



Ανακοινώσεις

4/3/2013
35873

Προς:

Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης

- Γραφείο Υπουργού
 - Γραφείο Υφυπουργού
 - Γραφείο Γενικού Γραμματέα Υγείας
 - Γραφείο Γενικού Γραμματέα Δημόσιας Υγείας
- Αριστοτέλους 17, Τ.Κ 104 33, Αθήνα
Τηλ.: 210 5232821

Κοινοποίηση:

Βλ. Συνημμένο Πίνακα Αποδεκτών

Αθήνα, 25 Φεβρουαρίου 2013

Α.Π. Ε.Ι.Παστέρ: 328

Θέμα: «Εργαστηριακή Επιτήρηση Εποχικής Γρίπης Περιόδου 40/2012 – 8/2013 στη Ν. Ελλάδα»

Σας αποστέλλουμε επικαιροποιημένα αποτελέσματα του αντιγονικού και γενετικού χαρακτηρισμού των ιών γρίπης που απομονώθηκαν από ασθενείς με γριπώδη συνδρομή στη Νότιο Ελλάδα, κατά την τρέχουσα χειμερινή περίοδο 2012 – 2013.

Παραμένουμε στη διάθεσή σας, για οποιαδήποτε διευκρίνηση.

Δρ. Ανδρέας Φ. Μεντής

Ιατρός Βιοπαθολόγος,

Κλινικός Μικροβιολόγος

Δ/ντής Εθνικού Εργαστηρίου Αναφοράς Γρίπης Ν. Ελλάδος

Δ/ντής Εθνικού Εργαστηρίου Αναφοράς Ιλαράς/ Ερυθράς

Δ/ντής Εθνικού Εργαστηρίου Αναφοράς Εντεροϊών / Πολιοϊών

Δ/ντης Εθνικού Διαγνωστικού Τμήματος Ε.Ι.Π.

Συνημμένο 1: Πίνακας Αποδεκτών

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΔΕΚΤΩΝ

ΓΡΑΦΕΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας, Διευθυντή Δημόσιας Υγιεινής, Δρ. Κωνσταντίνο Σύρρο

Βερανζέρου 50

Τηλ.: 210 5236782

ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ

- Γραφείο Προέδρου του Δ.Σ. του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. κα. Τζένη Κρεμαστινού

- Γραφείο Γενικού Διευθυντή του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ, Δρ. Θεόδωρο Παπαδημητρίου

Αγράφων 3-5, 151 23 Μαρούσι

Τηλ.: 210 5212000

ΕΘΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, Πρόεδρο του Ε.Ο.Φ., κο. Ιωάννη Κ. Τούντα

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

Τηλ.: 21 32040200

ΕΚΕΠΥ, Διοικητή του ΕΚΕΠΥ, κο Παναγιώτη Ευσταθίου

Λεωφ. Κηφισίας 39, 153 21 Μαρούσι

Τηλ.: 210 6828350

✓ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΛΛΟΓΟ ΑΘΗΝΩΝ, Πρόεδρο Ι.Σ.Α. κο. Γεώργιο Πατούλη

Σεβαστουπόλεως 113, 11526 Αθήνα

Τηλ.: 210 3816404

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΛΛΟΓΟ, Πρόεδρο Π.Φ.Σ., κο. Αμπατζόγλου Θεόδωρο

Πειραιώς 134 & Αγαθήμερου, 118 54 Αθήνα

Τηλ.: 210 3410372

ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ, Πρόεδρο Ε.Ε.Ε., Καθ. κο Α. Κωνσταντόπουλο

Βερανζέρου 10, Αθήνα

Τηλ.: 210 5239689

ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΡΙΠΗΣ Β. ΕΛΛΑΔΟΣ, Καθηγητή κο. Νικόλαο Μαλισιόβα

Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

54124, Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 999177

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΑΣΤΕΡ

- Πρόεδρο του Δ.Σ. του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, Καθηγητή κο Α. Αντωνιάδη

- Γενικό Διευθυντή του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, Καθηγητή κο Μ. Μανουσάκη

Βασ. Σοφίας 127, 115 21 Αθήνα

Τηλ.: 210 6478817



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΕΠΟΧΙΚΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ 40/2012 – 8/2013 ΣΤΗ Ν. ΕΛΛΑΔΑ
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΓΡΙΠΗΣ ΜΕ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΣΤΕΛΕΧΗ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΗΣ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ 2013-2014**

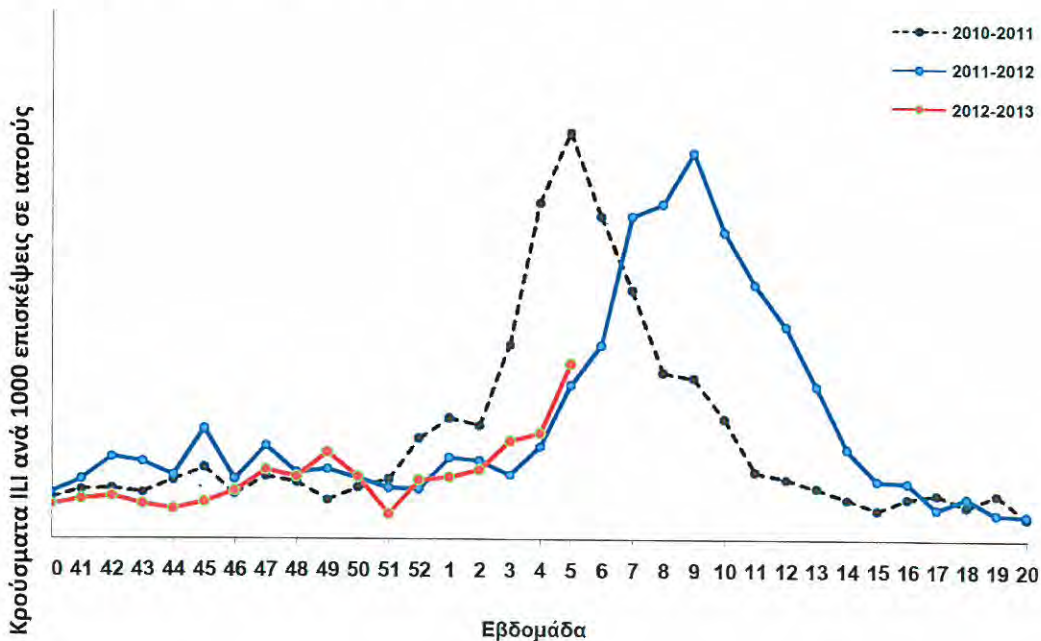
Κοσσυβάκης Α, Πόγκα Β, Μουτούση Α, Καλλιαρόπουλος Α, Εμμανουήλ Μ, Μεντής Α.

1. Οργάνωση εργαστηριακής επιτήρησης γρίπης στην Ν. Ελλάδα

Το Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς Γρίπης Ν. Ελλάδος (ΕΕΑΓΝΕ) συνεργάζεται με το ΚΕΕΛΠΝΟ για την επιτήρηση της εποχικής γρίπης στη Ν. Ελλάδα. Στο εργαστήριο αποστέλλονται σε εβδομαδιαία βάση αντιπροσωπευτικά δείγματα από ασθενείς με Γριπώδη Συνδρομή από τους ιατρούς-μέλη του Δικτύου Παρατηρητών Νοσηρότητας που έχει οργανωθεί από το ΚΕΕΛΠΝΟ (δείγματα sentinel). Επιπλέον, αποστέλλονται για εξέταση στο ΕΕΑΓΝΕ κλινικά δείγματα από ασθενείς με γριπώδη συνδρομή που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή από νοσηλεύομενους και εξωτερικούς ασθενείς (non-sentinel δείγματα). Τα αποτελέσματα κοινοποιούνται σε εβδομαδιαία βάση στο ΚΕΕΛΠΝΟ, Flunet και ECDC.

2. Επιδημιολογία

Σύμφωνα με στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, από την εβδομάδα 40/2012 μέχρι και την 2/2013, η δραστηριότητα της γρίπης ήταν μικρή και παρέμεινε σε επίπεδο χαμηλότερο του βασικού (Εικόνα 1). Το ίδιο είχε παρατηρηθεί και κατά την περσινή περίοδο 2012-13. Το κατώφλι – όριο επιδημίας εποχικής γρίπης – ξεπεράστηκε στην Ν. Ελλάδα την εβδομάδα 4/2012 και έκτοτε παρατηρείται αυξανόμενη συχνότητα αναφοράς περπτώσεων γριπώδους συνδρομής και ανιχνεύσεις ιών γρίπης.



Εικόνα 1: Εκτίμηση αριθμού κρουσμάτων γριπώδους συνδρομής ανά 1000 επισκέψεις στους ιατρούς του Sentinel κατά εβδομάδα. Πηγή ΚΕΕΛΠΝΟ: www.keelpno.gr

3. Εργαστηριακή επιτήρηση

Συνολικά, μέχρι την εβδομάδα 5/2013 έχουν ελεγχθεί στο ΕΕΑΓΝΕ 298 δείγματα, κυρίως ρινο-και στοματο-φαρυγγικά επιχρίσματα καθώς και BAL. Εξ αυτών, τα 35 δείγματα συλλέχθηκαν από ασθενείς ιατρών του δικτύου Sentinel, ενώ τα 263 ελήφθησαν από νοσηλευόμενους ασθενείς εκ των οποίων τα 38 από ασθενείς ΜΕΘ.

Εξήντα πέντε δείγματα (21,8%) από το σύνολο των 298 που ελέγχθηκαν βρέθηκαν θετικά με real time RT-PCR (rRT-PCR) για ιό γρίπης. Εξ αυτών τα 41 ήταν θετικά για τον ιό A(H3N2), 3 για B και 21 για A(H1N1)pdm09. Αναλυτικά, από την εβδομάδα 40/2012 μέχρι την εβδομάδα 4/2013, το 15,6% των ληφθέντων δειγμάτων ήταν θετικά για ιούς γρίπης, ενώ κατά τη διάρκεια της εβδομάδος 5/2013, το ποσοστό των θετικών έφθασε το 49%. Στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται οι τύποι και υπότυποι ιών γρίπης που ανιχνεύθηκαν με rRT-PCR μέχρι την εβδομάδα 5/2013, ανάλογα με την προέλευση του δείγματος.

Πίνακας 1. Τύποι ιού γρίπης που ανιχνεύθηκαν την περίοδο: εβδομάδα 40/2012-8/20113.

Προέλευση δειγμάτων	Σύνολο εξετασθέντων	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	B
Sentinel	87	14(16,1%)	22 (25,3%)	2 (2,3%)
Non-sentinel	501	50 (10%)	70 (14%)	6 (1,2%)
Σύνολο	588	64 (10,9%)	92 (15,6%)	8 (1,4%)

3.1 Απομόνωση και αντιγονικός χαρακτηρισμός ιών γρίπης

Αντιπροσωπευτικά δείγματα, θετικά για ιούς γρίπης, ενοφθαλμίσθηκαν σε κύτταρα MDCK SIAT-1 για την απομόνωση ιών γρίπης. Τα στελέχη που απομονώθηκαν χρησιμοποιήθηκαν σε δοκιμές αναστολής αιμοσυγκολλησεως (HAI) με την χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων ινδικών χοιριδίων. Τα στελέχη αναφοράς ιών γρίπης και οι αντίστοιχοι αντιοροί από ferret, για την εκτέλεση της μεθόδου χορηγήθηκαν από το UK WHOCC (Mill Hill, London).

Όλα τα στελέχη ιών A(H1N1)pdm09 (14 στο σύνολο) προσομοίαζαν αντιγονικά με το στέλεχος του εμβολίου περιόδου 2012-23 A/California/7/2009.

Τα δέκα στελέχη ιού A(H3N2) που ελέχθηκαν είχαν ομοιογενή συμπεριφορά στη δοκιμή HAI και προσομοίαζαν στο στέλεχος A/Victoria/361/2011, που περιλαμβάνεται στο εμβόλιο της περιόδου 2012-2013.

Τρία στελέχη ιού γρίπης B απομονώθηκαν σε καλλιέργεια. Και τα τρία στελέχη χαρακτηρίστηκαν ως αντιγονικώς προσομοιάζοντα με το στέλεχος του εμβολίου B/Wisconsin/1/2010 της σειράς Yamagata.

3.2 Γενετική ανάλυση ιών γρίπης - γονίδιο αιμοσυγκολλητίνης (HA)

Από την εβδομάδα 40/2012 και μέχρι την εβδομάδα 5/2013, έχουν χαρακτηριστεί γενετικά 20 στελέχη ιών γρίπης προερχόμενα από sentinel και non-sentinel δείγματα. Εξ αυτών τα 12 ήταν ιοί υπότυπου A(H1N1)pdm09, 6 υπότυπου A(H3N2) και δύο τύπου B αντιστοίχως.

3.2.1 A(H1N1)pdm09

Έντεκα πρόσφατα στελέχη ιού γρίπης A(H1N1)pdm09, κατατάχθηκαν στην ομάδα 6 που αντιπροσωπεύεται από τον ιό αναφοράς A/St. Petersburg/27/2011 (Εικόνα 2). Το πρόσφατο στέλεχος ιού A(H1N1)pdm09 virus, το A/Athens.GR./49/2013, κατατάχθηκε στην ομάδα 7, που αντιπροσωπεύεται από το στέλεχος αναφοράς A/St. Petersburg/100/2011. Το στέλεχος αυτό απομονώθηκε από ασθενή ΜΕΘ που τελικά υπέκυψε. Το στέλεχος αυτό φέρει τις αμινοξικές μεταλλάξεις S49G and K128I σε σχέση με το στέλεχος αναφοράς A/St. Petersburg/100/2011.

3.2.2 A(H3N2)

Η φυλογενετική ανάλυση του γονιδίου αιμοσυγκολλητίνης 6 πρόσφατων στελεχών ιών γρίπης A(H3N2) έδειξε ότι όλα τα στελέχη αυτά κατατάχθηκαν στην υποομάδα 3C του κλάδου A/Victoria/208 αντιπροσωπευτικό μέλος της οποίας είναι το στέλεχος A/Texas/50/2012 που πρόκειται να περιληφθεί στο εμβόλιο την ερχόμενη χειμερινή περίοδο 2013-2014. Είναι ενδιαφέρον ότι κανένα από τα φετινά στελέχη δεν κατετάγη στην γενετική ομάδα A/Athens/112/2012 που είναι το στέλεχος αναφοράς της υποομάδος 3B του κλάδου Victoria/208. Ο ιός A/Athens/112/2012 είχε απομονωθεί στην Αθήνα, την περσινή χειμερινή περίοδο 2011-2012.

Τα 6 στελέχη έφεραν τις μεταλλάξεις N145S, R156H και S186G σε επίπεδο αμινοξέων, οι οποίες τα διαχωρίζουν από το στέλεχος εμβολίου A/Victoria/361/11 και το στέλεχος αναφοράς A/Berlin/93/2011. Πέντε εξ αυτών είχαν επίσης τις αμινοξικές αντικαταστάσεις T128A και R142G, ενώ μόνο το στέλεχος A/Athens.GR/14/2013 είχε την μετάλλαξη I48T (Πίνακας 2). Σημειώνεται ότι η πλειονότητα των μεταλλάξεων αντιστοιχεί στην αντιγονική περιοχή του μορίου HA.

Πίνακας 2. Μεταλλάξεις της HA στελεχών ιών γρίπης A(H3N2)

Ομάδα	Στέλεχος	Αντιγονικός επίτοπος					
		C	B	A	A	B	B
		48*	128	142	145	156	186
3C	A/Victoria/361/2011	I	T	R	N	R	V
	A/Berlin/93/2011	I	T	R	N	R	S
	A/Athens.GR/10/2013	I	A	G	S	H	G
	A/Athens.GR/14/2013	T	A	G	S	H	G
	A/Ioannina.GR/64/2013	I	A	G	S	H	G
	A/Athens.GR/73/2013	I	T	R	S	H	G
	A/Athens.GR/76/2013	I	A	G	S	H	G
	A/Athens.GR/95/2013	I	A	G	S	H	G

*Απώλεια σημείου γλυκοσυλιώσεως

3.2.3 Γενετικός χαρακτηρισμός ιών τύπου B

Η φυλογενετική ανάλυση της αιμοσυγκολλητίνης των στελεχών ιών B/Yamagata παρουσιάζεται στην Εικόνα 4. Τα δύο στελέχη που απομονώθηκαν είχαν αιμοσυγκολλητίνες που τα κατέταξαν στον κλάδο 2 που αντιπροσωπεύεται από το στέλεχος αναφοράς B/Estonia/55669/2011 έναντι του οποίου δεν παρατηρήθηκε κάποια μετάλλαξη. Τα ελληνικά στελέχη χαρακτηρίζονται γενετικά όμοια με το στέλεχος B/Massachusetts/2/2012 το οποίο αποφασίστηκε να περιληφθεί στο εμβόλιο την ερχόμενη χειμερινή περίοδο 2013-2014, μιας και επικράτησαν στο βόρειο ημισφαίριο στελέχη του γένους Yamagata όπως όμοια επιβεβαιώθηκε από την γενετική ανάλυση των στελεχών που απομονώθηκαν στο Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς Γρίπης Ν. Ελλάδος (ΕΕΑΓΝΕ).

4. Έλεγχος ευαισθησίας αντιπροσωπευτικών στελεχών ιών γρίπης και στελεχών από βαριά περιστατικά.

4.1 Φαινοτυπική μέθοδος ελέγχου ευαισθησίας στους αναστολείς νευραμινιδάσης (MUNANA)

Από την εβδομάδα 40/2012, το εργαστήριο έχει ελέγξει 12 ιούς για την ευαισθησία στους αναστολείς νευραμινιδάσης oseltamivir και zanamivir με την μέθοδο MUNANA. Όλοι οι ιοί είχαν ευαισθησία στα φάρμακα αυτά (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Δοκιμή ευαισθησίας ιών γρίπης

Τύπος ιού	N	Στελέχη ανθεκτικά σε:	
		oseltamivir	zanamivir
H1N1pdm	3	0	0
H3N2	3	0	0
B	1	0	0
Σύνολο	7	0	0

4.2 Προσδιορισμός αλληλουχίας γονιδίου νευραμινιδάσης NA

Η εικόνα 5 δείχνει το φυλογενετικό δένδρο των γονιδίων NA πρόσφατων στελεχών ιών A(H3N2) που ανιχνεύθηκαν πρόσφατα στην Ν. Ελλάδα. Σε κανένα στέλεχος δεν βρέθηκαν μεταβολές στην αμινοξική αλληλουχία που σχετίζονται με αντοχή ή/και μειωμένη ευαισθησία σε αναστολείς της νευραμινιδάσης. Ομοίως, καμία από τις μεταλλάξεις που προσδίδουν αντοχή στους αναστολείς νευραμινιδάσης δεν διαπιστώθηκε στο γονίδιο της νευραμινιδάσης επιλεγμένων στελεχών γρίπης A(H1N1)rdm09 και B που ανιχνεύθηκαν την φετινή περίοδο.

4.3 Ανίχνευση της αμινοξικής μετάλλαξης [H274Y] που προσδίδει αντοχή στον ιό γρίπης έναντι της οσελταμιβίρης

Ελέγχθηκαν 63 στελέχη ιού A(H1N1)rdm09 για την παρουσία της μετάλλαξης H274Y με μέθοδο rRT-PCR. Μόνο σε μία περίπτωση ανιχνεύθηκε η μετάλλαξη αυτή. Το κλινικό δείγμα είχε ληφθεί από ανοσοκατεσταλμένο ασθενή υπό αντική θεραπεία με οσελταμιβίρη.

4.4 Προσδιορισμός αλληλουχίας γονιδίου πρωτεΐνης M (Matrix)

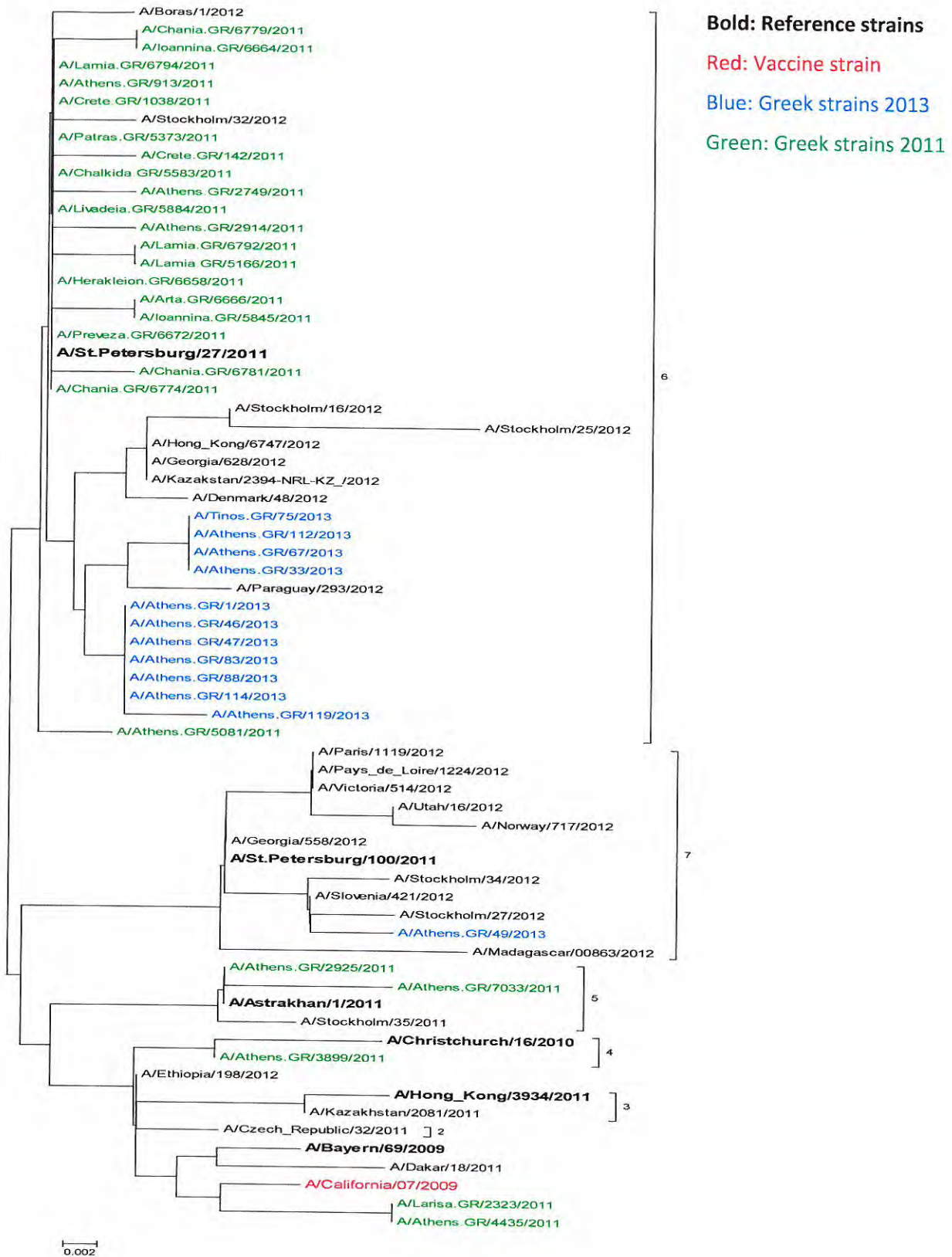
Προσδιορίσθηκε η αλληλουχία του γονιδίου της πρωτεΐνης M 8 στελεχών ιού A(H1N1)rdm09 και 5 ιού A(H3N2). Το σύνολο των ιών που ελέγχθηκαν έφεραν την αμινοξική μεταβολή S31N στην πρωτεΐνη M2 του ιού. Τα στελέχη αυτά θεωρούνται ότι έχουν αντοχή έναντι των αδαμαντινών (M2-blocker).

Οι Εικόνες 6 και 7 παρουσιάζουν την φυλογενετική ανάλυση που βασίζεται στο γονίδιο της πρωτεΐνης M από πρόσφατα στελέχη ιού γρίπης H1rdm09 και H3N2 αντιστοίχως.

5. Μοριακή ανίχνευση αναπνευστικών ιών, εκτός ιού γρίπης

Από την έναρξη της χειμερινής περιόδου μέχρι και σήμερα, το Εθνικό Εργαστήριο Αναφοράς Γρίπης Νοτίου Ελλάδος προβαίνει εβδομαδιαίως σε έλεγχο δειγμάτων από κρούσματα γριπώδους συνδρομής και για άλλους, εκτός του ιού της γρίπης αναπνευστικούς ιούς και συγκεκριμένα για τους ιούς: Αναπνευστικό Συγκυτιακό Ιό τύπου A και B (RSVA και RSVB), ρινοϊούς και εντεροϊούς.

Συνολικά, κατά το χρονικό διάστημα Νοεμβρίου 2012 – Ιανουαρίου 2013, ελέγχθηκαν για λοιπούς αναπνευστικούς ιούς δειγματοληπτικά πάνω από 200 δείγματα, στα οποία ο έλεγχος για ιούς γρίπης απέβη αρνητικός. Παρατηρήθηκε κυκλοφορία εντεροϊών και ρινοϊών κυρίως κατά τις εβδομάδες 42 έως 52 του 2012. Από τις 2 τελευταίες εβδομάδες του 2012 μέχρι και την 4^η 2013, επικρατεί ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός του τύπου A.



Εικόνα 2. Φυλογενετική ανάλυση (HA) στελεχών ιού γρίπης A(H1N1)pdm09

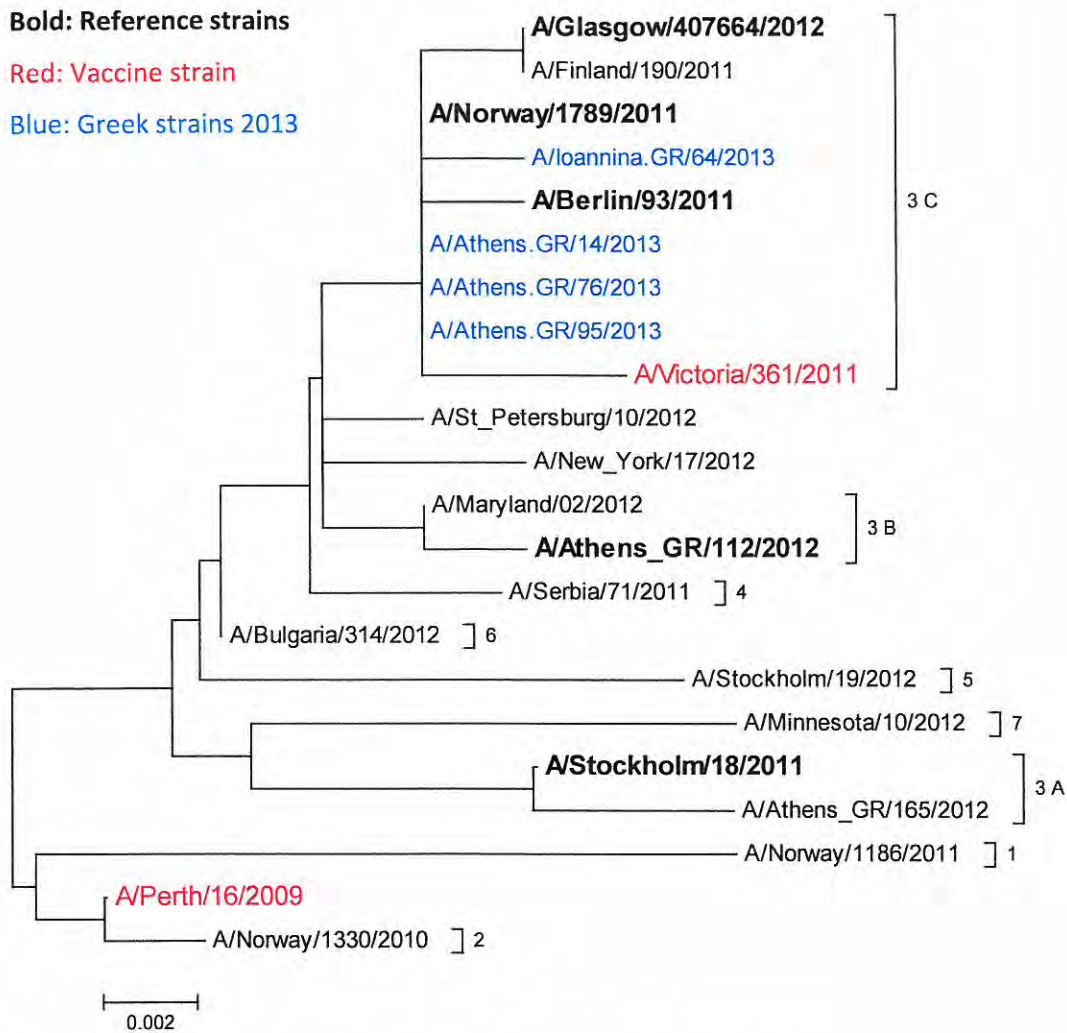
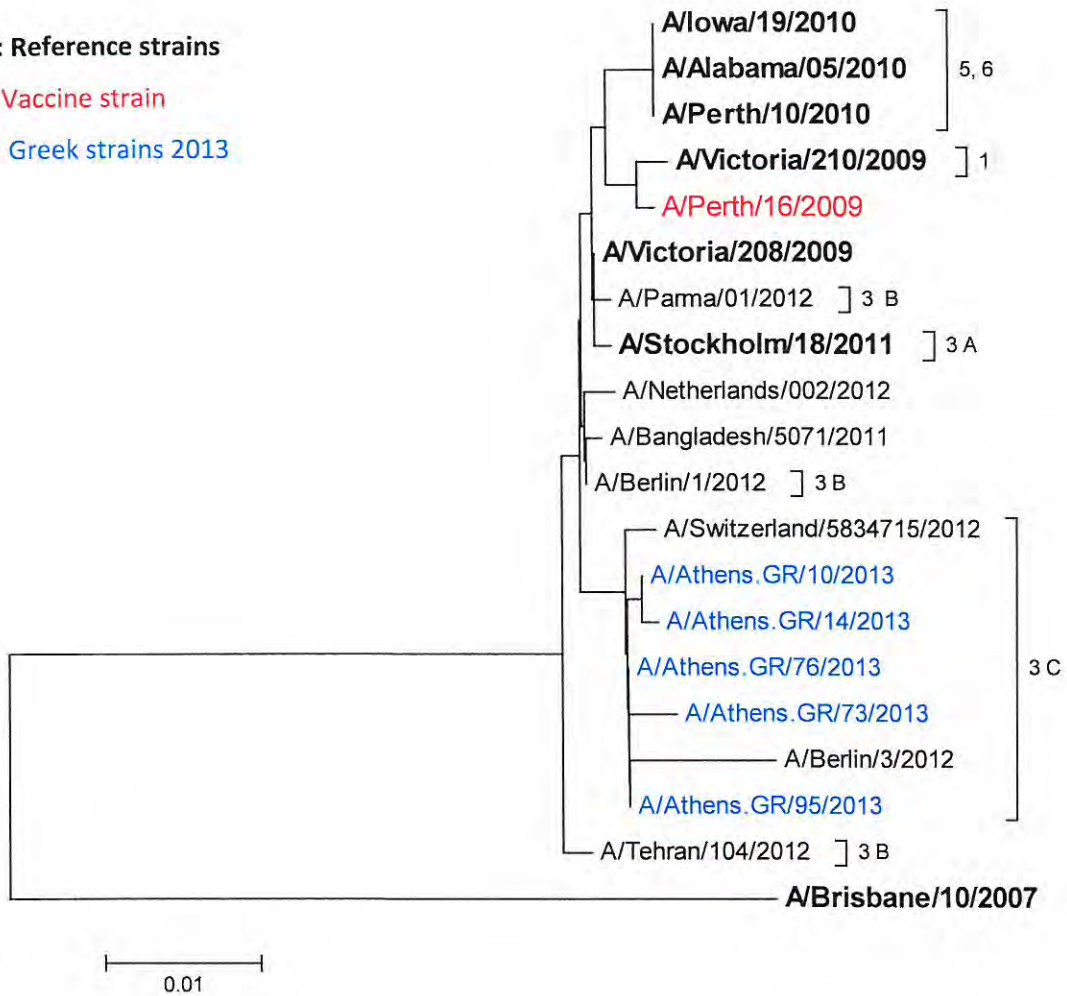


Figure 5. Φυλογενετική ανάλυση γονιδίου NA ιών γρίπης A(H3N2)

Bold: Reference strains
Red: Vaccine strain
Blue: Greek strains 2013



Εικόνα 7. Φυλογενετική ανάλυση γονιδίου της πρωτεΐνης M στελεχών A(H3N2)