

Mgr farm. Jarosław Mateuszuk

PROFILAKTYKA GRYPY W ŚWIETLE PANDEMII ZAKAŻEŃ KORONAWIRUSEM SARS – CoV-2 W SEZONIE 2020/2021

Grypa jest chorobą zakaźną, przeważnie o ostrym przebiegu, w której czynnikiem etiologicznym jest wirus grypy mający powinowactwo do układu oddechowego.

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE

Wirusy grypy możemy sklasyfikować w czterech typach: A, B, C i D. Dwa pierwsze A i B zakażają ludzi, w tym typ B wyłącznie. Typ A zakaża ludzi, ssaki oraz dzikie i domowe ptactwo. Typ C wywołuje przede wszystkim zakażenia u świń, chociaż sporadycznie może spowodować zakażenie u człowieka. Typ D zakaża świnie i bydło.

Wirus typu A charakteryzuje się dużą zmiennością sezonową i dzieli się na podtypy różniące się między sobą dwoma rodzajami białek obecnych na powierzchni wirusa – hemaglutyniny (podtypy od H1 do H18) i neuraminidazy (podtypy od N1 do N11), z wyjątkiem wirusa typu C (posiada białko HEF). Hemaglutynina jest glikoproteiną powierzchniową powodującą adhezję i wnikanie wirusów do komórek, a neuraminidaza enzymem z grupy hydrolaz, który ułatwia wniknięcie wirusa przez warstwę śluzową komórek nabłonkowych do ich wnętrza, a także wydostanie się nowo wytworzonych wirusów z komórek. Hemaglutynina i neuraminidaza są silnymi immunogenami. Wirus typu A szerzy się drogą kropelkową, chociaż możliwe jest zakażenie poprzez bezpośredni kontakt z powierzchnią, na której znajdują się wirusy (przeżywalność wirusa przy wilgotności 40% oraz temperaturze powyżej 20 st. C wynosi maksymalnie do 48 godzin na różnych powierzchniach, a np. na dłoniach do 15 min.)

Wirus typu B, jak i pozostałe wirusy należy do rodziny Orthomyxoviridae. Na swojej powierzchni również posiada hemaglutyniny i neuraminidazy, jednak w tym typie nie obserwuje się znacznej odrębności antygenowej, ze względu na kilkukrotnie rzadszy proces różnicowania się materiału genetycznego. Takie zmiany dokonują się poprzez mutacje w obrębie materiału genetycznego lub wbudowywanie się do materiału genetycznego wirusa, elementów wirusa obcogatunkowego np. grypy ptasiej. Wirus typu B nie wywołuje pandemii, natomiast co kilka lat może powodować epidemie, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. W skład poszczególnych podtypów wchodzi szczepy, które oznacza się określając rodzaj, miejsce wyizolowania drobnoustroju chorobotwórczego, numer próbki, rok oraz typ hemaglutyniny i neuraminidazy np. A/Moscow/10/99 (H3N2) czy B/Hong Kong/330/2001.

RODZAJE GRYPY

Wyróżniamy:

- grypę sezonową występującą każdego roku, w okresie epidemicznym (na półkuli płn. w okresie jesienno – zimowym), którą powodują wirusy typu A (podtypy H1N1, H3N2 i H1N2), sporadycznie wirusy typu B,
- grypę pandemiczną (występującą co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat) spowodowaną przez nowe rodzaje wirusa grypy, przy braku odporności populacyjnej na te wirusy, co powoduje szybkie szerzenie się zakażenia na dużą skalę. Przykładem pandemii są tzw. hiszpanka, która

wystąpiła w latach 20-tych ubiegłego wieku i pochłonęła mnóstwo ofiar (nawet do 100 mln ofiar śmiertelnych), grypa azjatycka A/H2N2 w latach 1957-1958 (do 1,5 mln zgonów), grypa Hong-Kong wywołana przez wirusa A/H3N2 (ogłoszona jako epidemia, w której zmarło ok 1 mln osób) oraz grypa świńska, która wystąpiła w sezonie grypowym 2009/2010, a pochłonęła ok. 500 tys. ofiar (wirus A/H1N1).

Przyczyną pojawiania się co jakiś czas epidemii i pandemii są zjawiska zmienności genetycznej, w szczególności tzw. skok antygenowy polegający na wymianie jednego lub kilku fragmentów jednoniciowego RNA, przy jednoczesnym zakażeniu komórki przez dwa różne wirusy grypy. Powstaje nowy szczep, znacznie odrębny antygenowo od dotychczas występujących, co powoduje, że organizmy, które nawet nabyły odporność w wyniku zakażenia poprzednimi wirusami, są bezbronne wobec nowego, odrębnego genetycznie wirusa grypy. Wytworzone uprzednio przeciwciała, podczas wcześniejszego zakażenia wirusem grypy nie są zdolne do rozpoznania nowych antygenów otoczkowych, jako potencjalnego zagrożenia. Zjawisko skoku antygenowego dotyczy wirusa typu A, ponieważ bytuje on w środowiskach różnych gatunków zwierząt oraz wśród ludzi, co może doprowadzić do wymiany materiału genetycznego w danym organizmie wrażliwym na różne rodzaje wirusów (np. u świni), pomiędzy wirusami uznawanymi za ludzkie oraz ptasie (w momencie jednoczesnego wniknięcia wirusa „ ludzkiego ” i ptasiego). Innym zjawiskiem powodującym konieczność corocznej zmiany składu antygenowego szczepionek jest przesunięcie antygenowe. Polega ono na spontanicznych mutacjach punktowych, dotyczących kodowania hemaglutyniny i neuraminidazy, w trakcie zjawiska replikacji tego samego wirusa, co jak wyżej, powoduje brak odporności w organizmie na nowy wariant wirusa.

W tym miejscu należy wspomnieć jeszcze o ptasiej grypie, występującej wśród ptactwa dzikiego, jak i domowego, rzadko występującej u ludzi z kontaktu z zakażonym ptactwem żywym lub martwym. Za te infekcje odpowiadają podtypy A/H5N1 i A/H7N9. W pojedynczych przypadkach może dojść do rozprzestrzeniania się wirusa bezpośrednio między ludźmi.

CHARAKTERYSTYKA CHOROBY

Grypę charakteryzuje nagłe pojawienie się objawów, takich jak wysoka gorączka (w ponad 80% przypadków) z towarzyszącymi dreszczami, silne bóle mięśni i stawów oraz głowy, osłabienie i objawy ze strony dróg oddechowych tj. katar i początkowo suchy kaszel. U ok. 25-30 % chorych pojawiają się objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunka) – najczęściej u dzieci i osób młodych. Pojęcie grypy jest bardzo często nadużywane w stosunku do stanów chorobowych wynikających z zakażenia innymi wirusami, wywołującymi tzw. „przeziębienie”, ale wykrycie zakażenia wirusem grypy jest bardzo istotne ze względu na możliwe poważne powikłania oraz czynniki społeczne (absencja chorobowa, wysokie koszty terapii oraz potencjalne hospitalizacje).

| OBJAWY | PRZEZIĘBIENIE | GRYPA |
|-----------|--|---|
| gorączka | rzadko, najczęściej stan podgorączkowy | charakterystyczna, wysoka gorączka, często powyżej 39°C, trwająca 3-4 dni |
| ból głowy | rzadko | Intensywny |

| | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| ból mięśni i stawów | nieznaczny | zazwyczaj występuje, w dużym nasileniu |
| zmęczenie, osłabienie | nie dużego stopnia | może przeciągnąć się do 2-3 tygodni |
| skrajne wyczerpanie | nigdy | wczesne i bardzo nasilone |
| nieżyt nosa | zawsze | u 1/3 chorych brak |
| kichanie | zawsze | czasami |
| ból gardła | powszechny | czasami |
| ból w klatce piersiowej, kaszel | łagodny; intensywny często urywany | często, niekiedy o dużym nasileniu |
| powikłania | rzadkie | częstsze; częstość uwarunkowana indywidualną odpornością oraz jakością leczenia; najczęstsze powikłania to: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie lub podrażnienie opon mózgowych, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie nerek |

Najczęstszymi powikłaniami pojawiającymi się przebiegu grypy są:

- ze strony układu oddechowego: grypowe zapalenie płuc i oskrzeli, wtórne bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików szczególnie u niemowląt i u dzieci, np. zakażenie pneumokokowe, meningokokowe, zaostrzenie astmy,
- ze strony układu nerwowego: poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu, opon mózgowych,
- ze strony innych układów: zapalenie ucha środkowego (zwłaszcza u dzieci), zapalenie mięśnia serca i osierdzia, zaostrzenie istniejących chorób przewlekłych (np. zastoinowej niewydolności serca), drgawki gorączkowe, zespół wstrząsu toksycznego, zespół Rey`a, zapalenie mięśni i mioglobinuria mogąca prowadzić do niewydolności nerek, możliwość częstszego występowania schizofrenii w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego w czasie ciąży, zakażenia meningokokowe).

Mogą one wystąpić u każdego chorego, jednak najbardziej narażone są osoby w następujących grupach:

- osoby po przeszczepach,
- osoby starsze pow. 60 roku życia,
- chorzy na astmę i inne przewlekłe schorzenia układu oddechowego,
- osoby z chorobami serca i układu krążenia,
- osoby z chorobami nerek,
- osoby o obniżonej odporności (np. zakażeni HIV).

PROFILAKTYKA SZCZEPIENNA

Najskuteczniejszą i w miarę dostępną pod względem kosztów metodą zapobiegania grypie, w tym sezonowej są szczepienia ochronne. WHO oraz narodowe organizacje do spraw szczepień i chorób zakaźnych, od kilku lat promują masowe, coroczne szczepienia przeciw grypie. Szczepienia zapobiegają zachorowaniom na grypę u ok. 40 – 70 % zaszczepionej populacji w wieku poniżej 65 roku życia, a jednocześnie chronią populację przed możliwością pojawienia się groźnych powikłań prowadzących do wystąpienia chorób przewlekłych, inwalidztwa lub nawet zgonu. Wśród populacji osób zaszczepionych redukcja zgonów może dotyczyć nawet 80% osób, w porównaniu z populacją nieszczepioną.

Zgodnie z zaleceniami WHO, szczepienie przeciw grypie powinno obejmować zdrowe dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym, osoby starsze, pacjentów z grup podwyższonego ryzyka bez względu na wiek, kobiety w ciąży oraz pracowników ważnych służb społecznych, w tym służby zdrowia. Należy pamiętać o szczepieniu dzieci, szczególnie w wieku przedszkolnym i szkolnym, ponieważ odgrywają bardzo ważną rolę w rozprzestrzenianiu wirusa grypy. Szczepienie to zapewnia ochronę im samym oraz pośrednio chroni osoby starsze, jak również i pacjentów z grup podwyższonego ryzyka.

Ze względu na dużą zmienność genetyczną szczepów wirusów grypy, szczepionki są opracowywane pod względem składu antygenowego na jeden sezon jesienno-zimowy, od momentu wytworzenia, z reguły do czerwca następnego roku. Skład antygenowy szczepionek na dany sezon jest podawany przez WHO w lutym danego roku, co przy cyklu produkcyjnym trwającym około 6 miesięcy powoduje, że na rynku farmaceutycznym pojawiają się one we wrześniu. Wytyczne WHO opierają się na analizie biostatystycznej genomu wirusa wyizolowanego z próbek pobranych od chorych z całego świata. Ważnym czynnikiem jest także stan odporności populacyjnej na konkretny szczep wirusa, poprzez badanie zdolności wywołania odpowiedzi immunologicznej.

RODZAJE SZCZEPIONEK

Wyróżniamy szczepionki trójwalentne (TIV trivalent influenza vaccine), a od sezonu 2017/2018 szczepionki czterowalentne (QIV quadrivalent influenza vaccine). Szczepionki wszystkich producentów, na dany sezon grypowy mają taki sam skład antygenowy. Szczepionki do podania we wstrzyknięciu są szczepionkami inaktywowanymi – są to Vaxigrip Tetra. Influvac Tetra oraz Fluarix Tetra. W ubiegłym roku pojawiła się na rynku szczepionka donosowa, czterowalentna przeznaczona do stosowania u dzieci i młodzieży – Fluenz Tetra.

CHARAKTERYSTYKA SZCZEPIONEK BĘDĄCYCH W OBRODZIE W POPRZEDNIM SEZONIE GRYPOWYM 2019/2020

Vaxigrip Tetra – szczepionka inaktywowana, zawierająca rozszczepiony wirion uzyskany z 4 szczepów wirusów grypy. Jest to szczepionka II generacji przygotowana z fragmentów wirusa grypy, które zostają oczyszczone w celu usunięcia białek, niebędących pochodzenia wirusowego.

Fluarix Tetra – szczepionka inaktywowana, zawierająca rozszczepiony wirion uzyskany z 4 wirusów. Szczepionka została przygotowana jak poprzednia szczepionka, czyli Vaxigrip Tetra.

Influvac Tetra – szczepionka inaktywowana, uzyskana w procesie oczyszczenia antygenów powierzchniowych 4 szczepów wirusów grypy. Jest to szczepionka III generacji, do wytworzenia której stosowane są dodatkowe etapy oczyszczania, w porównaniu z poprzednimi szczepionkami. Ostatecznie zawiera dwa oczyszczone antygeny hemaglutyninę i neuraminidazę o zachowanych właściwościach antygenowych.

Influvac – szczepionka inaktywowana, otrzymana jak Influvac Tetra, zawierająca powierzchniowe antygeny 3 szczepów wirusów grypy.

Powyższe szczepionki są gotowe do bezpośredniego użycia, w postaci zawiesiny o pojemności 0,5 ml (ampułko-strzykawki) we wstrzyknięciach podskórnych (u pacjentów z hemofilią) lub domięśniowych (mięśnie ramienia lub uda) u pozostałych osób.

Fluenz Tetra (LAIV Live Attenuated Influenza Vaccine) – donosowa szczepionka zawierająca żywe, atenuowane (osłabione) wirusy grypy, zmodyfikowane w taki sposób aby replikowały tylko w niższej temperaturze ok. 25 st. C, czyli w jamie nosowej. Szczepionka została zarejestrowana we wskazaniu zapobiegania grypie u dzieci i młodzieży w wieku 2 – 17 lat, jednak posiada liczne przeciwwskazania takie jak:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub pomocnicze,
- ciężka reakcja alergiczna w wywiadzie na białko jaja kurzego,
- zespół Guillain-Barrego w wywiadzie,
- niedobory odporności związane z białaczkami, chłoniakami, objawowe zakażenie HIV; w przebiegu terapii glikokortykoidami poza terapią miejscową, wziewną lub ogólnoustrojową w małych dawkach. W przypadku stosowania sterydów w postaci aerozoli donosowych należy rozdzielić podanie szczepionki i sterydu w czasie, a w przypadku zaostrzenia alergicznego nieżyty nosa, można opóźnić podanie szczepionki do poprawy stanu zdrowia lub zastosować szczepienie szczepionką we wstrzyknięciu,
- przyjmowanie pochodnych kwasu acetylosalicylowego – ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a,
- przyjmowanie leków przeciwwirusowych o spektrum działania przeciwko wirusowi grypy,
- ciąża,
- zaawansowana astma lub schorzenia przebiegające ze zwężeniem dróg oddechowych (świszczący oddech),
- przebywanie z pacjentami przyjmującymi leki immunosupresyjne, pozostającymi w izolacji.

Objawy niepożądane, które mogą wystąpić po podaniu szczepionki są zazwyczaj łagodne i ustępują samoistnie w krótkim okresie od wystąpienia. Są to: nieżyt błony śluzowej nosa, podwyższona temperatura, kaszel, objawy żołądkowo-jelitowe, uczucie zmęczenia. Bardzo rzadko może dojść do ciężkiej reakcji alergicznej zagrażającej życiu (pokrzywka, obrzęk twarzy i krtani, problemy z oddychaniem, tachykardia, zawroty głowy, osłabienie), ale szacuje się, że takie przypadki mogą wystąpić 1 raz na milion podań.

Odporność na zachorowanie na grypę uzyskuje się po około 14 dniach od szczepienia. Z reguły wystarcza podanie donosowo jednej dawki szczepionki (0,1 ml do każdego otworu

nosowego), dzieci wcześniej nieszczepione, poniżej 9 roku życia mogą wymagać podania dwóch dawek, w odstępie 4 tygodni. Podanie do nosa naśladuje naturalną drogę kontaktu z wirusem i tym samym powoduje powstanie naturalnej odporności nabytej. Szczepionkę podaje lekarz lub pielęgniarka, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej.

Skład powyżej wymienionych szczepionek, które zgodnie z rekomendacjami WHO, były stosowane w minionym sezonie grypowym 2019/2020 to:

– w szczepionkach 4-walentnych – cztery szczepy wirusa grypy spokrewnione ze szczepami:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- B/Colorado/06/2017
- B/Phuket/3073/2013

– w szczepionkach 3-walentnych – trzy szczepy wirusa grypy spokrewnione ze szczepami:

- A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- B/Colorado/06/2017

Szczepionka 3-walentna, zawiera w składzie jedną linię wirusa grypy typu B.

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 4-walentne szczepionki przeciw grypie, które są produkowane z wykorzystaniem wirusów grypy namnażanych na zarodkach jaj kurzych, w sezonie epidemicznym 2020/2021 powinny zawierać antygeny szczepów spokrewnionych ze szczepami:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)
- B/Washington/02/2019 (linia Victoria)
- B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata)

Szczepionka 3-walentna, która zawiera w składzie jedną linię wirusa grypy typu B, powinna zawierać w składzie antygeny szczepu spokrewnionego ze szczepem B/Washington/02/2019 (linia Victoria).

Poza antygenami wirusów grypy w skład szczepionek przeciw grypie dostępnych w sezonie 2019/2020 mogą wchodzić następujące substancje:

W skład szczepionek Inluvac Tetra, Inluvac oraz Vaxifgrip Tetra wchodzi:

– substancje pomocnicze: chlorek sodu, disodu fosforan dwuwodny, potasu diwodorofosforan, chlorek potasu, octan sodu, dwuwodny chlorek wapnia, woda do wstrzykiwań

– substancje w ilościach śladowych: albumina jaja kurzego, neomycyna, formaldehyd, octoxynol-9, bromek trimetyloaminowy, polisorbitat 80 lub gentamycyna.

W skład szczepionki Fluenz Tetra wchodzi:

– substancje pomocnicze: sacharoza, fosforan dipotasu, diwodorofosforan potasu, żelatyna wieprzowa, chlorowodorek argininy, sodu glutaminian jednowodny, woda do wstrzykiwań.

– substancje w ilościach śladowych: albumina jaja kurzego, gentamycyna.

W skład szczepionki Fluarix Tetra wchodzi:

– substancje pomocnicze: chlorek sodu, chlorek potasu, fosforan disodu dwunastowodny, diwodorofosforan potasu, chlorek magnezu sześciowodny, wodorobursztynian α -tokoferylu,

polisorbat 80, oktoksynol 10, woda do wstrzykiwań
– substancje w ilościach śladowych: albumina jaja kurzego, neomycyna, formaldehyd, siarczan gentamycyny, dezoksycholan sodu.

ZASTOSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH SZCZEPIONEK U RÓŻNYCH GRUP POPULACYJNYCH.

Poszczególne rodzaje szczepionek różnią się wskazaniami (wymienionymi w ChPL) do stosowania w zależności od wieku pacjenta i dodatkowych czynników. Szczepionki inaktywowane jak np. Vaxigrip Tetra można podawać dzieciom od 6 do 36 m-ca życia oraz kobietom w ciąży, jak i pozostałym osobom. Szczepionki inaktywowane jak – Influvac Tetra podaje się osobom od 3 roku życia. Szczepionka żywa, atenuowana, donosowa Fluenz Tetra jest zarezerwowana do podawania dzieciom i młodzieży w wieku od 3 do 18 roku życia. (szczepionki „żywe” są przeciwwskazane kobietom w ciąży)

POTENCJALNE KORZYŚCI SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE W OKRESIE PANDEMII SARS-CoV-2

- 1. Ograniczenie liczby zakażeń wirusem grypy wśród dzieci i osób dorosłych ze schorzeniami przewlekłymi, dla których przebieg choroby jest zagrożeniem dla zdrowia i życia.**
- 2. Ułatwienie diagnozy zakażenia wirusem SARS-CoV-2, w przypadku pojawienia się charakterystycznych objawów, na zasadzie możliwości wykluczenia grypy u osoby zaszczonej.**
- 3. Uniknięcie możliwości zakażenia wirusem grypy i wirusem SARS-CoV-2 w danym sezonie grypowym- koinfekcja**
- 4. Ograniczenie „paraliżu” placówek służby zdrowia, w okresie epidemii grypy i pandemii COVID-19.**
- 5. Ograniczenie niepotrzebnego stosowania testów diagnostycznych na SARS-CoV-2 u osób niezaszczepionych przeciw grypie, z obecnością objawów sugerujących zakażenie wirusem grypy.**

MATERIAŁY ŹRÓDŁOWE:

1. Brydak L. Grypa – mistrz metamorfozy. Academia, Wyd. specjalne 1/2/2016
2. Brydak L.: szczepionki-Grypa. Szczepienia. Info www.pzh.gov.pl
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluenz Tetra, Influvac Tetra (2019/2020), Vaxigrip Tetra (2019/2020)
4. EU recommendations for 2019/2020seasonal flu vaccine composition. EMA
5. Kuchar E.: Jakie są wskazania i przeciwwskazania do stosowania donosowej szczepionki przeciwko grypie? Medycyna Praktyczna, www.mp.pl 12.2019
6. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020-2021 northern hemisphere influenza season. WHO. 28 February 2020
7. Szczepienia przeciw grypie. www.pzh.gov.pl 2020
8. Vaccine Information Statement, Influenza LAIV (8/7/15), The Immunization Action Coalition, U.S. Department of Health and Human Services – Centre for Disease Control and Prevention