

Infektológiai Szakmai Kollégium
Elnök: Prof. Dr. Ludwig Endre
Egyesített Szent István és Szent László Kórház,
Budapest, 1097 Gyáli út 5-7. Tel/Fax: 455-8147
E-mail: eludwig@laszlokorhaz.hu

**Az Infektológiai Szakmai Kollégium ajánlása az immundeficiens betegek, a
transzplantáltak és az immunterápiában részesülő betegek influenza profilaxisára**

Az immundeficiencia az immunrendszer hiányos működését jelentő kóros állapot, amely elsősorban a fertőzések elleni csökkent védekezőképességben nyilvánul meg. Az immundeficiencia lehet veleszületett (genetikai ártalommal összefüggő) és szerzett. Utóbbiak közé tartozik az AIDS és a különböző betegségekkel, kezelésekkkel összefüggésben jelentkező, vagy egyéb külső ártalom (pl. sugárártalom) miatt kialakuló immunkárosodás (secunder immundeficiencia).

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) valamennyi immundeficienciát a súlyos lezajlású influenza szempontjából magas kockázatúak csoportjába sorolja, és kiemelten fontosnak tartja minden immundeficiens betegben az influenza fertőzés megelőzését. A megelőzés leghatásosabb módja a veszélyeztetett személyek védőoltása, kevésbé hatásos, de minden esetben indokolt a körkörös védelem biztosítása a veszélyeztetettek környezetének oltásával, valamint az egyéni, nem specifikus védekezés (izolálás, maszkviselés, kézmosás stb.). A súlyos fertőzés kialakulásának megelőzését szolgálhatja az influenzás betegek korai, 24 – maximum 48 órán belül megkezdett antivirális kezelése.

A WHO egyértelműen ajánlja a fokozottan veszélyeztetett betegek, köztük az immundeficiensek védőoltását, de az egyes immundeficiens állapotokra vonatkozóan részletes útmutatást nem ad. Ezért tartottuk szükségesnek iránymutatást adni e betegek influenza elleni védőoltására, és kiegészíteni az ajánlást az immunterápiában részesülők influenza profilaxisával, különös tekintettel arra, hogy az utóbbi betegcsoport influenza elleni védőoltásával kapcsolatos tapasztalatokról eddig még nem számoltak be. Ajánlásunk kidolgozásában az influenza pandémia eddigi tapasztalataira, általános vakcinológiai és immunológiai ismeretekre támaszkodunk.

1. Veleszületett immundeficienciák. (primer immunhiány betegség).

A vakcina élő vírust nem tartalmaz, adása immundeficienciákban nem ellenjavallt. Mindazonáltal azokban a betegekben, akikben hatékony antitesttermelésre nem számíthatunk, az oltás felesleges, hiszen az előlt vakcinával biztosítható védettség szorosan összefügg az elérhető antitestkoncentrációval. (A vakcináció hatékonyságának mértéke haemagglutinációgátlással vagy microneutralizációval mért minimum 40 vagy a fölötti specifikus antitesttiter az oltás utáni 21. napon.)

- Nem ajánlott az influenza elleni védőoltás agammaglobulinaemiában és súlyos kombinált immundefektusban
- Ajánlható a védőoltás azok számára, ahol IgG (esetleg IgM) osztályú antitest válaszra számíthatunk, így variabilis antitesthiány szindrómában, IgG alosztálydefektusokban,

hyper-IgM szindrómában, nem súlyos kombinált immundefektusokban és azokban a szindrómákban, melyekben az immunhiány része a komplex örökletes defektusoknak. Célszerű az oltott ellenanyag szintjét ellenőrizni, szükség esetén revakcináció indokolt.

- Kifejezetten ajánlott az influenza vakcináció izolált IgA hiányban, a fagociták számbeli (neutropeniák) vagy funkcionális defektusaiban, valamint a komplement deficienciákban.
- Az intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés alatt álló betegek esetében az ajánlott védőoltást célszerű a következő IVIG infúzió előtt 10 nappal beadni.

A primer immunhiány betegségeiben a reziduális immunválasz rendkívül heterogén, a védőoltással kapcsolatos döntésekben immunológus szakorvossal való konzultáció ajánlott.

2. **HIV fertőzés és AIDS:** a betegség minden stádiumában kifejezetten ajánlott a kezelték influenza elleni védőoltása.
 3. **Secunder immundeficienciával járó betegségek** (diabetes, haematológiai betegségek, onkológiai betegségek, autoimmun betegségek, krónikus máj- vagy vesebetegségek, endokrin kórképek): valamennyi kórképben kifejezetten ajánlott az influenza védőoltás. A diabetes és a nem malignus haematológiai betegségek kivételével mindegyikben célszerű az oltott ellenanyag szintjét ellenőrizni, szükség esetén revakcináció indokolt.
 4. **Immunszuppresszív kezelés alatt állók:** influenza elleni védőoltásuk javasolt. Az oltás után 3 héttel ellenőrizni kell az oltott ellenanyag szintjét, nem megfelelő immunválasz esetén revakcinációjuk szükséges.
 5. **Malignus onco-haematológiai betegségek kemoterápiája:**
 - a kemoterápia alatt is javasolt az influenza vakcináció, az oltás beadásának időpontjául az aktuális kezelési ciklus utáni 3-4. hét választandó, amikor az abszolút neutrophil- és lymphocytaszám meghaladja az 1000/μl értéket
 - a kemoterápia befejezése után a 3-6. hónaptól a betegek biztonságosan és hatékonyan vakcinálhatók.
 6. **Transzplantáció:**
 - Minden transzplantációra váró beteget influenza elleni védőoltásba kell részesíteni.
 - A transzplantáció után a különböző transzplantációkban eltérő stratégiát kell mérlegelni.
- **Allogén őssejttranszplantáció:** az Európai Csontvelőtranszplantációs Társaság (EBMT) – figyelemmel az influenzás szövődmények magas kockázatára – az őssejtek megtapadása és a steril izoláció megszüntetése után mielőbbi védőoltásukat javasolja. Az akut graft versus host betegség (GVHD) kockázata, a szükséges immunsszuppresszív kezelés és a jelentős immundeficiencia miatt a transzplantáció utáni első 6 hónapban nem ajánljuk a védőoltás beadását. A 6. hónap után a védőoltás estleges kockázata eltörlődik az influenza súlyos lezajlásának kockázata mellett, ezért indokolt a vakcináció. Hatékonyságát kérdésessé teszi az allogén transzplantációt követő lassú immunológiai érés. Egyedi mérlegelést igényel, ha krónikus GVHD miatt tartós immunsszuppresszióra szorul a beteg. A hazai és nemzetközi tapasztalatok szerint 12 hónappal a transzplantáció után elölt vakcinákkal a betegek biztonságosan és hatékonyan immunizálhatók.

Mindezek alapján az allogén őssejttranszplantáción átesett betegek számára következő vakcinációs stratégiát ajánljuk:

- 6 hónappal a transzplantáció után, ha nem áll fenn GVHD, javasoljuk az influenza elleni védőoltás beadását
- a 6-12. hónapban mindenki oltandó, aki már nem kap immunszuppresszív kezelést
- mindenki, aki a 6-11. hónapban kapott influenza elleni védőoltást egy hónap elteltével, de legkésőbb a 12. hónapban revakcinálandó
- 1 évvel a transzplantáció után – egyedi mérlegeléssel – mindenkinek ajánlott mind a szezonális, mind a pandémiás H1N1 elleni védőoltás
- Mindaddig, amíg hatékony védőoltás nem adható, a bevezetőben említett egyéb védekezési módszereket (körkörös védelem, egyéni védekezés, korai antivirális kezelés) kell alkalmazni

➤ **Autológ őssejttranszplantáció**

Az immunszuppresszív kezelés elhagyása után minden transzplantált influenza elleni védőoltása javasolt

- **Szervtranszplantációk:** a rejekció elkerülése érdekében tartós, esetleg életre szóló immunszuppresszív kezelést kapnak. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy az előlt vakcinák növelnék a rejekciók kockázatát, ellenben az immunszuppresszió biztosan növeli az influenza súlyos lefolyásának veszélyét. Mindezek alapján a következőt javasoljuk
- a korai rejekció veszélyének elmúltával – egyedi mérlegeléssel - ajánlott a transzplantáltak influenza elleni védőoltása. Kiemelten fontos a súlyos influenza-szövődmények megelőzését szolgáló egyéb módszerek alkalmazása is.

7. **Immunterápiás eljárások**

- **Immunglobulinok, koloniasztimuláló faktorok (G-CSF, GM-CSF), erythropoetin:** Ezek a kezelések nem növelik az előlt vakcinák kockázatát, nem csökkentik a pandémiás H1N1 védőoltás hatékonyságát. A kezelés okának figyelembevételével (lásd immundeficienciák) ajánlott e kezelések alatt állók influenza elleni védőoltása.

➤ **Interferonok**

Az interferonok, mind az 1-es, mind a 2-es típusú interferonok, fokozhatják a vakcinák immunizáló hatását, de a mellékhatások kockázatát is. Minden interferon készítmény gyakori mellékhatása a láz és un. influenzaszerű tünetek jelentkezése, mely a védőoltás mellékhatásainak megítélhetőségét kérdésessé teszi. Ugyanakkor az interferonok, mint antivirális szerek gátolhatják az influenzavírusok szaporodását, csökkenthetik az influenza súlyos lefolyásának kockázatát. Ezért

- Az 1-es típusú interferon kezelés alatt állók influenza elleni védőoltása nem ajánlott, 2-es típusú interferon (IFN gamma) kezelés alatt ellenjavallt. Egyéb megelőzési módszerek alkalmazandók
- az interferon kezelés befejezése után két héttel, pegilált készítmény esetén 4 héttel, ajánlható az influenza elleni védőoltás

➤ **Infliximab:** tumornecrosis-faktor alfa ellenes monoclonalis antitest

Kifejezett immunszuppresszor hatása és a kezelés okául szolgáló betegség egyaránt jelentősen növeli a súlyos influenza kockázatát.

- a kezelés alatt állók influenza elleni védőoltása ajánlott, de hatékonysága bizonytalan, a kezelés után 2 hónappal revakcináció indokolt

- a kezelés befejezése után 2 hónappal az influenza elleni védőoltás biztonságos és hatékony, javasolt a vakcináció
- **Rituximab:** CD20 ellenes antitest, jelentős immunszuppresszív hatása csak az antitest-termelő B-sejtekre terjed ki.
 - tartós, több ciklusú kezelés 1 évig is gátolhatja a specifikus antitesttermelést, az influenza elleni vakcinációtól hatékony védelem nem várható, ezért a védőoltás nem ajánlott
 - egy-vagy két ciklusú kezelés befejezése után 2 hónappal, az alapbetegség figyelembevételével az influenza elleni védőoltás javasolt, revakcinációra szükség lehet.

8. Egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló biológiai terápiák

Az előlt influenza vírust tartalmazó védőoltás alkalmazása egyedi mérlegelést igényel. Ebben a vonatkozásban az Immunológiai Szakmai Kollégium ajánlásait javasoljuk figyelembe venni.

Megjegyzés: A most indult tömegoltási kampányban rendkívül fontosnak tartjuk az oltottak monitorizálását mind az oltások biztonságossága (oltási reakciók gyakorisága, ritka, nem várt komplikációk), mind a hatékonysága (immunválasz és tartóssága, klinikai védőhatás) vonatkozásában, mivel a pandémiás H1N1 vakcinával történt kísérletes oltások ezekről csak limitált információt nyújthattak. Kiemelkedő jelentőségűek ebből a szempontból a jelen ajánlásban szereplő immundeficienciával járó betegségek és kezelések, mivel ezekre a kísérletes oltások nem terjedhettek ki, nemzetközi tapasztalatok sem állnak rendelkezésre. A várhatóan rendkívül ritka oltási szövődményekre gyanús betegek klinikai kivizsgálásában javasoljuk a kérdésben speciális jártassággal rendelkező infektológusok, immunológusok bevonását.

Tekintettel arra, hogy a pandémiás H1N1 elleni védőoltást mindenütt csak most vezetik be, a későbbiekben, a hazai és nemzetközi tapasztalatok tükrében a fenti ajánlások felülvizsgálatára lehet szükség.

Irodalomjegyzék

1. Hermann Einsele WP Chair, EBMT Advisory: H1N1 influenza („swine flu”) letter
2. Catherine Myers et al: Determinants of Vaccine Immunity in the Cohort of Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Living in Switzerland. *Ped Inf Dis J* 2009, 28, 996
3. Mark J. Abzug et al: Immunogenicity, Safety, and Predictors of Response After a Pneumococcal Conjugate and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Series in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ped Inf Dis J* 2006, 10, 920

4. P. E. Ferguson: Patient and family education in HSCT: improving awareness of respiratory virus infection and influenza vaccination. A descriptive study and brief intervention. *Ped Inf Dis J* 2009, 28, 233.

Budapest, 2009. november 23.

Prof. Dr. Ludwig Endre
elnök