

## Az anyai immunizálás helyzete

*A megelőzhető fertőző betegséggel szembeni harc egyik – napjainkban folyamatosan fejlődő – területe az anyai immunizáció, mely igazoltan előnyös hatású mind a várandós, mind a magzat/újszülött szempontjából. A várandósság alatti vakcinák hozzájárulhatnak az infekciók okozta jelentős morbiditás és mortalitás csökkentéséhez.*

A várandósoknál és az újszülötteknél fokozott fogékonyság áll fenn bizonyos fertőzések iránt, melyek az átlagosnál nagyobb morbiditással és mortalitással járnak – ahogyan ez az 1918-as, valamint a 2009–2010-es H1N1 influenzajárvány során is megmutatkozott. Ehhez járul még, hogy miközben az utóbbi évtizedben jelentős csökkenést sikerült elérni az infekciók okozta halálozás terén az 5 évesnél fiatalabb korosztályban, ezen belül az újszülöttek körében csak minimális mértékű javulás mutatkozott. A 2015-ös statisztikák szerint világszerte 5,8 millió, 5 év alatti gyermek esett áldozatul a fertőzéseknek világszerte, ebből 2,6 millió halálozás újszülöttkorban (az élet első 27 napjában) következett be.

Régóta jól ismert tény, hogy a várandósság alatt adott védőoltások (az úgynevezett anyai immunizálás) nemcsak az anyát védi a megelőzhető fertőzésekkel szemben, hanem a magzatot és az újszülöttet is azáltal, hogy az anyai ellenanyagok a placentán keresztül, illetve az anyatejjel átkerülnek az anyából a gyermek szervezetébe. Az élet első hónapjaiban – amikor saját maga még nem képes ellenanyagok termelésére – az anya szervezete által termelt antitestek védik a csecsemőt is a fertőzésekkel szemben. Kimutatták például, hogy az újszülött vérében magas koncentrációban vannak jelen már a megszületéskor anyai eredetű IgG ellenanyagok, melynek háttérében az ellenanyagok méhlepényen keresztüli aktív transzportja áll. Az IgG szelektív módon jut át a placentán, miközben más típusú ellenanyagok (pl. IgM, IgE és IgA) lényegében nem képesek azon átjutni. Az anyatej a szekretoros IgA-t tartalmazza magas koncentrációban, illetve IgG típusú ellenanyagokat kis mennyiségben. Meg kell azonban jegyezni, hogy az anyatejjel átjutó ellenanyagok nem szívódnak fel az újszülött/csecsemő keringésében.

A fejlett országokban az anyai immunizálás fontos területe az influenza megelőzése, míg a fejlett országokban kiemelt feladat

a tetanusz prevenciója. Különösen a már említett 2009–2010-es H1N1-járvány azonban ráirányította a figyelmet az egyéb megelőzhető fertőző betegségek elleni védelemre is, például a pertussis okozta jelentős halálozás fényében, illetve annak ismeretében, hogy a tetanusz a fejlődő világban – a rossz higiénés viszonyok következtében – még napjainkban is jelentősen sújtja a postpartum periódusban mind az anyákat, mind az újszülötteket.

Az anyai immunizálás széles körű alkalmazásával szemben azonban jelentős akadályozó tényező, hogy csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok az anyai védőoltások hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan, melynek oka, hogy számos biztonságossági és etikai aggodalom merül fel a várandósok bevonásával végzett klinikai vizsgálatok megtervezése és lebonyolítása során. Jelenleg még nem állnak rendelkezésre, ám készülnek az irányelvek a várandósok bevonásával lefolytatandó klinikai vizsgálatok követelményeiről. Ennek ellenére egyre több adatunk van arra nézve, hogy az influenza, pertussis és tetanusz elleni anyai immunizáció megfelelő biztonságossági profil mellett alkalmazható és hatásos, és mind az anya, mind a magzat szempontjából jelentős előnyöket rejt magában. A jelenleginél proaktívabb kommunikáció szükséges azonban annak érdekében, hogy a szakma és a laikus közvélemény is a rutin immunizálási gyakorlat részének tekintse az anyai immunizációt.

A gyógyszergyártók – felismerve, hogy bizonyos betegségek járványos előfordulása a várandósok körében végzett prevenció szempontjából „kényszerhelyzetet” teremtett – igyekeznek összegyűjteni a jelenleg rendelkezésre álló információkat és a vakcinákat (esetenként csökkentett antigéntartalommal) benyújtják engedélyeztetésre várandósok körében történő alkalmazásra. Ez remélhetőleg könnyebbé teszi a jövőben a várandósok oltását végző orvosok számára, mert így a pusztán kockázat/haszon becslésén túl további információk is rendelkezésre állnak a vakcina beadásáról hozott döntéshez.

### Az anyai immunizáció előnyei és potenciális veszélyei

#### *Az anya és a magzat szempontjából*

A várandósság alatti immunizáció az anya és magzata számára is előnyös hatású lehet azáltal, hogy erőteljesebb immunválaszhoz vezethet a fertőző patogénnel szemben. Jelenleg

tetanusz, pertussis, meningococcus-infekció és poliomyelitis elleni vakcinák állnak rendelkezésre specifikusan várandósság alatti alkalmazásra. A vakcinák által kínált védelem különösen bizonyos járványszegzonokban és egyes földrajzi régiókban nagy jelentőségű. A H1N1-pándémia kapcsán például bebizonyosodott, hogy a betegség várandósok és magzatok esetében fokozott morbiditással és mortalitással jár. Az influenza elleni vakcina csökkentheti a betegség által indukált koraszülések előfordulását, illetve a kis születési súllyal világra jött magzatok számát. Mindezek fényében az Egészségügyi Világszervezet (WHO) az influenza elleni immunizálás esetében prioritást javasol a várandósok számára. Ebből a szempontból előnyös helyzet, hogy a várandósság alatt a nők nagyobb eséllyel kerülnek kapcsolatba az egészségügyi ellátó rendszerrel: széles körű adatok szerint a várandósok 80%-a jelenik meg legalább egy orvosi viziten a várandósság ideje alatt, de igen jelentős azok aránya is, akik több alkalommal kerülnek kapcsolatba az egészségügyi ellátó rendszerrel.

Nincs arra bizonyíték, hogy az inaktivált vagy toxoid vakcinák alkalmazása bármilyen veszéllyel járna várandósok vagy a magzat/újszülött szempontjából. Látott ugyan napvilágot egy kis esetszámú vizsgálat, mely szerint a H1N1 elleni vakcina adása utáni 28 napban gyakoribb lett volna a koraszülések előfordulása, ezt azonban későbbi nagyobb vizsgálatok nem erősítették meg, és nem igazolták azt sem, hogy az egyéb nem kívánt hatások gyakrabban fordultak volna elő a vakcinációt követően.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák adása a várandósság alatt nem javasolt, mert elméletileg magzati rizikóval járhat együtt. Több vizsgálat is megerősítette ugyanakkor, hogy az influenza, tetanusz és pertussis elleni védőoltások várandósság alatt is biztonságosan alkalmazhatók.

### Az újszülött szempontjából

A transzplacentaris ellenanyagtranszfer a passzív immunizáció biztonságos, természetes és hatásos módja, mely ezáltal erősíti az újszülött immunvédekezését – és nem utolsósorban lényegesen olcsóbb módszer, mint immunglobulinok mesterséges előállítás. Az anyai immunizáció bizonyítottan véd többféle patogénnel szemben (pl. tetanusz, pertussis és influenza).

A passzív immunizáció esetében megfontolandó szempont, hogy az anyai ellenanyagok potenciálisan befolyásolhatják az újszülött reakcióját a védőoltási programok keretében nyújtott aktív immunizálásra. Jóllehet az anyai ellenanyagok valóban igazoltan hatással vannak a csecsemő ellenanyag-termelésére

kanyaró, tetanusz, pertussis és *Pneumococcus* elleni védőoltást követően, azonban az anyai ellenanyagok koncentrációja eléggé gyorsan csökken ahhoz, hogy a csecsemőnél még az immunizációs sorozat vége előtt tipikus immunválasz alakuljon ki a vakcinaszpecifikus antigénekre.

## Várandósság alatt alkalmazható vakcinák

### Tetanusz

A tetanusz elleni védőoltás számos országban a tetanusz, pertussis és diftéria ellen rutin módon alkalmazott kombinált oltóanyag része. A tetanusz eseteinek többsége a rossz higiénés viszonyokkal rendelkező fejlődő országokban sújtja a szülés utáni időszakban az anyákat és újszülöttjeiket. Nem reális célkitűzés a tetanusz teljes eradikálása, hiszen a kórokozó ágens, a *Clostridium tetani* széles körben elterjedt a környezetünkben, antimikrobás szerekkel szemben rendkívül ellenálló, és sebfertőzéseken keresztül terjed. Ennek ellenére jelentős erőfeszítések szükségesek a betegség okozta terhek enyhítésére világszerte. A tetanusz elleni harc fókuszában a védőoltás, a perinatalis ellátás javítása, illetve nagy rizikójú régiókban a posztexpozíciós profilaxis áll.

Tetanusz toxoiddal végzett rendszeres booster dózissal hosszú távú immunitás érhető el. A WHO jelenleg egy hónapos eltéréssel alkalmazott két dózisu vakcina adását javasolja a nem immunizált várandósok számára az első várandósság alatt úgy, hogy az első dózis beadására a várandósság lehető legkorábbi szakaszában kerüljön sor.

A WHO 1989-ben programot hirdetett, melynek célja a neonatalis tetanusz teljes eradikálása 1995-re. Később a stratégiát az anyai tetanusz prevenciójára is kiterjesztették. Ennek eredményeként 2015-re körülbelül 148 millió fogamzóképes korú (köztük várandós) nő részesült legalább két dózisban tetanusz toxoid adásában.

### Pertussis

A pertussis erősen fertőző betegség, mely még jelenleg is endémiás világszerte. A legsúlyosabb esetek az élet első hónapjaiban jelentkeznek, amikor még nem kezdődött meg az újszülött primer vakcinációs programja, de később is jelentős morbiditást és mortalitást okoz az idősebb csecsemők körében is mind a fejlett, mind a fejlődő országokban. A védelem növelésének egyik potenciális eszköze az anyai immunizáció, mely védelmet jelenthet a még nem immunizált újszülöttek számára is.

Az Egyesült Államokban például 2011 óta javasolták egy dózisban Tdap adását a nem immunizált várandósok számára. Felnőtteknél és postpartum populációban azonban a pertussis-ellenanyagok szintjének gyors csökkenését figyelték meg, melynek nyomán a korábbi ajánlást 2012 októberében úgy módosították, hogy a vakcinációs programot minden várandósra kiterjesztették, függetlenül korábbi immunizációs státuszától. A vakcina adása lehetőleg a 27. és 36. terhességi hét között javasolt, a várandósság alatt nem immunizált nőket pedig a postpartum periódusban szükséges oltani.

Az országos pertussis-járványok hatására az Egyesült Királyság volt első európai ország, ahol 2012-ben bevezették a várandósság alatti anyai immunizálást.

Nálunk a kötelező védőoltási program eredményeként nagyobb pertussis-járványok nem fenyegetnek, ám a védőoltási fejelem esetleges lanyhulása esetén bármikor felütheti a felét egy epidémia.

### Influenza

A várandósok és az újszülöttek körében nagyobb a szövődményes influenza előfordulásának kockázata, melynek egyik oka, hogy a várandósságot kísérő cardiopulmonalis változások (pl. gyorsult szívfrekvencia, megnövekedett stroke-volumen és oxigénfogyasztás, csökkent pulmonalis kapacitás) fokozhatják a hypoxaemia rizikóját, ami hozzájárul ahhoz, hogy várandósoknál gyakran súlyosabb formában zajlik az influenza, mint az átlagpopulációban. Ezen túlmenően az influenza fennállása fokozhatja a koraszülés, a kis születési súly vagy a halvaszülés esélyét is.

A szezonális és pándémiás influenza elleni anyai immunizálás hatásait számos vizsgálatban elemezték. Ezek azt mutatták, hogy a várandósság alatt alkalmazott vakcinák nem ártalmasak sem az anya, sem pedig magzata számára, ugyanakkor tudományosan bizonyítottnak látszik az anyai immunizálás előnye mindkét populáció számára.

### Egyéb védőoltások várandósság alatt

A felsorolt három fertőző betegségen kívül sok országban rutin módon javasolják a várandósok számára hepatitis A, hepatitis B vagy meningococcus elleni vakcinák alkalmazását – termé-

szetesen az adott régióban és populációban fennálló kockázati tényezők függvényében.

A jelenleg rendelkezésre álló védőoltásokon túl több vakcina is kifejlesztés alatt áll várandósság alatti alkalmazásra. Ilyen például az RSV, a B csoportú Streptococcus, a herpes simplex vírus (HSV) vagy a cytomegalovírus elleni oltóanyag, mely kórokozókval szemben jelenleg nem áll rendelkezésre vakcina várandósok számára.

Az új vakcinák kifejlesztésébe, az anyai immunizációs programok kifejlesztésébe és harmonizálásába, az új oltóanyagok engedélyeztetésébe minden érintettet be kell vonni: a várandós nőket és az őket gondozó orvosokat, az egészségpolitika irányítóit és a gyógyszeripar szereplőit egyaránt.

### Kit céloz meg a várandósság alatti immunizáció: az anyát vagy a magzatot?

Az anyai immunizáció az orvostudomány azon területe, mely jelentős eredményeket mutathat fel, de további fejlődésre is van lehetőség. Az anyai immunizáció az anya és az újszülött szempontjából is számos előnyt rejt, sőt a legfrissebb adatok szerint magzati előnyei is vannak. Az anyai immunizáció mérlegelése során számításba kell venni a várandós nő immunogenitását a vakcina iránt, a transzplacentaris ellenanyagtranszfert, az újszülött szempontjából fennálló előnyöket, valamint az anyát és az újszülöttet potenciálisan fenyegető nem kívánt hatásokat is.

A jövőbeni kutatások feladata lesz, hogy megfelelő irányelveket dolgozzon ki és alkalmazzon a klinikai vizsgálat, az adatgyűjtés, az adatok harmonizálása és elemzése során. A kockázat/haszon analízisek során figyelembe kell venni a várandósság és az anyai immunizáció komplex természetét annak érdekében, hogy ily módon csökkenthető legyen a globális anyai és újszülöttkori morbiditás és mortalitás.

Írásunk az alábbi közlemények alapján készült:

Kachikis A, Eckert LO, Englund J. Who's the target: mother or baby? *Viral Immunol.* 2018;31:184–191.

Munoz FM. Current challenges and achievements in maternal immunization research. *Front Immunol.* 2018;9:436.

Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, et al. Maternal immunization: where are we now and how to move forward? *Annal Med.* 2017;50:193–208.