

Megvédhető-e a hat hónapnál fiatalabb csecsemő az influenza ellen?

DR. MÉSZNER ZSÓFIA

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

Az egész világon évente végigsöprő szezonális influenza ellen az egyetlen hatékony, bizonyítékokon alapuló megelőzési lehetőség a védőoltás. Ám éppen az életkoruknál fogva egyik legsérülékenyebb korosztály tagjai, a félévesnél fiatalabb csecsemők még nem oltathók, mivel nem képesek érdemi immunválaszra az influenza elleni oltóanyagokkal. Így megóvásuk egyetlen módja a – még az édesanyjuk várandóssága alatt végzett – anyai immunizáció, valamint a körülöttük élők beoltása, vagyis a „fészekimmunizáció”.



Egyetlen más fertőzés sem vált ki annyi ellentmondásos indulatot sem a laikus, sem az orvosi közvélemény formálóiából, mint az influenza és annak megelőzése. Bár az évről évre visszatérő influenza világjárványokat elemezve az utóbbi években egyre több bizonyíték gyűlt össze a szakirodalomban az influenzafertőzött gyermekek kulcsszerepéről,¹ a legtöbb európai országban még a magas kockázati csoportba tartozó gyermekeknek is csak egy része kap influenzavaccinát. Ennek oka igen összetett, ám lényegét az influenza elleni védőoltások valódi értékének vitatása és az influenza gyermekkori súlyosságának, esetleges komplikációinak alábecsülése, továbbá az influenza elleni védőoltások vélt, de tudományosan soha nem bizonyított mellékhatásai miatt érzett aggodalom képezi. Egyfelől a tudományos világ egyértelműen amellett foglal állást, hogy az influenza ellen jelenleg is az évente adott védőoltás az egyetlen valóban hatékony megelőzési lehetőség, és hogy ez az egyes kockázati csoportba tartozó gyermekeknél nemcsak a hospitalizációt igénylő szövődmények elkerülését, hanem potenciálisan az influenzaszézonban gyakoribb egyéb fertőzések (pneumococcus és meningococcus invazív infekciói) indirekt megelőzését is jelentheti. Ugyanakkor a közvélekedés szerint az influenzán évente át lehet és át is kell esnie mindenkinek: ha valaki egyébként egészséges, nincs miért aggódnia az általában egy hétig tartó lázas betegség kellemetlenségei miatt. Sajnos, épp az így gondolkodók betegíthetik meg a környezetükben élő (az influenza komplikációiba esetleg bele is haló) krónikus betegeket, fiatal csecsemőket, kismamákat.² Az, aki „életében még soha nem kapta el az influenzát”, idén nyugodtan megbetegedhet, és – ami sokkal rosszabb – maga is megbetegíthet másokat. Érdekes, és nem könnyen megválaszolható kérdés az, hogy miért éppen az influenza, illetve az ellene évente adandó védőoltások megítélésében, gyermekkori súlyának értékelésében van olyan sok, egymásnak ellentmondó vélemény.

AZ INFLUENZA KLINIKAI SÚLYA CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORBAN

Nem véletlen, hogy a legkisebbek „hordják a hátukon” az influenzajárványokat, azaz, hogy ez a cseppfertőzéssel áthatható fertőzés köztük terjed a leggyorsabban. Bár az influenza tünetei könnyen megkülönböztethetők a megfázás tüneteitől, a szülők mégis gyakran tévesztik össze a náthával, a közösleges megfázással, vagy egyéb felső légúti fertőzésekkel, ezért influenzajárvány idején a vírus futótűzként terjed a családok és az iskolák közösségeiben. Az influenzát hirtelen fellépő magas láz, köhögés, a végtagokban és a hátban érezhető fájdalom, fejfájás, és 2-3 hétig tartó kimerültség tünetei jellemzik. A gyermekeknél, főleg csecsemőknél, további tünetként orrfolyás, hányinger és hányás, valamint hasmenés is jelentkezhet. Ezzel szemben a megfázás fokozatosan jelentkezik, jellemzője a kaparó vagy gyulladáshoz tartozó orrfolyás, tüsszögés, köhögés, és néhány esetben a hőemelkedés, esetleg a 38 °C alatti láz. A gyermekek évente 6–8 alkalommal fáznak meg, és az influenzával szemben közösleges megfázáskor a tüneteket gyors felépülés követi.

| Bár az influenza tünetei könnyen megkülönböztethetők a megfázás tüneteitől, a szülők mégis gyakran tévesztik össze a náthával, a közösleges megfázással, vagy egyéb felső légúti fertőzésekkel.

A fertőzés a közösségbe (bölcsődébe, óvodába, iskolába) járó gyermekek között terjed leggyorsabban, influenzajárvány idején 3 gyermekből 1 biztosan megfertőződik. Összehasonlításképpen: a 18 év feletti lakosság esetében a fertőzésveszély 10-ből 1 felnőttre módosul. Egy-egy közösségen belül a gyermekek központi szerepet játszanak az influenza terjedésében: a családok 36%-ánál az influenzavírussal fertőzött gyermek legalább egy családtagját továbbfertőzi.

Magyarországot az influenza jellemzően a téli időszakban, január második felében éri el, és általában legfeljebb 6–8 hétig fordul elő járványos formában. A többi légzőszervi fertőzés közül legkönnyebben az RSV (légúti óriássejtes vírus) fertőzéssel keverhető össze – amely szintén jelentősen veszélyezteti a fiatal csecsemőket –, mivel a betegség kezdeti tünetei mindkét esetben a magas láz és a légzőszervi panaszok. Azonban RSV-fertőzéskor a nehézlégzés túlsúlya jellemző – ami nem influenzatünet –, és ez elősegítheti a helyes diagnózist. Az RSV és az influenza egymással versengve igyekezik érvényre jutni, jellemzően minden második évben láthatunk súlyosabb RSV-, illetve influenzaszézonokat.

A csecsemő- és gyermekkori influenzafertőzés is járhat – szerencsére az időseknél tapasztaltaktól eltérően jobb kimenetelű, halálozáshoz csak elvétve vezető – súlyos komplikációkkal. Önmagában a láz is (különösen a magas láz) lázgörcsöt válthat ki az arra hajlamos csecsemőkben – itt is különösen a fiatal csecsemőkben, kisdedekben –, amely bár az esetek túlnyomó többségében komplikációmentes, a családban mégis nagy riadalmat kelthet. A közhiedelemmel ellentétben a lázgörcs nem előzhető meg a lázcsillapító szerek prevenciók célú adásával, mivel ezek a hatásmechanizmusuknál fogva csak a már kialakult lázat képesek befolyásolni. Mivel a magas láz megviselheti őket, az egyébként egészséges csecsemők is (mint életkori kockázati csoport) mindenképpen a védőoltással védendőkhöz tartoznak. Emellett fokozott kockázatúak a különböző szívfejlődési rendellenességekkel világra jött csecsemők, a volt koraszülöttek (különösen, ha krónikus tüdőbetegek), az anyagcsere-, illetve neurológiai betegségben szenvedők, és a bármilyen eredetű immunhiányos csecsemők is, ráadásul minél fiatalabbak, annál inkább.³

Míg az időseknél a tüdőgyulladás a legfontosabb és legsúlyosabb szövődmény, addig a kicsiknél az alsó légúti fertőzések mellett a középfülgyulladás a messze leggyakoribb komplikáció, amely átlagosan minden negyedik betegnél kialakul. Leggyakrabban pneumococcus áll a háttérben, ami egy-

ben rávilágít arra is, hogy mennyire fontos a pneumococcus konjugált vakcinák teljes körű, már két hónapos kortól kezdett oltási programja is. A pneumococcus otitis invazív pneumococcus-betegség, akár pneumococcus meningitis első tünete is lehet. Maga a középfülgyulladás krónikus otitis kialakulásához vezethet, és otomastoiditist, majd maradandó hallási problémákat okozhat, ami a beszédképesség fejlődését is késleltetheti.

Számos mértékadó járványügyi hatóság is – az Egészségügyi Világszervezet/WHO,⁴ az Egyesült Államok Betegségmegelőzési Központja/CDC,⁵ az Európai Betegségmegelőző Központ/ECDC-EU⁶ – egyértelműen megfogalmazza, hogy a 6 hónaposnál idősebb egészséges, akár csak a krónikus betegségben szenvedő gyermekek szezonális influenza elleni védőoltása szakmailag indokolt. Az állásfoglalással összhangban áll a hazai ajánlás is,⁷ ám minden évben az a szomorú tapasztalat, hogy még a krónikus betegségben szenvedő kisgyermekek számára térítésmentesen felajánlott szezonális influenzavakcinák egy részét sem használják fel – pl. a 2016/2017-es szezonban 4000 adagból 2746-ot⁸ (bár ennél a 3 évesnél fiatalabb, krónikusan beteg gyermekek aránya nagyságrenddel nagyobb volt). Van tehát tennivaló a korosztály influenzapreveniójának előmozdításában is.

Habár a hat hónaposnál fiatalabbak is egyértelműen magas kockázatúnak számítanak,⁹ az ajánlások nem térnek ki közvetlenül az ő influenzapreveniójukra, mivel nem állnak rendelkezésre olyan klinikai vizsgálatok, amelyek meggyőzően igazolnák a szezonális influenzavakcinák immunogenitását ebben a korosztályban.¹⁰

Az első ilyen jellegű klinikai vizsgálatban 62, 3–5 hónapos, szívfejlődési hibával született, illetve krónikus tüdőbetegségben szenvedő csecsemő,¹¹ a másodikban pedig¹² 42 egészséges csecsemő trivalens szezonális influenza elleni oltásának eredményeit vizsgálták, és az oltottaknál 0–55%-ban kaptak megfelelő immunválaszt valamelyik vakcinaantigénre. A harmadik, randomizált vizsgálatban 126, két-három hónapos csecsemő kapott vagy int-

ramuszkulárisan, vagy intradermálisan influenza ellen védőoltást, és összesen 4 oltott ért el megfelelő antitestválaszt (>40 hemagglutinációt gátló titert) legalább egy vakcina antigénre.¹³ Englund és mtsai¹⁴ placeboval kontrollált vizsgálatában 1304 fiatal csecsemő – 6–12 hetesek – influenzaoltásánál 90,2%-ban tapasztaltak minimálisan egy vakcina antigénre protektivitást elérő antitestszintet, ám az egyes vakcinaantigének

Várandósság alatt az influenza magát a várandóstit is veszélyezteti, az ő védőoltásuk tehát saját érdekükben is kiemelten fontos.

közötti szeroprotektivitás igen jelentős volt (10,9–85,5%). Mind a négy klinikai vizsgálatban az immunogenitást értékelték, és sem klinikai, sem járványügyi végpontokat nem vizsgáltak. Fontos azonban megjegyezni, hogy az oltások biztonságosak voltak, a kontrollált vizsgálatokban a mellékhatásprofil tekintetében nem volt eltérés a placebo-csoporthoz képest.

VÁRANDÓSOK INFLUENZA ELLENI OLTÁSAI

Ha már jelenlegi tudásunk szerint a fiatal csecsemők influenza elleni oltásai várhatóan nem eléggé hatékonyak, a csecsemők indirekt védelmére a várandósság alatti maternális immunizáció jöhet szóba. Érdemes hangsúlyozni, hogy várandósság alatt az influenza magát a várandóstit is veszélyezteti, az ő védőoltásuk tehát saját érdekükben is kiemelten fontos, nem véletlenül szerepelnek világszerte az első helyen a szezonális influenza ellen oltandók sorában.^{3,4,6,7,15}

A kiviselendő magzat fejlődése érdekében a várandósság alatt a leendő anyák testében immunológiai, biokémiai, mechanikai és hemodinamikai változások lépnek fel, melyek a várandósság alatt is változnak. Nem immunszuppresszióról, hanem a szülésig egyre fokozódó, ám mégis átmeneti immundiszregulációról van szó, ami a kismamákat fokozott in-

fekciós kockázatnak teszi ki. Az influenzás várandósok szérum IgG2 szintje alacsonyabb, mint a hasonló korú, nem várandós nőké, ez lehet az egyik lehetséges magyarázata az influenzával való megküzdés rosszabb esélyének. Ez magasabb hospitalizációs arányban, az intenzív ellátás iránti magasabb igényben, valamint emelkedett arányú halálozásban nyilvánul meg.¹⁵ A 2009-es H1N1 pandémia alatt például az USA-ban az influenzás várandósok 22,6%-a igényelt intenzív ellátást.¹⁶ A várandósoknál fellépő influenza egyben magzati károsodáshoz, koraszüléshez, magzati halálozáshoz¹⁴ is vezethet, tehát a kockázat az anyára és a magzatra nézve is jelentős.

A várandósság alatti immunizáció története¹⁷ már a XIX. század óta igen vitatott kérdés, hiszen nemcsak azt szükséges igazolva látni, hogy az immunizáció eredményes, vagyis, hogy kialakítható megfelelő immunválasz és ez klinikai hatékonyságban is mérhető, hanem – és ez kiemelten fontos – hogy az immunizáció mind a várandós, mind a magzat, mind a leendő újszülött számára biztonságosnak mondható. Jelenleg a várandósok influenzapreveniójával kapcsolatban világszerte számos klinikai vizsgálatból meríthető evidencia. Elérhető a bizonyíték arra, hogy a várandósok influenzaoltását követően a leendő újszülött passzív profilaxisát specifikus IgG antitesteknek a magzatba történő aktív transzportja biztosítja.^{17,18,19}

KLINIKAI VIZSGÁLATOK A VÁRANDÓSOK INFLUENZA-OLTÁSAINAK VIZSGÁLATÁRA

A terhesség második vagy harmadik trimeszterében alkalmazott trivalens inaktivált influenzavakcinával (tiomerzálmentes összetétel) végzett klinikai vizsgálatok^{19,20,21} adatai nem utaltak olyan ártalmas hatásokra a magzatra, újszülöttre, csecsemőre vagy az anyára nézve, amelyeket a vakcinával lehetett volna összefüggésbe hozni. A vizsgálatokban több mint 5000 terhes nő vett részt, és több mint 5000 újszülöttnél történt követés a születéstől kb. 6 hónapos korig.

A Dél-Afrikában²¹ és a Nepálban¹⁹ végzett klinikai vizsgálatokban nem volt szignifikáns különbség a szezonális trivalens vakcina (Vaxigrip/Sanofi Pasteur) és a placebo csoport között a magzati, újszülött és anyai események tekintetében (beleértve a vetélést, halva születést, koraszületést és a kis súllyal születést is), igazolva az immunizáció biztonságosságát.

Egy Malin²⁰ végzett vizsgálat is hasonlóan megnyugtató eredményre zárult: nem volt szignifikáns különbség a trivalens (Vaxigrip/Sanofi) és a kontrollvakcina (kvadrivalens meningococcus konjugált vakcina) csoportok között a koraszülés, halva születés, a kis súllyal születés/korához képest fejletlen magzati arányok tekintetében.

Az első egyértelmű WHO állásfoglalás⁴ 2012-ben született, ezt 2014-ben egy összefoglaló tanulmány követte, amely számos infekció várandósoknál való megelőzésére irányult,²² és amely elsőként fejtette ki várandósok körében az influenza elleni oltások biztonságosságát. A tanulmány a várandósság idejétől függetlenül, bármely időpontban adott inaktivált szezonális influenzaoltás biztonságosságát támasztja alá, kitérve arra, hogy a magzat/újszülött számára a második-harmadik trimeszterben adott oltás a legelőnyösebb.

A napi gyakorlatban azonban mind a nemzetközi, mind a hazai ajánlások, melyek tudományos társaságoktól – köztük pl. az észak-amerikai nőorvosoktól²³ – és nagy tekintélyű hatóságoktól^{14,14,24,25} származnak, egy-egy vészhelyzet (pandémia) tapasztalatait figyelembe véve az előny-kockázat becslésén alapultak. Az oltás alkalmazásával kapcsolatos döntést minden esetben a kezelőorvosra bízta, ezáltal a felelősséget is az oltó orvosra hárították, miközben ezek az ajánlások nem álltak összhangban az influenzavakcinák alkalmazási előírásaival.

Az idei év (2019) hozta azt a változást, hogy a szezonális influenza elleni vakcinák közül elsőként a kvadrivalens szezonális influenzavakcina – Vaxigrip Tetra/Sanofi Pasteur – alkalmazási előírása²⁶ egyértelműen a várandósok

influenzaprevenciója mellett foglal állást. A kvadrivalens vakcina két influenza A és két B altípus elleni aktív immunizációra ajánlott felnőtteknél, beleértve a várandós nőket, valamint a hat hónaposnál idősebb gyermekeket, ezáltal biztosítva passzív védelmet a hat hónaposnál fiatalabbaknak is.

Elérhető a bizonyíték arra, hogy a várandósok influenzaoltását követően a leendő újszülött passzív profilaxisát specifikus IgG antitesteknek a magzatba történő aktív transzportja biztosítja.

Nincs már tehát sem elvi, sem gyakorlati akadálya annak, hogy minél szélesebb körben megvalósulhasson a legsérülékenyebb korosztály, a félévesnél fiatalabbak és az őket körülvevő családtagjaik szezonális influenza profilaxisa. A többi – vagyis az érintettek meggyőzése – rajtunk múlik...

Irodalom:

1. <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-in-children-clinical-features-and-diagnosis>
2. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 207 (3): S3–S8 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.068> [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(12\)00722-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(12)00722-3/fulltext)
3. WHO Factsheet on seasonal influenza. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
4. Vaccines against influenza. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2012;87:461–476.
5. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years – United States, 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf> Accessed October 12, 2017.
6. Factsheets about seasonal influenza. <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
7. <http://oltasbiztonsag.hu/?lang=hun&menu=59&pid=88>
8. OEK/OKI/NNK Éves jelentések – 2010/11 és 2016/17-es szezon
9. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1917–1930.
10. Bonati M, Clavenna A. *BMC Public Health* 2012;12:873. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/873>

11. Halasa NB, Gerber MA, Chen Q, Wright PF, Edwards KM. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants. *J Infect Dis*. 2008;197:1448–1454.
12. Chiu SS, Chan KH, Tu W, Lau YL, Peiris JS. Immunogenicity and safety of intradermal versus intramuscular route of influenza immunization in infants less than 6 months of age: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2009;27:4834–4839.
13. Englund JA, Walter E, Black S, Blatter M, Nyberg J, Ruben FL, Decker MD. GRC28 Study Team. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:105–110.
14. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Dec;12(12):3065–3071. Published online 2016 Aug 5. doi: 10.1080/21645515.2016.1215392
15. <https://www.uptodate.com/contents/seasonal-influenza-and-pregnancy>
16. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *Jama*. 2010;303(15):1517–1525. PMID:20407061; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.479>
17. Kachikis A, Eckert LO, Englund J. Who's the Target: Mother or Baby? *Viral Immunology*. 2018;31(2), https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/vim.2017.0135?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
18. Munoz FM. Current challenges and achievement in maternal immunization research *Front Immunol*. 2018;9:436. Published online 2018 Mar 6. doi: 10.3389/fimmu.2018.00436
19. Steinhoff et al. Year-round influenza immunization during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:981–989.
20. Tapia, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1026–1035.
21. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371:918–931.
22. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety – Safety of Immunization during Pregnancy A review of the evidence (2014) https://www.who.int/vaccine_safety/publications/safety_pregnancy_nov2014.pdf
23. ACOG – The American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Committee Opinion on Maternal Immunization No 741, June 2018.
24. https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccination-possible-safety-signal.html#earlier_studies
25. Az EMMI Módszertani levele a 2019-es évi védőoltásokról. www.oltasbiztonsag.hu
26. Vaxigrip Tetra vakcina alkalmazási előírás (2019. június 11.) https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=134133