

H1N1-influenza – pandémia, 2009

OSZTOVITS JÁNOS DR.^{1, 2} ■ BALÁZS CSABA DR.³ ■ FEHÉR JÁNOS DR.⁴

¹Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest

³Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati Osztály, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

2009 márciusában egy új, addig csak sertésekben kimutatott influenza A-vírus H1N1-szubtípusa okozott emberi megbetegedéseket Mexikóban, majd három hónap alatt a föld minden régiójában elterjedt. Bár a mortalitás aránya alapján az új H1N1-fertőzések nem súlyosabbak a szezonális influenzajárványoknál, a gyors és globális terjedés miatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2009. július 11-én világméretű járványnak (pandémiának) nyilvánította a H1N1-fertőzést. 2009. október elejéig közel 400 000 igazolt H1N1-vírus-fertőzést és 5000 halálesetet ismerünk a világ minden tájáról. A fertőzés terjedésének üteme világszerte mérsékelt, növekvő tendenciát mutat, bár Európában és Észak-Amerikában az őszi-téli időjárás várhatóan kedvezni fog a gyorsuló terjedésnek. A betegség az esetek többségében enyhe tünetekkel zajlik, láz, köhögés, torokfájás, izomfájdalmak jelentkezhetnek, melyek 3–7 nap alatt spontán elmúlnak. Ekkor az otthon maradás javasolt, a fertőzés továbbadásának elkerülése céljából. Orvoshoz kell fordulni a fokozott kockázatú betegeknek, és szövődmény kialakulásának gyanúja esetén. Ez esetben szóba jön az antivirális kezelés, illetve más gyógyszeres vagy szükség esetén intenzív terápia is. A H1N1-pandémia elleni védekezés legfontosabb eleme a megelőzés, amely egyrészt a higiénés előírások ismeretét és betartását jelenti, különösen közösségekben, másrészt a védőoltás mérlegelését. A rendelkezésre álló tudományos igényű tanulmányok nagy esetszáma és sokéves tapasztalatokról számolnak be a jelenleg is alkalmazott influenza-védőoltásokkal kapcsolatban. Néhány speciális csoport esetében (várandós anyák az első trimeszterben, 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek) az influenzavakcina adása – tapasztalatok hiánya miatt – nem javasolt, de a népesség túlnyomó többsége számára a védőoltás ellen jelentős érv nem ismert. Az influenza elleni védőoltás hatására esetlegesen jelentkező szövődmények enyhék, ezek kockázata nagyságrendekkel kisebb az influenzafertőzés okozta szövődmények és mortalitás rizikójánál.

Kulcsszavak: influenza, H1N1-fertőzés, tünetek, megelőzés, vakcináció

H1N1 influenza – pandemic, 2009

In March, 2009, a novel strain of swine-origin influenza-A H1N1 caused human infection in Mexico, and spread to all regions in the world in the following three months. On June 11, 2009, the World Health Organization declared that a global pandemic of influenza A H1N1 was underway. This action was a reflection of the spread of the new H1N1 virus, not the severity of illness caused by the virus. As of October, 2009, there are about 400,000 confirmed cases and 5000 mortalities due to pandemic H1N1 all over the world. The symptoms are usually mild: fever, cough, sore throat, muscle aches, and they usually disappear spontaneously within 3–7 days. Recommendations suggest staying at home with mild symptoms, and avoiding the contact with other people. In case of warning signs of complications or emergency symptoms, medical care is required, and antiviral treatment, hospitalization might be needed. The most important duty against pandemic H1N1 is prevention, which means first of all the adherence of hygienic rules and the use of vaccination. Based on epidemiologic data and worldwide experiences on influenza vaccination, both seasonal and H1N1 vaccinations are recommended for anyone 6 months of age or older who is at risk of becoming ill or of transmitting the viruses to others. Pregnant women during the first trimester are not recommended for vaccination, due to the lack of experiences. Overall, the rates and seriousness of a possible complication of influenza vaccination are much smaller than the risk of serious complications and mortality of influenza infection.

Keywords: influenza, H1N1 infection, symptoms, prevention, vaccination

(Beérkezett: 2009. október 27.; elfogadva: 2009. november 11.)

Rövidítések

CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) az Amerikai Egyesült Államok járványügyi központja; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; OEK = Országos Epidemiológiai Központ; SARS = (severe acute respiratory syndrome) súlyos akut légúti tünetegyüttes; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A huszadik században számos kórokozó idézett elő világméretű járványokat vagy fenyegetett ezzel a veszéllyel. Bár kezelés nélkül a HIV-, az Ebola- vagy a SARS-vírus mortalitása jóval magasabb, az influenzavírus biztosan őrzi vezető helyét a legtöbb megbetegedést okozó világméretű járványok (pandémiák) képzeletbeli

ranglistáján. Az influenzavírus egyedülálló képessége, hogy egy hónap alatt akár a világ népességének 30%-át képes megfertőzni. Ennek egyik oka, hogy cseppfertőzéssel emberről emberre könnyen terjed. Másrészt az influenza A-vírus antigénszerkezete állandóan változik, és a változás mértékével arányosan nő a fertőzőképesség. Így rendszeres helyi-szezonális járványok vagy körülbelül 20-40 évente akár minden kontinensre kiterjedő pandémiák alakulhatnak ki. Bár az influenzafertőzés közvetlen mortalitása alacsony, 0,1–2% közötti, világméretű járvány kitörése esetén egy év alatt mintegy 135 millió ember halálát okozhatja, ami önmagában négyszerese az elmúlt 30 évben a HIV-fertőzés miatti összhalálozásnak [1]. Az influenzavírus és az ahhoz hasonló megbetegedések ezért a vírus felfedezése óta a figyelem középpontjában vannak.

Az influenzavírusok osztályozása

Az influenzavírusok az *Orthomyxovírusok* családjába tartoznak, amelyek negatív egyszálú RNS-örökítő anyaggal rendelkeznek. A család elnevezése a vírusok nyálkahártya iránti affinitására utal (görögül ortho: szokványos, igazi; myxa: nyák). Legközelebbi rokonaik a szintén negatív egyszálú RNS-genomú víruscsaládok: a *Paramyxovírusok* családja (a parainfluenza, mumpsz, kanyaró kórokozóival), a *Pneumovírusok* családja (köztük a respiratory syncytial virus, RSV), a *Rhabdovírusok* családja (Lyssa-vírus, a veszettség kórokozója), a *Filovírusok* családja (Ebola-vírus).

Az influenzavírusok három nemzetsége ismert: influenza A-, B- és C-vírus. Az influenza B- és C-vírus főként humán patogén, és bár B-vírus-fertőzést kimutattak már kutyában és macskában is, állat-állat vagy állat-ember irányú fertőzést még nem bizonyítottak. Az influenza B-vírus a szezonális influenzafertőzések átlagosan egyharmadért felelős. A C-vírus-fertőzések nem szezonálisak, tüneteket leginkább az 1–4 éves gyermekekben okoznak, de csupán az összes gyermekkori légúti megbetegedések egy százalékáért felelősek. A hatévesnél idősebb korosztály többsége C-vírus-szeropozitív. Az influenza A-vírus fő rezervoárjai a madarak, emellett emlősökben és emberben is fertőzőképes. Világméretű járványokat csak az A-típusú influenzavírus okoz [2].

Az influenzavírus szerkezete, a felszíni antigének változása

Az influenzavírus felszíni antigénjei és ezek különböző mértékű változásai közvetlenül összefüggenek a fertőzőképességgel és a járványok kialakulásával. A gömb alakú vírust kettős lipidburok borítja, felszínén két vírusspecifikus glikoprotein, a neuraminidáz (N) és a hemagglutinin (H) található. A hemagglutinin a gazdasejtbe való tapadásban játszik szerepet, a neuraminidáz a gazdasejtbe való bejutást és az onnan kiszabadulást segíti

elő. A vírusnak öt belső antigénje is van, ezek mindhárom influenzavírus-típusban állandóak. A felszíni H és N antigének azonban különböző mértékű változásokon mennek keresztül.

Kisebbs mértékű, de folyamatosan zajló antigénváltozás az antigéndrift, amely során egy pontmutáció a hemagglutinin egyik aminosavcseréjét okozza, így a vírustörzs antigénszerkezete fokozatosan mindinkább eltérő lesz az eredeti törzs antigén-tulajdonságától. A legújabb vizsgálatok szerint a driftek nem csupán véletlenszerűek, hanem gyakoriságuk növekszik a gazdaszervezet immunaktivitásának erősödésével is. A driftek a szezonális influenzajárványokért felelősek, és akár egy hosszabb szezon alatt kijátszhatják a meglévő (posztinfekciós vagy vakcinációs) immunitást. Ezért a különösen veszélyeztetettek körében indokolt lehet az újabb vakcináció egy influenzaszezonon belül is [3, 4].

Hirtelen bekövetkező és jóval nagyobb mértékű antigénváltozás az antigénshift. Ha egy fogékony emberi vagy állati sejtet egyszerre két különböző A-vírus fertőz meg, akkor a sejtben belül az RNS-szegmensek rekombináldhatnak, ennek eredményeként teljesen megváltozik a H vagy az N vagy mindkét felszíni antigén, és egészen új A-vírustörzs keletkezik. Amíg a B-típusú influenzatörzsnél csak a kisebb változásokat eredményező antigéndrift fordul elő, és a C-típusnál még a drift jelensége is elhanyagolható mértékű, az A-típusú influenzavírusban az antigénshift jelensége számos alkalommal megtörtént már, és az új faj az általános fogékonyság miatt világméretű járványhoz vezetett.

Influenzapandémiák

Bár a humán influenza A-vírust először 1931-ben izolálták, számos, influenzavírusra jellemző járvány leírása ismert a történelemben. A vírus szerepe először a Kr. e. 430–427-ben zajló athéni járványban merül fel, az akkori tünetegyüttest az eseményeket hűen rögzítő történetíró után Thuküdidész-szindrómának nevezzük [5]. Az első jól dokumentált pandémia, amely a későbbi nagy influenzajárványokkal megegyező képet mutatott, 1580-ban indult Kínából, és az akkori kereskedelmi utakon keresztül Európába és Amerikába is eljutott. A kór terjedésének módjára és sebességére is utal, hogy az ázsiai népek „szélbetegségnek” hívták. Influenzavírus-pandémiák becslések szerint 10-40 évenként követték egymást. Ezek közül kiemelkedik a történelem legtöbb áldozatot követő járványa, a spanyolnátha, amely 1918–1919-ben, két hullámban végigsöpört Európán, Észak-Amerikán, Ázsián, Afrikán és Brazilián. A Föld akkori népességének egyharmada fertőződött, és a 2,5% mortalitás mintegy 40-50 millió ember halálát jelentette. A spanyolláz vagy spanyolnátha név arra az utólag téves elképzelésre utal, hogy a járvány bölcsője az Ibériai-félsziget lett volna. A kiindulás helyét ma sem tudjuk pontosan, az első hullám 1918 tavaszán szinte egy időben jelentkezett Dél-Európában és Észak-Amerikában, és vi-

1. táblázat | Influenza A-vírus által okozott pandémiák az elmúlt században

A pandémia kezdete	Vírusszubsztípus	Közismert elnevezés	Becsült összhalálozás	A pandémiás vírustörzs kimutathatósága emberben
1889	H3N2	Orosznátha	250 000	1918-ig
1918	H1N1	Spanyolnátha	40-50 millió	1957-ig
1957	H2N2	Ázsiai nátha	1-2 millió	1968-ig
1968	H3N2	Hongkongi nátha	700 000	Jelenleg is

2. táblázat | Az ismert influenza A-vírus H-szubsztípusai és előfordulásuk a természetben, 2009. júniusban

Az Egyesült Államok Nemzeti Biotechnológiai Információs Központjának (National Center for Biotechnology Information, NCBI) influenza-adatbázisa alapján. Elérhetőség: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database>

Fajok	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16
Afrikai cibetmacska					+											
Bálna					+											
Ember	+	+	+		+		+		+							
Feketeajkú pocoknyúl					+											
Fóka			+	+			+									
Hangyászsün	+															
Háziléggy					+											
Kutya	+															
Leopárd					+											
Ló			+				+									
Macska							+									
Madár	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Menyét	+															
Nerc			+		+					+						
Nyest		+														
Nyestkutya					+											
Pézsmapatkány				+												
Sertés	+	+	+	+	+				+							
Teve	+															
Tigris					+											

szonylag enyhe, három-négy napos lázzal járó tünetekkel járt. A második hullám 1918 őszén kezdődött, jóval súlyosabb tünetekkel. A magas halálozásért a vérzéses tüdőgyulladás és légzési elégtelenség volt a felelős, amelyet a másodlagos bakteriális fertőzés vagy az influenzavírus által önmagában okozott [6]. A XX. század influenzapandémiáit az 1. táblázat foglalja össze.

Influenza A-vírustörzsek az állatvilágban, madárinfluenza, sertésinfluenza

Az influenza A-vírustörzsek jelölése a különböző H és N antigénváltozatok kombinációjából adódik. 2009 júliusáig 16-féle hemagglutinin (H1–H16) és 9 különböző neuraminidáz-szerotípus (N1–N9) ismert [7]. Az A-vírus törzseinek számos gazdaszervezete van: elsődleges

rezervoárok a vízi-vízparti madarak, ezekben mindegyik ismert H és N szerotípus megtalálható. További jelentős természetes hordozók az emberek és sertések, de számos állatban, így bálnában és háziléggyben is kimutatták már a vírust (2. táblázat). Madarakban a vírus a légúti és emésztőrendszeri nyálkahártyában szaporodik, és nem okoz komoly tüneteket, viszont hatalmas rezervoárt jelent, amely a madárürülékkel terjed. Az állati influenzavírusok járványügyi jelentősége kettős. Egyrészt a humán és állati törzsek együttes fertőzésekor antigénshiftet követően új humán patogén vírustörzs jöhet létre, amely pandémiához vezethet. Másrészt a vírus az állatvilágban állandóan fennmarad, így eliminálása humán vakcinációval nem lehetséges.

Bár humán megbetegedést korábban csak a H1-, H2- és H3-szerotípusú A-vírusok okoztak, 1997-ben Hong-

kongban az addig csak madárban szaporodó, H5-sze-
rotípust tartalmazó A-vírust mutattak ki halált okozó
emberi influenzavírus-fertőzésben [8]. Ez volt a H5N1,
az első úgynevezett „madárinfluenza”-eset. Az új vírus-
törzs megjelenése pandémia kitörésével fenyegetett, de
a H5N1 végül csupán 18 emberi megbetegedést és 6
halálesetet okozott. Ezt követően újabb madáreredetű
vírusok humán fertőzőképességét igazolták: H7N7 tör-
zset humán gennyes kötőhártya-gyulladásból, valamint
H9N2 sporadikus eseteket [9]. Ezek a tapasztalatok bi-
zonyították, hogy az állati influenzatörzsek az eltérő an-
tigén- és receptoraffinitás ellenére is képesek humán fer-
tőzést létrehozni.

A 2009 áprilisában újra felbukkant, jelenleg már
pandémiát okozó H1N1-vírusterzs „sertésinfluenza” el-
nevezése onnan ered, hogy a vírus két korábbi sertés-
vírusterzs kombinációjából származik. Molekuláris bio-
lógiai módszerekkel tovább vizsgálva, a H1N1-vírus
egyik nagyszülője ritka hármaskombináció: egy madár-,
egy sertés-influenzatörzs és egy humán H3N2-vírus-
genom az ősök.

A 2009. évi H1N1-pandémia terjedése

2009. március közepén egy mexikói influenzás beteg
mintájában igazolták először az új H1N1-szubtípust.
Bár a jelenlegi H1N1-vírus nem új törzs, antigénszerke-
zete az évtizedek alatt jelentősen megváltozott. Terjedési
potenciálját jellemzi, hogy az első esetet az Amerikai
Egyesült Államokban 2009. április 15-én igazolták, jú-
niusban viszont már az Amerikai Egyesült Államok öt-
ven államából, valamint öt kontinens 70 országából je-
lentettek humán H1N1-vírus-fertőzéseket. A gyors és
globális terjedés miatt az Egészségügyi Világszervezet
(WHO) 2009. július 11-én pandémiának nyilvánította a
H1N1-vírus-járványt.

3. táblázat | A H1N1-vírral fertőzött betegek és halálesetek összesített
száma, 2009. október 11-ig

WHO-régiók	Esetek	Halálesetek
Afrika	12 456	70
Amerika	153 697	3406
Közel-Kelet	13 855	90
Európa*	Legalább 61 000	207
<i>Ebből Magyarország*</i>	<i>Legalább 272</i>	2
Délkelet-Ázsia	39 522	530
Ausztrália	118 702	432
Összesen	Legalább 399 232	4735

* Magyarországon és Európa több országában 2009. augusztus 8. óta
nem végeznek minden influenzagyánú esetében laboratóriumi és
járványügyi vizsgálatot.

Források: WHO. Pandemic (H1N1) 2009 – update 70. 2009.
<http://www.who.int/>, és Az Országos Epidemiológiai Központ tá-
jékoztatója az influenzafigyelő szolgálat adatairól, Magyarország,
2009. 40. hét. <http://www.oek.hu/>

2009. október 4-ig közel 380 000 igazolt H1N1-
fertőzöttet és 4500 halálesetet jelentettek a WHO-nak,
amely internetes honlapján hetente friss jelentést tesz
közzé [10]. Az előző heti adatokhoz képest a fentiek
10%-os morbiditás- és mortalitásemelkedést jelente-
nek. Magyarországon ugyanezen idő alatt – az Országos
Epidemiológiai Központ (OEK) hetente készülő jelen-
tése alapján – 272 igazolt H1N1-megbetegedés és 2 ha-
láleset történt. A pandémiás influenzavírus okozta meg-
betegedések területi megoszlása azt mutatja, hogy a
vírus valamennyi hazai földrajzi régióban jelen van [11].
A kontinensek és régiók szerinti pandémiás H1N1-
fertőzések és halálesetek számát a 3. táblázat tartal-
mazza.

A H1N1-vírus-fertőzés klinikai tünetei

Mexikói és egyesült államokbeli adatok alapján a H1N1-
pandémia becslált halálozási aránya 0,4%-os (0,3–1,5%),
ami kisebb, mint az 1918–1919-es spanyolnátha-pandé-
mia mortalitása. A H1N1-fertőzés korosztályos meg-
oszlás szerint az iskoláskorú gyermekeket és fiatal fel-
nőtteket érinti a legnagyobb mértékben, majd az ő
környezetükben élőket, hasonlóan az utóbbi évek szezo-
nális influenzáihoz [12]. Magyarországon az Országos
Epidemiológiai Központ jelentése szerint az első 125
beteg medián életkora 28 év volt [13].

A H1N1-pandémia eddig tapasztalt tünetei is ha-
sonlóak a szezonális influenzafertőzéshez. A 2009-es
pandémia első nemzetközi vizsgálata 642 H1N1-
fertőzött betegen az alábbi tüneteket igazolta: láz (a be-
tegek 94%-ában), köhögés (92%), torokfájás (66%), va-
lamint hasmenés (25%) és hányás (25%) [14]. Az első
125 magyar fertőzött beteg leggyakoribb tünete a kö-
högés volt (80,8%), ezt a rossz közérzet/fáradékonyság
(71,2%), továbbá a 38 °C-ot meghaladó láz (60%), fej-
fájás (59,2%) és torokfájás (58,4%) követte [13].

A pandémiás vírustörzssel fertőzött betegek több-
sége világszerte enyhe tüneteket panaszol, és egy hét
alatt teljesen meggyógyul, gyógyszeres terápia nélkül is.
Az OEK, a magyar Infektológiai Szakmai Kollégium és
az Egyesült Államok járványügyi központja (Centers for
Disease Control and Prevention, CDC) ajánlásai is ki-
emelik, hogy amennyiben más krónikus betegség nem
áll fenn, és súlyos lefolyásra, szövődményre utaló tünet
nem jelentkezik, akkor az influenza tüneteivel a beteg
maradjon otthon, a láz elmúltát követően még 24 óráig,
és kerüljön minden közösséget.

Influenzaszerű tünetek esetén orvoshoz kell fordulni
azoknak, akiknek fokozott kockázatuk van szövőd-
mény kialakulására:

- gyermekek 5 éves kor alatt, és különösen 2 éves kor
alatt,
- 65 év felettiek,
- terhes nők,
- az alábbi krónikus betegségben szenvedők:
 - rákos betegség,

- a vérképző rendszer zavara,
- krónikus tüdőbetegség,
- diabetes mellitus,
- szívbetegség,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- neurológiai betegség,
- neuromuscularis betegség (például izomdystrophia, sclerosis multiplex),
- immunhiányos állapotok.

Influenzaszerű tünetek esetén orvoshoz kell fordulni azoknak is, akik fokozott kockázattal nem rendelkeznek, de a betegség lefolyása során valamilyen súlyos lefolyásra utaló tünetük jelentkezik. Súlyos lefolyásra utaló, azonnali orvosi ellátást igénylő tünetek:

Gyermekekben:

- szapora légvétel vagy légzési nehézség,
- cianotikus bőrszín,
- a folyadékbevitel elégtelensége,
- szokatlan izgatottság vagy aluszékonyság,
- gyógyuló náthás tünetek után ismét visszatérő láz és rosszabbodó köhögés,
- láz bőrkiütésekkel.

Felnőttek esetében:

- légzési nehézség,
- véres vagy elszíneződött köpet,
- mellkasi vagy hasi fájdalom, vagy nyomás,
- hirtelen szédülés,
- zavartság,
- három napon túl fennálló magas láz,
- súlyos vagy visszatérő hányás.

A H1N1-vírus-fertőzés lehetséges szövődményei

A H1N1-vírus-fertőzöttek többsége, az eddigi tapasztalatok szerint, enyhe tüneteket követően, gyógyszeres terápia nélkül néhány nap, legfeljebb egy hét alatt meggyógyul. A WHO jelentése kiemeli, hogy a pandémia deklarálása a fertőzés terjedésének mértéke és nem a betegség súlyos lefolyása miatt történt.

Gyakoribb szövődmények: felső légúti betegségek: otitis media, sinusitis; alsó légúti betegségek: bronchitis, krupp, pneumonia; krónikus légúti betegségek fellángolása: astma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség, cisztikus fibrosis.

A vírusos tüdőgyulladás az egyik legsúlyosabb szövődmény lehet, kialakulhat más krónikus betegségben szenvedő és egészséges emberben is. Az 1957-es influenzapandémia során a halálesetek okozója legalább 25%-ban vírusos pneumonia vagy tracheobronchitis volt, bakteriális felülfertőződés nélkül. Az enyhébb lefolyású vírusos tüdőgyulladás a gyakoribb, különösen gyermekekben, jellegzetes foltos infiltrátumokkal a röntgenfelvételen. Köpet az esetek 50%-ában, véres köpet az ese-

tek 30%-ában jelentkezik. Az 1–4. napon gyors klinikai progresszió jellemzi, ekkor gyakran asszisztált lélegeztetés szükséges. Klinikai javulás 2–3 hét alatt várható, amely a radiológiai regresszióval jól korrelál [15].

A bakteriális tüdőgyulladás mind a szezonális, mind a világméretű influenzajárványok leggyakoribb szövődménye [16]. A 2009-es H1N1-pandémia során eddig három jelentés készült az influenzavírus-fertőzésben elhunyt betegek tüdőszövetmintáinak elemzéséből. A legnagyobb esetszámú tanulmány 77 H1N1-vírus-fertőzést követően elhunyt beteget vizsgált az Amerikai Egyesült Államokban, 2009. május–augusztus között, közülük 22 betegben (29%) volt kimutatható bakteriális pneumonia. A bakteriális fertőzést 10 esetben *Streptococcus pneumoniae* (45%), 7 esetben *Staphylococcus aureus* (32%), 6 esetben *Streptococcus pyogenes* (27%), egy esetben *Haemophilus influenzae* (5%) okozta. A 22 beteg átlagéletkora 31 év (2 hónap és 56 év közöttiek) volt. A betegség lefolyásának átlagos ideje 6 nap (1–25 nap között) volt. Bár a mintavétel nem reprezentatív, a szerzők felhívják a figyelmet a bakteriális tüdőgyulladás rapid lefolyására, és a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) elleni védőoltás jelentőségére a mortalitás csökkentésében [17].

A fertőzés terjedésének megelőzése – higiénés javaslatok

A H1N1-vírus, akárcsak más influenzavírus, a fertőzött emberről terjed, akinek felső légúti nyálkahártya-szekréciójában a vírus szövődménymentes esetben 3–6 napig található. Innen köhögéssel mikroaeroszol formájában vagy szennyezett felület kontaktusán keresztül juthat el a felső légutak közelébe (szem, orr, száj). A magyar és nemzetközi ajánlások egyhangzóan kiemelik, hogy az orvosi ellátás során nemcsak ezek betartása, hanem továbbadása, ismertetése is kiemelten fontos.

Mindennap szükséges higiénés teendők:

- Köhögés és tüsszentés esetén fedje orrát és száját zsebkendővel, majd dobja a zsebkendőt a szemetesbe.
- Naponta többször mosson kezet szappanos vízzel.
- Ne érjen a szeméhez, orrához vagy szájához.
- Próbálja kerülni a közeli érintkezést beteg emberekkel.
- Ha influenzaszerű tünetei vannak, maradjon otthon a láz elmúltát követően még 24 óráig, hacsak más ok miatt nem kell mégis orvoshoz mennie. Lehetőség szerint tartsa távol magától az embereket, hogy ne terjessze a fertőzést.

A H1N1-pandémia kezelése antivirális szerekekkel

Akárcsak a szezonális influenzavírus által fertőzötteknek, a pandémiás H1N1-betegek nagy többségének

sincs szüksége antivirális szer szedésére, mivel a gyógyulási idő gyógyszer szedése nélkül is legfeljebb egy hét, és a rendelkezésre álló antivirális szerek átlagosan egy nappal rövidítik meg a betegség lefolyását.

A forgalomban lévő két neuraminidázgátló szer, az oseltamivir (Tamiflu) és a zanamivir (Relenza) megakadályozza a vírus kijutását a gazdasejtéből. Hazánkban mindkét szer törzskönyvezett [18]. Az oseltamivir ellen már találtak rezisztens H1N1-szubtípusokat, zanamivir-rezisztencia még nem ismert. A véges készletek, a terjedő rezisztencia és a legtöbb esetben elhanyagolható előnyös hatás miatt a hazai és nemzetközi ajánlások az influenzás esetek többségében nem javasolják az antivirális szer adását [19, 20, 21]. Az alábbi esetekben javasolt az antivirális kezelés:

- súlyos, szövődményes influenzafertőzött betegeknek,
- 48 óránál hosszabb kórházi kezelést igénylő influenzafertőzött betegeknek,
- influenzafertőzötteknek, akiknek a szövődmény kialakulására magas a kockázatuk:
 - 2 évesnél fiatalabb gyermekek,
 - 65 évesnél idősebbek,
 - terhes anyák,
 - bizonyos krónikus vagy immunszuppresszív betegségben szenvedők,
 - 19 évesnél fiatalabbak, akik krónikus acetilszalicilát-kezelést kapnak.

A pandémiás H1N1-vírus elleni védőoltás

Az influenzavírus elleni védőoltások első generációja az 1940-es években jelent meg, ezek élő, attenuált vírustörzseket tartalmaztak. Jóval hatékonyabbak és kevésbé reaktívak az 1960-as évek óta alkalmazott elölt, teljes vírust vagy csak vírusrészeket (antigéneket) tartalmazó oltóanyagok. Hazánkban a szezonális influenzajárványok megelőzésére minden évben, a szezon megelőzően háromféle szubtípus antigénjét tartalmazó (trivalens) oltóanyagot állítanak elő. A szezonális oltóanyag az influenzavírusok antigénváltozásainak megfelelően évente változik, és a megfelelő új szerotípusú influenzatörzsek antigénjeit tartalmazza (a 2009/2010-es trivalens szezonális vakcina egy H1N1, egy H3N2 és egy B-vírustörzs antigénjeit). 2009 őszére az új trivalens szezonális védőoltás mellé a pandémiás H1N1 elleni monovalens védőoltás is elkészült.

Az influenza elleni védőoltás hatásossága egyrészt a fogadó szervezet immunválaszkészségén, másrészt azon múlik, mennyire egyezik meg az oltóanyag antigénkészlete az aktuálisan fertőző vírustörzsével. Ennek megfelelően a védőoltás hatásossága 60–90% között van. Egészséges felnőttek immunizálása védőoltással 30–60%-kal csökkenti a betegség miatti munkaképtelenség és orvoshoz fordulás gyakoriságát. Gyermekek oltása csökkenti a szövődmények előfordulását és a nem immunizált hozzátartozók megbetegedésének arányát

is. Az idős, önellátó emberek immunizálása 50–60%-os védettséget ad, és csökkenti a kórházi kezelések számát, valamint 30–50%-kal a halálozást a szezonális influenza-járvány során [2]. Eddigi adatok alapján a pandémiás H1N1-vírus-fertőzés szövődmény- és mortalitáskockázata hasonló a szezonális járványokhoz, ugyanakkor terjedése jóval nagyobb mértékű. Ezért a fenti védettségi arányok, a potenciális előnyök a pandémiás H1N1-védőoltással kapcsolatban még jelentősebbek.

A védőoltások történetével egyidősek a vakcinák okozta mellékhatások vizsgálatai, és részben ezek alapján a védőoltásokkal szemben állást foglaltó vélemények is. A Magyarországon 2009. szeptember 28-án törzskönyvezett pandémiás H1N1-influenzavírus elleni vakcina előállítását azonos technológiával történik, mint a trivalens szezonális vakcina. A módszer lényege, hogy az embrionált tyúktojáson elszaporított influenzavírus-törzseket tisztítják és koncentrálnak, formaldehiddel inaktíválják, és a teljes vírust alumínium-foszfát gélhez adszorbeálják.

Az elölt teljes vírust tartalmazó influenza-védőoltások alkalmazásakor az alábbi mellékhatások jelentkezhetnek [22]: gyakori mellékhatás ($\geq 1:100$ és $< 1:10$): fájdalom és bőrpír az oltás helyén, fáradtságérzet, rossz közérzet. Nem gyakori mellékhatás ($\geq 1:1000$ és $< 1:100$): fejfájás, ízületi fájdalom, láz, izomfájdalom. Ezek két napnál rövidebb ideig tartanak, és spontán elmúlnak. Idősek esetén kisebb százalékban jelentkeznek lokális és szisztémás mellékhatások, míg gyermekekben a láz gyakoribb, mint a felnőttpopulációban. Placebo-kontroll vizsgálatok alapján fiatal felnőttekben és idősekben a védőoltás és a placeboinjekció során ugyanannyi szisztémás mellékhatás (láz, fejfájás, izomfájdalom) jelentkezett [23, 24].

A gyártási technológia miatt a vakcinaadás ellenjavallt azoknak, akiknek kórtörténetében ismert hiperszenzitivitás vagy anafilaxiás immunreakció a tojás vagy más, az oltás alkalmazási előírataiban felsorolt összetevője ellen. Lázas betegség esetén javasolt megvárni a tünetek elmúlását, és ezt követően adni a védőoltást. Láz nélküli akut betegségekben is fokozott óvatosság javasolt.

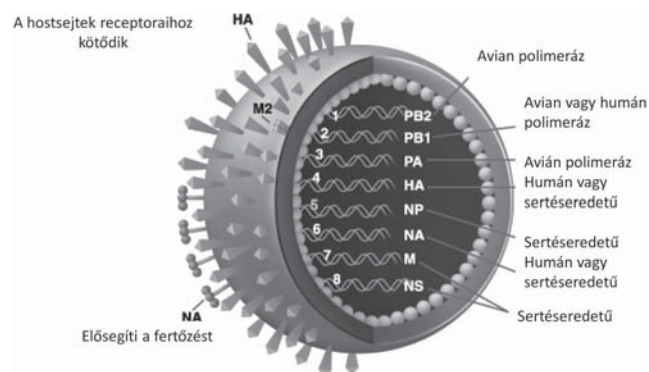
Influenza, immunológia, terhesség

A fertőzések és az oltások különös fontosságúak terhességben [25, 26]. Ez a magyarázata annak a gyakran tapasztalt bizonytalanságnak, amely terheseknek az influenza elleni védekezést övezi [26]. A magzat fiziológias transzplantátum, amelynek kilökődését számos védőmechanizmus akadályozza. A terhesség alatt az immunológiai szabályozásért felelős reguláló T-sejtek (Treg-sejtek) működése megváltozik, és ennek hatására a T-helper-2 (Th2) (humorális immunitásért felelős) citokinek mennyisége növekszik szemben a T-helper-1 (Th1) (celluláris immunitásért felelős) által termelt citokinekkel [27, 28]. Ennek következtében a Th1 által közvetített immun- és autoimmun folyamatok aktivitása általában csökken,

ezért élettani körülmények között a terhesség 2. trimeszterétől kezdve az autoimmun betegségek tünetei általában javulnak (2. ábra). Ugyanakkor az első trimeszterben lévő anyák fokozott mértékben veszélyeztetettek egyes fertőzésekkel (tbc, malária, vírusok) szemben, továbbá a citokinek szintjének emelkedése a vetélések kockázatát is növelheti [29, 30, 31] (3. ábra). A Th1 sejtek által termelt proinflammatorikus citokin, az interferon-gamma (IFN- γ) a terhesség korai szakaszában már képződik, a termelődéséért főleg az endometriumban levő természetes ölősejtek („killer” sejtek) és trofoblasztok felelősek [32]. Az IFN- γ kiváltja mind a veleszületett („innate”), mind a specifikus immunválaszt, amelynek során az antigének átadása („prezentációja”), a tumor elleni és apoptosist felelős gének indukciója jön létre. A folyamat részeként a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) II. osztály antigénjei aktiválódhatnak, ami kedvezőtlen lehet a magzat szempontjából. A magzat túlélését, a vetélések elkerülését számos aktív immunmechanizmus biztosítja, amelyek között a legfontosabbak az MHC I. osztályba tartozó HLA-G molekulák, a progeszteron által indukált blokkoló faktorok [30, 31]. Ezen védő faktorok eredményeképpen az autoantitestek szintje a terhesség alatt általában csökken, a szülést követően viszont emelkedik. Jóllehet az influenzavírus nem közvetlenül citopatogén a magzat számára, ennek ellenére a citokinek szintjének változása miatt a terhesség első trimeszterében az óvatosság elfogadható lehet. Ebben az időben azonban az anya semmiképpen sem maradhat védtelen, mert a fertőzés iránti fogékonyság magas, ezért antivirális készítmények adása szükséges (4. táblázat). A vírus elleni készítmények közül hatékonyságuk, klinikofarmakológiai tulajdonságaik és mellékhatásaik miatt terhesek számára az oseltamivirt és a zanamivirt ajánlják [33, 34]. Fontos, hogy a citokinek által okozott lázat csökkentjük, amely célból több, mellékhatásukat tekintve eltérő (különböző evidenciaszintű) készítmény áll rendelkezésünkre (5. táblázat). Fontos azonban hangsúlyozni, hogy az oltás a terhesek számára is fontos (legalább az első trimeszter után), mivel védelmet jelent az anya számára, sőt a magzatnak is [27]. A szoptató anyák számára is hasznos és ajánlatos az oltás az Amerikai Nőgyógyászati és Szülészeti Társaság és a Családorvosok Társasága (The American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Academy of Family Physicians) ajánlásai alapján [33, 34].

Várandós anyák védőoltása

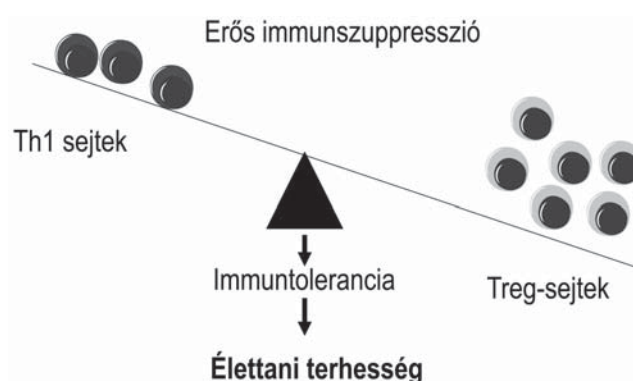
Várandós anyák elölt, teljes vírusvakcinációjával kapcsolatban a rendelkezésre álló vizsgálatok nem mutatnak fokozott kockázatot anyai vagy magzati károsodásra. A legnagyobb esetszámú prospektív vizsgálat közel 2000, terhesség alatt influenza-védőoltást kapott nőt vizsgált, és nem igazolt szövődményt sem az anyában, sem az újszülöttnél [35]. Egy másik, retrospektív tanulmányban



1. ábra

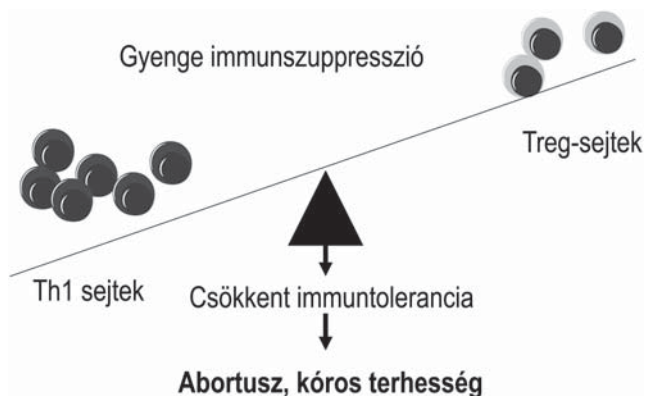
A H1N1-influenzavírus szerkezete. Forrás: *H1N1 in Mauritius – 9 Victim For Us But 5 For Them*, August 27, 2009.

Forrás: <http://www.islandcrisis.net/2009/08/h1n1-mauritius-9-victims-69-cases/>



2. ábra

A Th1 és a Treg-sejtek szerepe a fiziológiás terhességben



3. ábra

A Th1 és a Treg-sejtek megváltozott működése szövődménnyel járó terhességben

2000–2003 közötti mintegy 2 millió, védőoltásban részesült várandós any adatait dolgozták fel, és csak 20 esetben találtak dokumentált mellékhatást, lokális bőrpírt, lázat, fejfájást, izomfájdalmat [36]. Az adatok alapján a várandós anyák influenza általi fertőzés- és szövődménykockázata jóval nagyobb, mint a védőoltás mellékhatásának rizikója. Ugyanakkor nem javasolt az influenza-védőoltás adása az első trimeszterben, mivel a teratogén kockázat ekkor a legnagyobb, ezt kizáró vizsgálati adatok pedig nincsenek [37].

4. táblázat | Ajánlott lázcsillapítók alkalmazása terhesekben

Gyógyszer	Magzati hatás
Aspirin <i>C szintű</i> ajánlás az első és a második trimeszterben <i>D szintű</i> a harmadik trimeszterben	Az első trimeszterben nincs fokozott rizikó fejlődési rendellenességre, a harmadik trimeszterben haemostasis zavart okozhat mind az anyában, mind a magzatban
Acetaminofen <i>B szintű</i> ajánlás	Nem ismert kedvezőtlen mellékhatása a terhesség alatt
Ibuprofen <i>B szintű</i> ajánlás az első és a második trimeszterben <i>D szintű</i> a harmadik trimeszterben	Az első trimeszterben nincs kedvezőtlen hatása, de a harmadikban szívfejlődési rendellenességet okozhat (septumdefektus)

A szintű ajánlás: semmiféle mellékhatást nem észleltek.

B szintű ajánlás: állatkísérletekben kóros eltérést nem mutattak ki, de emberen nincsenek kontrollált tanulmányok.

C szintű ajánlás: állatkísérletekben mellékhatásokat írtak le, emberen nincs kontrollált vizsgálat.

D szintű ajánlás: a kontrollált tanulmányok magzati mellékhatást, károsodást írtak le.

5. táblázat | Terheseknek ajánlott antivirális készítmények

Gyógyszer	Magzati hatás
Oseltamivir	Humán tanulmányokban lényeges elváltozást nem figyeltek meg (61 esetben)
Zanamivir	Embriotoxicitást állatkísérletekben nem írtak le. Emberben lényeges mellékhatást nem figyeltek meg
Amantadin	Emberben fejlődési rendellenességeket írtak le (7,8%-ban)
Rimantidin	Állatkísérletekben a humán dózis sokszorosa sem okozott embrionális ártalmat. Kontrollált, emberen tett megfigyelés még nincs.

Gyermekek védőoltása

Számos nagy esetszámú vizsgálat igazolja az elölt, teljes vírust tartalmazó vakcinák biztonságosságát. A legnagyobb, reprezentatív mintavételű tanulmány az Egyesült Államokban 251 600 gyermeket (6 hónap és 18 éves kor között) vizsgált 1993–1999 között. Megállapítása szerint nem nőtt szignifikánsan a gyermekek orvoshoz fordulásának száma az oltás utáni 14 napban, az előtte és utána lévő 4 hetes kontrollperiódushoz képest [38]. Egy későbbi tanulmány az 1990–2003 között oltást kapott 6–23 hónapos korú, 45 356 gyermek adatait dolgozta fel, és nem igazolt súlyos, a vakcinációval összefüggő orvosi eseményt az oltást követő 42 nap alatt [39]. A tanulmányok kiemelik, hogy gyermekekben a leggyakoribb szövődmények a szisztémás reakciók: hőemelkedés, láz, rossz közérzet, izomfájdalom. A tünetek az oltást követő 6–12 órán belül kezdődnek és 1–2 napig tarthatnak. A szisztémás reakciók, elsősorban a láz, különösen 6–23 hónapos korban gyakoriak, ennek oka egyrészt az influenzavírus-antigénnel történő, nagy valószínűség szerint első találkozás, másrészt az immunrendszer fokozott válaszkészsége. Hat hónapos kor alatt, megfelelő vizsgálatok hiányában, az influenza-védőoltás nem javasolt.

Ákárcsak az utóbbi évek szezonális influenzajárványainak, a jelenleg zajló H1N1-pandémiának is kiemelten fontos terjedési helyei a gyermekfelügyelő és oktatási intézmények, ezt támasztja alá az eddigi fertőzöttek alacsony átlagéletkora is. Az egészséges felnőttek közösségei a korábbi védőoltások és influenzafertőzések miatti immunizációk, valamint a tudatosabb higiénés maga-

tartás miatt kisebb kockázatúak a fertőzés terjedése szempontjából, mint a gyermekközösségek. A felnőttek influenzamegbetegedése becslések szerint jelentős mértékben a gyermekek által hazavitt fertőzéstől származik. A gyermekek fertőzésének megelőzése, valamint betegségük megfelelő ellátása kiemelten fontos tehát az influenzapandémia elleni védekezésben.

A legfrissebb adat

A *New England Journal of Medicine* legújabb számában Feng-Cai Zhu és munkatársai [40] számolnak be a 2009-es pandémiás influenza A (H1N1) elleni védőoltás eredményességéről placebóval összehasonlítva. Kétezer-kétszáz egyén egyszeri dózisban, 2103 pedig kétszeri oltással kapott vakcinációt. A védőoltásban 3–77 éves egyének vettek részt. Vizsgálataik szerint a 15 µg adjuvánst nem tartalmazó vakcina az esetek döntő többségében 12 és 60 év között típusosan protektív immunválaszt eredményezett. Egyszeri dózis esetén kisebb értékű immunválaszt láttak ennél fiatalabb, illetve idősebb korban. A 21 nappal később megismételt immunizálás a 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében megnövelte az antitestképződést. Egy másik érv a gyermekek esetén ismételt adott vakcináció mellett, hogy a 2009-es H1N1-pandémia ebben a korban okozza a legtöbb megbetegedést és halálozást is.

Irodalom

- [1] Gatherer, D.: The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J. Clin. Virol.*, 2009, 45, 174–178.

- [2] *Hayden, F. G., Palese P.*: Influenza virus. In: Clinical virology. Szerk.: Richman, D. D., Whitley, R. J., Hayden, F. G. American Society for Microbiology Press, Washington, D. C., 2002, 891–920.
- [3] *Suzuki, Y.*: Positive selection operates continuously on hemagglutinin during evolution of H3N2 human influenza A virus. *Gene*, 2008, 427, 111–116.
- [4] *Wolf, Y. I., Viboud, C., Holmes, E. C. és mtsai*: Long intervals of stasis punctuated by bursts of positive selection in the seasonal evolution of influenza A virus. *Biol. Direct.*, 2006, 1, 34.
- [5] *Langmuir, A. D., Worthen, T. D., Solomon, J. és mtsai*: The Thucydides syndrome. A new hypothesis for the cause of the plague of Athens. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 1027–1030.
- [6] *Tognotti, E.*: Influenza pandemics: a historical retrospect. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2009, 3, 331–334.
- [7] *National Center for Biotechnology Information (NCBI) influenza-adatbázisa alapján. Elérhetőség*: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database>.
- [8] *Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J. és mtsai*: Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 1998, 279, 393–396.
- [9] *Nicholson, K. G., Wood, J. M., Zambon, M.*: Influenza. *Lancet*, 2003, 362, 1733–1745.
- [10] *WHO. Pandemic (H1N1) 2009 – update 68. 2009. október 2. Elérési cím*: http://www.who.int/csr/don/2009_10_09/en/index.html.
- [11] Az Országos Epidemiológiai Központ tájékoztatója az influenza-figyelőszolgálat adatairól. Magyarország, 2009. 40. hét. Elérési cím: <http://www.oek.hu/>
- [12] *Fraser, C., Donnelly, C. A., Cauchemez, S. és mtsai*: Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science*, 2009, 324, 1557–1561.
- [13] Az influenza A (H1N1) vírus által okozott, Magyarországon felderített megbetegedések, 2009. május 25.–augusztus 8. Közreadja: OEK Járványügyi Osztály és OEK Légúti Vírus Osztály. Elérési cím: www.oek.hu/oekfile.pl?fid=2402.
- [14] *Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team*: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 2605–2615.
- [15] *Treanor, J. J., Hayden, F. G.*: Viral Infections. In: *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Szerk.: Mason, R. J., Murray, J. F., Broaddus, V. C., Nadel, J. A. The W. B. Saunders Co., Philadelphia, 2000, 929–984.
- [16] *Morens, D. M., Taubenberger, Fauci, A. S.*: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.*, 2008, 198, 962–970.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial Coinfections in Lung Tissue Specimens from Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) – United States, May–August 2009. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2009, 58, 1071–1074.
- [18] Országos Gyógyszerészeti Intézet adatbázisa alapján. Elérhetőség: <http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/> Lekérdezés ideje: 2009. 10. 12.
- [19] Az új A(H1N1) influenzával kapcsolatos klinikai megfigyelések és aktualizált terápiás ajánlás. Az Infektológiai Szakmai Kollégium jelentése (1. sz. 2009. szeptember). Szerk.: Ludwig E. Elérhetőség: www.antsz.hu.
- [20] Antiviral use and the risk of drug resistance. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 12, 25 September 2009. Elérhetőség: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_use_20090925/en/index.html.
- [21] *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*: Antiviral Drugs, 2009–2010 Flu Season. 23 September, 2009. Elérhetőség: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/antiviral.htm>.
- [22] *Fiore, A. E., Shay, D. K., Broder, K. és mtsai*: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm. Rep.*, 2009, 58, 1–52.
- [23] *Margolis, K. L., Nichol, K. L., Poland, G. A. és mtsai*: Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA*, 1990, 264, 1139–1141.
- [24] *Nichol, K. L., Margolis, K. L., Lind, A. és mtsai*: Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 1546–1550.
- [25] *Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Macfarlane, K. és mtsai*: Pandemic influenza and pregnant women: Summary of Meeting of Experts. *Am. J. Public Health*, 2009, S 248–254, doi: 10.2105.
- [26] *Mak, T. K., Mangtani, P., Leese, J. és mtsai*: Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect. Dis.*, 2008, 8, 661–663.
- [27] *Yamaguchi, K., Hisano, M., Isojima, S. és mtsai*: Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response vaccination during pregnancy. *J. Med. Virol.*, 2009, 81, 1923–1928.
- [28] *Miossec, P., Korn, T., Kuchbroo, V. K. és mtsai*: Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 888–898.
- [29] *Mukherjee, A. B., Zhang, Z., Chilton, B. S. és mtsai*: Uteroglobin: A steroid-inducible immunomodulatory protein that founded the secretoglobin superfamily. *Endocrine Rev.*, 2007, 28, 707–725.
- [30] *Murphy, S. P., Tayade, C., Ashkar, A. A. és mtsai*: Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol. Reprod.*, 2009, 80, 848–859.
- [31] *Kwak-Kim, J., Yang, K. M., Gilman-Sachs, A.*: Recurrent pregnancy loss: a diagnosis of inflammation and coagulation. *J. Obstet. Gynecol. Res.*, 2009, 35, 609–622.
- [32] *Fasouliotis, S. J., Spandorfer, S. D., Witkin, S. S. és mtsai*: Maternal serum levels of interferon- γ and interleukin-2 soluble receptor- α predict the outcome of early IVF pregnancies. *Hum. Reprod.*, 2004, 19, 1357–1368.
- [33] *Carlson, A., Thung, S. F., Norwitz, E. R. és mtsai*: H1N1 influenza in pregnancy: what all obstetric care providers ought to know. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 2009, 2, 139–145.
- [34] *Peiris, S. J., Tu, W. W., Yen, H. L. és mtsai*: A novel H1N1 virus causes the first pandemic in the 21st century. *Eur. J. Immunol.*, 2009, 29, 271–284.
- [35] *Heinonen, O. P., Shapiro, S., Monson, R. R. és mtsai*: Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int. J. Epidemiol.*, 1973, 2, 229–235.
- [36] *Pool, V., Iskander, J.*: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 194, 1200.
- [37] Várados anyák influenzaprofilaxisa. Védőoltás, antivirális profilaxis, antivirális kezelés. Az Infektológiai Szakmai Kollégium ajánlása. 2009. október 2. Szerk.: Ludwig E. Elérhetőség: www.antsz.hu.
- [38] *France, E. K., Glanz, J. M., Xu, S. és mtsai*: Safety of the trivalent inactivated influenza vaccine among children: a population-based study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158, 1031–1036.
- [39] *Hambidge, S. J., Glanz, J. M., France, E. K. és mtsai*: Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. *JAMA*, 2006, 296, 1990–1997.
- [40] *Feng-Cai Zhu, Hua Wang, Han-Hua Fang és mtsai*: A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1–10.

(Osztovits János dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: janos.osztovits@gmail.com)