

A vakcinológia aktuális kérdései

Jelenik Zsuzsanna

A közlemény a vakcinológia jelenlegi állásával, fejlődésének irányával foglalkozik; elsősorban azokat az elemeket veszi sorba, amelyek a gyakorló orvos számára fontosak és érdekesek lehetnek. A „klasszikus” oltóanyagok – pertussis, morbilli, poliomyelitis – antigénjeinek módosítása növeli a hatékonyságot és csökkenti a mellékhatásokat. A konzerválószer (thiomersal) és a humán eredetű fehérjék elhagyása fokozza a vakcinák biztonságát; az új adjuvánsok az immunológiai hatást erősítik. Új antigének kidolgozásával szélesítik a védőoltással megelőzhető betegségek körét (rotavírus-, meningococcus B-infekció). A kombinált oltóanyagok bevezetésének célja az, hogy az immunológiai hatás megtartása mellett csökkentsék a beavatkozások számát, és növeljék az átoltottságot (DPT-Hib-HBV-IPV). Az oltási sémák változtatását a járványügyi és klinikai megfigyelések indokolják. Folyamatosan bővül az oltottak köre és egyre nagyobb jelentőségű a felnőttek, különösen a krónikus betegek és az idősek specifikus védelme is. Az oltási szövődmények jelentése, kivizsgálása, a hazai és külföldi szakemberek, a felügyeleti szervek ezzel kapcsolatos állásfoglalásai azt bizonyítják, hogy a gyártási folyamatok részét képező biztonságossági vizsgálatok nem fejeződnek be a forgalomba hozattal. A védőoltással megelőzhető betegségek eradikálására való törekvésekkel egy időben, de ellentétes céllal erősödnek az oltásellenes mozgalmak. Ilyen légkörben elsősorban a háziorvos tájékozottságán, meggyőzőképességén múlik, hogy a szülők és az oltandók megértsék a védőoltások nyújtotta előnyöket és éljenek vele.

**pertussis, polio, morbilli, adjuvánsok,
thiomersal, rotavírus, meningococcus B,
kombinált oltóanyagok**

CURRENT PRACTICAL VACCINOLOGY

The author deals with the current situation and new trends of vaccinology by focusing on the interests of practitioners. The main topics are the changes of antigens (such as pertussis, measles, or poliomyelitis) to provide better efficacy and milder reactogenicity or less adverse events. Purifying the vaccines, like thiomersal and human proteins free vaccines is another proven method to achieve better safety. New antigens e.g. Rota, Lyme, meningococcus B are in the pipeline of vaccinology. The aim of producing a combined vaccine is to achieve immunity against more diseases with less inconvenience for the patient, while achieving higher vaccine coverage (DPT-Hib-HBV-IPV). The epidemiological and clinical experiences will influence the current vaccine schedule such as revaccinations of MMR, and remove the need for revaccinations of BCG and hepaB. The special target groups of immunizations are the elderly and patients with chronic disease. Groups of specialists are working on the vaccine recommendation guidelines for certain risk groups. At the same time, with the successful eradication of polio in Europe the practitioners now have to face the anti-vaccination movement, as well. The main tools to convince people about the benefit of vaccinations are health education and information.

**pertussis, polio, measles, adjuvants
thiomersal, rotavirus, meningococcus B,
combined vaccines**

dr. Jelenik Zsuzsanna (levelezési cím/correspondence):
Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, Nemzetközi Oltóközpont/
National Centre for Epidemiology, International Centre for Vaccination
H-1097 Budapest, Gyáli u. 2–6. E-mail: jelenikzs@oek.antsz.hu

Érkezett: 2004. július 12. Elfogadva: 2004. augusztus 3.

A klasszikus oltóanyagok az antigén módosításával és az adalékanyagok – antibiotikumok, stabilizátorok, konzerválószerke, táptalajmaradékok és tartósítószerke – csökkentésével korszerűsíthetők.

Az antigén módosítása

Egyre több iparilag fejlett országban változik a DPT-oltás (diftéria-pertussis-tetanusz oltás) pertussiskomponense. A pertussis elleni immunizálást évtizedeken át a klasszikus „teljessejt-vakcinával” (pertussis whole, Pw) végezték, ebben az inaktívált *Bordetella pertussis* az antigén. A DPT-oltások után észlelt neurológiai tüneteket – hypotóniás hyporesponsív állapot, encephalopathia, konvulzió – elsősorban a pertussiskomponensnek tulajdonították. Ennek módosításával fejlesztették ki 15 évvel ezelőtt az acellularis pertussis (Pa) vakcinákat. Ezek más-más kombinációban tartalmazzák a *B. pertussis* protektív antigénjeit (pertussis toxin: PT, pertactin: PRN, filamentosus hemagglutinin: FHA, fimbriaantigén: FIM) (1). A bejelentett mellékhatások aránya az aP-oltások során kisebb, mint a Pw-oltások után. A WHO az acellularis vakcinákkal kapcsolatos bármely nehézség esetére továbbra is a Pw-vakcina használatát javasolja. Az oltások döntő többségét jelenleg is Pw-oltóanyaggal végzik világszerte.

Hasonló okokból változtattak a mumpszoltóvírus-törzsön is. Az Urabe törzssel oltottak között ugyanis 5:10 000 arányban fordul elő serosus meningitis, míg a Jerill-Lynn-törzs csak 1:1 000 000 arányban okoz hasonló oltási betegséget.

Néhány országban, beleértve hazánkat is, a poliomyelitis elleni első oltás alkalmával, az élő gyengített vírust (OPV/Sabin csepp) az inaktívált, feldúsított (enhanced) oltóanyag (eIPV/Salk vakcina) váltotta fel. Ennek oka az a tapasztalat, hogy az élő vakcina 1:100 000–1:4 000 000 gyakorisággal okoz oltási poliomyelitist (Vaccine Associated Polio, VAP) a primovakcináltakban vagy azok oltatlan környezetében (1). Ha azonban az első oltást IPV-vel végzik, akkor az ennek hatására termelődött keringő ellenanyagok megakadályozzák a következő oltás során bejuttatott elővírusok szóródását, és sem viraemia, sem oltási betegség nem alakul ki. Magyarországon 1992 óta a csecsemők úgynevezett szekvenciális – IPV/OPV – oltást kapnak, azóta nem fordul elő oltási poliomyelitis (1. táblázat).

Új adjuvánsok alkalmazása

Az adjuvánsok fokozzák az antigénekre adott humorális és celluláris immunválaszt. Leggyakrabban az alumínium-hidroxid vagy alumínium-foszfát tölti be ezt a feladatot. Új adjuvánssal elsőként egy inaktívált influenza-oltóanyagot (Fluad) hoztak forgalomba. Az MF59 (microfluidiser preparation 59) jelű olaj-víz emulzióval jelentősen fokozták az immunológiai hatást idősekben (1). Ez az adjuváns lassítja az antigén

felszabadulását, ezzel „depothatást” fejt ki, így erősíti az antigén-bemutatást az immunkompetens sejtek felé. Az 1940-es évekre nyúlnak vissza a próbálkozások. Adjuvánsként először kőolajat használtak; véletlen „szennyeződésként” került először az oltóanyagba, majd – előnyeit felismerve – tudatosan használták. Később, vélt onkogenitása és steril tályog kialakulásának veszélye miatt, mogyoróolajat tettek az emulzióba. Jelenleg liposzómákkal, a monofoszforsav-lipid A-val, a QS21 és az MF59 jelű adjuvánsokkal folynak további kísérletek. Ez utóbbi összetevői a szervezetben lebomló olajok.

Thiomersalmentes oltóanyagok

A thiomersal szerves higanyvegyület; a szervezetben etil-higannyá bomlik le. Évtizedek óta hatékony konzerválóadalék az előlt vakcinákban (DPT, T, DT, hepatitis B, influenzavakcina stb.). 1999-ben indult „hadjárat” a thiomersal ellen. A támadást indítók azzal érveltek, hogy az etil-higany bejutó mennyisége meghaladja a metil-higanyból elfogadható értéket. A tartósítószer azonban nem metil-higany, hanem etil-higany. Ennek a vérben mért felezési ideje hét nap; a lebomlást követően a széklettel ürül, nem kumulálódik a szervezetben, emiatt – ellentétben a metil-higanyval – nem toxikus. Elsősorban a többadagos kiszerezésű oltóanyagokkal kapcsolatban lépett fel aggály. Ezeket az elmaradott országokban használják

1. TÁBLÁZAT

Az életkorhoz kötöten kötelező védőoltások Magyarországon, 2004-ben (2)

Oltás	Életkor
<i>Folyamatos oltások</i>	
BCG ¹	0–6 hét
Hib I/a	2 hónap
DPT I/a + IPV	3 hónap
DPT I/b + OPV Hib I/b	4 hónap
DPT I/c + OPV Hib I/c	5 hónap
MMR + OPV + Hib II	15 hónap
DPT II + OPV	3 év
DPT III + OPV	6 év
<i>Kampányoltások²</i>	
dt ³	11 év
MMR-revakcináció ⁴	11 év
Hepatitis B ⁵	14 év

¹általában szülészeti intézményben;

²Az oltások végzésénél elsősorban nem az életkor, hanem az iskolai osztályok az irányadóak;

³szeptember hónapban, az általános iskolák 6. osztályában;

⁴október hónapban, az általános iskolák 6. osztályában;

⁵az 1. oltás szeptember hónapban, az általános iskolák 8. osztályában.

BCG: *Bacillus Calmette-Guérin/tuberculosis* elleni oltóanyag, DPT: diftéria-pertussis-tetanusz elleni oltóanyag, dt: diftéria-tetanusz oltóanyag, emlékeztető oltás céljára, Hib: *Haemophilus influenzae b* elleni oltóanyag, IPV: inaktívált poliovírus-vakcina, MMR: morbilli-mumpsz-rubeola elleni vakcina, OPV: orális poliovírus-vakcina

rendszeresen, ahol egyszerre több tucat vagy több száz gyermeket oltanak be kampány keretében. Valóban, a többadagos kiszemelések sterilitását a megbontást követően hosszabb ideig kell biztosítani, emiatt thiomersaltartalma is magasabb. A WHO Védőoltások Biztonságával Foglalkozó Csoportjának (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) állásfoglalása szerint a thiomersal nem jelent veszélyt az oltottakra (3). Csak akkor lehet tartósítószer-mentes az oltóanyag, ha az előállítás során biztosítani tudják a legmagasabb fokú sterilitást. A legújabb – monodózisú – oltóanyagok már megfelelnek ennek a követelménynek, például hazánkban is forgalomba került a higanymentes hepatitis B-oltóanyag (H-B-Vax Pro).

Stabilizálóanyagtól mentes oltóanyagok

Az élő vakcinákban lévő mikrobák számának állandóságát stabilizátorok – humán eredetű fehérjék vagy zselatin – hozzáadásával biztosítják, de a gyártási folyamat maradványaként, az előlt vakcinákban is megtalálhatók. Magas szintű technológiai eljárással mind több vakcinából kiiktatják ezeket az alkotóelemeket, amelyek eddig még nem ismert kórokozók átvitelét és az allergia veszélyét rejtik esetlegesen magukban. Mindkét kullancsencephalitis elleni vakcina már zselatinmentes (Encepur, FSME-immun inject).

Új vakcinák, új eljárások

A számtalan új, potenciális oltóanyag közül három útját érdemes követni: a *Helicobacter pylori* elleni, a rotavírus-infekció megelőzését szolgáló és a Lyme-kór prevenciójára kidolgozott vakcinát. A B csoportú meningococcus elleni oltóanyaggal kapcsolatban egyelőre mérsékelt eredmények születtek.

Helicobacter pylori-infekció

A *Helicobacter pylori* elleni oltás a felnőtt lakosság 60–80%-át érinti; gastritist és annak késői malignus elváltozását előzné meg. A gyomor savas közegében a baktérium inaktívulódna, ha nem lenne ureáz enzime, amellyel a környezetében lévő ureát ammóniára és CO₂-re bontja, a gyomor pH-ját így módon megváltoztatva. A kísérleti vakcinában *E. coli*-ba ültették az ureáz termelését kódoló génszakaszt, így genetikusan előállított, vektor- (*E. coli*-) vakcinát hoztak létre (4). Ezt egerekbe adva ureázellenes ellenanyag termelődött, amely az enzim működését gátolta. Emiatt nem indult be a gyomorsav közömbösítéséhez szükséges bontási folyamat, és a *H. pylori* elvesztette aktivitását. Sajnálatos módon az emberi kipróbálás már nem járt sikerrel, és az oltóanyag a „várományos” listára került. Hasonló sorsra jutott – más-más okból – a Lyme-kór és a rotavírus elleni vakcina is.

Rotavírus-fertőzés

A rotavírus az ötéves kor alattiak enteritisének leggyakoribb kórokozója. Világszerte ez az egyik fő oka a csecsemőhalálozásnak: mintegy 600 000 gyermek hal meg rotavírus-fertőzésben évente. Az első, rhesus eredetű rotavírus-vakcinát (RotaShield) 1998-ban, egészséges gyermekek oltására szabadalmazták az USA-ban. A *per os* oltóanyag négy szerotípus élő, gyengített vírusait tartalmazta (1). Ismételt oltás után alakult ki a védőhatás. A bevezetést követően azonban az amerikai Oltások Mellékhatását Jelentő Rendszer (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS) több – összesen 15 – invaginációt (1:11 000 oltott gyermek) regisztrált. Mivel az oltás és az intussusceptio kialakulása közötti összefüggést bizonyítani tudták, az oltóanyagot – alig egy évnyi forgalmazás után – bevonták. A további vizsgálatokban a fenti arányt 50%-kal kisebbnek találták, az ugyanezen időszakban nem oltottak közötti előfordulást is figyelembe véve. A fejlődő országok – ahol a rotavírus eredetű enteritis több százezer gyermekáldozatot követel évente – protestáltak az oltóanyag felhasználhatóságáért. Nem kellett azonban sokat várni az új oltóanyagra, egy szintén élő, de bovin eredetű, pentavalens vírusvakcinára (RotaTeq). A tanulmányba 65 000 gyermeket vettek be. Az eddigi eredmények szerint az oltást követő 42 napon belül a vakcináltak között kevesebb(!) invaginációt észleltek, mint a kontrollcsoportban. Hasonló fázisban van egy monovalens rotavírus-vakcina; ez a súlyos enteritiseket okozó szerotípus ellen alakít ki védettséget (4). Az előző rotavírus-oltóanyag „bukásával” kapcsolatban az a tanulság, hogy az oltóanyag forgalomba hozatala után úgynevezett posztmarketinges vizsgálatokat kell folytatni. A protokollok összehasonlíthatósága érdekében definiálandók a mellékhatások; e célból alakult a Brighton Együttműködés (Brighton Collaboration) (5). Aktív mellékhatás-figyelést kell alkalmazni, amelyet a nem oltottak azonos időszakra eső fertőző és nem fertőző betegségeinek epidemiológiai felmérése egészít ki.

Lyme-kór

A Lyme-kór megelőzésére szolgáló első humán oltóanyagot 1998-ban engedélyezték az Egyesült Államokban. A vakcina a *Borrelia burgdorferi* egyik felületi fehérjéjéből (OspA) készült (4). Az OspA elleni antitest a természetes fertőzés során, csak a késői időszakban mutatható ki és gátolja a borreliák szaporodását. Az oltás hatására termelődött ellenanyag a vérkeringésbe került baktériumokra is hat, de a vérszíváskor a kullancs is „passzívan immunizálódik”. Az ötletes oltóanyag széles körű alkalmazását azonban megakadályozta ma-

A hosszú távú vizsgálatok azt bizonyították, hogy nem szükséges az egészséges, nem kockázati csoportúak hepatitis B elleni újraoltása.

gas ára, a viszonylag gyakori oltási reakció és az a vélemény, hogy a Lyme-kór leggyakoribb tünete – az erythema chronicum migrans – könnyen felismerhető, és antibiotikummal jól gyógyítható. A szakértők azonban sürgetik a hatékonyabb, több rekombináns antigént tartalmazó oltóanyag kidolgozását, ugyanis az USA több állama is endémiás e fertőzésre nézve – az incidencia >100/100 000/év –, és a gyógyítás költségei esetenként akár 10 000 USD fölé is emelkedhetnek. Európában a borreliák antigénstruktúrája nem egységes, eltérő az USA-ban honosétól, emiatt az ott kidolgozott oltóanyag hazánkban gyakorlatilag hatástalan.

Meningococcus B-fertőzés

A B szerocsoportú meningococcusal szemben az intenzív kutatások ellenére sem sikerült előállítani széles körben alkalmazható, hagyományos poliszacharida-vakcinát vagy konjugált oltóanyagot. A sikertelenség oka abban rejlik, hogy a B szerocsoport poliszacharidája, valamint az ember egyes szövetei – például az idegszövet – strukturálisan és antigenitásban egymással szorosan rokon szialinsavat (N-acetilneuramin sav, NANA) tartalmaznak, emiatt a vakcina nem immunogén (1). Próbálkoztak a tokpoliszacharida kémiai, valamint genetikai megváltoztatásával, majd különböző fehérjékkel (OMP, CRM₁₉₇, tetanusztoxoid) való konjugálásával is, eddig sikertelenül. Hasonlóképpen csak mérsékelt eredmények születtek a poliszacharida helyett a meningococcus B külső membránfehérjeje (OMP) különböző izolált és tisztított komponenseinek oltóanyagként való alkalmazásával. Ezek közül azonban kiemelendő a tokból kivont, tisztított vesiculafehérjét (OMV) tartalmazó, Új-Zélandon és Chilében gyártott oltóanyag, amelyet 2002-ben már bevezettek. Ennek a fehérjének az összetétele földrajzi területenként változik, így az ott hatékony vakcina másutt

nem felel meg az elvárásoknak. A meningococcus B elleni oltóanyaggal kapcsolatos kutatások új, reverz vakcinológiának nevezett, remélhetőleg sikeres eljárás kidolgozásához vezettek (6). A kórokozó teljes génszerkezetét feltérképezik, majd DNS-microarray módszerrel megkeresik, hogy mely genomok felelősek a fertőzés során megjelenő antigén fehérjék előállításáért. A meningococcus B esetén 600 potenciálisan immunogén fehérjével kezdték a vizsgálatot. A génszakaszokat mutáns *E. coli* baktériumba ültették, ezzel 350 különböző fehérjét tudtak termeltetni. Közülük 91 bizonyult felületi fehérjének. Ezekkel már elkezdték oltani az egereket is, és 26 esetben tudtak baktericid ellenanyag termelést indukálni. Jelenleg öt várományos vakcina I., illetve II. fázisú kipróbálása folyik. A módszer öt évre csökkentheti a hagyományos vakcina-előállításához szükséges 15 éves időtartamot. Ezzel az eljárással az A és B csoportú streptococcusok, a chlamydia, a gonococcus, a *Yersinia pestis*, a tuberculosis és a malária elleni oltások kidolgozása is új lehetőséget nyer.

Felnőttkorban a Bordetella pertussis okozza az elhúzódó, rohamszerű köhögések 30%-át.

Konjugált oltóanyagok

A tokos baktériumok (meningococcus, pneumococcus, *H. influenzae b*, *S. typhi*) okozta invazív betegségek leküzdésében mérőföldkövet jelentettek a „b” csoportú *Haemophilus influenzae*-vel (Hib) kapcsolatos mikrobiológiai és immunológiai vizsgálatok. Ez a baktérium fiatal csecsemőknél nagy arányú halálozással járó purulens meningitist, nagyobbaknál fulladást okozó epiglottitist és súlyos pneumóniát is okozhat. Az első oltásokat a tokpoliszacharidával – poliribozil-ribitol-foszfáttal (PRP) – végezték. Ennek az 1. generációs vakcinának a hatásfoka azonban nem volt kielégítő, mivel a *H. influenzae b* okozta súlyos invazív kórformák ¾-e a kétévesnél fiatalabb gyermekeknél lép fel, abban az életkorban, amelyben a poliszacharida-vakcináktól még nem várható védelem. Sikeresnek bizonyultak azonban a Hib PRP-t és fehérjekonjugátumokat tartalmazó, 2. generációs vakcinák. A konjugált oltóanyagok előnye, hogy kétéves kor alatt is immunogének, T- és B-sejtes immunválaszt indukálnak, és memóriasejtek is termelődnek. Jelentősen csökkentik a baktériumhordozást is, így az oltottak környezetében úgynevezett „herd” (nyáj- vagy csoport-) immunitás is kialakul. (Ha a szoros környezet védett egy bizonyos kórokozóval szemben – magas az átoltottság –, akkor a hordozás is és a fogékonyság is alacsony, baktérium- vagy víruscirkuláció nincs, azaz a járvány feltételei nem adóttak, és a nem oltott egyén is – közvetve – védett.) A konjugált oltóanyagok hatékonyságát bizonyítja, hogy azokban az országokban, ahol bevezették a csecsemők Hib-oltását, a betegség szinte teljesen eltűnt. 1999 óta a csecsemők Magyarországon is két hónapos kortól ismételt kapnak *Haemophilus influenzae b* elleni oltást.

Az elmúlt évtizedben több más poliszacharida-vakcinának is készült konjugált változata. Nehézséget jelenthet azonban az, hogy több szerotípus esetében minden antigénhez külön-külön kell konjugálófehérjét kapcsolni. Ezzel az eljárással jelenleg a 11-valens pneumococcusvakcina a legtöbb komponensű. Az Egyesült Államokban és Európa több országában a csecsemőkoriakat egységesen oltják a meningococcus C és a pneumococcusok ellen (7). A konjugált vakcinák széles körű, területi alkalmazásával kapcsolatosan még számos jelentős kérdés vár megválaszolásra, így például az is, hogy milyen következményei lesznek a normális torokflórában lévő *Neisseria lactamica*-hordozás megszűnésének. Ez az apatogén baktérium szerepet játszik a *Neisseria meningitidis* elleni természetes immunitás kialakulásában. Kérdés az is, hogy a vakcinálás következtében kiszorított törzs helyébe melyik lép majd az immunszelektív nyomás hatására (a *Meningococcus C*-oltásokat követően a B szerocsoport előretörése figyelhető meg, vagy például az oltóanyagban lévő pneumococcus-szerotípusok helyett újak jelennek meg). A meningococcus A súlyos járványokat okoz Afrika szubszaharai országaiban, míg az Arab-félszigeten a W-135 szerocsoport tör előre. Ezért is sürgető az A csoport ellen olyan vakcina kifejlesztése,

amely a csecsemőkorban is immunogén. A jelenlegi vizsgálatok reményteljesek; várhatóan öt éven belül forgalomba hozzák a konjugált meningococcus A és a tetraavalens – MenACYW-135- – oltóanyagokat.

Kombinált oltások

A kombinált oltóanyagok kidolgozásának célja, hogy minél több betegség ellen, minél kevesebb beavatkozással immunizálhassuk az embereket. Ezzel javulhatna az átoltottság foka, csökkennének a tárolás és a szállítás költségei is. A megvalósulás a DPT-oltásokkal kezdődött; jelenleg a legtöbb antigén a 11-valens konjugált pneumococcusvakcinában és a heptavalens DPT-IPV-Hib-hepaB-MenC oltóanyagban van. Az antigén-összetételt az életkor szerint esedékes oltásoknak megfelelően komponálják, de speciális helyzetekre – például az utazók védelmére – kombinált hepaA-tífusz-, hepaA-hepaB vakcinát is forgalmaznak. Az oltottak védetségét folyamatos szerológiai és epidemiológiai vizsgálatokkal követik. Az eddigi tapasztalatok alapján a kombinált oltóanyaggal kiváltott ellenanyag-titer néhány antigénnel kapcsolatban elmaradhat a monokomponensűvel elérhető képest – például: Hib, hepaB –, de mindkét csoportban a védőérték felett marad. Az *antigénversengés* következményével magyarázzák azt a megfigyelést is, hogy az acellularis pertussis vakcinával kombinált Hib hatékonysága gyengébb, védőhatása rövidebb ideig tart. Ott, ahol csak alapoltást végeztek és újraoltást nem – például az Egyesült Királyságban –, néhány évvel az oltás bevezetése után ismét megjelent – a már oltott 5–12 évesek között is – az invazív *Haemophilus influenzae b*. Ennek visszaszorítására a 12 hónapos–négyéves gyermekek újraoltásában részesülnek. Ez a jelenség nemcsak a kombinált oltóanyagok, hanem a konjugált vakcinák hatásosságának immunológiai és epidemiológiai utánkövetésének fontosságára is felhívta a figyelmet. Hazánkban a *Haemophilus influenzae b* elleni védőoltást 1999-ben építették be az oltási rendbe: az oltóanyagtól függően a két vagy három alapoltást 15 hónapos korban újraoltás követi.

Az oltási politika változása

A *H. influenzae*-vel kapcsolatos megfigyelés az Egyesült Királyságban az oltási politika megváltozását vonta maga után. Hasonló intézkedést vezettek be hazánkban az 1988/89-ben lezajlott *morbillijárványt* követően. Akkor közel húszezer olyan 18–20 éves felnőtt betegedett meg, aki csak egyszer kapott oltást kanyaró ellen, 12 hónapos korában. A járványt elősegítette a korai vakcináció – 12 hónapos korban az esetleg még meglévő anyai ellenanyagok neutralizálták az oltóvírust –, az egyszeri oltás utáni gyengülő immunitás és a zárt közösség. Azóta 15 hónapos korban oltják először a babákat, ezt 11 éves korban újraoltás követi morbilli-rubeola-mumpsz kombinált vakcinával. Ellenkező irányú változások is történtek. A hosszú távú vizsgálatok

azt bizonyították, hogy nem szükséges az egészséges, nem kockázati csoportúak *hepatitis B* elleni újraoltása (8). A genetikusan előállított HbsAg antigént tartalmazó oltóanyag a vakcináltakban jó humorális (B-sejtes) és jó celluláris (T-sejtes) immunválaszt indukál. Bár a mért ellenanyag-titer a protektív szint (10 IU/l) alá csökkenhet, újabb antigénre esetén – természetes booster – a memóriasejtek jelenlétét kiugró értékek jelzik. [A kórokozóval való találkozás az előzetesen kialakult immunitásúaknál nem okoz betegséget, de aktiválja a memóriasejteket és megemelkedik a specifikus ellenanyag titer. Úgy hat, mint egy emlékeztető (booster) oltás.]

A BCG-oltás és -újraoltás hatékonysága régóta foglalkoztatja a szakembereket. Az újszülött- vagy fiatal csecsemőkorban adott vakcina kivédi a gyermekkori meningitis basilarist és a disszeminált (miliaris) tuberculosist. A felnőttkori tétécé előfordulására azonban alig gyakorol hatást, így szükségtelenné vált az újraoltás. A rossz immunogenitás hátterében számtalan tényező állhat, például az oltótörzs változása, a nem megfelelő oltási technika, az oltottak genetikai adottsága, alultápláltság, az immunrendszert gyengítő egyéb betegségek (HIV) stb. Annak ellenére, hogy 64 országban – ebből 39 európai államban – kötelező az újszülöttek BCG-oltása, a tétécé az újra előretörő betegségek (re-emerging disease) közé tartozik; ezért sürgető egy új, hatékonyabb oltóanyag kidolgozása. A *pertussis* epidemiológiája is változott az utóbbi években. A gyermekkori ismételt oltások ellenére öt-hat évente járványok lépnek fel, és halmozódik az oltatlan csecsemők megbetegedése is. Az esettanulmányokban a felnőttek bizonyultak fertőzőforrásoknak. Más vizsgálatok is megerősítik, hogy felnőttkorban a *B. pertussis* okozza az elhúzódó, rohamszerű köhögések 30%-át. A mikrobiológiai diagnózist nehezíti, hogy a nasopharyngealis váladékban kevés a baktérium, és a PCR-módszer sem elég megbízható. A *pertussis* előfordulása Magyarországon is emelkedő: a 2003. évi adatok szerint 29 megbetegedést diagnosztizáltak, ebből 19 nem vagy részlegesen immunizált csecsemőnél lépett föl, 10 pedig 1–30 év közötti beteg volt. Valószínű, hogy az oltás a betegségtől ugyan megvéd, de a fertőzéstől nem, így akár az oltottak is fertőzőforrássá válhatnak. Megválaszolendő kérdés, hogy az oltás hatékonysága miért csökken: az idővel gyengülő immunitás vagy a baktérium antigéntulajdonosságának változása-e az oka. A serdülők és a felnőttek közötti gyakoribb megbetegedések miatt felvetődik az *emlékeztetőoltások* kérdése. Az eddigi tapasztalatok azt mutatták, hogy a *Pa* oltóanyagok immunogenitása és tolerálhatósága az idősebb korúak esetében is kiváló. Franciaországban és Németországban már bevezették a serdülők rutinszerű emlékeztetőoltását; Németországban az egészségügyben dolgozó felnőttek tízéven-

Funkcionális vagy anatómiai léphiány esetén gyakoribbak és súlyosabb lefolyásúak a pneumococcus-, a *H. influenzae*- és a meningococcus-infekciók.

kénti oltását is megkezdték. Javaslat született arra, hogy a felnőttek tízévenként daPT-emplézetoltásban részesüljenek.

Az oltandók körének kiszélesítése

Az epidemiológiai felmérések mindinkább nyilvánvalóvá tették, hogy néhány védőoltással megelőzhető betegség morbiditása és mortalitása az időskorúak körében magas. Az influenza, a szövődmenyeként fellépő pneumococcusfertőzés, a tetanusz megbetegedés és a *hepatitis B-vírus*-hordozás talaján kialakuló májrák olyan betegségek, amelyek ellen hatékony oltóanyagok állnak rendelkezésre. Ennek felismerését szervezett oltási kampányok követték: 1986-ban Magyarországon tetanusz ellen, majd az elmúlt években influenza ellen végeztek tömeges védőoltásokat az idősek között. A

nemzetközi fórumokhoz hasonlóan, a hazai szakemberek ajánlásokat készítettek a diabetes mellitusban szenvedők, a krónikus tüdő-, szív-, máj- és vesebetegség immunizálására is. Ismereteink bővülésével jól felépített oltási terv illeszkedhet az immunszupprimáltak, a transzplantációra várók, a daganatos betegség miatt kezelés előtt vagy után állók terápiás protokolljához (9). Jelen-tős felismerés volt az is, hogy a súlyos, oltásban nem részesíthető betegek környezetének vakcinálásával közvetett védelmet biztosíthatunk.

Idősek és krónikus betegek oltásai

A 60–65 éven felüliek, a splenectomián átesettek, a diabetes mellitusban, cirrhosis hepatitisban, idült cardiovascularis betegségben szenvedők, az alkoholisták évenként ismételt influenza elleni és tízévenkénti pneumococcus elleni oltása jelentősen csökkenti az adott csoport mortalitását. Szokványos vagy átmeneti *hematológiai* betegség ritkán képez oltási kontraindikációt: aktuálisan vagy a közelmúltban idiopathiás thrombocytopeniás purpurában szenvedő gyermeknél halasztandó az MMR-oltás, mivel a rubeolavírus is okozhat thrombocytopeniát. Az influenza elleni vakcináció javasolt minden, szalicilátot – például Kawasaki-betegség vagy thrombocytosis miatt – szedő betegnek, a lázas állapot és a lázcsillapító szedésének megelőzésére. Krónikus vesebetegség *pneumococcus*-, *H. influenzae*-, *hepatitis B*- és *influenza* fertőzései gyakoribbak és súlyosabb lefolyásúak, szövődmennyel járnak, őket ezekkel szemben kell védeni. Az immunszupprimált

betegek – primer és szekunder immunhiányosok – oltásait klinikus, immunológus és vakcinológiában jártos szakember tervezze meg! Az oltásokkal kapcsolatos

döntés alapja az, hogy élővakcinák adása kontraindikált. Adható előlt vakcina – Di-Per-Te, IPV, HiB, hepaA, hepaB, influenza, pneumococcus, meningococcus, kullancsencephalitis, rabies –, de javasolt az ellenanyagszint ellenőrzése, mivel a bevitt antigénre adott immunválasz kórosan gyengült lehet, azaz nem alakul ki kellő védelem. Fertőzés veszélye esetén – varicella, hepatitis B, veszettség, tetanusz – akár specifikus immunglobulinokat is kell adni. *Funkcionális vagy anatómiai léphiány* a tokos baktériumokkal szembeni csökkent védekezőképességgel jár; gyakoribbak és súlyosabb lefolyásúak a *pneumococcus*-, *H. influenzae*- és a *meningococcus*-infekciók. Tervezett műtét előtt két héttel, baleset miatt végzett splenectomia után minél hamarabb be kell adni mindhárom vakcinát. A *májbeteg* – anyagcserezavarban szenvedők, hepatitis B-, C-, E-infekció után lévőek stb. – védőoltási javaslatára egy-séges szakmai vélemény alakult ki: meg kell előzni a hepatotrop vírusinfekciókat. A HbsAg-hordozókat hepatitis A ellen, a HCV-fertőzötteket *hepatitis A és B* ellen is oltani kell. A transzplantációra várók kiterjesztett védelme – *pneumococcus*infekció, *varicella* és *influenza ellen* – csökkenti a beavatkozás utáni immunszuppresszív időszak mortalitását.

Poliovírus-eradikáció

A védőoltással megelőzhető betegségek leküzdésében, a himlő eradikációja után, a következő jelentős lépés a poliovírus-mentesítés. A WHO (Egészségügyi Világszervezet) az amerikai kontinenst 1994-ben, a Nyugat-Csendes Óceániai régiót 1997 óta, Európát 2002. június 21-én deklarálta poliomentesnek. A WHO Kiterjesztett Védőoltási Programjának (Expanded Program on Immunisation, EPI) eredményességét a jó stratégiának köszönhetjük. Ennek három eleme:

- a magas vakcinációs arányok elérése és fenntartása élő gyengített vírussal (OPV).

- nemzeti immunizációs napok az endémiás országokban, a megbetegedettek környezetében pedig úgynevezett *mopping up* oltások (a környezet oltása);

- megfelelő virológiai háttérrel biztosított AFP (acut flaccid paralysis) felügyelet az esetleges vírus-cirkuláció felfedésére.

Ez utóbbi bizonyítja a poliomentességet azzal, hogy minden akut flaccid paralizissal (AFP) járó kórképet nyilvántartásba vesznek, és az egységes diagnosztikus vizsgálatok a poliovírusra is kiterjednek. Ha adott országban az AFP-vel járó kórkép incidenciája <1:100 000 (15 év alatti lakosra számítva), akkor kétséges, hogy a diagnosztikai eljárások pontosak, és így az is bizonytalan, hogy a poliovírus jelenléte kizárható.

A poliomyelitis eradikációja

A poliomentesség igazolására az 1990-es évek elején indította el a WHO az úgynevezett AFP-programot (*acut flaccid paralysis surveillance*). Ennek értelmében

Az eradikációra kijelölt következő járványos fertőző betegség a morbilli.

A súlyos, oltásban nem részesíthető betegek környezetének vakcinálásával közvetett védelmet biztosíthatunk.

15 éves kor alatt minden olyan betegség esetében, amely klinikai tüneteiben – elsősorban a petyhüdt izombénulásban – a poliomyelitishez hasonló, a klinikai vizsgálatok mellett víruslaboratóriumi vizsgálatok is végzendők – a széklet vírusvizsgálata két alkalommal, valamint szerológia –, a poliovírus-eredet biztos igazolására vagy kizárására. Az AFP gyűjtődiagnózis; idesorolandó és vizsgálandó minden petyhüdt bénulással járó betegség:

- poliomyelitis (bármely életkorban!),
- Guillain–Barré-szindróma (GBS),
- neuritisek,
- myelitis transversa stb.

Kivételt képez a paresis n. facialis és minden, traumás eredetű bénulás. Az esetek mintegy 50%-a Guillain–Barré-szindrómának bizonyul. Az AFP előfordulási gyakorisága a 15 éves kor alatti populációban 1:100 000 körüli. Ebből következik, hogy ha az AFP szűrése során ilyen nagyságrendben találunk a gyűjtődiagnózisnak megfelelő eseteket, és a poliomyelitis minden esetben kizárható, a vizsgált terület biztosan poliomentesnek tekinthető.

Jelenleg a vad poliovírusok legfőbb rezervoárjai azok az országok – Ázsia déli, Afrika nyugati és egyes kö-

zépső és keleti országai –, amelyekben magas születési arányok mellett alacsony az átoltottság, és a rossz higiénés viszonyok miatt korlátlanok a víruscirkuláció lehetőségei. A világ valamennyi országa számára fontos és nehéz feladat lesz a különböző laboratóriumokban fellelhető poliovírus-tartalmú vizsgálati anyagok megsemmisítése. Az OPV-vakcinának az előnyei mellett – lokális immunitás, az oltottak környezetében másodlagos immunizálódás, a vakcina olcsósága – hátránya is van. Az oltóvírus az immunhiányosokban évekig perzisztál és ürül a széklettel. A vírus szaporodása közben változnak a genetikai tulajdonságai és a virulenciája is, és úgynevezett *vaccine derivated poliovirus* (VDPV) jön létre. Bár mindkét oltás megelőzi a szóródásból eredő megbetegedéseket, a kockázat teljes megszüntetése csak úgy lehetséges, hogy beszüntetik az OPV használatát, és csak IPV-vel oltanak. Az átoltottságnak viszont szinte 100%-osnak kell lennie, mert évekig cirkulálhat az – előzőleg OPV-vel vakcinált immunhiányosokból ürülő – oltóvírus. Mindaddig azonban, amíg a poliovírus eradikációja az egész világon nem történik meg, a vakcinálást folytatni kell ellene.

Az eradikációra kijelölt következő járványos fertőző betegség a morbilli.

IRODALOM

1. Budai J, Nyerges G. Védőoltások. 5. kiadás. Budapest: Medicina; 2004.
2. Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ. Módszertani Levél a 2004. évi védőoltásokról. www.antsz.hu/eok
3. WHO Weekly Epidemiological record. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: 22. 2002. p. 389-94.
4. Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines W. B. 3. kiadás. Philadelphia: Saunders Company; 2003.
5. www.brightoncollaboration.com
6. Plotkin SA. Vaccines, vaccination and vaccinology. *The J of Inf Dis* 2003;187:1349-59.
7. Center of Diseases Control and Prevention, Atkinson W, ed. Epidemiology & Prevention of Vaccine Preventible Diseases 2003.
8. WHO Weekly Epidemiological record: Hepatitis B vaccines. 2004. p. 255-63.
9. American Academy of Pediatrics, Pickering LK. (ed) 2003 Red Book 25th ed. Elk Grove Village.



STANDARD TERÁPIA, ELLENTMONDÁSOK ÉS A JÖVŐ PERSPEKTÍVÁI A GASTROINTESTINALIS DAGANATOK KEZELÉSÉBEN

Szimpozium az emésztőszervi daganatok kezelésének aktuális kérdéseiről

A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gasztrointesztinális Tumor Kollaboratív Csoport (GITCCG), az Országos Onkológiai Intézet és a Magyar Gyógyszerterápiás Onkológiai Társaság közös szimpóziuma

Időpont: 2004. november 27. 8.30–18.00

Helyszín: Sofitel Átrium Budapest Hotel, Bálterem; 1051 Budapest, Roosevelttér 2.

Tudományos információ: dr. Láng István, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. Telefon: (1) 224-8763, fax: (1) 224-8744, e-mail: lang@oncol.hu

Részvételi díj: A szimpóziumon a részvétel díjmentes.

Regisztráció: Előzetes, írásban történő regisztráció szükséges, a Convention Budapest Kft. címen: 1461 Budapest, Pf. 11., vagy faxon: (1) 299-0187.