

PROF. DR. TÓTH ZOLTÁN

Pándémiás influenza A (H1N1)v 2009 hatása a terhesekre

Abstract

A world-wide pandemic was caused by a new genetic type „Swine” influenza A, the so-called (H1N1)v 2009 virus. Consistency in respecting the rules of keeping personal hygiene proved to be insufficient. According to both national and international epidemiologic authorities, only vaccination is effective enough to prevent an influenza epidemic. This would require vaccination of 60% of the population. On the top of the list of those to be vaccinated first, one can find pregnant women who are endangered 7 to 10 times more. Pregnant and lactating women need to be informed about the importance of vaccination. Monovalent pandemic influenza vaccines are harmless at any time during pregnancy. Vaccination of pregnant women provides protection to both the mother and the newborn for the first 6 months after birth. In case of suspected or proven influenza infection of pregnant women or within two weeks after delivery, it is crucial to begin immediate and aggressive antiviral treatment and intensive monitoring, as well as treatment in an intense care unit if necessary. Considering the possible need for special treatment, pregnant and lactating women should be treated in the highest level obstetric wards having a PIC III level background.

A XX. században a történelem legtöbb halálos áldozatát követelő (50-100 millió halott) világjárványát egy új, igen pathogen influenza A (H1N1) vírus, a „Spanish flu” (1918/1919) okozta. A járvány főleg a nagyon fiatalokat, a krónikus betegségben szenvedő idősebbeket és a terheseket érintette. A John Hopkins és a Cook (Chicago)

Hospital adatai szerint a megfertőződött terhesek 27% illetve 46% - a meghalt. Az elhalások 25-41%-a a terhességek második és harmadik trimeszterében fordult elő.

Az influenza A (H2N2) vírus 1957/58-ban a pándémiás „Asian flu”-t okozta, mely több mint 1 millió ember halálával járt, de az influenza A (H3N2) vírusa által okozott 1968/69-es világjárvány is közel 1 millió áldozatot követelt.

Az elmúlt 50 évben (1950-2000) Magyarországon az influenza A, B, A és B vírusok által okozott 34 járvány összesen 26,3 millió ember megbetegedéséhez vezetett és 22250 fő halálával járt.

A Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2009. április 17-én egy új genetikai típusú „Swine” influenza A (H1N1)v 2009 vírus megjelenését jelentette az USA-ban, majd Mexikóban. Április 27-én sporadikus megjelenést jelentettek Európából, majd a világ többi részéről is. A WHO április 27-én 4-es, április 29-én 5-ös, június 11-én 6-os készségi szintet rendelt el, s bejelentette a világjárvány kezdetét. Európában az ősszel kezdett kibontakozni a járvány, Magyarországon novemberben jelentették be az országos járványt.

A WHO (www.who.int/en/), a Center for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov), az European Centre for Disease Prevention and Control (www.ecdc.europa.eu), Magyarországon az Országos Epidemiológiai Központ (www.oek.hu), az Országos Gyógyszerészeti Intézeti (www.ogyi.hu), az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (www.antsz.hu), valamint az Egészségügyi Minisztérium (www.eum.hu) honlapajain napra kész adatok, információk, szakszerű tájékoztatók, szakmai szervezetek ajánlásai olvasatók az új influenza A (H1N1)v 2009 influenza világjárvánnyal, a megelőzéssel, a védőoltással, az ellátással kapcsolatban.

A 2009-es H1N1 világjárvány miatt az USA-ban a lakosság 1%-a, míg a terhesek 16%-a betegedett meg. Az új influenza elsősorban a fiatalok és a terhesek között terjedt, az időseknél csak 5,7%-ban fordult elő (korábbi védettség miatt?), de az utóbbiaknál súlyosabb tüneteket okozott. A világon eddig 16713-an, Európában 1592-en, Magyarországon 130-an haltak meg az új influenzajárvány miatt.

A California Department of Public Health adatai szerint április 23 és augusztus 11 között 94 terhest és 8 gyermekágyast (102) kezeltek kórházban H1N1 influenza miatt. A terhesek 95%-a a terhesség második illetve harmadik trimeszterében volt és 34% rendelkezett az influenza rizikófaktorával. A 102 esetből 18 terhes és 4 gyermekágyas 22% igényelt intenzív ellátást és 8 (8%)

meghalt. Az influenza-specifikus anyai mortalitási ráta 4.3-nak adódott. Magyarországon a 23 intenzív osztályon kezelt terhesből 5-en haltak meg.

A terhes nőknél a terhesség alatti kardiális, respiratórikus, hormonális és immunológiai változások fokozott veszélyt jelentenek az influenza miatti morbiditás és mortalitás kialakulásában.

Az influenza tünetei:

Enyhe tünetek: (otthoni ellátás) hőemelkedés, láz, rossz közérzet, köhögés, tüsszentés.

Kezelést igénylő tünetek: (intézeti ellátás) a légzésszám növekedése és a légzés felületessé válása, kifejezett nehézlégzés, cyanosis, véres vagy elszíneződött köpet, mellkasi fájdalom, megváltozott tudatállapot, három napon túl fennálló, magas láz, a vérnyomás csökkenése.

Gyermekeknél figyelmeztető jel: a légzés gyorsulása és nehezítettsége, az aktivitás hiánya, aluszékonyság, kékes vagy szürkés bőrszín, kevés folyadék fogyasztása, súlyos vagy hosszasan fennálló hányás, ha a gyermek ébreszthetetlen, vagy nem vonható kontaktusba, kifejezett ingerlékenység.

Kezelés:

Tüneti kezelés: lázcsillapítás (ibuprofen tartalmú lázcsillapító adása terhesnek tilos, mert a ductus arteriosus Botallo elzáródását okozhatja!), izolálás, pihenés, folyadék, vitaminok.

Bakteriális fertőzés esetén célszerű antibiotikumot adni.

A CDC a H1N1 influenza tüneteinek gyanúja, vagy megléte esetén az antiviral kezelés azonnali, de ideálisan legkésőbb 48 órán belüli elkezdését javasolja. Tamiflu kapszula (2x1 oseltamivir), vagy Relenza (zanamivir) adandó 5 napig, súlyosabb esetben akár 10 napig. A gyermekágyasok megbetegedés esetén se hagyják abba a szoptatást. Súlyos esetben intenzív osztályos ellátás, gépi lélegeztetés válhat szükségessé.

A gépi lélegeztetés megkezdése előtt a terhesség 24. hete után a magzatot célszerű császármetszéssel világra hozni.

A világjárvány terjedésének megállítása, terjedésének enyhítése, a veszélyeztetettek védelme a WHO ajánlások alapján készített Nemzetközi és Nemzeti Influenza Pándémiás Tervek következetes végrehajtásával, a védekezéssel, a megelőzéssel és a védőoltások mind szélesebb körű adásával lehetséges.

Védekezés: A személyes higiéné (cseppfertőzéssel 1 m-en belül terjed, tüsszentés-, köhögés etikettje, maszk, gyakori fertőtlenítés) betartása, zsúfolt helyek kerülése, járvány esetén a kórházakban a látogatási tilalom elrendelése fontos. Enyhe influenzás tünetek esetén otthoni ellátás, gyanús esetek szakellátása a szakrendelések végén, súlyosabb esetben szállítás (kijelölt mentőautóval) az ellátásra kijelölt intézetbe, szülészeti-nőgyógyászati intézeti szakellátás esetén (vetélés, szülés, sürgős műtét) izolálás, fertőtlenítés, a higiénés és járványügyi szabályok szigorú betartása indokolt. Szülés után biztosítani kell a szoptatást, mert ez segít megvédeni az újszülöttet a fertőzéstől.

Megelőzés: A hazai és a nemzetközi járványügyi szakemberek szerint csak a védőoltás a leghatásosabb módja az influenzajárvány megelőzésének. Ehhez a lakosság 60%-nak oltására lenne szükség.

A vakcinákról:

Korábban a szezonális influenza (H1N1, H3N2, B vírus) elleni védettséget biztosító vakcinákat használták. Az oltások során súlyosabb szövődmény nem alakult ki.

Az új pándémiás monovalens vakcinák vivőanyaga megegyezik a korábbi szezonális vakcinákéval, de csak az új influenza A(H1N1)v 2009 vírus elleni védettséget biztosító hatóanyagot tartalmazzák. Európában több új pándémiás influenzavakcinát Fluval P (Ominvest), Pandemrix (GSK), Focetria (Novartis), Celvapan (BaxterAg) engedélyeztek.

Hatóanyag: Valamennyi gyártó 2009 júliusában a WHO californiai laboratóriumától ugyanazt a „megszelídített”, termelő vírust kapta, amelyekből egyszerre kezdték el a gyártást. A szeptemberre elkészült vakcinákat A/California/7/2009(H1N1) szerű NYMC X-179/A reasszortál, előlt vírustól állítják elő, s azok a vírus

haemagglutinin, neuraminidáz fehérjét (6-7,5ug/vakcina) tartalmazzák.

Engedélyezett Monovalens Pandémiás Influenza Vaccinák a 2009-2010-es influenzaszzezonban.

Teljes természetes vagy reasszortált vírusvaccinák inaktivált (killed) vírust tartalmaznak (Baxter /EM/, Omninest (Al-phosphate adjuvánssal /Hungary/, Cantacuzino /Romania/).

Split vírusvaccinák inaktivált, detergens kezeléssel hasított vírusrészeket tartalmaznak (8 manufaktúra /Kína/, CSL /Ausztrália, USA/, Sanofi Pasteur /US/, Green Cross /Korea/, GSK+ASO3 adjuvánssal /EMA, Canada/.

Subunit vagy felszíni antigént tartalmazó vaccinák alapvetően az inaktivált vírus egyéb komponenseitől megtisztított hemagglutinint és neuraminidaset tartalmaznak (Novartis /USA/, Novartis + M59 adjuvant /EMA/).

Élő attenuált (cold-adapted) vírusvaccinák teljes (non-pathogenic) vírust tartalmaznak, azonban Európában nem engedélyezettek (Medimmune /USA/, Microgen /Russia/).

Szaporítás: A vakcinák előállítása során a felszaporítás embrionális tyúktojásban (Fluval P, Pandemrix, Focetria), vagy emlős sejttenyészetben (Celvapan) történik. A csirkeembrióban szaporodott vírus az allantoisz folyadékba kerül. Ezt a hatóanyagot tartalmazó folyadékot tisztítás után használják fel.

Tisztítás: biológiai úton (Fluval P) vagy centrifugálással történik.

Szennyezettség: Fluval P vakcina gyártása során az inaktiválásra használt formaldehid nyomokban jelen lehet, melyet a gyártó cég ellenőriz (formaldehid-érzékenyeknél óvatosság indokolt). A tojás szaporított oltóanyagoknál az ovalbumin fehérje nyomokban előfordul (Fluval P 0,2 ug/dózis, a többiekben \leq 1 ug/dózis) ezért tojásallergia esetén a beadás mérlegelése javasolt.

Adjuvánssok: Az általános immunstimulálás, a depot funkció növelésére a vakcinák jelentős része adjuvánssokat tartalmaz. A Fluval P-ben alumínium foszfát gélt (ALPO₄ 0,6 mg/dózis, de a táplálékkal napi 3-10 mg a bevitel) a többi vakcinában ASO₃, MF59C.1, Squalene adjuvánst találhatók.

Thiomersal: A Fluval P és a Pandemrix vakcinákban konzerváló adalékként szerves higanyvegyületet tartalmazó thiomersal is szerepel, mely igen sok vakcina alkotója. A thiomersal bomlásterméke az etil-higany (25ug), mely a szervezetben nem raktározódik, 7 napon belül a széklettel kiürül. Sajnos a

közvélekedés összetéveszti a metil-higannyal, amely viszont akkumulálódik és toxikus.

Antibiotikumok: A bakteriális védelem biztosítására a vakcinák antibiotikumokat is tartalmaznak. A Fluval P vakcinában Gentamicin, Vancomycin, Neomycin, Ciprofloxacin található, ezekre az antibiotikumokra érzékenyeknél a beadása nem, vagy csak konzultáció után javasolt.

Mellékhatás: Az oltás után kialakuló lokális (bőrpír, viszketés, enyhe fájdalom) és

szisztémás (fáradtságérzés, rossz közérzet, fejfájás) mellékhatásokat (reaktogenitás) figyeltek meg, melyek gyakorisága a magyar vakcinánál 10% alatt volt. Az elmúlt 14 év során a majdnem azonos (az új influenzatörzset leszámítva) összetételű szezonális és az új pándémiás vakcinával történt eddigi oltások során súlyos mellékhatást (komoly, az oltáshoz köthető betegség kialakulást) még nem regisztráltak!!!

Az oltandók köre: A WHO, a CDC, az ECDC és a hazai szakemberek állandóan aktualizálják az oltandók körét. Ezek szerint a 7-10-szer nagyobb veszélynek kitett terhesek (a terhesség bármely időszakában), gyermekágyasok, szoptató anyák, a veszélyeztetett krónikus betegek, egészségügyi dolgozók, fiatalok (1-18. év), idősek (60 év felett), a lakosság biztonságát és alapvető ellátását szolgáló infrastruktúrát működtető személyek, fertőzésnek kitett munkahelyen (bölcsőde, óvoda, pedagógusok, ügyfélszolgálatot ellátó köztisztviselők stb.) dolgozók tömeges oltása indokolt. Az ECDC azt javasolja, hogy minden európai, akinek felajánlják az influenza elleni védőoltást, oltassa be magát! 18 év fölött az egyik felkarba a szezonális, a másik felkarba a pándémiás influenzaoltást egyszerre érdemes beadatni.

A terhesek oltása után az ellenanyag bejut a magzatba, illetve szoptatáskor az anyatejjel az újszülöttbe, így a megszületés után 12 hónapos korig csak az anyától kapott ellenanyag nyújt védeltséget az újszülötteknek és a csecsemőknek.

Az oltás gyakorisága: A Fluval P és a szezonális Fluval AB vakcinából egy alkalommal egy-egy adagot, a többi vakcinából (Pandemrix, Focetria, Celvapan stb) három hét különbséggel két alkalommal kell egy-egy adagot beadni.

Jogi felelősség: A vakcina hatásosságáért és mellékhatásaiért az oltóanyagot előállító, az oltás steril körülményeinek a biztosításáért és a beoltandók állapotának felméréséért az oltást elvégző, a szakszerű felvilágosításért az oltást elvégző, vagy el nem végző szakemberek felelnek. A szakszerű felvilágosítás vonatkozásában nagy felelőssége van a médiának és a politikusoknak is. A szülész-nőgyógyászoknak nagy a felelősségük a leendő, illetve a már terhes anyák és a környezetük, továbbá az egészségügyi (a terheseket, az újszülötteket és a gyermekágyasokat ellátó) dolgozók felvilágosításában.

Az A(H1N1)v 2009 pándémiás influenzajárvány tapasztalatai:

A terheseket és a gyermekágyasokat fel kell világosítani a védőoltás jelentőségéről.

Az A(H1N1)v 2009 pándémiás influenzajárvány idején a 7-10-szer nagyobb veszélynek kitett terhesek az influenza ellen oltandók prioritási listájának az élére kerültek.

A monovalens pándémiás influenza vaccinák a terhesség teljes idején veszélytelenek.

A terheseknek adott védőoltás védi az anyákat és szülés után az újszülötteket az első 6 hónapban.

Gyanús vagy kimutatott influenza fertőzés esetén a terheseknél (a terhességi kortól függetlenül) vagy a 2 héten belül szült gyermekágyasoknál azonnal el kell kezdeni az agresszív antivirális kezelést és a fokozott monitorizálást, szükség esetén az intenzív kezelést.

A speciális ellátás szükségessége miatt influenza gyanús vagy influenzával fertőzött terhesek és gyermekágyasok csak a legmagasabb szintű, PIC III. háttérrel rendelkező szülészeti osztályokon kezelhetők.

Irodalom:

Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (www.antsz.hu),
Influenza A(H1N1)v 2009

CDC Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children. Southern California, March-April 2009. MMWR April 21 2009/58 (Dispatch); 1-3.

Denise J Jamieson, Margaret A Honein, Sonja A Rasmussen, and the Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group*

H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. The Lancet. Published Online July 29, 2009, DOI:10.1016/S0140-6736(09)61304-0

Ecdc.europa.eu: Weekly influenza surveillance overview, 5. March 2010.

Falus F.: Influenza A(H1N1)v 2009 és a várandós nők (www.antsz.hu).

Garten RJ, Davis CT, Russel CA, et al. Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. Science 2009; 325(5937):197 – 201

Janice K. Louis et al.: Severe 2009. H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California. N Engl J Med 362; 1.27-35.

Mark Philippe: Pandemic Influenza. What Obstetricians Need to Know. Obstet Gynecol vol. 114, No. 2, 2009. Part 1, 206-208.

Országos Epidemiológiai Központ (www.oek.hu) Influenza surveillance in Hungary 9. week 2010.

Seema Jain et al.: Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009, N Engl J Med 361; 20. 1935-1944.

Tóth Z.: Az új influenza A(H1N1)v 2009 világméretűről és a teendőkről. Magyar Nőorvosok Lapja 72 (6) 2009. 329.

Tóth Z.: Pandemic influenza A(H1N1)v 2009 in pregnant women In.: Concepte actuale in obstetrica-ginecologie Ed.: Petru Chitulea Editura Universitatii din Oradea 2010. 206-214.

WHO, Pandemic (H1N1) 2009- update 91
www.cdc.gov/h1n1flu/update.htm