrvatskoj je u prvoj sezoni registrirano 58.255 oboljelih od pandemijske gripe, a umrlo ih je 58, od toga 32 s laboratorijski dokazanim virusom A(H1N1). U sezoni 2010/11. u Hrvatskoj je registriran gotovo jednak broj oboljelih kao u prethodnoj sezoni, 55.713, a umrlo je 28 bolesnika. Dakle, u prve dvije sezone pojavnosti pandemijskog virusa influence A(H1N1) u nas je registrirano znatno manje bolesnika, jer prosječan broj oboljelih od sezonske influence u Hrvatskoj iznosi oko 100.000 (24).

Kliničke i epidemiološke značajke pandemijske influence u nas u sezoni 2009/10.

Pandemijski virus influence A(H1N1) pojavio se u nas u srpnju, intenzivniji pandemijski val bilježi se u listopadu, studenome i prosincu 2009. godine, a završava tek u ožujku 2010. godine (24). Od 1. srpnja 2009. do 31. ožujka 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihajlović" u Zagrebu pregledano je 3.856 bolesnika s dijagnozom influence i/ili komplikacija. Od toga broja hospitalizira-

Mjesec	Sezona 2009/10.			Sezona 2010/11.		
	Ambulantni bolesnici	Hospitalizirani bolesnici	Ukupno	Ambulantni bolesnici	Hospitalizirani bolesnici	Ukupno
Srpanj	33	1	34			
Kolovoz	44	2	46			
Rujan	177	5	182			
Listopad	227	25	252			
Studeni	2.035	336	2.371			
Prosinac	506	123	629	155	39	194
Siječanj	212	54	266	1.211	192	1.403
Veljača	48	11	59	877	185	1.062
Ožujak	12	5	17	182	42	224
Ukupno	3.294	562	3.856	2.425	458	2.883

Tablica 1. Raspodjela bolesnika po mjesecima i načinu zbrinjavanja u prve dvije sezone pandemijske influence

na su 562 bolesnika (14,6%). Vrhunac je zabilježen u studenome kada je pregledan 2.371, odnosno 61,5% od ukupnog broja bolesnika, hospitalizirano ih je 336 ili 59,8% od ukupnog broja (tablica 1). Od ukupnog broja hospitaliziranih, djece do 14 godina bilo je 140 (24,9%), a do 18 godina 154 (27,4%). Odraslih je hospitalizirano gotovo triput više, odnosno 408 (72,6%). Raspodjela bolesnika prema uobičajenim dobnim skupinama prikazana je u tablici 2. Muškaraca je bilo znatno više, odnosno 329 (58,5%) i 233 žene (41,5%).

U jedinicama intenzivne skrbi liječeno je 68 bolesnika (12,1%). Umrlo je 15 odraslih bolesnika, od kojih je 14 liječeno u jedinici intenzivnog liječenja. Stopa smrtnosti za sve hospitalizirane bolesnike (562) iznosi 2,7%, za hospitalizirane odrasle (408) 3,7%, a za odrasle liječene u jedinici intenzivne skrbi 26,4%. Nije umrlo nijedno dijete (25).

Od 562 hospitalizirana bolesnika virus pandemijske influence A(H1N1) dokazan je PCR-metodom u njih 169, odnosno 30,1%. Prosječna dob svih bolesnika s dokazanim

pandemijskim virusom iznosila je 30,2 godine. U dječjoj skupini prosječna je dob bila 5,6 godina, a kod odraslih 45,2 godine. U odnosu prema odraslima djeca su prije hospitalizirana, a imala su znatno kraći boravak u bolnici.

U 169 bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom influence ukupno je registrirano 227 rizičnih čimbenika, a zabilježeni su kod 95 bolesnika (56,2%); 74 bolesnika nisu imala nijedan rizični čimbenik. U odraslih su rizični čimbenici zabilježeni znatno češće i u većem broju nego u djece. Najučestaliji rizični čimbenici bile su kronične plućne bolesti – astma u 29 bolesnika (17,2%) i KOPB u 27 bolesnika (15,9%). Po učestalosti slijede kronične bolesti srca (bez hipertenzije) u 35 bolesnika (20,7%). Od naših 105 odraslih bolesnika s dokazanim pandemijskim virusom bile su četiri trudnice, a jedna je umrla. Patološka pretilost zabilježena je u 11/169 bolesnika. Dakle, u nas ovi rizični čimbenici nisu visoko rangirani po učestalosti.

Ukupno je registrirano 240 komplikacija bolesti u 117, odnosno 69,2% bolesnika. Komplikacije su se češće pojavljivale i prosječno su bile teže u odraslih nego u djece. Pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a registrirana je u 84/169, odnosno u svakoga drugog hospitaliziranog bolesnika s dokazanim virusom pandemijske influence. Pneumonija je bila mnogo češća komplikacija u odraslih (62,9%) nego u djece (28,1%). Primarna virusna pneumonija registrirana je dvaput češće od sekundarne bakterijske (55:29 bolesnika). ARDS je bio česta pridružena komplikacija virusne pneumonije, temeljni razlog respiratorne insuficijencije i mehaničke ventilacije te primjene ECMO-postupka (25, 26). Značajnije oštećenje bubrežne funkcije i ARDS te multiorgansko zatajenje registrirani su samo u odraslih bolesnika.

Za razliku od američkih i nekih europskih izvješća (8, 11, 13, 18, 19, 21), u nas je hospitaliziran manji broj djece, ona su u prosjeku imala znatno manji broj rizičnih čimbenika i komplikacija u usporedbi s odraslima, a nije umrlo nijedno dijete.

Većina naših umrlih bolesnika (13/15) bila je mlađa od 55 godina, nisu imali veći broj rizičnih čimbenika od preživjelih, a u tri bolesnika nije zabilježen nijedan čimbenik rizika.

Tablica 2. Raspodjela hospitaliziranih bolesnika s influencom po dobnim skupinama u sezonama 2009/10. i 2010/11. godine

Dobne skupine (godine)	Sezona 2009/10.		Sezona 2010/11.	
	Broj	%	Broj	%
< 1	26	4,6	25	5,5
1-3	39	6,9	27	5,9
4-6	21	3,7	19	4,1
7-14	54	9,6	18	3,9
15-19	24	4,3	7	1,5
20-29	61	10,9	60	13,1
30-39	84	14,9	64	14,0
40-49	76	13,5	50	10,9
50-59	79	14,1	79	17,2
≥ 60	98	17,4	109	23,8
Ukupno	562		458	

Prosječna dob umrlih iznosila je 45,6 godina (raspon: 23-79). Muškaraca je bilo 13 (86,7%) i samo dvije žene. Primarna virusna pneumonija registrirana je u 13/15 bolesnika (86,7%), a u svih se razvio ARDS s potrebom mehaničke ventilacije. U dva starija bolesnika registrirana je sekundarna bakterijska pneumonija (25).

Kliničke i epidemiološke značajke influence u nas u sezoni 2010/11.

U sezoni 2010/11. influenza se u nas pojavila početkom prosinca, a trajala je do kraja ožujka 2011. godine. I u ovoj sezoni u nas je pandemijski virus A(H1N1) bio gotovo isključivi uzročnik bolesti, jer se tek na kraju epidemije pojavio virus influence B s vrlo slabim intenzitetom proširenosti. U sezoni 2010/11. u Hrvatskoj je registriran gotovo jednak broj oboljelih kao u prethodnoj sezoni, odnosno 55.713. U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu influenza je dijagnosticirana u 2.883 bolesnika, a hospitalizirano ih je 458 (15,9%). Najviše je bolesnika bilo u siječnju (1.403) i veljači (1.062), odnosno 82,3% od ukupnog broja hospitaliziranih (tablica 1).

Od ukupnog broja hospitaliziranih (458), djece do 14 godina bilo je 89 (19,4%), a do 18 godina 96 (21,0%). Raspodjela bolesnika prema uobičajenim dobnim skupinama prikazana je u tablici 2. Prosječna dob svih bolesnika iznosila je 40,3 godine. U dječjoj skupini prosječna je dob bila 4,3, a kod odraslih 49,0 godina. Starijih od 50 godina bilo je 188, odnosno 41,0%. Muškaraca je bilo znatno više, odnosno 272 (59,4%) i 186 žena (40,6%).

Rizični čimbenici zabilježeni su u 50% hospitaliziranih bolesnika, najčešće kronične srčane bolesti, zatim KOPB. Komplikacije su registrirane u 67% hospitaliziranih, a mnogo su se češće pojavljivale i prosječno su bile teže u odraslih nego u djece. Pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a registrirana je u 196/458, odnosno u 42,8% svih hospitaliziranih bolesnika. Primarna virusna pneumonija registrirana je u 80/196, odnosno u 40,8%, a bakterijska

u 116, odnosno 59,2% bolesnika.

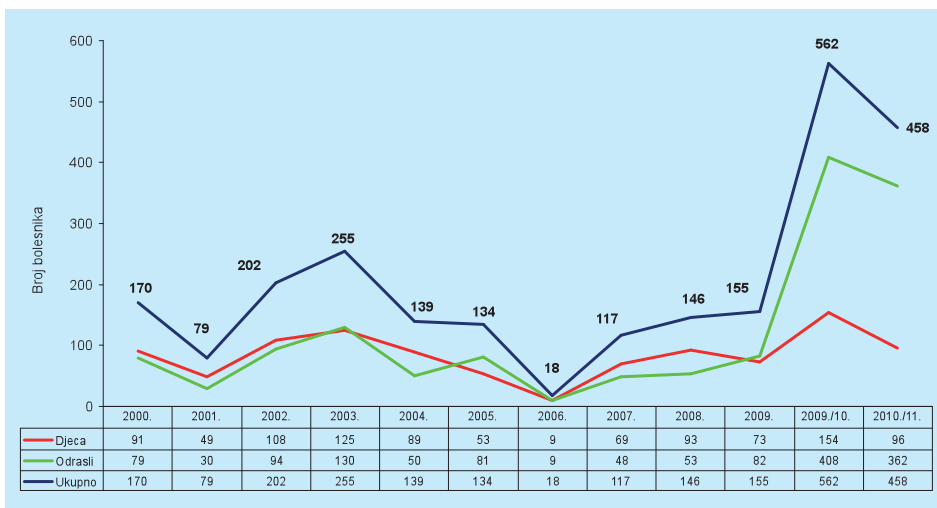
Umrlo je 14 bolesnika pa stopa smrtnosti iznosi 3,1% za sve hospitalizirane, odnosno 3,3% za hospitalizirane odrasle (362), a za djecu 2,1% (96). Od 14 umrlih u jedinici intenzivne skrbi liječeno je 11, među njima i dvoje djece. Muškaraca je bilo 13 (92,9%) i samo jedna žena. Prosječna dob odraslih umrlih iznosi 51,8 godina (raspon: 30-74).

Usporedba pandemijske i sezonske influence

Iako je broj prijavljenih bolesnika s pandemijskom influencom 2009/2010. godine u Hrvatskoj iznosio samo polovicu prosječnog broja bolesnika sa sezonskom influencom (24), broj ambulantnih i hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu četverostruko je veći od desetogodišnjeg prosjeka (25). U pandemijskoj sezoni hospitalizirana su 562 bolesnika, a od 1. siječnja 2000. do 30. lipnja 2009. godine bolnički je liječeno 1.415 bolesnika sa sezonskom influencom, odnosno prosječno godišnje po 141 bolesnik (slika 1). Smrtni ishod u svih 10 sezona zabilježen je u 22, odnosno 1,5% bolesnika, a od pandemijske influence umrlo je 15, odnosno 2,7% hospitaliziranih bolesnika. Prosječna životna dob umrlih od sezonske influence bila je 77,3 godine, a u pandemijskoj 45,6 godina, odnosno bili su mlađi prosječno 31,7 godina.

Zanimljivo je da je tijekom prethodnih epidemija sezonske influence hospitalizirano više djece do 18 godina (53,6%) nego odraslih (46,4%). Dakle, u pandemijskoj je influenci 2,7 puta više hospitalizirano odraslih nego djece (408:154), a zbog sezonske influence djeca su 1,2 puta više hospitalizirana od odraslih (759:656).

Iako pandemijom nije bio zahvaćen veći postotak pučanstva, u usporedbi sa sezonskom influencom pandemijski je virus u sezoni 2009/2010. uzrokovao mnogo težu bolest s višestrukim povećanjem broja hospitaliziranih i umrlih bolesnika. U našoj dječjoj populaciji nije bilo bitnih ra-



Slika 1. Hospitalizirani bolesnici (djeca i odrasli) s influencom u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu od 2000. do 2011. godine

zlika između kliničke prezentacije sezonske i pandemijske influence. No u odraslih je pandemijska influenza bila znatno teža i smrtonosnija bolest, posebno u dobnim skupinama mlađih odraslih od 20 do 50 godina.

Usporedba influence u sezonama 2009/10. i 2010/11. godine

Usporedbom i analizom epidemioloških i kliničkih pokazatelja influence u prve dvije sezone uzrokovane istim, pandemijskim virusom A(H1N1) na velikom uzorku hospitaliziranih bolesnika, otkrivaju se neke važne razlike u pojavnosti i kliničkoj prezentaciji bolesti. Uočene su razlike u odnosu na vrijeme pojavnosti i trajanje epidemije, dobnu raspodjelu, rizične skupine i komplikacije bolesti (tablice 1-3). Najvažnija razlika između pandemijske influence u prvoj sezoni pojavnosti i sezonske influence očituje se u češćem obolijevanju i većem broju komplikacija, time i smrtnosti u mlađih od 55 godina, a već u drugoj sezoni (2010/11. godine) te karakteristike pandemijskog virusa nisu više tako uočljive.

Tablica 3. Epidemiološke i kliničke razlike pandemijske influence u prve dvije sezone pojavnosti u nas

Značajka	Sezona 2009/10.	Sezona 2010/11.
Pojava virusa	srpanj	prosinac
Trajanje epidemije	9 mjeseci	4 mjeseca
Vrhunac epidemije	studeni	siječanj
Broj pregledanih i hospitaliziranih u KIBZ*	3.856/562	2.883/458
Djeca - broj (%)	154 (27,4)	96 (21,0)
Prosječna dob hospitaliziranih (godine)	30,2	40,3
Najčešća komplikacija	primarna virusna pneumonija	bakterijska pneumonija
Umrli - broj od hospitaliziranih (%)	15 (2,7)	14 (3,1)
Prosječna dob odraslih umrlih (raspon godina)	45,6 (23-79)	51,8 (30-74)

* Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Pandemijski virus influence A(H1N1) pojavio se u nas u srpnju 2009. godine, vrhunac pandemije koja je potrajala devet mjeseci zabilježen je u studenome, dakle prije uobičajene zimske pojave sezonske influence. U sljedećoj sezoni, 2010/11. godine, influenza se pojavljuje početkom prosinca, ipak nešto prije uobičajene pojave sezonske influence, a epidemija traje oko četiri mjeseca, nešto dulje od prosjeka za sezonsku influencu, ali dvostruko kraće od pandemijske influence u prethodnoj sezoni.

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u pandemijskoj sezoni pregledano je 3.856 bolesnika s dijagnozom influence i/ili komplikacija, a sljedeće sezone 2.883 bolesnika, odnosno za četvrtinu manje. U prvoj je sezoni hospitalizirano 14,6% bolesnika, a u drugoj nešto više, odnosno 15,9%. Od ukupnog broja hospitaliziranih u pandemijskoj sezoni djece do 18 godina bilo je 27,4%, a godinu kasnije samo 21,0%. Samo ovaj podatak ne slijedi sličnost, odnosno približavanje značajkama sezonske influence jer su u prethodnih 10 sezona češće hospitalizirana djeca nego odrasli (slika 1). Za razliku od američkih i nekih europskih izvješća (8, 11, 13, 18, 19, 21), u nas je u obje sezone hospitaliziran znatno manji broj djece, a imala su i znatno manji broj rizičnih čimbenika i komplikacija u usporedbi s odraslima.

U pandemijskoj sezoni među hospitaliziranima je bilo 31,5% starijih od 50 godina, a u drugoj sezoni znatno više, odnosno 41,0%. Prosječna dob bolesnika u prvoj sezoni iznosila je 30,2 godine, a u drugoj 10 godina više, odnosno 40,3 godine.

Približno je jednak postotak bolesnika s rizičnim čimbenicima u obje promatrane sezone influence, a u odraslih su rizični čimbenici zabilježeni znatno češće i u većem broju nego u djece. Budući da je u drugoj sezoni znatno veći postotak hospitaliziranih starijih nego djece, a u odnosu na prvu pandemijsku sezonu bolesnici su bili stariji prosječno 10 godina, čini se da je starija dob važan rizični čimbenik težine bolesti, odnosno razloga za hospitalizaciju. Ta razlika između dvije sezone govori snažno u prilog približavanju kliničke prezentacije influence u sezoni 2010/11. godine karakteristikama sezonske influence.

Komplikacije su se češće pojavljivale i prosječno su bile teže u odraslih nego u djece, a u drugoj sezoni taj je podatak naglašeniji zbog većeg broja hospitaliziranih starijih ljudi. Pneumonija je bila najučestalija komplikacija, a registrirana je gotovo u svakoga drugog hospitaliziranog bolesnika. U prvoj pandemijskoj sezoni primarna virusna pneumonija registrirana je dvaput češće od sekundarne bakterijske, a već u drugoj sezoni mnogo učestalije je dijagnosticirana sekundarna bakterijska pneumonija od primarne virusne. Uz izmijenjenu dobnu raspodjelu hospitaliziranih bolesnika ovaj podatak nije neočekivan. Naime, primarna virusna pneumonija pojavljuje se poglavito u pandemijskim godinama, a već u drugoj sezoni s pomakom bolesnika prema starijim dobnim skupinama sekundarna bakterijska pneumonija postaje dominantna komplikacija.

U sezoni 2009/10. godine umrlo je 15 odraslih bolesnika, a u sljedećoj 14 (uključujući i dvoje djece). Stopa smrtnosti za hospitalizirane je bolesnike približno jednaka. Od ukupno 29 umrlih samo su 3 žene, a toj je činjenici teško naći kauzalno objašnjenje. Većina naših umrlih bolesnika u pandemijskoj sezoni bila je mlađa od 55 godina, prosječna je dob bila 45,6 godina, a nisu imali veći broj rizičnih čimbenika od preživjelih. U drugoj sezoni prosječna dob umrlih iznosila je 51,8 godina, dakle bili su stariji prosječno šest godina. U prvoj sezoni primarna virusna pneumonija registrirana je u 13/15 bolesnika (86,7%), a u svih se razvio ARDS s potrebnom mehaničke ventilacije. I u drugoj se-

zoni većina (9/14) ima primarnu virusnu pneumoniju s razvojem ARDS-a kao osnovnog razloga smrtnog ishoda. Iako se u sezoni 2010/11. godine registrira znatno više sekundarnih bakterijskih pneumonija, one nisu bile čestim razlogom smrtnosti.

Zaključno, usporedbom epidemioloških i kliničkih pokazatelja influence u prve dvije sezone uzrokovane istim, pandemijskim virusom A(H1N1) otkrivaju se važne razlike. U sezoni 2010/11. godine influenza ima niz epidemioloških i kliničkih odstupanja od prethodne pandemijske sezone s postupnim približavanjem karakteristikama sezonske in-

fluence. Epidemija se pojavila u hladnijem dijelu godine s kraćim trajanjem, dobna raspodjela hospitaliziranih bolesnika pomiče se prema starijim skupinama, a uz ostale rizične čimbenike to je i starija dob s većim brojem komplikacija, među kojima dominira sekundarna bakterijska pneumonija. Iako su sva predviđanja s influencom vrlo nezahvalna, u sljedećim sezonama može se očekivati sve brži pomak epidemioloških i kliničkih obilježja influence prema tipičnoj sezonskoj prezentaciji, odnosno teži oblici bolesti s hospitalizacijom u starijim dobnim skupinama s tipičnim bakterijskim komplikacijama.

Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A(H1N1) infection in two children - Southern California, March - April 2009. *MMWR* 2009;58:400-2.
- SCALERA NM, MOSSAD SB. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A(H1N1) virus. *Postgrad Med* 2009;121:43-7.
- Svjetska zdravstvena organizacija. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Statement to the press by WHO Director-General Dr Margaret Chan. 11 June 2009. Dostupno: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic-phase6-20090611/en/index.html
- PEIRIS JS, POON LL, GUAN Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009; 45:169-73.
- McLEAN E, PEBODY RG, CAMPBELL C i sur. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in the UK: clinical and epidemiological findings from the first few hundred (FF100) cases. *Epidemiol Infect* 2010;138:1531-41.
- KUZMAN I. Virusi influence. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M i sur. (ur.) *Infektologija*. Zagreb: Profil 2006;490-6.
- FISHER MC. Novel H1N1 pandemic. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:911-4.
- BELONGIA EA, IRVING SA, WARING SC i sur. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009(H1N1), 2008-2009(H1N1), and 2007-2008 (H3N2) infections. *JAMA* 2010;304:1091-8.
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708-19.
- GIRARD MP, TAM JS, ASSOSSOU OM i sur. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 2010;28:4895-902.
- JAIN S, KAMIMOTO L, BRAMLEY AM i sur. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) - New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 58:1436-40.
- KUMAR A, ZARYCHANSKI R, PINTO R i sur. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.
- HANCOCK K, VEGUILLA V, LU X i sur. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009;36:1945-52.
- CHILDS RA, PALMA AS, WHARTON S i sur. Receptor-binding specificity pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009; 27:797-9.
- PATEL M, DENNIS A, FLUTTER C i sur. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010;104:128-42.
- BISHOP JP, MURNANE MP, OWEN R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009;361:2591-4.
- JAIN R, GOLDMAN RD. Novel influenza A(H1N1): clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:791-6.
- LOUIE JK, ACOSTA M, WINTER K i sur. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
- JAMIESON DJ, HONEIN MA, RASMUSSEN SA i sur. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.

21. NGUYEN-VAN-TAM JS, OPENSHAW PJM, HASHIM A i sur. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010; 65:645-51.
22. KUZMAN I, FRANCETIĆ I. Mjesto i uloga oseltamivira - danas. *Pharmaca* 2006;44:1-13.
23. UYEKI T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A(H1N1). *N Engl J Med* 2009;361:110.
24. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb. Dostupno: <http://www.hzjz.hr>
25. ČELJUSKA-TOŠEV E, KUZMAN I, DRAŽENOVIĆ V i sur. Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom A(H1N1)2009. *Infekt Glasn* 2010;30:149-59.
26. KUTLEŠA M, SANTINI M, KRAJINOVIĆ V i sur. Novel observations during extracorporeal membrane oxygenation in patients with ARDS due to H1N1 pandemic influenza. *Wien Klin Wochenschr* 20011;123:117-9.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
e-mail: ilijakuzman@net.hr

Primljeno/Received:

29. 6. 2011.
June 29, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

4. 7. 2011.
July 4, 2011