

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 kételkedő 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.

HATÁSOSÁG

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 tudjuk, 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 hatáson 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. (Érdeemes 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 megbetegedettekre

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 HATÁSOSSÁGA EZEK ALAPJÁN

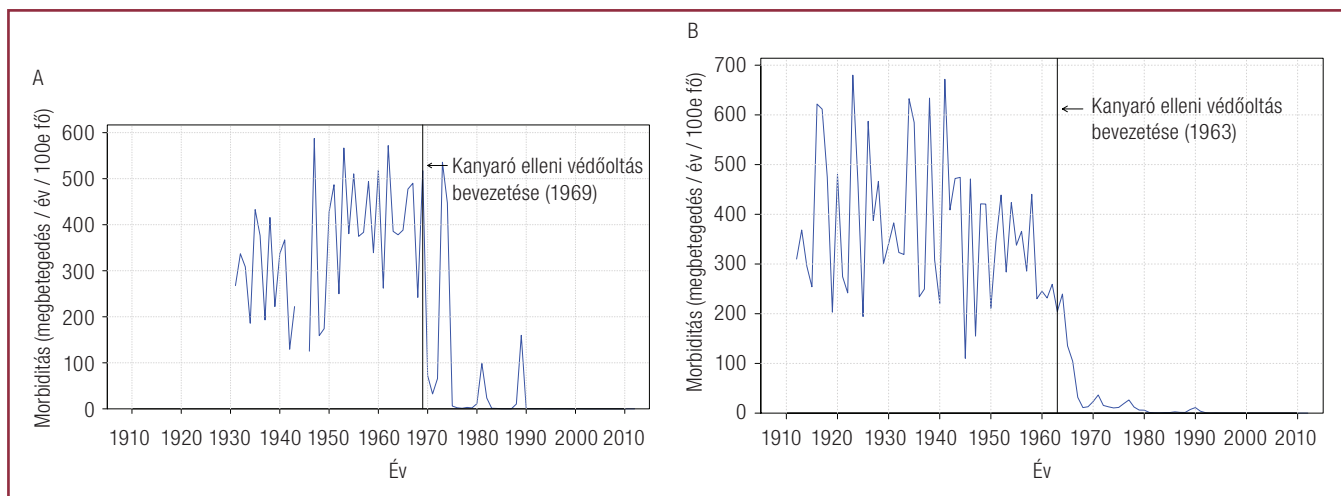
Év	Oltott	Részben vagy teljesen oltatlan	Oltási státus ismeretlen	Összes eset	Teljes átoltottság	VE
2005	4	70	4	78	75,4%	98,1%
2006	48	725	0	773	75,1%	97,8%
2007	51	953	0	1004	74,4%	98,2%
2008	81	1314	11	1406	75,0%	97,9%
2009	69	1097	0	1166	79,0%	98,3%
2010	34	360	3	397	87,0%	98,6%

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. Érdeemes 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 egyéni 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.

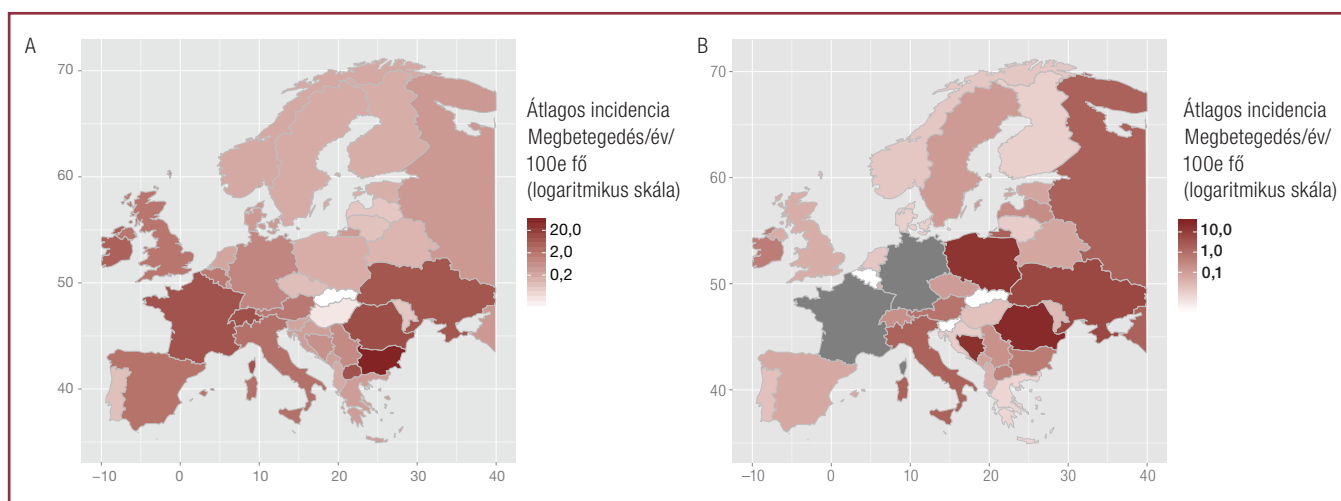
emberrel kerülünk kapcsolatba, amit például a lakásviszonyok zsúfoltsága határoz meg.) Ezt szokás *elemi reprodukciós számnak* nevezni. Ha ez egy betegségre nézve 10, de az emberek 95%-a védett, akkor egy beteg valójában nem 10 másikat fog megbetegíteni: 10 embert ugyan *exponál* a betegségnek, csak 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 harmadlagosat 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 logaritmusos, 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 ELEMI REPRODUKCIÓS SZÁMA ÉS AZ EZ ALAPJÁN SZÁMOLHATÓ, NYÁJIMMUNITÁS ELÉRÉSÉHEZ SZÜKSÉGES MINIMÁLIS ÁTOLTOTTSÁG, KÜLÖNBÖZŐ VAKCINAHATÁSOSSÁGOK 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 összemosztam 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 legszébb eredménye 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 világbeliokről 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 küszöbön 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.

Védőoltások a gyakorlatban: hatások, mellékhatások, döntések II.

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

BIZTONSÁG

Ahogy az ősi gyógyszerész-mondás is tartja, „az egyetlen gyógyszer, aminek nincs mellékhatása az, aminek főhatása sincsen”, és ez alól természetesen a védőoltások sem jelentenek kivételt. Szerencsés módon azonban a védőoltások az emberek abszolút túlnyomó többsége számára, ha nem is tökéletesen, de *rendkívül biztonságos* beavatkozást jelentenek (melynek előnyei ilyen módon messze meghaladják a kockázatait).

AZ OLTÁSBIZTONSÁG MÓDSZEREI

Az első kérdés, ami az előbbi kijelentés kapcsán felmerül, hogy mindezt honnan tudhatjuk. Milyen módszerek vannak egy oltás *okozta* mellékhatás felderítésére és előfordulási valószínűségének számszerűsítésére?

Először is, rendelkezésünkre állnak *ugyanazok* az eljárások, amiket a hatásosság kapcsán már láttunk, nincs más dolgunk, mint végpontnak a megelőzni kívánt megbetegedés helyett a vizsgált potenciális mellékhatást választani. Alkalmazhatunk kontrollált klinikai kísérletet,^{1, 7.2.1. szakasz} erre jellemzően a törzskönyvezéskor kerül sor, vagy megfigyeléses vizsgálatot, akár kontrollal (kohorsz vagy eset-kontroll

kutatás), akár kontroll nélkül (ecological kutatás vagy az ún. önkontrollos eset-sorozat).^{1, 7.2.2. szakasz} A legfontosabb hasonlóság a hatásosság vizsgálatánál látottakkal az, hogy e módszerek is a védőoltásnak *betudható* kockázatot igyekeznek számszerűsíteni (ezen belül különösen: eldönteni, hogy az nulla-e). Oltottak és oltatlanok megbetegedési rátáinak direkt összehasonlítása ugyanis nyilván nem célravezető, hiszen ők nem csak az oltás tényében térnek el, magyarán: ez esetben is védekezni kell a confounderek ellen (vagy kísérlet végzésével, vagy – megfigyeléses adatok esetén – statisztikai úton).

Itt is elmondható, hogy a klinikai kísérletek bizonyítóiereje magasabb, de számos problémájuk is van. A két legfontosabb, hogy a klinikai kísérletek mind időben, mind a résztvevők számában korlátozottak (nem is csak anyagi, hanem inkább szervezési okokból), emiatt a ritkább és/vagy lassabban kialakuló mellékhatások kimutatására kevésbé alkalmasak, valamint, hogy a populáció egészét vizsgálják egy standardizált helyzetben, így a csak adott tulajdonságú részcsoporthoz (adott nemű, adott életkorú stb.) érintő, vagy csak adott helyzetben (pl. bizonyos betegség, vagy beavatkozás után) fellépő mellékhatások kimutatására nem, vagy csak korlátozottan alkalmasak.

Szükség van tehát a megfigyeléses kutatások alkalmazására is, a törzskönyvezés utáni (posztmarketing) fázisban, ez

a farmakovigilancia feladata. Csak itt van esély a ritkább, vagy lassabban kialakuló, netán csak adott csoportot érintő mellékhatások kimutatására. E módszerek mindig adott, konkrét betegség oltással való összefüggését vizsgálják (de természetesen nincs akadálya a módszereket többször végrehajtani, különböző betegségekre).

Az ilyen módszerekkel számtalan, gyanúba hozott oltás-betegség pár vizsgálatára került sor,^{1, 7.3. alfejezet} igazolva – példának okáért –, hogy az MMR-oltás okozhat lázgörcsöt, de nem okozhat autizmust vagy cukorbetegséget. (Természetesen az okozott mellékhatásoknál az okozatiság tényén túl annak ismerete is nagyon fontos, hogy milyen gyakorisággal fordul elő, hiszen csak így lehet az ebből fakadó kockázatot – a későbbi kockázat-haszon mérleg kockázat oldalához – meghatározni.)

Fontos észrevenni, hogy mindegyik felsorolt módszer igényelte, hogy a potenciális mellékhatásban szenvedő alanyokat a lehető legteljesebb körű módon összegyűjtjük. Mivel a „gyűjtés” definíció-szerűen azt jelenti, hogy az eseteket munka árán kell felderíteni, így e módszereket *aktív oltásbiztonsági* eljárásoknak is szokás nevezni. Csak ilyen módszerek alkalmasak arra, hogy megbízhatóan megállapítsuk egy betegségről, hogy valóban okozhatja-e egy védőoltás.

Passzív oltásbiztonsági eljárásról^{1, 7.2.3. szakasz} beszélünk abban az esetben, ha az eseteket nem aktív tevékenységgel keressük

meg, hanem csak feljegyezzük a mások által bejelentetteket. Ennek klasszikus formája az oltást követő nemkívánatos események gyűjtése, mely hazánkban 1953 óta folyik. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy az ilyen módszerek, bár sok szempontból – például az oltás ismert mellékhatásprofiljától való, adott esetben helytelen beadási technikából vagy a sarzs hibájából adódó eltérés detektálására – igen lényegesek, de annak megállapítására, hogy adott betegséget okozhatta-e az oltás *nem*, vagy csak áttételesen alkalmasak. Ennek oka, hogy passzív gyűjtésnél nem tudhatjuk, hogy mennyi a megbetegedések valódi száma (több, de akár kevesebb is lehet a bejelentettnél!), sokszor azt sem, hogy mindez mennyi oltásra jutott, emiatt lehetetlen a kockázatot meghatározni, így aztán értelemszerűen az sem dönthető el, hogy ez emelkedett-e vagy sem. A passzív módszereknek azért van mégis oltásbiztonsági jelentőségük, mert „tippadóként” szolgálhatnak arra nézve, hogy mi az, amit egyáltalán érdemes lehet megvizsgálni olyan – aktív – módszerekkel, amik aztán képesek megbízható eredményt szolgáltatni. Az oltást követő nemkívánatos eseményeket gyűjtő rendszer működése fontos meghatározója a védőoltási rendszerbe vetett közbizalomnak; sajnos a mai magyar gyakorlat mind a gyűjtési fázist, mind az eredmények közzétételét, illetve általában transzparenciáját tekintve elmarad a nyugaton megszokottól.

A fentieket általánosabb keretbe helyezve elmondható, hogy mindezek a bizonyítékok *epidemiológiai* szintjét jelentették. Fontos látni, hogy ezek mind azon a megfontoláson alapulnak, hogy egy betegség akkor hozható okozati kapcsolatba az oltással, ha az oltottakban gyakoribb az előfordulás és ez nem magyarázható más, oltottak és oltatlanok között eltérést mutató tényezővel. Azaz: egy aggregált statisztikai metrikán, és nem egyéni megfontoláson alapulnak. (A dolog statisztikai jellege egyúttal azt is implikálja, hogy lehetetlen olyat mondani, hogy a betegség oltással való okozati összefüggése „kizárt”. Mint az epidemio-

lógiában általában, csak olyat mondhatunk, hogy „nincs ilyen hatás, vagy ha van is, annak előfordulása adott, nagy megbízhatósággal kijelenthető módon kisebb, mint adott, kicsiny érték”.)

Amennyiben egy konkrét betegség oltással való összefüggését kell megítélni – ez fontos kérdés a további olthatóság eldöntése szempontjából is –, akkor figyelembe kell venni az epidemiológiai bizonyítékok által kihagyott egyéni megfontolásokat.

Egy ilyen vizsgálat esetén két kérdést kell feltenni. Az első a *biológiai plauzibilitás* kérdése; ez lesz a bizonyítékok előbb említett másik, egyéni szintje (szokás *mechanisztikus* bizonyítéknak is nevezni). Azaz: létezik-e, nem is feltétlenül minden részletében ismert módon, akár csak munkahipotézisként olyan *mechanizmus*, ami *közvetít* az oltás és a feltételezett mellékhatás között? Nyilván egészen máshogy ítéli meg az ember annak a plauzibilitását, hogy valaki az MMR-oltástól encephalitist kapott, mint, hogy kihullott a haja. Ennek a kérdésnek egy „alkérdése”, hogy ha van ilyen mechanizmus, akkor lehetséges-e találni rá bizonyítékot, hogy aktív is volt. Számos bonyodalom okozója, hogy erre csak nagyon ritka esetben van lehetőség. (Például cerebroszpinális folyadékából kimutatható mumpsz-oltóvírus, a virális meningitisre jellemző limfocitajelenléttel együtt MMR esetében igazolhatja, hogy az aszeptikus meningitist az oltás indukálta, ahogy az az Urabe törzs használata esetén ténylegesen elő is fordult.^{2, 13. fejezet})

Még ha az előbbi kérdésre negatív is a válasz, a tudományos alázat azt diktálja, hogy ekkor se vessük el az összefüggést, hiszen tekintettel kell lennünk tudásunk végességére, azaz arra, hogy adott esetben jelenleg még ismeretlen mechanizmus is állhat a háttérben. Itt jönnek képbe az epidemiológiai bizonyítékok, melyek korábban említett hátránya *most előny*: azáltal, hogy nem egyéni szinten vizsgálódnak, teljesen érzéketlenek arra, hogy ismerjük-e a mechanizmust vagy sem, hogy tudjuk-e igazolni a jelenlétét vagy sem stb., hanem egyszerűen megmondják, hogy *van-e* emelkedett kockázat az oltásnak betudhatóan vagy nincs.

AZ OLTÁSBIZTONSÁG GYAKORLATI NEHÉZSÉGEI

Az előbbiekből úgy tűnhet, hogy az oltások biztonsági kérdései megnyugtatóan rendezhetők, a valóságban azonban talán nincs még egy olyan terület, amit annyi vita övezne, mint ezt. Véleményem szerint ez két alapvető okra vezethető vissza.

Az egyik, hogy a legtöbb esetben nem lehet egyéni szinten (sem pro, sem kontra!) bizonyítékot szerezni az oltás és a betegség összefüggésére. Tökéletesen érthető, hogy a szülőt – aki nyilván amúgy is kétségbeesett a gyermeke megbetegedése miatt, magyarázatot szeretne kapni – kevésbé nyugtatja meg egy epidemiológiai jellegű bizonyíték. De sajnos néha nincsen jobb. (Egyedül az segíthet, ha kiderül, hogy mi a gyerek betegségének *igazi* oka, ha nem az oltás. Sajnos egy sor esetben idiopátiás betegségekkel van dolgunk, így ezt könnyebb mondani, mint ténylegesen kivitelezni, de vannak ellenpéldák is, melyek közül egy szokásosnál is extrémebb körülmények között született, megindító esetre olvashatunk példát Leonard és mtsai közleményében.³)

Van azonban egy ennél is nagyobb probléma: az, hogy az oltás *nem* okozza a betegséget, azt jelenti, hogy *nem növeli meg* az előfordulását, *nem* azt, hogy nulla utána az előfordulás. Emiatt fel kell arra készülnünk, hogy az oltás beadása után, adott esetben közvetlenül utána is, előfordulnak olyan nemkívánatos események, amelyeknek semmi közük az oltáshoz. Ez leírva nyilvánvaló, de egyénileg érthető, hogy a szülő, akinek egy oltás után egy héttel lett – például – cukorbeteg a gyermeke, nehezen hessegeti el magától a gondolatot, hogy a kettő között összefüggés van. Pedig ha valaki hajlandó elfogadni, hogy cukorbetegség felléphet oltás ráhatása nélkül is (például: létezett már az előtt is, hogy egyáltalán bármilyen oltást feltaláltak volna), akkor *szükségképpen* el kell fogadnia azt is, hogy felléphet véletlen egybeesésből is oltás után. (Két nem nulla valószínűségű esemény egymástól független bekövetkezésének a valószínűsége sem nulla.) Az oltás nem akkor nem okoz cukorbetegséget, ha nincs utána cukorbetegség-fellépés, hanem ha *nincs több*, mint

az oltás hiányában – egy adott konkrét esetről viszont nem tudhatjuk, hogy az oltás okozta többletbe tartozik (ha van egyáltalán ilyen) vagy a baseline rizikóhoz, tehát a betegség – oltás nélküli – háttérátjához! Erre azt szokták mondani, hogy az ilyen „véletlen egybeesésnek” rendkívül kicsi a valószínűsége, ami így is van – csak hogy oltásból meg nagyon sokat adunk be! (Ha valaki ezt nem hiszi el, az olyan mintha azt mondaná, hogy nem hiszi el, hogy múlt héten elvitték a lottóötöst, mivel annak kicsi a valószínűsége. [Pedig annak aztán tényleg extrém kicsi a valószínűsége, kevesebb mint 1 a 40 millióhoz!]) Annak, hogy személy szerint én megnyerem a lottóötöst, tényleg nagyon kicsi az esélye, de annak, hogy *valaki* megnyeri, már egyáltalán nem az.) Így rendkívül kis valószínűségű esemény is rendszeresen elő fog fordulni. Fontos hangsúlyoznom, hogy nem arról van szó, hogy ez *kizárja*, hogy az oltás és a cukorbetegség között összefüggés van, csak annyit mond, hogy *önmagában* az időbeli egybeesés nem bizonyítja.^{1, 7.1.2. szakasz}

Nemrégiben láttam egy védőoltás-ellenes ábrát az interneten, mely azt hirdette, hogy az egyik HPV elleni védőoltás törzskönyvezésekor elvégzett kísérlet során 21-en haltak bele az oltás-„ba”. Csakugyan, ha megnézzük az alkalmazási előíratot, valóban megtaláljuk, hogy 21 haláleset történt, vitathatatlan tény. Azt az egészen minimális kis apróságot csak én teszem hozzá, hogy ha továbbolvasunk, akkor azt is megtaláljuk, hogy ezen belül a három vezető halálok sorrendben a következő volt: (1) gépjármű-baleset, (2) szándékos önártalom illetve kábítószer-túladagolás, (3) lőfegyver okozta sérülés... Hát ezért nem mindegy, hogy valami „utáná” vagy „következtében” történik-e!

A másik ok a „mostanában sokat oltunk és mostanában sok a beteg gyerek” érv – és különböző variánsainak – felbukkanása. Erről – az általam felhozott bizonyítékok limitációinál – tulajdonképpen már volt is szó: események együttjárása nem igazolja, hogy köztük okozati kapcsolat is van.^{1, 7.1.1. szakasz} Tényleg csak az oltás tényében térne el a mostani világ a 20-30-40 évvel ezelőtti-

1. TÁBLÁZAT » A KANYARÓ ÉS A KANYARÓ ELLEN VÉDŐ MMR-OLTÁS LEHETSÉGES SZÖVŐDMÉNYEI

Szövődmény	Kanyaró	MMR-oltás
Láz	98%	2–5%
Kiütés	98%	5%
Lázgörcs	7-8%	< 1 %
Trombocitopénia	1/3 000	1/30 000–1/50 000
EEG-eltérés	50–60%	meghatározhatatlanul kicsi
Encephalitis	1/500–1/10 000	< 1/1 000 000
SSPE	1/200 000	meghatározhatatlanul kicsi
Anafilaxia az oltás összetevőjére	0	<10/1 000 000

Magyarázat: A sorok a kanyaró lehetséges szövődményeit, illetve az MMR-oltás lehetséges mellékhatásait tartalmazzák, bekövetkezésük gyakoriságával együtt.^{10,11} A kanyarónál a gyakoriság egy megbetegedésre, az oltásnál egy dózisra vonatkoztatva értendő.

től? Most túl azon, hogy milliónyi különbség van életmódban, környezeti hatásokban, az anyák szüléskori életkorában stb., több betegség esetén – erre az autizmus talán a legjobb példa – még a diagnosztizálás is drámai változásokon ment keresztül. Ha mindezeket figyelmen kívül hagyjuk, tehát nem a már felvázolt korrekt vizsgálatokat végezzük el, akkor ezzel az erővel éppenséggel azt is mondhatjuk, hogy az oltásellenesek tehetnek a betegségekről, hiszen „mostanában” ők is aktívabbak, mint régen... (Interneten nagyszerű ábrákat lehet találni arról, hogy a bioélelmiszerek forgalma milyen tökéletesen együttmozog az autisták számának emelkedésével, „Megvan az autizmus terjedésének valódi oka?” igen szellemes felirattal.)

AZ ALKALMAZÁS SZEMPONTJAI

A korábbiakból is látható volt, hogy a védőoltások alkalmazásának nem az az oka, hogy ezek valamiféle „csodafegyvert” jelentenek: a motiváció az az egyszerű, józan paraszti megfontolás, hogy az előnyök meghaladják a hátrányokat, szép szóval élve a *kockázat-haszon mérlegelés*. Ilyenhez a mérleg mindkét oldalán a lehetséges hatásokat kell figyelembe venni, azok bekövetkezési valószínűségeivel együtt. Az 1. táblázat ezt mutatja a kanyaró/MMR-oltás példáján.

Mivel a kanyarót az oltás bevezetése előtt minden gyerek elkapta, így nyugodtan mondhatjuk, hogy e két oszlop

között kell választani, más opció nincs. *Egyénileg* persze tökéletesen érthető, ha a szülőt, akinek a gyereke pont beleesett az MMR-oszlop valamelyik százalékába, mindez nem vigasztalja (hiszen számára a saját gyereke a legfontosabb, és ez így is van rendjén), de *össztársadalmilag*, amikor minden gyermek azonosan fontos, csak az a kérdés, hogy 1 vagy 100 vigasztalhatatlan szülő-e a jobb.

Azokban az esetekben, ahol a megbetegedési kockázat nem 100%, ott természetesen ezt is figyelembe kell venni. Ha például 50%-nak becsülöm ezt a kockázatot, akkor az oltás oszlopát meg kell szorozni kettővel (hiszen két embert kell kitennem az oltás mellékhatásainak ahhoz, hogy egy megbetegedést megelőzzek). Ez különösen élesen jelentkezik a ritka betegségek ellen védő oltásoknál, erre jó példa az elsősorban a gyermekkori meningitis basilaris és a miliaris tuberculosis ellen védő BCG.⁴

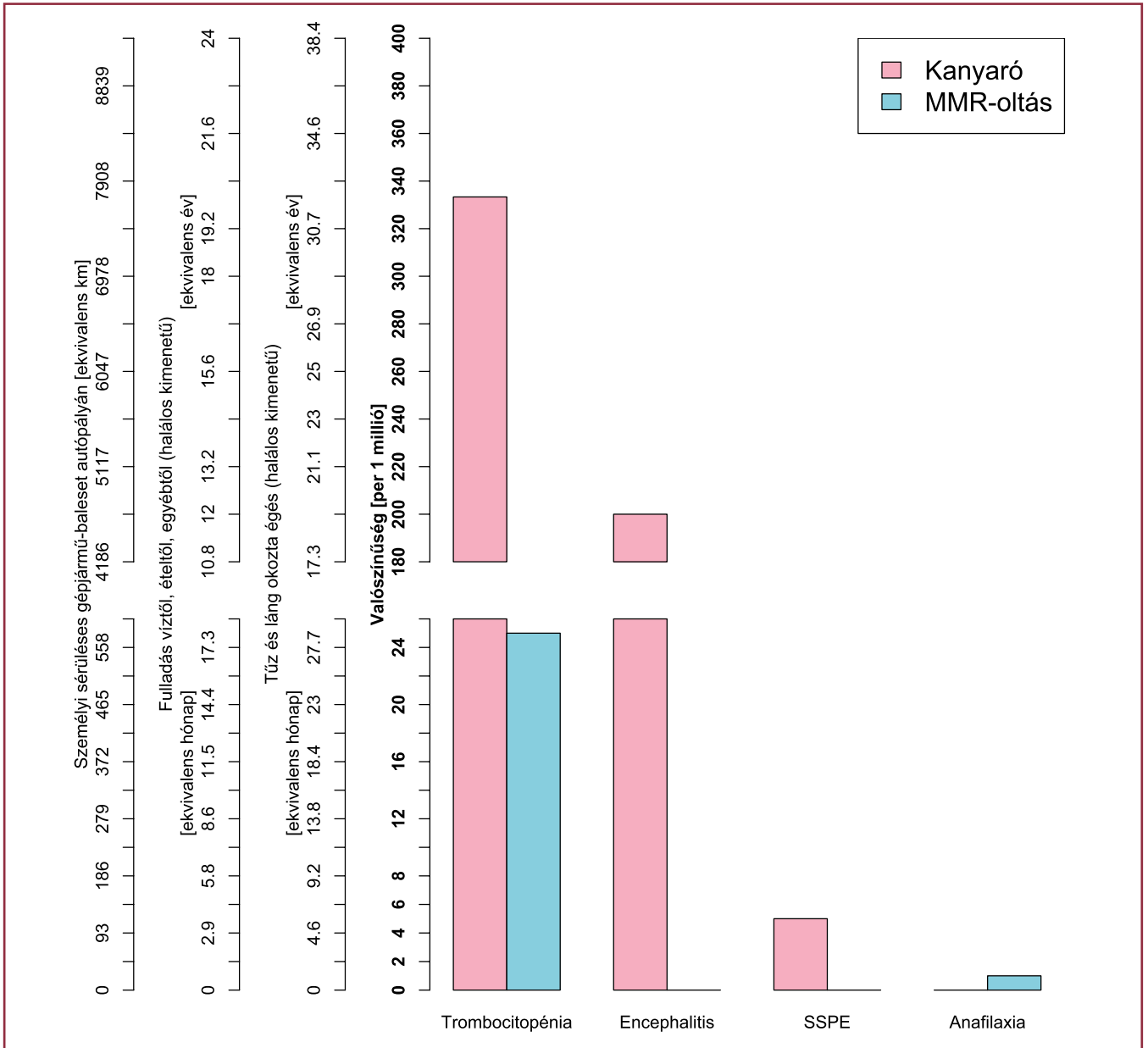
ZÁRÓ GONDOLATOK

Az előbbi táblázat alapján úgy tűnhet, hogy a mérlegelés teljesen egyértelmű. Valójában a helyzet ennél bonyolultabb, ugyanis az emberek által *érezelt* kockázat eltérhet, akár jelentősen is, a kockázat objektív mértékétől.⁵ Súlyosabbnak értékeljük azokat a kockázatokot, amik emberi beavatkozás révén állnak elő (szemben a „természet következtében” előfordulókkal), illetve amik azonnaliak (szemben a jövőbeli-ekkel). Mindezek ahhoz vezetnek, hogy

hiába lehet tudni (1. táblázat), hogy az encephalitis kockázata a kanyaró következtében legkevesebb százszor akkora, mint az MMR-oltás következtében, az előbbi esetben az észlelt kockázat kisebb, az utóbbi esetben viszont nagyobb, mint

a valódi, így az észlelt különbség, szemben a valódi különbséggel, jóval kisebb lesz, mint százszoros, sőt, adott esetben akár meg is fordulhat a reláció iránya. Érdeemes azt is hozzátenni, hogy az emberek sokkal súlyosabbnak érzékelik azokat a kocká-

zatokat, amik viselésére kényszerítik őket, mint amiket önként vállalnak. Ez arra mutat, hogy kötelező védőoltási rendszerben még jobban felnagyítódik a védőoltások mellékhatás-kockázata az előnyeikhez képest.



1. ÁBRA » A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás lehetséges szövődményei, összevetve néhány hétköznapi kockázattal

Magyarázat: az ábra jobb oldalán az 1. táblázatban feltüntetett valószínűségeket látjuk néhány kiemelt szövődményre, oszlopdiagram formájában. A rögtön mellette lévő vastagon szedett tengely mutatja ennek skáláját (vigyázzunk, a tengely a közepén meg van törve, hogy a nagyon eltérő valószínűségek is látszódjanak: a 26 per millió alattiakat az alsó, a 180 per millió felettiek a felső részről kell leolvasni, a kettő között lévőket kivágtuk). A valószínűségi tengely mellett pár ekvivalens skála található, melyeken ugyanazok a valószínűségek láthatóak, de átszámítva ekvivalens expozícióra, aktuális magyar adatokat használva. (Tehát például 27,7 hónap alatt 24 per millió valakinek a kockázata arra, hogy meghal tűz vagy láng okozta égés következtében.) Az égés és a fulladás esetében az expozíciót egyszerűen az életben eltöltött idővel mértük – ez jelenti a „kockázatban levést” ezeknél a veszélyforrásoknál –, az autóbaleseteknél reálisabb módon a megtett kilométerek száma az expozíció a kockázatnak. Az ábra használata kapcsán vegyük figyelembe, hogy a legtöbb kockázatkommunikációval foglalkozó szerző szerint az ilyen összehasonlítások bár arra alkalmasak, hogy a kockázat nagyságrendjét érzékeltessék, de önmagában nem tesznek elfogadhatóvá egy kockázati forrást!¹²⁻¹⁴ Az égésre és fulladásra vonatkozó adatok a KSH-tól,¹⁵ az autópályán történő balesetekre vonatkozóak az Állami Autópálya-kezelőtől¹⁶ származnak; előbbiek 2013-ra, utóbbiak 2012-re vonatkoznak.

Mindezek miatt e kockázat-haszon mérlegelés kommunikálása nem könnyű feladat. Két dologra érdemes talán felhívni a figyelmet. Az egyik, hogy bár a fentiek miatt kiemelődik az oltás kockázata, érdemes hangsúlyozni, hogy az oltatlanság *sem* kockázatmentes, pusztán arról van szó, hogy *másféle* kockázatnak – betegség az oltás mellékhatásával szemben – teszi ki az alanyt. (Különösen, ha nem egyes esetekről van szó, és emiatt a nyáj-immunitás felborul az országban. De még ha ez nem is történik meg, a megnövekedett betegségi kockázat akkor is felmerülhet az oltatlan alanyánál, például egy külföldi út kapcsán. És nem Közép-Afrikára kell gondolni, jelentős számú kanyarós megbetegedés fordul elő rendszeresen Ausztriában, Németországban, Bulgáriában, az Egyesült Királyságban stb.) A másik, hogy a probléma egy jelentős része, hogy az ember nehezen érzékeli a kis kockázatot, és különösen az ilyenek különbségeit. (Azt mindenki tudja, hogy mi a különbség aközött, hogy „holnap 10% valószínűséggel esni fog az eső”, és hogy „90% valószínűséggel esni fog”, de a különbség aközött, hogy valami 1 per 100 ezer vagy 9 per 100 ezer valószínűséggel történik meg, gyakorlatilag érzékelhetetlen.) Marx György egyébként teljesen más témáról szóló könyvében⁶ olvastam egy rendkívül szellemes megoldást e problémára: hasonlítsuk a kockázatot valamilyen hétköznapi, emberi léptékű dologhoz! Olyanhoz, amiben mindannyiunknak vannak tapasztalatai; ne számokat használjunk. Például, ha azt mondjuk, hogy az MMR-oltástól komoly baja lesz minden százezredik gyereknek (és feltételezzük, hogy az anafilaxia 10%-ban halálos, ami egyébként szintén masszív felébecslés), akkor ne csak azt említsük meg, hogy ezzel szemben a kanyarótól, még a fejlett világon és napjainkban is nem hogy „komoly baja lesz”, hanem *konkrétan belehal* minden két-három *ezredik* beteg, és ez – sajnos – nem becslött érték,⁷ hanem azt is, hogy a védőoltás eme kockázata, bár nem nulla, de annyi mint: megtenni 60 km-t autón, 12 km-t kerékpáron vagy épp egy órában át Budapest belvárosában lélegezni.

Ez így máris sokkal jobban értelmezhető, mint a pusztán szám! Mindezekre mutat egy gyakorlati példát az *I. ábra*, aktuális magyar adatokkal.

Érdeemes kitérni a kötelezőség kérdésére is. Ez egy rendkívül összetett problémakör, milliányi szemponttal,^{1, 11. fejezet} melyek közül ehelyütt talán csak egyet említenék meg. A védőoltások kötelezővé tételének elsősorban *nem* az az oka, hogy hasznos, tehát hogy az elmaradása magára az alanyra nézve lehet veszélyes (milliónyi orvosi technológia van, amit szintén hasznosnak tartunk, mégsem kötelezőek), hanem, hogy *másokra* nézve lehet veszélyes. Ez a különbség egy kanyaró elleni oltás és egy képzeletbeli kartörés elleni oltás között: az utóbbit nem kaphatja el a gyermekem a szomszéd gyerektől, de az előbit igen... Éppen ezért, noha kétségtelen, hogy az oltás kötelezővé tétele az egyéni szabadságjogok korlátozása, de másrésztől viszont az oltatlanság mások – egészséghez fűződő – jogát korlátozhatja. Itt érdemes visszautalni a korábban elmondottakra: fals az az érvelés, hogy az oltás visszautasítása úgyszólván csak a visszautasítót veszélyezteti, ezért ebbe milyen jogon szól bele más. Először is, általában igazából nem saját magára vonatkozik a döntés, hanem a gyerek oltásáról döntenek a szülei, márpedig a kettő nem ugyanaz: *valamilyen fokú* nem optimális nevelést – ideértve az egészségügyi döntéseket is – természetesen minden felvilágosult rendszernek túrnie kell, de másrésztől a szülő döntési autonómiája sem tekinthető univerzálisnak, mindent felülíró szempontnak. (Avagy azt is hagynunk kell, ha a szülő szerint csak a szike-lobbi kitalációja, hogy appendicitisben hatásos és biztonságos beavatkozás az appendectomia, és ezért nem hagyja gyermekét megműteni? A kérdés – sajnos – nem minden részletében költői.⁸) Ettől eltekintve azonban az igazi probléma, hogy a nem védettek csoportja nem esik egybe az oltást visszautasítókéval: egyrészt az oltások hatásossága nem 100%, másrészt mindig vannak, akiket „önhibájukon kívül” nem lehet oltani: még nem érték el az életkort, amikor az oltás beadható, betegségük miatt nem kaphatnak

oltást (pl. terápiás immunszuppresszióban részesülnek), terhesek stb.

Visszatérve a kockázat-haszon mérlegelésre, illetve ennek problémáira, felmerül a kérdés, hogy akkor mi lehet a helyes kommunikációs stratégia. A kérdés egyáltalán nem triviális, mert – mint az az eddigiekből is látszik – az emberek kockázat-haszon mérlegelése sokszor nem racionális. Erre remek példát szolgáltat egy friss tanulmány,⁹ melyben azt vizsgálták a szerzők (nagyon komoly tudományos apparátussal és mintaméreten), hogy hogyan befolyásolják az oltások hamis mellékhatásaival kapcsolatos nézeteket és az oltási hajlandóságot a különböző üzenetek. Paradox módon azt találták, hogy a védőoltással megelőzhető fertőző betegséget bemutató üzenetek (akár szikár tényeket közöltek, akár anyuka mesélte el, hogyan halt meg gyermeke majdnem a betegségben), nemhogy nem csökkentették, de kimondottan növelték a mellékhatások valóságosságában való hitet. (A pszichológiai magyarázat az volt, hogy ez jobban hozzáférhetővé tette a negatív kimenetekkel kapcsolatos tudattartalmaikat, ami szükségképp lecsapódott a vakcinán is.) Az állítólagos mellékhatással való összefüggés tényyszerű cáfolata ugyan sikeresen csökkentette az ebben való hitet, de az oltási hajlandóságot ezzel együtt is ugyanúgy visszafogta, legalábbis azoknál, akik eleve a leginkább szkeptikusak voltak az oltásokkal kapcsolatban. Mi ennek a tanulsága? Nehéz megmondani. Ami biztos, hogy a védőoltásokkal kapcsolatos rémhíreket *nem érdemes* túl széles körben (értsd: olyanok számára is, akik esetleg meg sem fogalmazták, nem is hallották) cáfolni, mert adott esetben csak „tippet adunk”. A széles közönség esetében inkább az ismeretterjesztés a fontos; számukra az üzeneteket pozitívan kell megfogalmazni, a valótlanságokat még azonnal cáfolva *sem* célszerű leírni (tehát nem szabad azt mondani, hogy „valótlanság, hogy a betegség nem az oltás hatására szorult vissza, mert...”, hanem úgy érdemes fogalmazni, hogy „a betegség az oltás hatására szorult vissza, mert...”). Nagyon extrém nézetek esetében pedig

már azzal is szívességet teszünk, ha egyáltalán foglalkozunk velük; ez ismét csak az általános ismeretterjesztés, felvilágosítás fontosságát húzza alá.

Amit fontos tudatosítani, hogy a védőoltás-ellenesek túlnyomó többsége nem rosszhiszemű, nem húz anyagi hasznot az ellenzésből, hanem őszintén jót akar a gyermekeknek (legfeljebb megvezették rosszhiszemű, anyagilag motivált emberek). A legfontosabbnak a megértést, az empátiával viszonyulást tartom. Tudom, hogy én könnyű helyzetben vagyok a gyakorló orvoshoz képest, és így könnyen beszélek, de hiszem, hogy hosszú távon csak így érhetünk el eredményt – hiába is idő- és munkaigényesebb. Válaszoljunk minden kérdésre, még csak a látszatát se keltsük annak, hogy a védőoltásokkal kapcsolatban bármilyen kérdés „tabu” vagy „dogma” lenne. A hatóságok részéről különösen fontos a mind nagyobb transzparencia elérése.

Tájékozottassunk objektíven, legyünk kiegyensúlyozottak (például ne tagadjuk le, hogy a védőoltások nem tökéletesen biztonságosak és nem tökéletesen hatások). A „hangadók” kapcsán nyilván a fentiek sem segítenek, de ezen talán

pont emiatt felesleges is aggódni, mert az esetükben nyilvánvaló, hogy semmi más sem segítene. A gyakorló orvos számára sokkal fontosabb a „valódi” érdeklődők, a bizonytalanok hiteles, tényeken alapuló információkkal való ellátása; remélem, hogy ebben jelen cikksorozatom, és a témában megjelent könyvem¹ is segítséget tud adni.

HIVATKOZÁSOK:

1. Ferenci T. Védőoltásokról – a tények alapján. Medicina Könyvkiadó, 2014. URL (online változat): <http://medstat.hu/vakcina/FerenciTamasVedooltasokrolATenyekAlapjan.pdf>.
2. Talbot J, Aronson JK (eds). Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions – Principles and Practice. Wiley-Blackwell, 2012.
3. Leonard H, Davis MR, Turbett GR, Laing NG, Bower C, Ravine D. Effectiveness of posthumous molecular diagnosis from a kept baby tooth. *Lancet*. 2005;366:1584.
4. Ferenci T. Kiegészítés a kockázat-haszon mérlegelés egy kérdéséhez: pár gondolat az abszolút és relatív kockázatról. URL: http://vedooltas.blog.hu/2014/12/30/reszletesebben_a_koltseg-haszon_merlegeles_egy_kerdeserol.
5. Slovic P. The feeling of risk: New perspectives on risk perception. Earthscan, 2010.
6. Marx Gy. Atommag-közelben. Mozaik, 1996.

7. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and rubella monitoring – Reporting on January–December 2013 surveillance data and epidemic intelligence data to the end of February 2014.
8. Csongrád Megyei Rendőr-főkapitányság. Gyermekek életmentő műtétjét utasították vissza a dóci szülők. Sajtóközlemény, 2014. 05. 12.
9. Nyhan B, Reifler J, Richey S, Freed GL. Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2014;133:e835–e842.
10. U. Quast, B. Stück. Masern, Mumps und Röteln. Deutsches Grünes Kreuz e. V., 2002.
11. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815–20.
12. Lundgren RE, Andrea HM. Risk communication: A handbook for communicating environmental, safety, and health risks. John Wiley & Sons, 2013.
13. Infanti JJ, Sixsmith J, Barry MM. A literature review on effective risk communication for the prevention and control of communicable diseases in Europe. ECDC, 2013.
14. Covello VT, Sandman PM, Slovic P. Risk communication, risk statistics, and risk comparisons: A manual for plant managers. Chemical Manufacturers Association, 1988.
15. Központi Statisztikai Hivatal. Magyar Statisztikai évkönyv, 2013. KSH, 2013.
16. Állami Autópálya-kezelő Zrt. Baleseti mutatók az ÁAK úthálózatán 2012–2013. ÁAK, 2013.