

Védőoltások a gyakorlatban: hatások, mellékhatások, döntések I.

DR. FERENCI TAMÁS PhD

A védőoltások a betegségek kezelése helyett azok megelőzését célul kitűző szemlélet legfontosabb eszközei között vannak. Éppen ezért fontos a gyakorló orvos számára is, hogy tisztában legyen az alkalmazásukkal kapcsolatos legfontosabb kérdésekkel, rájuk adható válaszokkal.

DR. FERENCI TAMÁS PhD, Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

A védőoltások a preventív medicina talán legismertebb eszközét jelentik. A fejlett országokban ma már elsősorban a megbetegedések megelőzését köszönhetjük a vakcináknak (ezáltal fájdalom és szenvedés elkerülését, a még súlyosabb – adott esetben maradandó károkat okozó – szövődmények megelőzését, a nemzetgazdaság és az egészségügyi ellátórendszer tehermentesítését), míg régebben – és a fejlődő világban sajnos mind a mai napig – emberek százmillióit mentették meg a haláltól. E tekintetben talán csak az alapvető higiénia vívmányai (tisztá víz, csatornázás stb.) mérhető a védőoltásokhoz; ám a tisztán medicinális modalitások között mindenképp egyedülálló a védőoltások népegészségügyi szerepe.

Bevezetésük után komoly viták keresztüztüztébe kerültek, melyek később – hatásosságuk és biztonságosságuk mindenki számára nyilvánvaló válásával – elültek. Mára – lévén, hogy generációk nőttek fel úgy, hogy nincsen személyes tapasztalatuk a korábban pusztító járványokról – ismét felerősödtek a kétkedő vagy támadó hangok, amire csak rájátszik az orvostudománnyal szembeni általános bizalomvesztés. Ezek egy része rosszindulatú és rosszhiszemű, összeesküvés-elméletek, rosszabb esetben konkrét anyagi

haszonszerzés által motivált támadás, melyek esetében keveset vagy semmit nem tehetünk a „meggyőzés” érdekében. Sokkal fontosabbak azonban azok kérdései, akik nem manifeszt védőoltás-ellenesek, csak „hallottak ezt-azt” és kíváncsiak a valóságra, miközben el is fogadják orvosuk véleményét. E kérdések megválaszolása azonban több esetben nem triviális kérdés, éppen ezért fontos, hogy a gyakorló orvos is felkészült legyen a védőoltás-ellenesek által terjesztett állítások valóságtartalmával kapcsolatban.

Kétrészes cikksorozatomban ehhez igyekszem támpontokat adni. Nem fogok foglalkozni az immunológiai és infektológiai alapokkal, a védőoltások történetével, típusaival stb., e tekintetben bőséges irodalom áll rendelkezésre.¹⁻³ Ehelyett inkább azokra a témákra fókuszálok, melyekre leggyakrabban irányulnak a védőoltásokkal kapcsolatos kérdések: a hatásosság bizonyítékaira, a biztonságosság bizonyítékaira, illetve a védőoltások alkalmazásával kapcsolatos szempontokra. Zárásként kitérek a kötelezővé tétel pár aspektusára és a védőoltásokkal kapcsolatos kommunikáció néhány specifikus megfontolására is.

HATÁSOSSÁG

Az első kérdés, amit meg kell válaszolnunk egy védőoltás kapcsán, hogy hatásos-e, azaz valóban csökkenti-e a megbetegedési kockázatot a megcélzott betegségben.

(A vakcina hatásosságát számszerűen is definiálhatjuk mint a megbetegedési kockázat vakcinának betudható csökkenése az oltottak között az oltatlanokhoz képest, ennek jele VE.) Vajon milyen módszerekkel vizsgálható ez a kérdés?

Az előbbi mondatban szerepelt a „megbetegedési kockázat” kitétel. Bár látszólag nyilvánvaló, hogy ezt használtam, valójában muszáj erre is kitérni, mert a védőoltás-ellenesek előszeretettel hivatkoznak olyan adatokra, melyekből úgy tűnik, mintha az adott betegség már az ellene ható oltás bevezetése előtt visszaszorult volna – csak épp mindeközben nem a megbetegedések, hanem a betegségben történő halálozások számát használják! Ami természetesen abszurdum, lévén, hogy az oltásokat a megbetegedések – és nem specifikusan a halálozások – ellen adjuk (a józan észén túl: ezt tartalmazzák az alkalmazási előiratok és a jogszabály is), márpedig egy cél elérésének a sikerességét nem árt, ha azon a végponton mérjük le, ami a cél volt... Érdemes észrevenni – mert sajnos tipikus példa –, hogy itt nem véletlen tévedésről van szó: mivel a halálozások természetesen elég korán visszaszorultak (részben épp az orvostudomány fejlődésének, a szövődmények hatékonyabb észrevételének és jobb kezelésének köszönhetően), így ezzel a módszerrel kitűnően lehet azt a látszatot kelteni, hogy az oltásoknak nincs hatásuk. Ez tehát nem jóhiszemű tévedés, hanem szándékos manipuláció.

A másik megjegyzés, ami ehhez kapcsolódik, hogy bár mind a celluláris, mind a humorális immunitásnak vannak megbízható markerei (és különösen a gyógyszerfejlesztési folyamat során ezek használata megkerülhetetlen), én a továbbiakban *kizárólag* olyan bizonyítékokkal kívánok foglalkozni, melyek a tényleges megbetegedések adatain alapulnak, azaz *klinikai végpontúak*.

KLINIKAI KÍSÉRLETEK (EXPERIMENTÁLIS ADATOK)

A legmagasabb szintű bizonyítékot bármilyen beavatkozás hatásosságáról a kontrollált klinikai kísérletek szolgáltatják. Itt a beavatkozásban (esetünkben védőoltásban) való részesülés nem önként választott, hanem a kísérletben irányítják, ezzel elérhető – az alanyokat véletlenszerűen sorolva kezelt, illetve kontrollcsoportba –, hogy a két csoport kizárólag a kezelés tényében térjen el egymástól. Ez hatalmas jelentőséggel bír, mert lehetővé teszi, hogy a két csoport között esetlegesen tapasztalt különbségről (eltérő megbetegedési arány) biztosan tudjunk, hogy csak a kezelés hatásától (és a mintavételi ingadozástól) függ, de a két csoport kezelésben részesülésén kívüli egyéb eltéréseitől – lévén, hogy nincs ilyen – *nem*.

Védőoltások esetében az ilyenek elvégzése, ha nem is lehetetlen, de meglehetősen nehéz, hiszen az alanyok szándékos expozíciója fertőző ágensnek nagyon ritka kivételektől eltekintve elfogadhatatlan lenne, így marad annak kivárása, hogy spontán ki betegszik meg az oltott és az oltatlan csoportokban. Ez azt jelenti, hogy a dolognak csak abban az esetben van értelme, ha a betegség érdemi méretekben előfordul (ez tehát kizárja olyan betegségek vizsgálatát, amik ellen létezik hatásos és széles körben alkalmazott védőoltás), de jellemzően így is hatalmas mintaméretekre van szükség, másrészt általában nagyon sok időt, betegségtől függően akár éveket igényel a program lefolytatása (hiszen ki kell várni a megbetegedéseket). Mindezek enyhíthetőek akkor, ha feladjuk a klinikai végpont megkövetelését, és megelégszünk valamilyen helyettesítő markerrel (pl. immunológiai végponttal).

Nevezetes példa olyan vakcinára, amely hatásosságát klinikai végpontú kísérletes úton (is) igazolták, a polio elleni IPV oltás (melynek klinikai kísérlete történetesen a valaha végrehajtott legnagyobb klinikai kísérlet volt), a Hib- vagy a BCG-oltás.^{3, 6.4. alfejezet}

OBSZERVÁCIÓS ADATOK

A fentiekből adódik, hogy a legtöbb régi, „klasszikus” vakcina esetében, melyek nyilvánvalóan működnek, nincsen kísérletes bizonyíték a hatásosságra. (Ez jobban belegondolva nem meglepő, és nem csak a vakcinákra igaz: arra sincs kísérletes bizonyíték, hogy appendicitisben hatásoos beavatkozás az appendectomia, pedig *elvileg* nem lenne nehéz szerezni ilyet...) Fontos hangsúlyozni, hogy a „nyilvánvalóan működik” nem azt jelenti, hogy ezt kijelentette valaki és punktum, hanem, hogy alacsonyabb szintű bizonyítékokból olyan bőséges mennyiségű áll rendelkezésre, melyek összességében nem hagynak kétséget a hatásosságot illetően.

Ilyen alacsonyabb szintű bizonyítékot jelentenek a megfigyeléses vizsgálatok, melyek lényege, hogy a beavatkozásban – oltásban – való részesülést nem irányítjuk aktívan, hagyjuk, hogy az alanyok maguk döntsenek róla. Ez azért rontja a bizonyítóerőt, mert innen kezdve nem tudhatjuk biztosan, hogy az oltott és a nem oltott csoportok tényleg csak az oltás tényében térnek-e el egymástól. Nemcsak elképzelhető, de nagyon is várható, hogy például szocioökonómiai státusukban eltérnek az oltottak és az oltást visszautasítók, márpedig a szocioökonómiai státus közismerten hatást gyakorol egy sor betegségnél a megbetegedési kockázatra. Az ilyen és hasonló eltérések miatt, ha találunk is különbséget a két csoport megbetegedési arányaiban, nem tudhatjuk biztosan, hogy az az oltás, a két csoport eltérő összetétele, esetleg a kettő valamilyen keveréke miatt van-e. Azokat a tényezőket, melyek *egyszerre* hatnak az oltás felvételére és függnék össze a megbetegedési valószínűséggel, ilyen módon a fenti torzításhoz vezethetnek, *confoundernek* szokás nevezni. (Érdemes megjegyezni, hogy épp ez az

oka a biostatisztika talán legfontosabb alapelveinek: a korreláció nem implikál kauzalitást, tehát *jelenségek együttjárásából nem következik, hogy okozati viszonyban is vannak*.) Azokat a confoundereket, melyeket ismerünk és le tudunk mérni (az, hogy hogyan mérjük a szocioökonómiai státust, egyáltalán nem nyilvánvaló!), ki lehet statisztikai úton szűrni, ezzel javítva a kutatás bizonyítóerejét, de a kérdés ott fog lebegni, hogy vajon biztosan eszünkbe jutott minden confounder? Biztosan mindegyiket le tudjuk – jól – mérni? A klinikai kísérletek ereje *éppen* abban rejlik, hogy jellegükből adódóan *automatikusan* védelmet jelentenek *minden* confounder ellen, tehát azok ellen is, amikről akár nem is tudunk!

A bizonyítóerő csökkenő sorrendjében a következők a legfontosabb megfigyeléses adatokon alapuló módszerek, melyekkel a védőoltások hatásossága vizsgálható:

1. Ha rendelkezésre állnak egyedi (azaz egyénre lebontott) oltottsági és megbetegedési adatok, oltott és oltatlan, beteg és nem beteg alanyokkal (és esetleg confounderekre vonatkozó adatok is), akkor alapvetően két út jön szóba. Az egyik lehetőség, hogy vesszük oltott és nem oltott alanyok csoportjait, és megnézzük, hogy *később* mennyi megbetegedés lesz az egyes csoportokban, vagy vesszük beteg és nem beteg alanyok csoportjait, és megnézzük, hogy *korábban* hányan kaptak oltást az egyes csoportokban. Az oltás hatásos, ha az oltott csoportban kevesebb beteg lesz, illetve, ha a betegek között kevesebb volt oltott. Az előbbi eljárást *kohorsz*, az utóbbit *eset-kontroll* vizsgálatnak nevezzük.^{3, 6.4. alfejezet} Az előbbiből közvetlenül, az utóbbiból közelítéssel meghatározható a VE is. Mindkét módszer lehetővé teszi confounderek figyelembevételét; a kohorsz bizonyítóereje némileg magasabb, ám az eset-kontroll szervezése egyszerűbb, gyorsabb, különösen ritka betegségek esetén. Ilyen vizsgálatok nem is tucatjával, hanem inkább százasaival készültek különféle oltásokra, például egy friss áttekintő közlemény⁴ egyedül a kanyaró elleni oltásra vonatkozóan 116 ilyen vizsgálatot összegez!

2. Amennyiben vannak egyedi oltottsági adataink, de csak a megbetegedettek

vonatkozóan, és más információnk nincs (szerencsére épp ezt általában gyűjtik az epidemiológiai surveillance rendszerek), akkor egy szellemes módszerrel még mindig meghatározhatjuk, hogy hatásos-e a vakcina – annak ellenére, hogy látszólag nincs két összehasonlítható csoportunk –, sőt még VE-t is tudunk számolni. A módszer ehhez a lakosság egészében mért átoltottságot – mely általában szintén rendelkezésre áll – használja. Védőoltás-ellenesektől gyakran hallani, hogy egy járványban ugyanannyi – vagy akár több – oltott betegedett meg, mint oltatlan, „azaz a védőoltás nem hat”, ez azonban teljes félreértés (félremagyarázás?): ha az oltás tényleg nem hat, akkor a megbetegedettek között természetesen *ugyanolyan* arányban kell lenniük az oltatlanoknak, mint az összpopulációban – hiszen az oltás nem befolyásolta a megbetegedési kockázatot. Ha több van, akkor az oltás hatásos volt, ha kevesebb, akkor káros. Ha tehát 90% az átoltottság, akkor még abban az esetben is hatásos az oltás, ha 10 betegből 8 oltott! Ez a logika teszi lehetővé, hogy – az átoltottság figyelembevételével – még ilyen adatokból is számoljunk VE-t; a módszer neve Farrington-féle screening eljárás.^{3, 6.3.1. szakasz} Az 1. táblázat az Egyesült Királyság kanyarós megbetegedéseinek példáján mutatja be ezt a módszert.

3. Végére maradtak azok a módszerek, melyek nem is egyedi, hanem valamilyen szinten – tipikusan országosan – aggregált adatokat használnak. Az ilyeneket használó vizsgálatokat szokták *ecological* elemzésnek nevezni. Két alapvető fajtájuk képzelhető el: *longitudinális* elemzés, amikor is ugyanazon ország különböző időpontokban mért megbetegedéseit vetjük össze^{3, 6.1. alfejezet} és *keresztmetszeti* elemzés, amikor különböző országok azonos időpontban mért megbetegedéseit hasonlítjuk.^{3, 6.2. alfejezet} Az oltást akkor minősítjük hatásosnak, ha akkor/ott kevesebb megbetegedés fordul elő, amikor/ahol magasabb az átoltottság. Konkrét példát mutat ilyen eredményekre az 1. és a 2. ábra. E módszerek bizonyítóereje azért a legalacsonyabb, mert ezeket érinti a legsúlyosabban a már említett „korrelá-

1. TÁBLÁZAT » KANYARÓS MEGBETEGEDÉSEK AZ EGYESÜLT KIRÁLYSÁGBAN, ÉS AZ OLTÁS HATÁSOSÁGA EZEK ALAPJÁN

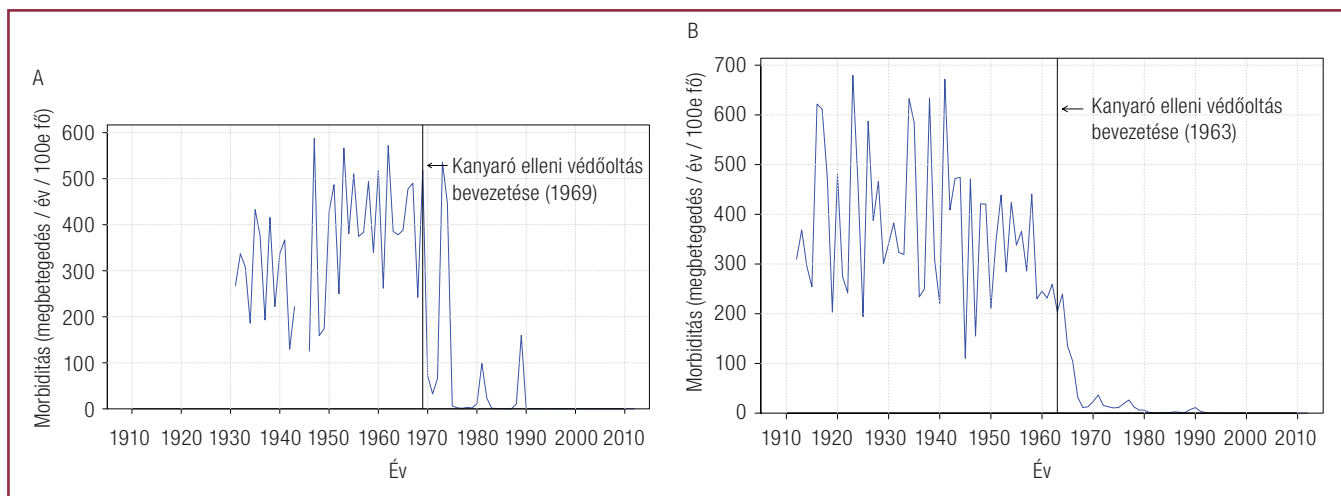
Év	Oltott	Részben vagy teljesen oltatlan	Oltási státus ismeretlen	Összes eset	Teljes átoltottság	VE
2005	4	70	4	78	75,4%	98,1%
2006	48	725	0	773	75,1%	97,8%
2007	51	953	0	1004	74,4%	98,2%
2008	81	1314	11	1406	75,0%	97,9%
2009	69	1097	0	1166	79,0%	98,3%
2010	34	360	3	397	87,0%	98,6%

Magyarázat: Az összes eset az adott évben regisztrált összes kanyarós megbetegedés számát mutatja, a megelőző három oszlop ezek lebontása oltási státus szerint; (teljesen) oltottak az számít, akit 2 dózissal immunizáltak. (Ennek megfelelően az átoltottság is a 2 dózisban részesültek alapján került meghatározásra.) A VE a vakcina Farrington-féle screening módszerrel kiszámított hatásossága.

ció nem implikál kauzalitást” elve: nem tudhatjuk, hogy az időpontok, illetve országok nem térnek-e el az oltottságon kívül másban is, ami hatást gyakorol a megbetegedésekre. Noha ez a probléma megkerülhetetlen, több tényező van, melyek a konkrét esetben ennek valószínűségét csökkentik, így a módszer bizonyítóerejét növelik. Érdekes például észrevenni a longitudinális adatokon, hogy a csökkenés milyen hirtelen, már-már abrupt – valószínűtlen, hogy más tényező is ilyen hirtelen változna. Ezt csak erősíti, hogy a jelenség konzisztens, ha más országokat is megnézzük: a hirtelen csökkenés mindenhol épp akkor következik be, amikor az *adott országban* bevezették az oltást. A kanyaró longitudinális adatai történetesen arra is jó példát mutatnak, hogy erre a betegségre mennyire *nem* hat semmilyen tényező az oltáson kívül: jól látható, hogy a prevakcinációs érában semmiféle tendenciaszerű változás nem ábrázolódik. Természetesen a probléma a keresztmetszeti adatokat is ugyanúgy érinti; itt arra érdemes felhívni a figyelmet, hogy miközben a védőoltás-ellenesek néha olyanokra hivatkoznak, hogy a fertőző betegségek (így, általában) a jobb higiénia, tápláltsági viszonyok, jobb lakás-körülmények stb. miatt szorultak vissza, addig a valóságban például a kanyaróhelyzetünk olyan, közismerten éhhalál szélén, viskókban tengődő lakosságú országokat ver kenterbe, mint Svájc.

A NYÁJIMMUNITÁS KÉRDÉSEI

A fentiekben a hatásosságot minden esetben olyan szempontból vizsgáltuk, hogy *maga* a beoltott alany védetté válik-e a betegséggel szemben. Valójában az oltásoknak van egy egyénin túlmutatató hatásuk is, amit a *nyájimmunitás* (közösségi vagy populációs immunitás) tesz lehetővé.^{3, 4. fejezet} E jelenség lényege egyetlen mondatban összefoglalható: egy ragályos betegséggel szemben nem csak az védett, aki a szó hagyományos értelmében – immunológiailag – védett, hanem az is, aki kizárólag védett személyekkel érintkezik. Az indoklás nagyon egyszerű: nincs kitől elkapnia a betegséget! Ezért aztán, ha egy 1000 lakosú ország 999 lakosa védett, akkor az össztársadalmi védettség nem 99,9% lesz (ahogy azt első ránézésre gondolhatnánk), hanem *ugyanígy* 100%, mintha mindenki védett lenne... hiszen az az 1 fő nem fogja tudni kitől elkapni a betegséget. Ez a közösségi immunitás. Ennél némileg több is igaz, hiszen nem csak egyetlen ember lehet védetlen: ha a populáció elég nagy hányada védett, akkor nem tud kitörni járvány. A kérdés persze, hogy mit értünk „elég nagy” alatt, szerencsére ez akár számszerűen is kiszámolható, abból kiindulva, hogy egy beteg hány másikat fertőzne meg, ha körülötte mindenki védetlen lenne. (Ez részben biológiai kérdés, azaz a betegség kontagiozításán múlik, részben a szociális viszonyok kérdése, azaz, hogy hány



1. ÁBRA » Kanyarós megbetegedések Magyarországon és az Egyesült Államokban, az ellene adott oltás bevezetésének időpontjával

Magyarázat: Az ábra a kanyarós megbetegedések számának alakulását mutatja Magyarországon (a) és az Egyesült Államokban (b), 100 ezer lakosra eső évi esetszám formájában.

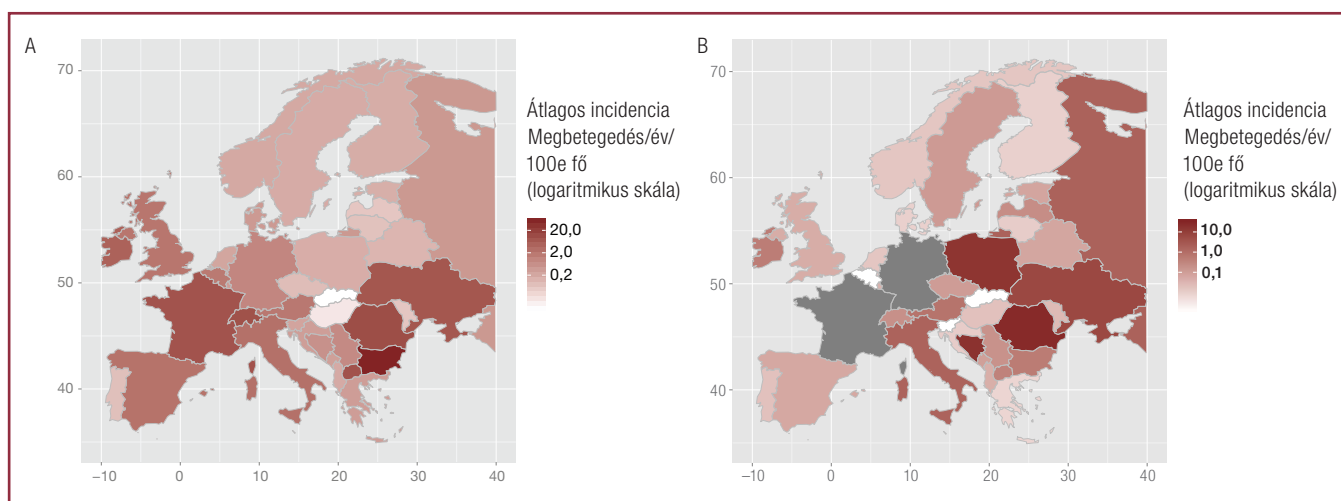
emberrel kerülünk kapcsolatba, amit például a lakásviszonyok zsúfoltsága határoz meg.) Ezt szokás *elemi reprodukciós számnak* nevezni. Ha ez egy betegségre nézve 10, de az emberek 95%-a védett, akkor egy beteg valójában nem 10 másikat fog megbetegíteni: 10 embert ugyan *exponál* a betegségnek, csak hogy közülük várhatóan 9,5 védett (értsd: két ilyen beteg környezetében lévő 20 emberből 19 védett), így *ténylegesen* csak 0,5 fog megbetegedni. Ezt szokás *effektív reprodukciós számnak* nevezni; amennyiben

az értéke kisebb mint 1, úgy nem tud önfenntartó terjedés létrejönni, hiszen minden terjedési generációval csökken a betegek száma: ha 100 betegből indulunk, akkor a példánkban ők csak 50 másodlagos esetet fognak generálni, azok 25 harmadlagosát stb.⁵

Érdeemes megfigyelni, hogy sehol nem hivatkoztam védőoltásokra, a jelenség ugyanis egyszerűen az immunitáson múlik, bárhog is szerezte meg az alany. Tulajdonképp már láttuk is egy szép példáját a nyájimmunitásnak, mégpedig az

1. ábrán. Ez világosan mutatja, hogy az oltás bevezetése előtti érában a jobb és a rosszabb évek felváltva követték egymást; ennek pedig épp a nyájimmunitás az oka: egy nagy járvány után a lakosság akkora része lesz immunis, hogy a betegség a nyájimmunitás miatt visszaszorul. (De akkor miért tör kb. egy év múlva újra előre? Azért, mert addigra a születő és felnövő gyerekek „visszatöltik” a védetlen poolt. Az oltás lényegében ezt előzi meg.)

Visszatérve a védettek arányára, a fentiből az is világosan kiolvasható, hogy



2. ÁBRA » Kanyarós és rubeolás megbetegedések Európában napjainkban

Magyarázat: Az ábra a kanyarós (a) és rubeolás (b) megbetegedések 1. ábrához hasonlóan kifejezett incidenciáinak 2008 és 2012 közötti átlagos értékeit mutatja az európai országokra. A színezés logaritmikus, tehát egy árnyalattal sötétebb szín tízszeres incidenciát jelez. (A 0 incidenciájú országoknál az incidenciát a legkisebb nem-nulla incidenciára felénk vettük, a szürke azt jelzi, hogy az adott ország nem jelenti a betegséget.)

a járványok megelőzéséhez szükséges védettségi arány az elemi reprodukciós számon múlik: minél nagyobb, annál magasabban van a küszöb ahhoz, hogy az effektív reprodukciós szám 1 alá kerüljön. Például a kanyaró egy igen kontagiózus betegség, 12–18 körüli elemi reprodukciós számmal (függően a már említett társadalmi viszonyoktól), így könnyen kiszámolható, hogy 90–95%-os védettség is kellhet a nyájimmunitás fenntartásához. A diftéria jóval kevésbé ragályos, 6 körüli elemi reprodukciós száma 85%-os küszöböt implikál. Amennyiben eltekintünk a természetes immunitástól – ez teljesen reális olyan országokban, ahol a betegség már nem fordul elő – akkor ez egyúttal a nyájimmunitás fenntartásához szükséges minimális átoltottság is. Legalábbis tökéletes, 100%-os hatásosságú vakcinát feltételezve: ha figyelembe vesszük a vakcina tökéletlenségét, akkor a küszöb még magasabb, hiszen ez a szám a *védettek* aránya, nem tökéletes vakcinát feltételezve ez már nem az oltottak aránya, hanem az oltottak arányának és az oltás hatásosságának a *szorzata*. (Vegyük észre, hogy e szempontból a kettő ekvivalens: mind egy, hogy 100%-ot beoltunk egy 70%-os hatásosságú vakcinával, vagy 70%-ot beoltunk egy 100%-os hatásosságú vakcinával! A lényeg, hogy 10 emberből várhatóan 7 lesz védett.) Mindezeket összevetve könnyen kiszámolható az említett számszerű küszöb a közösségi immunitáshoz szükséges átoltottságra, ezt a 2. táblázat mutatja.

A vakcináció létrehozta nyájimmunitásra egy nagyon szép példát jelentenek az amerikai PCV gyermekoltási program tapasztalatai: az oltott, 2 év alatti korosztály körében a pneumococcus meningitis incidenciája az oltás bevezetését követően mindössze 6 év alatt 64%-kal csökkent. Ebben eddig nincs meglepő, ez az oltás direkt hatása, most jön az érdekes rész: ugyanezen idő alatt a 65 év feletti korosztályban, akik tehát az oltás közelében nem jártak, 54%-kal csökkent az incidenciá! Mivel a gyerekek körében az oltás visszaszorította a hordozást, így kevésbé volt kitől elkapni

2. TÁBLÁZAT » NÉHÁNY JÁRVÁNYÜGYILEG FONTOS BETEGSÉG ELEMİ REPRODUKCIÓŚ SZÁMA ÉS AZ EZ ALAPJÁN SZÁMOLHATÓ, NYÁJIMMUNITÁS ELÉRÉSÉHEZ SZÜKSÉGES MINIMÁLIS ÁTOLTOTTSÁG, KÜLÖNBÖZŐ VAKCINAHATÁSOS SÁGOK MELLETT

Betegség	Elemi reprodukciós szám	Nyájimmunitáshoz szükséges min. átoltottság, ha az oltás hatásossága...				
		80%	90%	95%	98%	100%
Kanyaró	12	(114,6%)	(101,9%)	96,5%	93,5%	91,7%
	18	(118,1%)	(104,9%)	99,4%	96,4%	94,4%
Mumpsz	4	93,8%	83,3%	78,9%	76,5%	75,0%
	7	(107,1%)	95,2%	90,2%	87,5%	85,7%
Rubeola	6	(104,2%)	92,6%	87,7%	85,0%	83,3%
	7	(107,1%)	95,2%	90,2%	87,5%	85,7%
Diftéria	6	(104,2%)	92,6%	87,7%	85,0%	83,3%
	7	(107,1%)	95,2%	90,2%	87,5%	85,7%
Pertussis	12	(114,6%)	(101,9%)	96,5%	93,5%	91,7%
	17	(117,6%)	(104,6%)	99,1%	96,0%	94,1%
Polio	5	100,0%	88,9%	84,2%	81,6%	80,0%
	7	(107,1%)	95,2%	90,2%	87,5%	85,7%

Magyarázat: Minden betegségnél két elemi reprodukciós szám szerepel: egy alacsony és egy magas, tekintettel arra, hogy ez az érték nem becsülhető pontosan, és a konkrét körülményektől (lakásviszonyok zsúfoltsága stb.) is függ. Mindazonáltal az adatok a fejlett világra vonatkoznak. A modell feltételezi a vakcinák szekunder értelmű tökéletességét, de a primer értelmű tökéletességét nem, ez jelenik meg az egyes oszlopokban. A zárójelbe rakott érték azokat az eseteket mutatja, ahol a nyájimmunitás elérése elvileg is lehetetlen. (Vegyük figyelembe azt is, hogy 100%-hoz nagyon közeli átoltottságot sem lehet elérni, oltás-megtadástól függetlenül sem, hiszen nagyon fiatal, bizonyos betegségekben szenvedő, terhes stb. alanyok nem oltathatók.) A modell számos feltételezése miatt (nincs természetes immunitás, az emberek tökéletesen keverednek térben, figyelmen kívül hagyjuk az életkori, nemi és egyéb rétegződést) inkább csak illusztratív, de az alapvető mondanivalót helyesen mutatja, és jól kommunikálható laikusoknak.¹⁰

a betegséget, hiába nem voltak maguk oltva – ez a nyájimmunitás.

Végezetül fontos kiemelni, hogy a fentiek mind azon a feltételezésen nyugodtak, hogy az oltatlanok egyenletesen vannak „elkeveredve” térben az oltottak között. Sajnos ez sokszor nem teljesül, ez magyarázza, hogy járványok tudnak akkor is kitörni, ha az – országosan mért, „globális” – átoltottság magas: nagyon sokszor azt látjuk, hogy a járvány kitörésének a helyén, „lokálisan” kisebb volt az átoltottság (Waldorf-iskola, antropozófus óvoda stb. ezek visszatérő szófordulatok a Eurosurveillance járványkitörés-jelentéseiben). Gondoljunk bele, ha egy 10 darab, 1 millió lakosú megyéből álló országban minden megyében van 900 ezer oltott és 100 ezer oltatlan, akkor lehet, hogy megbetegedés sem lesz egy olyan betegségből, ahol a küszöb mondjuk 80% (feltételezzük, hogy megyén belül már megvalósul a keveredés), míg ha van 9 megye, ami tökéletesen oltott, és 1,

ami semennyire sem, akkor akár 1 millió beteg is lehet – holott az *országos* átoltottság mindkét esetben *ugyanúgy* 90%!

HATÁSOSÁGRÓL PONTOSABBAN: A VÉDŐOLTÁSOK PRIMER ÉS SZEKUNDER ELÉGTELENSÉGE

Ha precízek akarunk lenni, akkor meg kell jegyezni, hogy az előbbiekben a „hatásosság” címszó alatt igazából összestam két különböző dolgot. Az egyik, hogy az oltott személy az oltás után védetté válik-e, a másik, hogy ha védetté is válik, idővel gyengül-e a védelme. Világos, hogy bármelyikben mutatkozó hiba ahhoz fog vezetni, hogy végeredményben az alany, hiába is van beoltva, idővel nem lesz védett, azaz a vakcinát nem fogjuk hatásosnak minősíteni, de immunológiai teljesen eltérő jelenségekről van szó, éppen ezért megkülönböztetésül az előbbit a vakcina *primer*, az utóbbit *szekunder* elégtelenségének nevezzük. Példának okáért, akár

5%-ra is rúghat azok aránya, akik az első kanyaró/MMR-oltás után még csak nem is szerokonvertálnak kanyaróra tekintettel (primer elégtelenség). Ez az arány természetesen csak nagyobb lehet, ha a védőoltást túl korán adják be, ezt Magyarországon nagyon jól tudjuk... Az érdekesség kedvéért megjegyzem e ponton, hogy a közhiedelemmel ellentétben a második MMR-dózis alkalmazásának csak másodlagos oka az immunválasz javítása – azaz a szekunder elégtelenség elleni védekezés! –, a fő szempont, hogy azoknál is adjunk esélyt a védettség kialakítására, akik az első oltásra nem reagáltak (lévén, hogy a primer elégtelenségnek csak egy része egyénhez kötötten determinált, azaz állna fenn, akárhányszor is ismétljük az oltást, a maradék véletlenszerű, így az ismétlésnél nem szükségképp lép fel).⁷

A szekunder elégtelenség leírása jóval bonyolultabb kérdés az eddig látottaknál, hiszen időben lezajló jelenséget kell vizsgálni. (Az ilyen, időtényezőt is figyelembe vevő elemzéseket, modelleket *dinamikusnak* szokás nevezni, szemben például az előző pontban látott, időbeliséggel nem törődő *statikus* modellel.) Emiatt a konkrét részleteket e helyütt nem ismertetem, de azt mindenképp érdemes megemlíteni, hogy a fertőző betegségek és a vakcináció matematikai modellezésének egyik lezsebberedménye is ilyen modellek révén született. Bebizonyították már a '80-as években, hogy egy kanyaró elleni oltási programnak a két nyilvánvalón (elég embert beoltunk, és ezért örökre eliminálódik a betegség, nem oltunk be elég

embert, ezért változatlanul megmaradnak a járványok, csak kisebb esetszámokkal) túl van egy harmadik lehetséges kimenete is: eleinte – ez jelenthet 10, 15 vagy akár 20 évet is! – *látszólag* eliminálódik a betegség, mint a fenti első esetben, hogy aztán egyszer csak, szó szerint a semmiből (azaz évtizedes szinte nulla esetszámot követően) kitörjön egy járvány. Ez akkor léphet fel, ha az átoltottság elmarad a nyájimmunitáshoz szükséges kritériumtól, *de* csak nagyon kevéssel; a jelenség neve *vakcinációs mézeshetek* (vaccination honeymoon). Ami a dolog szépségét adja, hogy mindezt az *előtt* írták le, hogy ilyen a valóságban megtörtént volna: matematikai infektológiával foglalkozó kutatók *előre megmondták*, hogy mi fog történni, azt is meghatározták, hogy mely országokban (jórészt harmadik világbeliokról van szó) állnak fenn ehhez a körülmények – aztán a megjósolt országokban a megjósolt időben be is következett ez a jelenség! Noha itt pusztán a primer elégtelenség/átoltottság kérdéséről volt szó – emlékezzünk rá, hogy a kettő e tekintetben ekvivalens –, a vakcina esetleges szekunder elégtelensége is vezethet hasonló jelenséghez.⁸ Ezek a példák is rámutatnak arra, hogy bár az előző pontban ismertetett, egyetlen átoltottsági küszöbire vezető megközelítés nagyon jól érthető, és laikusok számára is jól kommunikálható – ez adja fő gyakorlati fontosságát! –, az igazi epidemiológiai elemzésekhez összetettebb modelleket kell használni.

Végezetül megjegyzem, hogy ma már arra is van mód, hogy egy oltott személy

esetében kialakuló betegségről laborvizsgálattal eldöntsük, hogy primer vagy szekunder vakcinaelégtelenség áll-e a háttérben: IgG-aviditási teszttel vizsgálható, hogy az immunválasz immunológiailag naiv alanyra utal-e vagy sem. Előbbi a primer, utóbbi a szekunder vakcinaelégtelenség mellett szól.⁹

HIVATKOZÁSOK:

1. Ludwig E, Szalka A (szerk.). Infektológia. Medicina Könyvkiadó, 2009.
2. Budai J, Nyerges G. Védőoltások. Medicina Könyvkiadó, 2004, ill. Digi-Book, 2014.
3. Ferenci T. Védőoltásokról – a tények alapján. Medicina Könyvkiadó, 2014. URL (online változat): <http://medstat.hu/vakcina/FerenciTamasVedooltasokrolATenyekAlapjan.pdf>.
4. Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature. J Infect Dis. 2011;204 Suppl 1:S133–48.
5. Fine P, Eames K, Heymann DL. „Herd immunity”: a rough guide. Clin Infect Dis. 2011;52:911–916.
6. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med. 2009;360:244–256.
7. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J (eds). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Centers for Disease Control and Prevention, Washington DC, Public Health Foundation, 2012.
8. Scherer A, McLean A. Mathematical models of vaccination. Br Med Bull. 2002;62:187–199.
9. Paunio M, Hedman K, Davidkin I, et al. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. Epidemiol Infect. 2000;124:263–271.
10. Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev. 1993;15:265–302.