

Védőoltásokról

a tények alapján

Ferenci Tamás

E-mail: vedooltas@medstat.hu

Web: <http://vedooltas.blog.hu/>

2016. október 27.

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés	1
1. Beköszöntő	3
2. Tartalomjegyzék gyanánt	7
3. A védőoltásokról általában	13
3.1. Az immunitás fogalma	13
3.2. Az immunitás mesterséges indukciója I.: a kezdetektől 1796-ig	15
3.3. A védőoltások logikája	17
3.4. Még pár gondolat egy védőoltás tulajdonságait meghatározó szempontokról	20
3.5. Az immunitás mesterséges indukciója II.: az attenuált oltóanyagok	22
3.6. Az immunitás mesterséges indukciója III.: az inaktivált és toxoid oltóanyagok	26
3.7. Az immunitás mesterséges indukciója IV.: újabb oltóanyagok	27
3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről diójéban	29
3.8.1. Tuberkulózis (gümőkór)	29
3.8.2. Diftéria (torokgyík)	30
3.8.3. Tetanusz (merevgörcs)	31
3.8.4. Pertussis (szamárköhögés)	32
3.8.5. Poliomyelitis (járványos gyermekbénulás)	33
3.8.6. Haemophilus influenzae b	34
3.8.7. Morbilli (kanyaró)	35
3.8.8. Mumpsz (járványos fültőmirigy-gyulladás)	36
3.8.9. Rubeola (rózsahimlő)	36
3.8.10. Hepatitis B (B típusú fertőző májgyulladás)	37
3.8.11. Pneumococcus	38
4. Egy kis immunológia	41
5. A közösségi (vagy nyáj-) immunitás	55
6. Járványügyi adatok és forrásai	85
6.1. Amerikai Egyesült Államok	85
6.2. Európa	86
6.3. Egyesült Királyság	87
6.4. Nemzetközi adatok	87

II. Hatásosság, biztonság, minőség	89
7. Hatásosság	91
7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után	92
7.1.1. Hogyan hitessük el, hogy az oltásoknak nincs szerepe a betegségek visszaszorulásában?	103
7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében	107
7.2.1. Miért van Nyugat-Európában a magas áltoltottságú országokban is sokkal több fertőző megbetegedés mint hazánkban?	112
7.3. A járványok aránytalan többségben érintik az oltatlanokat	116
7.3.1. Aggregált adatok használata: a Farrington-féle screening eljárás .	117
7.3.2. Egyedi adatok használata: a kohorsz és az eset-kontroll vizsgálatok	121
7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek	126
7.4.1. A BCG-oltás hatásossága a klinikai kísérletek fényében	132
8. Biztonság	141
8.1. Általános érvelési hibák	141
8.1.1. A korreláció nem implikál kauzalitást	142
8.1.2. Mi a különbség az „után” és a „következetében” között...?	149
8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei	162
8.2.1. Aktív, kísérletes oltásbiztonsági vizsgálatok	166
8.2.2. Aktív, megfigyeléses oltásbiztonsági módszerek	175
8.2.3. Passzív oltásbiztonsági módszerek	184
8.3. Konkrét gyanúsítások	191
8.3.1. A védőoltások valós kockázatai	192
8.3.2. Autizmus	196
8.3.3. Cukorbetegség	210
8.3.4. Gyermekkorú rákos megbetegedések	219
8.4. „Veszélyes” „összetevők”	224
8.4.1. Formaldehid	225
8.4.2. Abortált emberi magzatok szövetei	227
8.4.3. Alumínium	230
8.4.4. És a maradék	238
9. Minőség	243
III. Záró gondolatok	247
10. Jogi szempontok a magyar védőoltási rendszer kapcsán	249
10.1. Az Oviedói Egyezmény és a visszautasíthatóság	249
10.2. A magyar kötelező védőoltási rendszer jogi alapjai	250
11. A védőoltások szükségességéről	255
11.1. Halálozások	255

11.2. Szövődmények veszélye	255
11.3. Szenvedés és fájdalom megelőzése	256
11.4. Egészségügyi ellátórendszer tehermentesítése	256
11.5. Nemzetgazdasági megfontolások	256
11.6. Multiplikatív hatások veszélyei	257
12. A kockázat-haszon mérlegelésről	259
12.1. A kockázat-haszon mérlegelés alapgondolata	259
12.2. Eltérelő kockázat-haszon mérlegű csoportok egy populációban belül	264
12.3. Ritka betegségek megelőzése: az abszolút és a relatív kockázat	265
12.4. A kockázat érzékelése, kommunikációja	268
13. Megfontolások a kötelezőség kapcsán	273
13.1. Érvek a kötelezőség ellen	274
13.1.1. Alapjogok korlátozása	274
13.1.2. Belső és külső motiváció konfliktusa	275
13.1.3. Egyéb megfontolások	277
13.2. Érvek a kötelezőség mellett	277
13.2.1. Nulladik pont: gyermekkről döntés	279
13.2.2. Gazdasági megfontolások	280
13.2.3. Epidemiológiai megfontolások	280
13.2.4. Morális megfontolások	284
14. Rövid összefoglaló értékelés	287
A. Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások	291

Ábrák jegyzéke

1.	Vakcinák típusai, jellegük szerint hierarchikusan csoportosítva	xvii
3.1.	Egy védőoltás protektivitása és a benne lévő kórokozó gyengítettsége közti összefüggés, sematikusan	18
3.2.	Egy védőoltás protektivitása, illetve reaktogenitása és a benne lévő kórokozó gyengítettsége közti összefüggés, sematikusan	19
4.1.	Az immunrendszer folyamatai és működése nagy áttekintésben.	50
4.2.	Az immunológiai memória folyamatai.	51
4.3.	Az immunológiai memória hatása: a válasz sokkal gyorsabb és hatásosabb akkor, ha az immunrendszer korábban már találkozott az antigénnel.	52
5.1.	A járványok kitörését meghatározó effektív reprodukciós számot kialakító tényezők	59
5.2.	Az oltatlanok megbetegedési kockázata az átoltottság függvényében, egy $R_0 = 8$ elemi reprodukciós számú betegség példáján, egyszerű dinamikus modell használatával	61
5.3.	Védőoltás $VE_{szekunder}$ szekunder hatásossága, az oltás gyengülésének várható ideje függvényében; kb. 67 év várható élettartam feltételezése, és kétféle korfa mellett: vagy 1,5%-os, állandó halálozási ráta (kék görbe), vagy mindenki megéri a várható élettartamot és akkor mindenki meghal (narancs görbe)	65
5.4.	Az oltás szekunder tökéletlenségének – az oltás adta védelem időbeli gyengülésének – a hatása a betegség előfordulására (a bal oldali tengelyen az átoltottság, a jobb oldali tengelyen a védelem gyengüléséhez szükséges idő, a függőleges tengelyen a betegség előfordulása)	66
5.5.	A vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”) effektus: egy 11 körüli elemi reprodukciós számú betegség ellen a 6. évben oltási programot indítunk, primer és szekunder értelemben egyaránt tökéletes vakcinával; az ábra a későbbi történéseket mutatja három különböző átoltottság, 95%, 85% és 70% mellett (a zárójelben lévő számok az így kialakuló effektív reprodukciós számot mutatják)	68

Ábrák jegyzéke

5.6. A vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”) effektus az 5.4. ábrán már látott komplex modell esetében (az oltási program a 80. évben indul, az előtte látott szakasz a modell beállása az oltás nélküli egyensúlyra), a függőleges tengelyen a betegség előfordulásával, logaritmikus skálán; itt az áltoltottság állandó, ám a védőoltás szekunder hatásossága eltérő – szaggatott vonal: nincs gyengülés (betegség felszámolása), pontozott vonal: 30 év elteltével bekövetkező gyengülés (túl rossz vakcina, felszámolás fel sem merül), halványabb szürke vonal: 80 év elteltével bekövetkező gyengülés (rossz, de csak éppenhogy rossz vakcina: mézeshetek effektus)	70
5.7. Érintkezési mintázatok életkor szerint különböző európai országokban: minél világosabb egy pont, annál gyakoribb a kontaktus a pont koordinátái szerinti életkorú emberek között	72
5.8. Bárányhímű esetek életkor szerinti megoszlása az Egyesült Államokban (Antelope Valley és West Philadelphia körzetek adatai)	75
5.9. Veleszületett rubeola szindrómás esetek száma (pontosabban szólva a 16 és 40 év közötti rubeolás esetek száma, de a veleszületett rubeola szindrómák száma ezzel jól korrelál) a rubeola elleni áltoltottság függvényében az oltás bevezetése előtti állapothoz viszonyítva, tökéletes vakcinát tételezve fel (a különböző görbék ahhoz tartoznak, hogy mit feltételezünk a lakosság korfájának alakjáról), egy epidemiológiai modell alapján	76
5.10. Az amerikai Colorado Springs városában kitört HIV/AIDS-járvány kapcsolati hálója (1980-as évek). minden pont egy személy, két személy össze van kötve, ha közük fertőzés átadására alkalmas kapcsolat valósult meg (a pontokra írt számok a kontaktusok számát jelzik). A hálózat összeálltása a ’fertőzöttek kontaktusainak felkutatása, és a közük fertőzöttnek bizonyulók kontaktusainak felkutatása és így tovább’ metodikával történt, azaz a nem fertőzöttek kapcsolatairól nincs információnk.	80
5.11. Néhány példa az emberek közti kapcsolatokat leíró gráf-modellekre, balról jobbra haladva és a felső sorból indulva: teljesen véletlen gráf, szabályos rács, „kis világ” hatású gráf (szabályos rács, kiegészítve kis számú, de nagy távolságot átugró véletlen kapcsolattal, melyeknek köszönhetően kevés lépéssel elérhető bármelyik pontból indulva bármelyik másik pont), térbeli strukturálódású gráf (a fizikailag közel lévő pontok között nagyobb valószínűséggel húzódik kapcsolat), skálafüggetlen gráf (a pontok kis részének sok kapcsolata van, nagy részének pedig kevés).	81
7.1. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1912–2012	93
7.2. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1940–2012	93
7.3. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012	94
7.4. Pertussis (szamárköhögés) megbetegedések és a pertussis elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1922–2012	95

7.5. Pertussis (szamárköhögés) megbetegedések és a pertussis elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012	96
7.6. Pertussis (szamárköhögés) megbetegedések és a pertussis elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1940–2012	97
7.7. Diftéria (torokgyík) megbetegedések és a diftéria elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1912–2012	98
7.8. Haemophilus influenzae b (Hib) megbetegedések és a Hib elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1990–2010	98
7.9. Meningococcus C és B (Men C és B) megbetegedések és a Men C elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1996–2014	99
7.10. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012	99
7.11. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1912–2012	100
7.12. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1912–2012	101
7.13. A kanyaró magyarországi alakulásának szemléltetésére használt ábra egy védőoltás-ellenes szervezet honlapjáról	103
7.14. A morbiditás, mortalitás és letalitás fogalmának szemléltetése	105
7.15. A morbiditásra, gyógyulásra és letalitásra ható tényezők, sematikusan . .	106
7.16. Kanyarós megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években .	108
7.17. Mumpsos megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években	108
7.18. Rubeolás megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években .	109
7.19. Pertussis-os megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években	109
7.20. Kanyaró járványügyi helyzete Európában, 2008–2012	111
7.21. Mumpsz járványügyi helyzete Európában, 2008–2012	112
7.22. Rubeola járványügyi helyzete Európában, 2008–2012	113
7.23. Szamárköhögés járványügyi helyzete Európában, 2008–2012	114
7.24. A Hib-vakcina hatásosságára vonatkozó placebo kontrollált, randomizált, prospektív klinikai kísérletek eredményeinek összefoglalása (metaanalízis)	130
7.25. A TBC kórokozójával való érintkezés és lehetséges kimenetelei, folyamatábra-szerűen	134
8.1. Az autizmus és a bioélelmiszerek fogyasztásának „összefüggése” – avagy megvan az autizmus terjedésének valódi oka?	146
8.2. Egy betegség előfordulása az év egyes heteiben egy nagyvárosban; a 33. és 34. hetén oltási kampánnal (a piros vonal a becsülhető háttérrátát jelöli)	155
8.3. Adott, 10%-nál nagyobb előfordulási gyakoriságú mellékhatás nagy megbízhatóságú kimutatásához szükséges mintanagyság (csoportonként), amennyiben a mellékhatás előfordulási gyakorisága 10% a kontrollcsoportban . . .	170
8.4. Példa a kontrollt nem használó, ecological jellegű oltásbiztonsági vizsgálatokra: aszeptikus meningitis esetek hirtelen megszaporodása időben koncentráltan végrehajtott oltási kampányt követően	180

Ábrák jegyzéke

8.5. Példa a kontrollt nem használó, ecological jellegű oltásbiztonsági vizsgálatokra: a vizsgált potenciális mellékhatások életkorai eloszlásának meg változása és meg nem változása az oltási naptár módosítása után	181
8.6. Példa a passzív oltásbiztonsági vizsgálatokra: kanyaró oltás után bejelentett encephalitises esetek bejelentési idejének eloszlása az oltás beadásától számítva	185
8.7. Az oltás beadása után várható megbetegedések száma amennyiben az oltás és a betegség között nincs összefüggés a 10-17 éves korosztályban (nem és évszak szerinti bontás nélküli adatok), 1 millió oltottra számolva különböző oltási utáni időszakokra, illetve a betegségek előfordulásának ingadozására tekintettel meghatározott 80 és 99%-os megbízhatóságú felső korlátok	188
8.8. A rotavírus elleni vakcina okozta bélbetüremkedésekéről szóló bejelentések számának alakulása a VAERS-ben 1999-ben; a függőleges nyíl jelöli, hogy mikor közölte az összefüggésre vonatkozó gyanút az amerikai járványügyi szervezet folyóirata és javasolta ez alapján az oltás használatánakelfüggesztését	191
8.9. Autizmus (vastag görbe), mentális retardáció (háromszög) és tanulási nehézség (négyszög) prevalenciájának alakulása az Egyesült Államokban .	199
8.10. Az amerikai sajátos nevelési igényű programban részt vevő diákok száma diagnózis szerint: autista (piros rombusz), mentálisan retardált (sárga négyszög) és a kettő összeadva (zöld háromszög)	200
8.11. A tiomerzál szerkezeti képlete	207
8.12. Az 1-es típusú cukorbetegség incidenciájának alakulása Magyarországon, 1989–2009	215
8.13. Az 1-es típusú cukorbetegség átlagos éves incidenciája 1989 és 2003 között (vízszintes tengely) és az incidencia átlagos éves növekedése 1989 és 2003 között (függőleges tengely) egyes európai országokban	216
8.14. 1-es típusú cukorbetegség incidenciája Magyarországon, megyei bontásban	216
8.15. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása nemenként és életkorcsoportonként Magyarországon, 2001–2011	220
8.16. A gyermekkori leukémia incidenciájának alakulása nemenként és életkorcsoportonként Magyarországon, 2001–2011	220
8.17. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása Magyarországon, 1986–2007	221
8.18. A gyermekrákos esetek incidenciájának alakulása az Egyesült Államokban, 1975–2007	221
8.19. A gyermekrákos esetek incidenciája Európában, országonkénti bontásban (1988–1997 közti időszak átlaga)	223
8.20. A magyar kötelező védőoltási program révén 1 éves kor előtt kapott alumíniumterhelés, a születési év függvényében	234

8.21. A szervezetbe méhen belül és anyatejjel (zöld régió, szaggatott vonal: tipikus érték), illetve tápszerrel (narancssárga régió) jutó, azaz a természes alumíniumterhelés lehetséges tartománya, összevetve a védőoltásokból bekerülő alumíniumterheléssel (kék vonalak határolta régió, szaggatott vonal: tipikus érték)	236
8.22. A természetes és a védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az ATSDR- (magasabban húzódó piros vonal) és az EFSA-előírásból (alacsonyabban húzódó piros vonal) adódó limitekkel	236
8.23. A szervezet alumíniumterhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe), 7 mg-os felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve	237
8.24. A szervezet alumíniumterhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe; folytonos: 7 mg, szaggatott: 8 mg felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve)	238
12.1. A kanyaró (A panel) és a kanyaró ellen védő oltás (B panel) lehetséges kimenetelei, becsült valószínűségeikkel.	261
12.2. A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás kis valószínűségű szövődményei, összevetve egymással és néhány hétköznapi kockázattal	272
A.1. Anyatejből (zöld régió, szaggatott vonal: tipikus érték), illetve tápszerből (narancssárga régió) származó alumíniumbevitel lehetséges tartománya	293
A.2. Egységnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája	295
A.3. Az alumínium farmakokinetikájának kompartment-modellje	295
A.4. Anyatejből (zöld régió, szaggatott vonal: tipikus érték), illetve tápszerből (narancssárga régió) származó alumíniumterhelés lehetséges tartománya	297
A.5. Védőoltásokból származó alumíniumterhelés	298
A.6. Az alumíniumterhelésre adódó limit az ATSDR- (magasabban húzódó vonal) és az EFSA- (alacsonyabban húzódó vonal) előírások beviteli határértéki alapján	300
A.7. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az erre vonatkozó limitekkel	300
A.8. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az erre vonatkozó limitekkel (nagyobb függőleges ábrázolási tartomány)	301
A.9. Egységnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével	302
A.10. Egységnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével (nagyobb vízszintes ábrázolási tartomány)	303
A.11. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével	303

Ábrák jegyzéke

A.12.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glo- meruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel	304
A.13.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glo- meruláris filtráció fejlődésének és az injekcióban adott alumínium felszívó- dásának a figyelembevételével	305
A.14.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glo- meruláris filtráció fejlődésének és az injekcióban adott alumínium felszívó- dásának a figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel . .	305
A.15.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glo- meruláris filtráció fejlődésének, az injekcióban adott alumínium felszívó- dásának és a méhen belül alumíniumterhelésnek a figyelembevételével . .	306
A.16.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glo- meruláris filtráció fejlődésének, az injekcióban adott alumínium felszívó- dásának és a méhen belül alumíniumterhelésnek a figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel	307
A.17.A szervezet alumínium terhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe), 7 mg-os felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve	308
A.18.A szervezet alumíniumterhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe; folytonos: 7 mg, szaggatott: 8 mg felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve)	308

Táblázatok jegyzéke

1.	Védőoltással megelőzhető fertőző betegségek és az ellenük ható védőoltások legfontosabb adatai	xviii
5.1.	A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közelítő minimum és maximum fejlett országokban)	58
5.2.	A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közelítő minimum és maximum a fejlett országokban) és az ezek alapján számolható, nyájimmunitáshoz szükséges minimális áltoltottság, tökéletes védőoltás esetén, a természetes immunitást elhanyagolva	61
5.3.	A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közelítő minimum és maximum a fejlett országokban) és az ezek alapján számolható, nyájimmunitáshoz szükséges minimális áltoltottság, különböző primer vakcina-hatásosságok mellett, szekunder értelemben tökéletes vakcina esetén, a természetes immunitást elhanyagolva (a 100% feletti érték azt jelenti, hogy az adott esetben tökéletes nyájimmunitás nem érhető el oltással)	63
7.1.	Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, az Egyesült Királyságban	118
7.2.	Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, Svájcban	119
7.3.	Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, Németországban	119
7.4.	Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, Ausztriában	119
8.1.	Oltásokkal ok-okozati összefüggésbe hozható mellékhatások a döntést megalapozó bizonyítékok jellegével (az IOM által vizsgált gyanúk közül) .	195
12.1.	A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás lehetséges szövődményei, bekövetkezési valószínűségeikkel együtt	262
14.1.	A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás lehetséges szövődményei, bekövetkezési valószínűségeikkel együtt	288

Fogalomtár

Ez a fejezet a könyvben előforduló legfontosabb szakmai fogalmakat tartalmazza, rövid magyarázattal ellátva. Bár igyekeztem kerülni a szűk szakmai körben használatos kifejezéseket, néhol ezt nem lehet elkerülni, különösen bizonyos alapfogalmak esetében. Ebben a fejezetben ezeket egy helyre gyűjtöttem össze, hogy amolyan bármikor felüthető „referenciaként” segítse az olvasót a szakmai szövegek értelmezésében.

Immunológiai alapfogalmak

Infekció (fertőzés) Élő kórokozó jut a szervezetbe, és ott szaporodik.

Infekciós betegség Patogén mikroorganizmus jut a szervezetbe, ott szaporodik és betegséget vált ki.

Patogén mikroorganizmus Betegség kiváltásáért felelős vírus, baktérium, gomba vagy parazita.

Immunrendszer Szervezetünk azon rendszere, melynek feladata a szervezettel kapcsolatba kerülő „veszélyes” és „nem veszélyes” struktúrák felismerése, megkülönböztetése, majd ez alapján a megfelelő válasz adása. Ide tartozik a külső fertőzésekkel szembeni védekezés is, egyebek között.

Immunválasz Az immunrendszer védekező reakciója, amelynek fő célja a kórokozó támadásának kivédése. Két alapvető fajtája:

Veleszületett, természetes immunválasz Nem egyedi, hanem általános védekező reakció, amely azonnal rendelkezésre áll, de nem emlékszik a kórokozóra, így annak ismételt támadásakor ugyanúgy reagál, mint az első támadásra.

Szerzett, specifikus immunválasz A kórokozóra egyedileg jellemző ún. antigént ismeri fel. A kórokozó első támadására lassan, fokozatosan fejlődik ki (legalább 1-2 hét), de emlékszik a már felismert kórokozóra (ez az ún. immunmemória) és képes az azonos antigént hordozó kórokozó ismételt támadásának kivédésére.

Immunitás A specifikus immunválasz során kialakuló védettség, amely védelmet nyújt a kórokozó ismételt támadása ellen. A védettséget a keringésben lévő antitestek és a hosszú életű memóriasejtek biztosítják.

Antigén Olyan molekula (többségében fehérje), amelyet a specifikus immunrendszer felismer.

Protektív (védő) antigén A kórokozó megbetegítő képessége szempontjából fontos antigén, az erre adott immunválasz kivédi a kórokozó ismételt támadását.

Antitest Olyan, a specifikus immunválasz során képződött immunglobulin, amely csak a neki megfelelő antigénnel képes kapcsolódni. Az antitestek közömbösítik a toxinokat, a keringésbe jutó vírusokat, és célzott segítséget nyújtanak a természetes védekező rendszernek a kórokozó elpusztításában, még mielőtt a betegség kifejlődne.

Memóriasejt A specifikus immunválasz során differenciálódott hosszú életű sejt, amely az immunmemória biztosításában vesz részt. Az ilyen sejtek a kórokozó ismételt támadása esetén azonnal aktiválódnak (ún. effektor memóriasejtek) és megakadályozzák a betegség kialakulását. Az ismételt antigéningerre a memóriasejtek száma és hatékonysága nő.

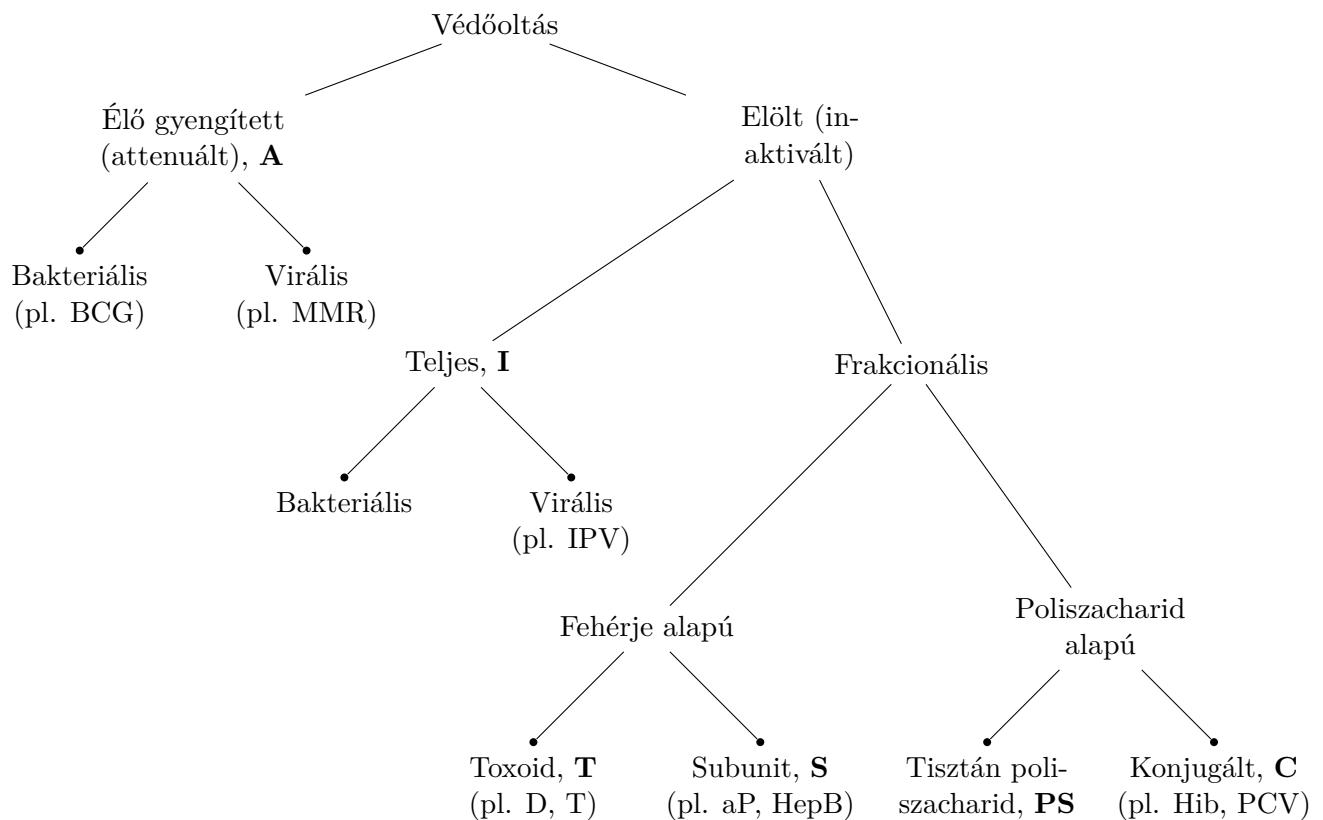
Vakcinológiai alapfogalmak

Védőoltás (vakcináció) Adott kórokozó elleni tartós védettség mesterséges kialakítását specifikus immunválasz kiváltásával megcélzó módszer. A védőoltások tartalmazzák a kórokozó protektív antigénjét, de nem okoznak a természetes fertőzésnek megfelelő betegséget.

Védőoltások típusai A védőoltások főbb típusai a következők:

- A** Élő legyengített (attenuált; attenuated, live attenuated): a vakcina élő, de kórokozó képességtől valamilyen módon megfosztott ágenst tartalmaz.
- I** Elölt (inaktivált; inactivated, killed): a vakcina az ágenst már nem élő, hanem valamilyen úton előlt – és így természetesen kórokozó képességtől megfosztott – formában tartalmazza.
- T** Toxoid (toxoid): a vakcina az ágens által termelt, de kórokozó képességtől valamilyen úton megfosztott toxint tartalmazza.
- S** Subunit (subunit): a vakcina az ágens összetevői közül csak a protektív antigén(eket) tartalmazza (szokás emiatt tisztított protektív antigénnel is nevezni).
- PS** Poliszacharid (polysaccharide): a vakcina egy tokos baktérium poliszacharid tokantigénjét tartalmazza.
- C** Konjugált (conjugated): a vakcina egy tokos baktérium poliszacharid tokantigénjét tartalmazza egy semleges hordozófehérjéhez kötve.

Ezeket a típusokat hierarchikusan elrendezve, és a jelenlegi magyar védőoltási rendszer életkorhoz kötött kötelező védőoltásaival illusztrálva az 1. ábra mutatja.



1. ábra. Vakcinák típusai, jellegük szerint hierarchikusan csoportosítva

Kötelező védőoltások Magyarországon, 2016

Az 1. táblázat a főbb védőoltással megelőzhető betegségek legfontosabb adatait (név, kórokozó, védőoltás neve és jellemzői) tartalmazza. Az elsődleges célja, hogy a későbbiekben esetlegesen előforduló szakkifejezések, fogalmak tartalmát egy helyen összefogva, áttekinthetően megadja.

A táblázat a 2016-os magyar védőoltási naptár (Védőoltási Módszertani Levél, V. pont) kötelező oltásait tartalmazza. A tipikusan kombinációban adott oltások erre utaló nevükön (pl. MMR) szerepelnek, de bővebb kombinációk is lehetségesek (pl. DTP-IPV-Hib).

A táblázatban a latin megnevezések is magyaros írásmóddal szerepelnek.

1. táblázat. Védőoltással megelőzhető fertőző betegségek és az ellenük ható védőoltások legfontosabb adatai

Betegség neve				Kórokozó			Oltás	
Magyar	Orvosi	Angol	Német	Faj	Nemzetég	Család	Név	Típus
Gümőkór	Tuberkulózis	Tuberculosis	e Tuberkulose	M. tuberculosis	Mycobacterium	Mycobacteriaceae	BCG	A
Torokgyík	Diftéria	Diphtheria	e Diphtherie	C. diphtheriae	Corynebacterium	Corynebacteriaceae	DTP	T
Merevgörcs	Tetanusz	Tetanus	r Tetanus	Cl. tetani	Clostridium	Clostridiaceae	DTP	T
Szamárköhögés	Pertussis	Whooping cough	r Keuchhusten	B. pertussis	Bordetella	Alcaligenaceae		S
Járványos gyermekbénulás	Poliomyelitis	Poliomyelitis	e Poliomyelitis	Poliovírus	Enterovirus	Picornaviridae	IPV	I
Többféle ^a	-	-	-	H. influenzae b	Haemophilus	Pasteurellaceae	Hib	C
Többféle ^b	-	-	-	S. pneumoniae (pneumococcus)	Streptococcus	Streptococcaceae	PCV	C
Kanyaró	Morbilli	Measles	e Masern	Kanyaróvírus	Morbillivirus	Paramyxoviridae		A
Mumpsz	(Parotitis epidemica)	Mumps	r Mumps	Mumpszvírus	Rubulavirus	Paramyxoviridae	MMR	A
Rózsahimlő	Rubeola	Rubella (German measles)	e Röteln	Rubeolavírus	Rubivirus	Togaviridae		A
Májgyulladás	Hepatitis B	Hepatitis B	e Hepatitis B	Hepatitis B vírus	Orthohepadnavirus	Hepadnaviridae	HepB	S

^aÚn. invazív Haemophilus influenzae b fertőzések: Hib agyhártyagyulladás, Hib szepszis, gégefedő-gyulladás.

^bEgyes fül-, arcüreg- és tüdőgyulladások, valamint az ún. invazív pneumococcus fertőzések: pneumococcus szepszis, pneumococcus agyhártyagyulladás.

Infektológiai, epidemiológiai és egyéb orvosi alapfogalmak

Akut Jellemzően hirtelen kezdődő (és általában rövid lefolyás után véget is érő) betegség. Ilyen például a szívinfarktus, vagy a gyomorrontás.

Aszimptomatikus Tünetmentes.

Ecological vizsgálat Olyan vizsgálat, mely nem közvetlenül a vizsgált alanyokra, hanem azokból képezett csoportokra (ún. aggregátumokra) irányul. Például egy oltás hatásosságát nem az alapján kutatjuk, hogy egyes embereket vizsgálunk oltottság és megbetegedés szempontjából, hanem megnézzük, hogy országonként milyen arányú az áoltottság és a megbetegedettek aránya.

Eset-kontroll vizsgálat Olyan klinikai vizsgálat, melyben emberek egy csoportját, köztük olyan alcsoportokkal, melyekben kialakult illetve még nem alakult ki a keresett végpont, de más szempontkból a lehető legjobban hasonlítanak, időben visszakövetjük, megnézve, hogy az egyes alcsoportok milyen arányban voltak kitéve a vizsgált expozíciót. (Ha a végpont valamilyen nemkívánatos esemény, akkor ez tipikusan egy feltételezetten káros expozíció, ha a végpont kívánatos, akkor valamilyen feltételezetten jótékony expozíció.) Az expozíció károsságára/jóságára ezt követően abból következtethetünk, hogy összehasonlítjuk az expozíciók kitettség arányát a kialakult és nem kialakult végpontú alcsoportokban. Például egy oltás hatásosságára az alapján következtetünk, hogy a megbetegedettek és a hozzájuk lehető legjobban hasonlító, de meg nem betegedett csoportokban mekkora volt az áoltottsági arány.

Expozíció Valamilyen tényezővel (ami egyaránt lehet káros és hasznos) való érintkezés, valamilyen tényezőnek való kitettség.

Incidencia Adott betegségből valamilyen időtartam alatt (és esetleg valamilyen részcsoporton belül) észlelt új megbetegedések száma. Nagyon gyakran azt az arányt értik ez alatt, amikor ezt a számot a vizsgált csoport létszámához viszonyítják.

Indikáció Javallat; azon körülmények (elsősorban a beteg állapota, kórelőzménye stb.) melyek összessége indokoltá teszi valamilyen gyógyszer – vagy általában: orvosi technológia – alkalmazását.

Keresztmetszeti vizsgálat Olyan vizsgálat, melyben több megfigyelési egység ugyanazon időpontban mért adatait elemezzük. Például több ország ugyanazon évben mért megbetegedési adatait tesszük vizsgálat tárgyává.

Kísérletes klinikai vizsgálat Olyan klinikai vizsgálat, melyben a kutató befolyásolja, szándékosan irányítja, hogy az alanyok közül ki lesz kitéve a vizsgált expozíciót. Tipikus példája a randomizált kontrollált kísérlet, melyben – legegyszerűbb esetben – az alanyokat véletlenszerűen két csoportra osztják, az egyik csoportot kiteszik a vizsgált expozíciót, a másikat nem (de lehetőség szerint úgy, hogy ez utóbbi is

kapjon a valódi expozíciótól megkülönböztethetetlennek tűnő ún. placebót) majd megnézik, hogy milyen arányban alakul ki a keresett végpont a két csoportban.

Kohorsz vizsgálat Olyan klinikai vizsgálat, melyben emberek egy – lehetőség szerint hasonló tulajdonságokkal bíró – csoportját, köztük a vizsgált expozícionak ki tett és ki nem tett alcsoportokkal, időben végigkövetjük, megnézve, hogy az egyes alcsoportokban milyen arányban alakul ki a keresett végpont. (Ha az expozíció feltételezetten káros, akkor ez tipikusan valamilyen nemkívánatos esemény, ha feltételezetten jótékony, akkor valamilyen kívánatos esemény.) Az expozíció károsságára/jóságára ezt követően abból következtethetünk, hogy összehasonlítjuk a végpontok kialakulásának arányát a kitett és a ki nem tett alcsoportokban. Például egy oltás hatásosságára az alapján következtetünk, hogy az oltott és a hozzájuk lehető legjobban hasonlító, de nem oltott csoportokban mekkora volt a megbetegedési arány.

Kontraindikáció Ellenjavallat; azon körülmények (elsősorban a beteg állapota, kórelőzménye stb.) melyek összessége valamilyen gyógyszer – vagy általában: orvosi technológia – alkalmazása ellen szól.

Krónikus Jellemzően hosszan, adott esetben egész életen át tartó, lassú lefolyású betegség. Ilyen például a cukorbetegség vagy az epilepszia.

Letalitás Adott betegségen belül elhaláloztak száma a betegségen megbetegedettek számához viszonyítva (esetleg a megbetegedettek valamilyen részcsoporthoz belül).

Longitudinális vizsgálat Olyan vizsgálat, melyben egy megfigyelési egység több időpontban mért adatait elemezzük. Például ugyanazon ország több különböző évben mért megbetegedési adatait tesszük vizsgálat tárgyává.

Megfigyeléses klinikai vizsgálat Olyan klinikai vizsgálat, melyben a kutató nem befolyásolja, nem irányítja szándékosan, hogy az alanyok közül ki lesz kitéve a vizsgált expozícionak. Tipikus példái a kohorsz és az eset-kontroll vizsgálat.

Metaanalízis Olyan tanulmány, mely nem önálló kutatást végez, hanem több korábbi kutatás eredményeit összesíti. A metaanalízis előnye, hogy több kisebb tanulmány kombinálása révén lehetővé teszi, hogy a nagyobb tanulmányokra jellemző jobb megbízhatóságot érjünk el anélkül, hogy ténylegesen egy új, nagyobb kutatást kellene végeznünk.

Morbidity Az incidencia szinonimája (elsősorban olyan kontextusokban, amikor hangsúlyozni akarjuk, hogy a betegségen való megbetegedések, és nem a következtében történő halálozások számát vizsgáljuk).

Mortalitás Adott betegségből, vagy minden okból összesen valamilyen időtartam alatt (és esetleg valamilyen részcsoporthoz belül) bekövetkezett halálozások száma. Nagyon gyakran azt az arányt értik ez alatt, amikor ezt a számot a vizsgált csoport létszámához viszonyítják.

Prevalencia Adott betegségből, adott időpontban (és esetleg valamilyen részcsoporthoz belül) a betegek aránya a vizsgált csoport létszámahoz viszonyítva.

Rezervoár Olyan állat, ember vagy környezeti tényező, melyben egy kórokozó huzamosabb időn keresztül létezik. (Nagyon gyakran a rezervoárt magát nem betegíti meg a kórokozó klinikailag, és így a betegség forrása más élőlények számára.) A veszettség rezervoárját jelentik például a rókák.

Vektor Olyan élőlény, amelyik egyik élőlényről másikra kórokozót átvisz. Például a bubópestis vektora a patkányok egyfajta bolhája, a Lyme-kór vektora a kullancs.

Végpont A kutatás tárgyát képező egészségügyi kimenet; általában olyan értelemben használják, amikor a kimenetet már valamilyen konkrét, mérhető paraméternek feltették meg. Például egy vérnyomás-csökkentő hatását vizsgáló kutatás lehetséges végpontja egy adott protokoll szerint mért szisztoles vérnyomás.

Zoonozis Olyan fertőző betegség, amelyik állatról terjed emberre. Tipikus példa a Lyme-kór, a veszettség vagy a galandférgesség.

I. rész

Bevezetés

1. fejezet

Beköszöntő

„A hazugság sprinter... de az igazság maratonfutó.”
(Michael Jackson)

A védőoltások az orvostudomány legnagyszerűbb találmányai közé tartoznak. A védőoltásoknak köszönhetjük, hogy ma már csak a tankönyvből ismerünk egy sor olyan betegséget, amelyek korábban emberek száz- és százmillióit betegítették meg. Az utóbbi évszázad felsorolhatatlanul sok közegészségügyi vívmánya közül talán csak az elemi higiénia (tiszta víz, csatornázás stb.) volt olyan alapvető hatású a megbetegedésekre, mint a védőoltások bevezetése. Ami miatt a „csodálatos” jelző nem túlzás, hogy mindezt milyen kicsi áron kaptuk: a kockázatokat (mellékhatásokat) tekintve, és szó szerint („forintban mérve”) is.

Azáltal, hogy a korábban rettegett fertőző betegségeket csak hírből ismerjük, ma már leértékelődött a védőoltások jelentette védelem. Elkényelmesedtünk. Én magam is abban nőttettem fel, hogy ezek „nem létező” betegségek. Az embereknek ma már fogalmuk sincs arról az időről, amikor előfordult (1881, New York; tehát nem a középkorban, és nem egy eldugott afrikai falucskában), hogy egyetlen év alatt a diftéria elvitte a város összes tíz év alatti gyermekeinek 1%-át¹. Egyetlen év alatt! Amikor a fiatal szülőket az idősebbek arra intették: csak az után számolják meg, hogy hány gyerekük van, ha azok már átestek a kanyarón. Amikor évente tízmilliók testét borították el gennyel feltelő hólyagok a himlő miatt.

A fejlett egészségügy számos egyéb eszközzel (pl. gyógyszerekkel, intenzív osztályos ellátással, műtétekkel) képes csökkenteni a halálozást, de a megbetegedések ellen még ma is, évtizedekkel, sőt, évszázaddal a bevezetésük után még mindig a védőoltások jelentik a legjobb fegyverünket egy sor betegség ellen. Ráadásul a védőoltások ott is működnek, ahol nincsenek „más eszközök”, ott is működnek, ahol nem lehet a higiéniára, az orvosi ellátásra, a szociális körülményekre számítani. Míg mi Magyarországon a XXI. században azt mondjuk, hogy elsősorban a megbetegedések elkerülését köszönhetjük a védőoltásoknak, addig a világ sok táján a megbetegedések elkerülése – mind a mai napig – fájdalmas közvetlenséggel egyúttal a halálozások elkerülését is jelenti. Afrikában 2000-ben kezdte meg a WHO a kanyaróoltás kampányát. Az oltási kampányt megelőzően a

¹J. Doul. “The history of American epidemiology”. In: ed. by F. Top. Mosby, 1952. Chap. The bacteriological era (1876–1920), pp. 74–133.

1. fejezet *Beköszöntő*

kanyarós halálozások becsült száma évi 337 ezer volt. 2006-ban 50 ezer². Nem azért, mert ilyen szédületes fejlődésen ment keresztül Afrika életszínvonalá, illetve szociális, higiéniás viszonyai 6 év alatt... Ez az eredmény azért figyelemre méltó, mert mutatja: ahol senki nem tudja, hogy hogyan lehet valaha is csatornázást, rendes orvosi ellátást, táplálékot, vagy akár csak tiszta vizet biztosítani, az oltás – amit szerencsére az előbbieknél sokkal egyszerűbben és gyorsabban be lehet vezetni – ott is működik. Mi pedig élhetünk azzal a luxussal, hogy a megbetegedések elkerülése révén már ne is elsősorban a halálozások elkerülését köszönjük meg a védőoltásoknak, hanem a szenvedések enyhítését, a – néha maradandó megnyomorodáshoz vezető – szövődmények kiküszöbölését, a nemzetgazdaság és az egészségügyi ellátórendszer tehermentesítését.

A vakcinációt tehát nem hobbiból végezik az orvosok. Hogy mást ne mondjak, biztos vagyok benne, hogy a legtöbb infektológus, ha megkérdeznék tőle, hogy mi a védőoltások legnagyobb sikertörténete, egy olyan vakcinát nevezne meg, amivel ma már nem is oltunk. A legfőbb szempont, hogy a védőoltásokkal a lehető legkevesebb mellékhatás árán az elérhető legjobb egészségi állapotot idézzük elő. A már ritkának tűnő fertőző betegségek, néhány kivétellel, jelenleg is léteznek, ugrásra készek, nem tüntek el a nagy semmibe. A kellő átoltottság elrejti őket a szemünk elől – ez azonban hajszálponosan annyira törékeny állapot, amennyire az átoltottság is az.

A védőoltások tehát saját sikerességeük miatt is kerültek nehéz helyzetbe: elmílt a félelemérzetünk. A betegségek elmaradásával kevésbé kézzelfogható a védőoltások hatása – ez vezetett a használatuk jogosságával kapcsolatos kritikák erősödéséhez³. Amíg valóban tényeken nyugvó, konstruktív kritikáról van szó, addig nem csak hogy nem ellenzem az ilyet, hanem kimondottan bátorítom is. Biztos vagyok benne, hogy a legtöbb infektológus ebben egyetértene velem.

Csakhogy: az utóbbi pár évtizedben szerte a világon, és az utóbbi pár évben Magyarországon is megjelentek olyan csoportok, amelyek nem ilyen motivációból és nem ilyen módon ellenzik a védőoltásokat. Módszereik a tömegmanipuláció klasszikus, jól bevált eszköztárából kerülnek ki: az érzelmekre történő appellálás (hogy kiiktassák a mondanivalójukkal szembeni racionális gondolkodást), primitív vizuális manipulációk, félígazságok vegyítése egész hazugságokkal, pániikkeltés, és nem egy esetben teljesen nyílt, közvetlen hamisítások. (Mindegyikre bőségesen hozok példát a későbbiekbен.)

Ez a jelenség nyilvánvalóan kapcsolatban van azzal, hogy sokan elvesztették a bizalmukat általában is a különféle intézmények iránt (beleértve a tudományt), hogy a mai ember számára ijesztően követhetetlen lett az orvostudomány fejlődése, a tudásanyagának olyan bonyolódása, ami a legtöbb ember számára teljesen érthetetlen. Emiatt mindenki fogékonyabbá vált a leegyszerűsítő magyarázatokra, amelyek lehetőleg egy mondatban adnak végleges, mindenki számára átlátható magyarázatot olyan dolgokra, amelyek

²E. Simons, M. Ferrari, J. Fricks, K. Wannemuehler, A. Anand, et al. "Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data". In: *The Lancet* 379.9832 (2012), pp. 2173–2178. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60522-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60522-4). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612605224>.

³Mindig meglepődök, amikor olyat olvasok, hogy „minek kell ez ellen oltani, hiszen megbetegedés sem volt belőle hazánkban évek óta!”. Ez olyan, mintha valaki azt kérdezné, hogy minek kell annyira őrizni a Fort Knox-ot, hiszen még soha nem törtek be oda...

valójában rendkívül bonyolultak és nem is ismertek teljes egészében. Hogy a modern média, különösen a bulvár mennyire imádja a szenzációt, és még inkább a botránnyt – a „Pistike (13) borzasztó kínok között halt meg az oltás következetében – SOKKOLÓ képek a belső oldalon!” típusú címoldalakkal lehetetlen versenyezni. (Mégis hogyan, „Pistikével (13) semmi nem történt az oltása után, de cserében... később sem történt semmi!”...?) Ez egy egyenlőtlen erők között zajló küzdelem, hiszen az igazság unalmas, hiszterizálni könnyebb mint hisztériát csillapítani. Az igazság megértéséhez némi termeszettudományos ismeretre van szükség, és ez sokkal nagyobb erőfeszítést igényel, mint átadni magunkat az érzelmeinknek.

Mégis, nyilvánvaló, hogy miért kell kiállni, még ha ez nehezebb feladat is. Ez a könyv ezt a célt kívánja szolgálni. Információkat szolgáltatni, elsősorban a tájékoztatás, másodsorban a cáfolat érdekében. A célom nem az lesz, hogy általában bemutassam a védőoltásokat vagy a védőoltással megelőzhető betegségeket: a témat leszükítem a védőoltások olyan aspektusaira, amelyeket a védőoltás-ellenesek általában támadni szoktak.

Félreérts ne essék, szó sincs arról, hogy a védőoltások rendszere részleteiben (vagy akár egészében) kritizálhatatlan volna. Épp ellenkezőleg, az összes írásom arra kíván mindenkit sarkallni, hogy *gondolkozzon*. Ha kétségei vannak, nézzen utána, hogy mik a tények. Mindent empirikus alapon higgyen el, ne azért, mert szímpatikus emberek mondják a tévében. Ilyen súlyú kérdésekben a véleményünk kialakítását, a döntéseinket nem alapozhatjuk „na de az nem lehet esetleg, hogy” típusú spekulációkra, és különösen nem alapozhatunk olyan csalók véleményére, akik jobb esetben saját korlátoltságuk, rosszabb esetben viszont anyagi haszonszerzés céljából terjesztenek rémhíreket. *Döntéseket csak tények alapján hozhatunk.*

A fentieknek megfelelően, ezúttal már címszavakba szedve, a következő célokat tüztem ki magam elé ezzel a könyvvel:

1. Kritikai gondolkodásmód erősítése („Na mert kérlek nem tudom olvastad-e, de egy amerikai vizsgálat szerint, amit az azóta bosszúból megszüntetett CDC végzett, és aminek az eredményét megerősítette Prof. Dr. habil. Dr. h.c. Dr. Ecsődi Lázár (University of Michigan, School of Music, Theatre and Dance) nagytekintélyű szakértője is (aki egyébként rendszeres meghívott az ENSZ-közgyűléseken), szóval e szerint az MMR-védőoltásba a gyermek 83,7%-a egy héten belül belehal.”)
2. Anti-populizmus („Mi az egyszerű emberek pártján állunk, szemben az elnyomó, csak a saját nyereségükkel törődő gyógyszergyárákkal!”)
3. Anti-demagógia („Most hogy láttuk a kis Brian utolsó fényképét, amely pár perccel azelőtt készült az intenzív osztályon, hogy szörnyű kínok között elhunyt, és hallhattuk a szüleit, akik soha nem fogják feldolgozni ezt a tragédiát, fel kell tennünk a kérdést: biztosan szükség van arra az oltásra, amit a halála előtt egy héttel kapott meg a kis Brian?”)
4. Ésszerű gondolkodás erősítése („Azok után, hogy elismerik: Kiss Béla az oltástól betegedett meg, még van képük azt mondani, kicsi a valószínűsége annak, hogy valaki az oltástól betegedjen meg?!“)

1. fejezet *Beköszöntő*

5. Ismeretterjesztés (Ez sajnos kicsit szomorúbb dolog, úgyhogy ide nem is írok ilyen vicces karikározó idézetet. Ha az ember megnézi mondjuk az amerikai CDC (Centers for Disease Control and Prevention – az USA és egyben a világ legjelentősebb járványügyi központja) honlapját, akkor azt találja, hogy nagyon részletes, illusztrált, hivatkozásokkal ellátott anyagok érhetők itt el szép logikus elrendezésben, szakembereknek, és közérthető nyelvezetben laikusoknak is, amelyek alapos választ adnak minden gyakori kérdésre. Beleértve a védőoltás-ellenesek állításait is. Ehhez képest Magyarországon, magyar nyelven, a <http://www.vacsatc.hu/> példájától eltekintve (ami nagyon is pozitív, de az amerikai helyzettől még így is fényévre van, nyilván anyagi okokból is), az ÁNTSZ/OEK/OGYI/stb. körben – gondolom ez a kérdés valahová ide tartozna – a következőt találtam (összesen!) az egyik legnépszerűbb témaban: „A bélfal gyulladása és az autizmus (tanulási és kapcsolatteremtési zavar) nem állnak kapcsolatban az MMR oltással”. Ennyi. 1 (azaz egy) mondat, és kész, ráadásul még egy bánatos irodalmi hivatkozás sincs, teljesen ex cathedra, és ennyi. Namármost, nem akarok pesszimista lenni, de szerintem ez az egy mondat legfeljebb annyit ér el, hogy az is elgondolkodjon a dolgon, aki korábban nem tette volna... .

Természetesen bármilyen észrevételt a legnagyobb örömmel veszek a könyv kapcsán, legyen az akár általános dicséret vagy kritika, akár konkrét megjegyzés. minden kritikát megfontolok (legyen az a vesszőhibától a tárgyi tévedésig bárhol), úgyhogy mindenkit bátorítok, hogy az ilyet küldje el nekem. Ha valamilyen kérdés merül fel, azt is igyekszem megválaszolni (amennyire erőm és kompetenciám engedi).

Ez az írás teljes egészében a személyes (magán)véleményem, nem tekinthető semmilyen szervezet hivatalos álláspontjának. A lektorálás ellenére is természetes, hogy bármilyen esetleges hibáért a teljes szakmai felelősség csak és kizárolag engem terhel. (Természetesen, ahogy már mondtam is, minden ilyen hibára történő figyelmeztetést szívesen veszek.)

Email-es elérhetőségem: vedooltas@medstat.hu.

Ezek az írások részekre szedve, blog formájában is elérhetők a <http://vedooltas.blog.hu> webcímen.

2. fejezet

Tartalomjegyzék gyanánt

A Beköszöntőben mondottakkal összhangban itt nem a védőoltások, és különösen nem a fertőző betegségek általános bemutatása a célom, ezért minden rövid összefoglalót (3. fejezet) adok általában a védőoltásokról, és a védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről.

Egy dolgot viszont mindenki ki szeretné emelni már a legelején: azt a kérdést, hogy miért adunk védőoltásokat (5 fejezet). Látszólag értelmetlenül nyilvánvaló kérdés, amire mindenki tudja a választ („hogy a beoltott személy később ne betegedjen meg”), de valójában kicsit bonyolultabb a helyzet – ezt érdemes már a legelején megbeszálni, megismerkedve a nyájimmunitás fogalmával. Bár igen röviden, de egy külön fejezetben kitérek az immunológia alapjaira is (4 fejezet).

Szintén bevezetés gyanánt érdemes áttekinteni a legfontosabb epidemiológiai adatokat és azok forrásait (6. fejezet).

Rátérve most már a központi témánakra, nagyon fontosnak tartom a téma kör strukturálását: ez lesz ennek a fejezetnek a célja. Mint minden gyógyszer esetében, a védőoltásoknál is három (+1) kérdés merül fel az alkalmazás kapcsán:

1. Hatásosság: alkalmass-e a védőoltás a főhatás elérésére, azaz a betegség megelőzésére?
2. Biztonság: jól ismertek-e, és súlyosságukban az elérődő cél fényében elfogadhatóak-e a mellékhatások?
3. Minőség: a fentieket csak papíron tudja a védőoltás, vagy a gyártási technológia révén a tényleges termék is elfogadható, stabil minőségű-e?

Ha egy gyógyszer nem hat, akkor nincs is miről beszálni. Ha hat, de közben több kárt okoz, mint amennyit a hatással elér, akkor szintén nem alkalmazzuk. És azzal se megyünk sokra, ha hat is és biztonságos is, de ezeket csak „elméletben tudja”. Csak az nevezhető gyógyszernek, ami mindenkor feltételt teljesíti. A ma használatos védőoltások ilyenek – ezt fogom a következőkben bemutatni.

(Azért írtam oda zárójelben, hogy „+1”, mert manapság egyre inkább előtérbe kerül egy negyedik szempont („fourth hurdle”) is: a gazdaságosság. Az, hogy a gyógyszer, még ha biztonságos, hatásos és állandó minőségű is, azaz tisztán orvosi szempontból pozitív az eredménye, milyen költségek mellett éri el ezt az eredményt.)

Mivel a védőoltások egy része – a gyógyszerek között meglehetősen egyedi módon – kötelező, így etikai és jogi kérdések is felmerülnek.

2. fejezet Tartalomjegyzék gyanánt

Ez a fejezet egyfajta tartalomjegyzékként szolgál, ahol összegyűjtöm – a fenti csoportosításban – a további fejezeteket. Ahogy a **Beköszöntőben** (1. fejezet) is utaltam rá, az a céлом, hogy a kérdést strukturált mederben tartsam, ezért itt az összes további fejezetet felsorolom, de áttekinthető, logikus, megmagyarázott rendben.

I. Hatásosság (7. fejezet)

Magyarországra is igaz, hogy az idősebb korosztály – de a fiatalabbak nem – láthatott poliomyelitisben (járványos gyermekbénulásban) lebénult embereket, veszíthetett el osztálytársakat olyan betegségekben, amilyeneket ma már hírből sem ismerünk, így meglepő lehet, hogy van olyan ember, aki azt terjeszti, hogy a védőoltások valójában nem is hatnak. Pedig vannak ilyenek.

Ebben a fejezetben azzal fogok tehát foglalkozni, honnan tudhatjuk, hogy a védőoltások tényleg védenek.

Két dolgot szeretnék hangsúlyozni mielőtt belevágunk. Az egyik, hogy a lenti eredmények mindegyike empirikus bizonyíték – tényleges tapasztalatokon, tényeken alapulnak (melyeket mindenhol ismertetni is fogok), és nem például elméleti spekulációk. A másik, hogy természetesen nem mindenkit védőoltásra vonatkoztatható mindenkit pont; erre majd az egyes pontoknál utalni is fogok.

A legfontosabb érvek tehát a következők – azaz honnan is tudhatjuk, hogy a védőoltások tényleg hatásosak:

- A) **Abból a tényből** (7.1. alfejezet), hogy a védőoltások által megcélzott fertőző betegségek a védőoltások bevezetése után drasztikusan visszaszorultak, sokszor nagyon rövid időn belül.
- B) **Abból a tényből** (7.2. alfejezet), hogy sok fertőző betegség esetén a kevésbé szigorú oltási rendet alkalmazó országokban van több megbetegedés (akár nagyságrendileg is több!) a szigorúbb oltási rendű országokkal összevetve (adott esetben még akkor is, ha az előbbiekk a fejlettebbek).
- C) **Abból a tényből** (7.3. alfejezet), hogy a manapság lezajló járványok aránytalan többségenként érintik az oltatlanokat.
- D) Az előbbi három, epidemiológiai jellegű bizonyitékon túl bizonyos védőoltások esetében **klinikai kísérletek** (7.4. alfejezet) adatai is igazolják a hatásosságot.

Érdemes felfigyelni arra is, hogyan erősítik meg egymást is kölcsönösen ezek a bizonyítékok. Például a kanyaró gyorsan eltűnt az ellene adott védőoltás bevezetése után és a fegyelmezettebb oltási rendű országokban még akkor is kevesebb kanyaró van, ha egyébként társadalmi-gazdasági helyzetük kedvezőtlenebb és a kanyaró-járványokban elsősorban oltatlanok betegszenek meg.

II. Biztonság (8. fejezet)

Mint minden gyógyszernek, így a védőoltásoknak is lehetnek mellékhatásai, hiszen, ahogy a klasszikus gyógyszerészmondás tartja: az egyetlen típusú gyógyszer, aminek nincs mellékhatása, az aminek főhatása sincs... E mellékhatások ügyében semmiféle

titok nincsen, a védőoltások alkalmazási előirata részletesen (becsült bekövetkezési valószínűséggel együtt) tartalmazza azokat.

Abban egyetértés van, hogy ezek szinte elhanyagolhatóak (olyan értelemben, hogy az említésre méltó gyakorisággal bekövetkezők nem súlyosak, a súlyosabbak nagyon ritkák, az igazán súlyos, maradandó károsodással járók pedig annyira ritkán fordulnak elő, hogy azoknál még az oltóhelyre utazás is kockázatosabb...). A kérdés tehát már csak az, hogy ezek az adatok megfelelnek-e a valóságnak. A védőoltás-ellenesek szerint nem; ebben a fejezetben tematikusan csoportosítva cífolom állításaikat.

A) **Általános érvelési hibák** (8.1. alfejezet). A védőoltás-ellenesek „legerősebb” „érvei” valójában szép példái a klasszikus, már a bevezető statisztika kurzusokon is oktatott gondolkodási hibáknak. Itt ezeket mutatom be, természetesen mindenhol a védőoltások szempontjából releváns példákon.

- Érvelési hibák I: a korreláció nem implikál kauzalitást (8.1.1. szakasz), tehát az a statisztikai alapelvek, hogy két dolog együttjárásából nem következik az, hogy az egyik okozza a másikat.
- Érvelési hibák II: mi a különbség az „után” és a „következtében” között? (8.1.2. szakasz).

B) **A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei** (8.2. alfejezet). Az előbbi után logikusan adódik a kérdés, hogy akkor hogyan lehet a védőoltások mellékhatásait – a fenti hibás okfejtésekkel szemben – valóságos alapon, megbízhatóan vizsgálni; itt ezeket a módszereket mutatom be.

C) **Konkrét gyanúsítások** (8.3. alfejezet). Bizonyos szempontból ez a „jobbak eset”. Az itt következő kérdésfeltevések, noha számomra teljesen nyilvánvaló, hogy nem valamiféle tudományos kutatás eredményeként adódtak, hanem előre eldöntött prekonceptió konkretizálásai, vitathatatlanul valid kérdések. Bár a legtöbb esetben kilométerekről kilóg a lóláb – különösen az olyan esetekben miszerint „az ’A’ komponens autizmust okoz” (empirikus vizsgálat eredménye: nem okoz), „hát jó, akkor a ’B’ komponens okoz autizmust” (természetesen pont ugyanazt a betegséget okozza, pontos ugyanolyan mértékben; véletlenül sem arról van szó, hogy előre eldöntötték, hogy mi az, amit valaminek *kell* okoznia...) –, de ettől még maguk a kérdések jól definiáltak: okozhat az MMR autizmust? A DTP cukorbetegséget? Az ilyen és ehhez hasonló kérdések megvizsgálhatóak empirikus alapon – most, hogy ennek a módszereit már láttuk (8.2. alfejezet), itt bemutatom a legfontosabb konkrét eredményeket.

Elsőként egy nagyon átfogó képet (8.3.1. szakasz) adok arról, hogy a gyakoribb vándak közül mi az, amiről szigorú tudományos alapon is lehet véleményt mondani (akár pro, akár kontra), ezután a legtöbbet emlegetett betegségeket közelebbről is megvizsgálom:

- Autizmus (8.3.2. szakasz).
- Cukorbetegség (8.3.3. szakasz).

2. fejezet Tartalomjegyzék gyanánt

- Gyermekrák (8.3.4. szakasz).

- D) „Veszélyes” „összetevők” a védőoltásokban (8.4. alfejezet). A védőoltás-ellenesek egyik klasszikus triükje, hogy olyanokkal riogatják a témaiban nem jártas érdeklődőket, miszerint a védőoltásokban veszélyes/rákkeltő/mérgező stb. összetevők vannak. A valóságban már az „összetevő” szó használata is erős, hiszen az esetek túlnyomó részében olyan anyagokat sorolnak itt fel, melyeket valójában nem magához a védőoltáshoz adnak hozzá, hanem az oltóanyag-termelés folyamatában valamikor felhasználnak, és nem teljesen zárható ki, hogy reziduális mennyiségen – gyakran szinte a kimutathatóság határán – a végtermékben is marad belőlük. Innentől kezdve előjön egy egyszerű probléma ezen érvelés kapcsán: a ’sola dosis facit venenum’. Ez a toxikológia talán legalapvetőbb megállapítása, Paracelsus felismerésének rövid latin megfogalmazása: csak a dózis teszi a mérget. Olyan, hogy egy anyag veszélyes/rákkeltő/mérgező fogalmilag nem létezik: a közhiedelemmel ellentétben a kálium-cianid nem mérgező, és fordítva, a víz sem nem-mérgező. Így általánosságban nem: meg lehet mondani, hogy mekkora az a mennyiség, amit elfogyasztva az embernek semmi baja nem lesz a kálium-cianidtól, és mekkora az a mennyiség, amelyet elfogyasztva a víz is halált okoz. Erről szól a ’sola dosis facit venenum’ elve – csak a dózis teszi a mérget. Ez itt, mivel a legtöbb esetben minimális mennyiségen jelenlévő anyagokról van szó, nagyon fontos: a védőoltás-ellenesek ilyenekre mutogatnak „veszélyes összetevők a vakcinákban” címen. A legtöbb esetben ráadásul nincs is szükség semmiféle komoly tudományra, hogy meggyőződjünk ezeknek az „összetevőknek” a veszélytelenségről: egy sor esetben olyan anyagokról van szó, amelyekkel nap mint nap találkozunk, ráadásul sokszor a vakcinákban lévőt többszörösen meghaladó mennyiségen. (Sőt, néha nemcsak mint környezetszennyező anyagok, hanem mint testünk, természetes táplálékaink alkotói.) Ám ha valaki ezekről még nem hallott, akkor kitűnően lehet a „mérgező anyagok a vakcinákban” szöveggel manipulálni.

A továbbiakban lássuk tehát azokat a komponenseket, amelyek ilyen értelemben, vagyis „veszélyes összetevőként” felmerültek:

- Formaldehid (8.4.1. szakasz).
- Alumínium (8.4.3. szakasz).
- Abortált emberi magzatok szövetei (8.4.2. szakasz).
- És a maradék (8.4.4. szakasz).

- E) Bad Statistics. Itt külön csokorba gyűjtöm a legbotrányosabb metodikájú „tanulmányokat”, azok elemzésével együtt. (Félig-meddig a statisztikát tanulók számára is tanulságul, avagy hogyan olvassunk védőoltás-ellenes cikkeket.) Mivel ez egy gyorsan változó, konkrét írásokra reagáló rovat, így csak a blogban érhető el, mégpedig a következő címen: http://vedooltas.blog.hu/2012/09/04/tartalomjegyzek_gyanant#badstatistics.

III. Minőség (9. fejezet)

A védőoltásokat ugyanolyan körülmények között gyártják, mint bármely más gyógy-szert. Aki ismeri ezt a világot, az tudja, hogy ez mit jelent – mégis, néha hallani a védőoltás-ellenesektől olyanokat, hogy a vakcinák „könnnyen szennyezettek lehetnek” és hasonlóak; így ebben a fejezetben (9. fejezet) arról fogok röviden szólni, hogy milyen minőségbiztosítási eljárásoknak van alávetve az oltóanyag-termelés.

Mindezek után röviden kitérek (10. fejezet) a magyar kötelező védőoltási rendszer jogi hátterére is, majd ejtek pár szót (11. fejezet) arról is, hogy – a fenti általánosságokon túl – milyen konkrét előnyökkel jár a védőoltások alkalmazása. Külön foglalom össze (12. fejezet) azt is, hogy mik a kockázat-haszon mérlegelés szempontjai – akár általában, bármely gyógyszerre vagy orvosi eljárásra vonatkozóan; persze ennek a védőoltások kapcsán is hatalmas jelentősége van.

Mindezek fényében érdemes rátérni az utolsó nagy témaéra: a kötelezőség (13. fejezet) kérdésére.

Végezetül pedig egy kis összefoglaló értékelés (14. fejezet) következik a védőoltásokról, minden fent tárgyalt szempontot figyelembe véve.

3. fejezet

A védőoltásokról általában

A védőoltások megértéséhez az alapot az *immunológia* és az *infektológia* jelenti. E hatalmas területekről én most nem kívánok részletes képet adni, egrészt mert én ebben nem vagyok hiteles forrás, és a megismerkedéshez amúgy is számos kitűnő tankönyv és szakkönyv áll rendelkezésre, melyekből ezek az ismeretek elsajátíthatóak. A másik ok jóval prózaibb: én a későbbiekben a védőoltások meglehetősen partikuláris kérdéseivel fogok foglalkozni, így részint fel is tételezem az alapok ismeretét, részint azt is mondhatom, hogy túl mély immunológiai/infektológiai ismeretekre a legtöbb helyen nem is lesz szükség. Az immunológiáról egy nagyon rövid áttekintést azért adok a következőkben (4. fejezet).

3.1. Az immunitás fogalma

A betegek belsejükben olyan égető forróságot éreztek, hogy a vékony szövetből vagy legfinomabb vászonból készült takarót sem türték magukon, és csak meztelenül bírták ki, s a legszívesebben hideg vízbe vetették volna magukat.
[...]

Ezenfelül állandó, pihenést soha nem engedő nyugtalanság és álmatlanság gyötörte őket. Testük, miközben a kór teljes erővel dült benne, nem esett össze, s meglepő módon ellenállt a fájdalmaknak, úgyhogy a legtöbbel úgy végzett a kilencedik vagy a hetedik napon a belső forróság, hogy még nem vesztették el erejüket. Ha ezt az időt túléltek, a betegség testük alsó részét támadta meg, ahol nagy daganatok nőttek, s nem szűnő hasmenés lépett fel, így a legtöbb végül az ennek következtében támadt elgyengülésben haltak meg.

Így haladt végig a betegség az egész testen, kezdve a fejen, ahol először ütött tanyát, s még aki túlélte is legszörnyűbb szakaszait, végtagjain az is ott hordta a kór maradandó nyomait. [...] Egyesek az ápolás hiánya miatt haltak meg, mások meg annak ellenére, hogy a legnagyobb gondoskodás vette körül őket. S egyetlenegy olyan gyógyszer sem akadt, amelyről el lehetett volna mondani, hogy alkalmazva feltétlenül használnia kell; mert ami segített az egyiken, az ártott a másiknak. S egyáltalán nem jelentett semmi különbséget valakinek erős vagy gyenge testalkata sem, a ragály mindenkit egyformán elragadott, azokat is, akik valamennyi gyógymóddal megpróbálkoztak.

Az egész bajban a legszörnyűbb azonban az a levertség volt, amely elfogta az

3. fejezet A védőoltásokról általában

embereket, ha észrevették, hogy megtámadta őket a betegség, mert átadva magukat a reménytelenségnak, gondolatban már eleve lemondta az életükről, s feladták az ellenállást s mivel ápolás közben érintkezve egyik a másikat fertőzte meg – s éppen ez okozta a legnagyobb pusztulást –, úgy hullottak, akár a juhok. Ahol viszont a félelem miatt óvakodtak mások meglátogatásától, ott magukra hagyatva haltak meg az emberek, és sok házból a lakók teljesen kihaltak, mert nem volt, aki ápolja őket.

Ha pedig felkerestek másokat, ez okozta vesztüket, különösen azokét, akik nemeslelkűségből segíteni akartak, nagylelkűen nem feltve az életüket, meglátogatták barátaikat akkor, amikor összetörve a sok csapás súlya alatt, maguk a legközelebbi hozzátartozók is belefáradtak abba, hogy jajgatva gyászolják az eltávozottakat.

De a legnagyobb szánalmat a felgyógyultak tanúsították a haldoklók és betegek iránt, mert ők jól tudták, mit jelent ez a betegség, és mert biztonságban érezhették magukat, mert másodsor senki sem kapta meg a bajt, legalább is nem olyan mértékben, hogy belehalt volna. Sorsukat mások és maguk is irigylésre méltónak tartották, túláradó örömen éltek, s azt a hiú reményt táplálták, hogy ezután talán semmi egyéb betegség sem lesz képes végezni velük.

Az emberek beözönlése a környékről a meglévő megpróbáltatások közepette még újabb csapást jelentett, amely elsősorban magukat a beköltözötteket sújtotta. Ezek között – mivel nem volt elegendő lakás, és a nyár idejére fojtó levegőjű kalyibákba húzódtak – vad szertelenséggel dült a pusztulás, egymás hegyén-hátán heverve lehelltek ki lelküket, s feküdtek ott holttestként, vagy pedig a szomjúságtól félholtan ott vonaglottak az utakon és a források körül. S maguk a szentélyek is, ahol szállást kerestek, telve voltak az elhunytak holttesteivel. Mert az emberek a kibírhatatlanná váló csapások következtében, nem tudván, hogy mi lesz velük, az isteni és emberi törvényeket egyaránt kezdték semmibe venni.

A temetések addig szokásos rendjét is a teljes zűrzavar váltotta fel; mindenki úgy temette el a maga halottját, ahogy éppen tudta. Sokan, akik nélkülözték a szükséges eszközöket, mert előzőleg már annyi halottjuk volt, olyan szemérmetlen módon jártak el, hogy azokra a máglyáakra, amelyeket mások emeltek, azokat megelőzve a maguk halottját helyezték rá és égették el, sőt, némelyek másnak a már lobogó máglyájára dobták rá a magukkal hozott holttestet, majd elsiettek.

Ez az idézet Thuküdidész Peloponnészoszi háború című művéből való (II. könyv, 7. fejezet; Muraközy Gyula fordítása), és azt a – valószínűsíthetően pestis- – járványt írja le, amely Kr.e. 430-ban teljesen szétzilálta Athén társadalmi, gazdasági és katonai rendjét.

Ami számunkra, a mostani témaink szempontjából izgalmas, az a következő megállapítás az idézet közepe tájáról:

3.2. Az immunitás mesterséges indukciója I.: a kezdetektől 1796-ig

De a legnagyobb szánalmat a felgyógyultak tanúsították a haldoklók és betegek iránt, mert ők jól tudták, mit jelent ez a betegség, és mert biztonságban érezhették magukat, mert másodszor senki sem kapta meg a bajt, legalább is nem olyan mértékben, hogy belehalt volna.

Ma már mindenki tudja, hogy bizonyos betegségeket nem lehet kétszer elkapni (vagy legalábbis a második fertőzés nem olyan súlyos, mint az első). Mi már abba nőttünk bele, hogy bizonyos betegségek kiállása védettséget ad a betegséggel szemben, így ez szinte triviális megfigyelésnek tűnik. Ahhoz azonban, hogy megértsük a jelentőségét, nem szabad a mai ismereteinkre alapozni – gondolatban bele kell helyezkednünk abba, hogy Thuküdidész korában milyen elképzelések éltek a betegségek eredetéről, okairól. Ne feledjük: nem hogy akkor, de még évszázadokkal (sőt, évezreddel) ez után is olyan nézetek tartották magukat, hogy a betegségeket az isten(ek) bosszúja, a „testnedvek egyensúlyának” felborulása, „rossz levegő” stb. okozza – márpedig ilyen szempontból nézve *egyáltalán nem világos*, hogy miért ne lehetne kétszer, háromszor (vagy akárhányszor) megkapni ugyanazt a betegséget!

Innen nézve Thuküdidész megfigyelése rendkívüli fontosságú; persze ő még történetíróként, hadvezérként a legkevésbé sem törödött ennek az orvosi jelentőségével. Az első igazi „klinikai” leírás erről a jelenségről egy másik betegség, a kanyaró kapcsán született meg. Kr. u. 900 körül egy Abu Bakr Muhammad ibn Zakarijja ar-Rázi nevű arab orvos, kora orvostudományának egy kiemelkedő alakja megírta a Kitab al-Judari wa al-Hasbah (Értekezés a feketehimlőről és kanyaróról) című művét. Ar-Rázi írta le ebben a könyvében, immár klinikailag dokumentáltan, nem csak mellékes említés szintjén, hogy a kanyarót nem lehet kétszer elkapni. Ennek az okát nem értette, ma már nyilvánvaló, hogy a kor ismeretei mellett nem is érthette, de a tényt magát precízen rögzítette – ezzel az első tudományos leírója volt annak a jelenségnak, amely később az *immunitás* nevet kapta.

Az „*immunis*” szó eredetileg a katonai szolgálat alól való mentességet jelentette: aki *immunis* egy betegségre, az mentesítve van alól, nem tudja elkapni – hiába van kitéve a fertőzésnek.

3.2. Az immunitás mesterséges indukciója I.: a kezdetektől 1796-ig

A fentiek egy nagyon elgondolkodtatós következtetésre vezettek. Úgy tűnik, az embernek – ebből a szempontból – kétféle állapota van: egy, amelyikben el tudja kapni a kanyarót, ha ki van téve a fertőzésnek (fogékony), és egy, amelyben nem (*immunis*). Ennek az okát persze nem tudták annak idején, de érthető, hogy a tény maga megmozgatta a korabeli orvosok fantáziáját. Milyen jó lenne, ha az embereket valahogy, valamilyen beavatkozással át lehetne juttatni az előbbi állapotból az utóbbiba...! Milyen jó lenne, ha valahogy ki lehetne váltani ezt az immunitást mesterséges eszközökkel is, *nem megvárva*, hanem épp ellenkezőleg, megelőzve a spontán megfertőződést. A probléma triviális megoldása, ha a védendő személyt szándékasan megfertőzzük kanyaróval – de nem lehetne valahogy úgy indukálni mesterségesen az immunitást, hogy közben nem a betegség teljes kockázatának

3. fejezet A védőoltásokról általában

tesszük ki a védendő személyt?

Nagyon sokan azt gondolják, hogy ez a gondolat megfeleltethető a vakcinációnak, és mint ilyen, egy modern ötlet. Erről szó nincs! A történelemben az első módszer, amelyet az emberiség az immunitás mesterséges indukciójára alkalmazott betegségmegelőzés céljából, a XV-XVI. századra nyúlik vissza⁴, sőt, egyes – igaz megkérdőjelezett, és jóval bizonytalanabb – állítások szerint egészen a X. századra. Ekkor már alkalmazták Kínában a variolációnak (variolizációt) vagy inokulációnak nevezett módszert a feketehimlő megelőzésére.

A varioláció sokáig a keleti orvoslás eljárása volt, melyet Nyugaton nem alkalmaztak. A gyökeres fordulat a XVIII. század elején következett be, amikor – néhány korai kísérlet után⁵ – Lady Mary Wortley Montagu, a konstantinápolyi brit nagykövet felesége találkozott ezzel a módszerrel. Miután testvérét feketehimlőben vesztette el, úgy döntött, hogy saját gyermekét aláveti ennek az eljárásnak. Sikerrel járt, így 1718-as hazatérése után lelkesen terjeszteni kezdte a módszert Angliában.

Érdekesség, hogy ennek a történetnek is van magyar szereplője! Egy felvidéki orvos, Raymann János Ádám egy himlőjárvány megfélezésére már 1717-ben (tehát egy évvel Montagu hazatérésé előtt) bevette ezt a módszert, amelyet 'Hist medica variolarum Eperjesini in superiore Hungaria Epidemica anno 1717 grassantium-, earumque origo, per emetica et inoculationem curatio' című értekezésében dokumentált is⁶. Lehet tehát, hogy a variolációt valójában egy hazánkba hozta elsőként Nyugatra!

De mi is ez az eljárás? A varioláció *pontosan ugyanazt* a célt szolgálja, mint a mai védőoltások: az immunitás mesterséges indukcióját, a természetes fertőzésnél kisebb veszélyességgel. A lényege, hogy a védendő személyt szándékosan megfertőzik himlővel: himlős személy sebéből vettek kaparéket (ez volt az inokulum), amit a védendő személy vagy beszippantott, vagy az ujjai közti bőrredőn ejtett sebbe dörzsöltek. Ezután természetesen ő is azonnal himlős lett – eddig nincs semmi váratlan. Az izgalmas rész most jön: azt tapasztalták, hogy (1) az ilyen módon kialakuló himlő halálozása lényegesen kisebb, mint a természetes himlőé, (2) ennek ellenére az átvészelté a természetes himlő ellen is immunitást ad.

A korszakban természetesen nem értették, nem is érthették, hogy ez miért van így, de a dolog minden esetre működött. A fenti két körülmény *együttesen* kellett – ha bármelyik is hiányzott volna, a variolációt nem lett volna értelme. Viszont mivel minden kettő fennállt, így már volt ráció a variolációban: adott esetben nagyon is megéri alávetnem magam egy néhány százalékos halálozási arányú eljárásnak, ha utána védett leszek az akár néhány tucat százaléknyi halálozási arányú betegséggel szemben. Érdemes megfigyelni, hogy a döntés már itt is jelentett dilemmát (pszichológiailag is, amit nem lehet egyszerűen százalékokra lefordítani). Ha varioláltatom magam, akkor a néhány

⁴S. Plotkin. *History of Vaccine Development*. Springer, 2011. ISBN: 978-1-4419-1339-5.

⁵S. Kotar, J. Gessler. *Smallpox: A History*. McFarland & Company Incorporated, 2013. ISBN: 978-0-7864-6823-2.

⁶D. Karasszon, B. Csaba. *Az immunológia magyar mesterei*. Novorg, 1992. ISBN: 963-485-046-4; L. Kiss. "Lady Montagu kontra Raymann – az első variolációk Európában". In: *Orvosi Hetilap* 152.44 (2011), pp. 1782–1784. DOI: [10.1556/OH.2011.H02381](https://doi.org/10.1556/OH.2011.H02381). URL: <http://www.akademiai.com/content/W811517618306665>.

3.3. A védőoltások logikája

százaléknyi kockázatnak *biztosan* kiteszem magam, viszont ha nem, akkor a jóval nagyobb kockázatnak *csak akkor*, ha el is kapom a betegséget. De mi van, ha el sem kapom? Az ember szinte késztetést érez, hogy inkább annak drukkoljon, hogy hátha megússa a fertőződést. (Hiszen ilyenkor van a legkisebb kockázatnak kitéve: sem a varioláció, sem a himlő kockázata nem lép fel.) A dolog mögött az van, hogy az ember sokkal súlyosabbnak érzékeli azokat a kockázatokat, amelyek egyrészt azonnaliak és konkrétek, másrészt az ő szándékos, aktív beavatkozása következtében léphetnek fel (varioláció), mint azokat, amelyek egyrészt jövőbeliek és bizonytalanok, másrészt a természet „tehet” róluk (spontán fertőzés). Ezért a döntés még akkor sem könnyű, ha történetesen a megbetegedési kockázat figyelembe vételével is a varioláció lenne „számszerűen” a jobb döntés. Láttni fogjuk, hogy ez a dilemma a mai védőoltásokkal kapcsolatban is jelentkezik.

Ma már nehéz megmondani teljes bizonyossággal, de minden bizonnal két trükk volt, amelyek az eljárás működőképességét adták. Először is, valójában nem akármilyen himlöstől vettek inokulumot, hanem gondosan kiválogatva csak a legenyhébb esetektől. Ma már tudjuk, hogy a himlőnek valójában két rokon, de eltérő súlyosságú betegséget okozó törzse van: a Variola major (vagy Variola vera; a nagy, a „valódi” himlő), és az enyhébb betegséget okozó Variola minor. Mai szemmel nézve az, hogy az enyhébb lefolyású betegségen szenvedőktől vettek kaparéket, minden bizonnal azt jelenti, hogy olyan betegeket válogattak ki, akiket a Variola minor támadott meg. Itt a korabeli orvosok segítségére jött egy másik, általuk természetesen szintén nem ismert körülmény: a Variola törzsek között olyan kicsi az antigén-variabilitás, azaz az emberi immunrendszer számára fontos részei a két vírusnak annyira hasonlók, hogy az egyik vírus okozta betegség kiállása a másik ellen is védelmet ad. Ezt hívják kereszttimmunitásnak. A másik trükk a bejuttatás módszere volt: ezek az eljárások kimondottan „disztálisan” juttatták be a himlőt. Mivel a fertőzés egyfajta versenyfutás a kórokozó szaporodása és az immunrendszer válasza között, így ezzel „több időt adtak” az immunrendszernek, hogy reagálni tudjon.

Amikor tehát Edward Jenner bevezette a mai értelemben vett vakcinációt (1796), alapvetően nem tett mást, csak az immunitás mesterséges indukciójának elérésére talált ki egy a variolációnál lényegesen biztonságosabb és hatásosabb módszert. De maga az elv (és a gyakorlat is!) ma már több mint ötszáz éves.

3.3. A védőoltások logikája

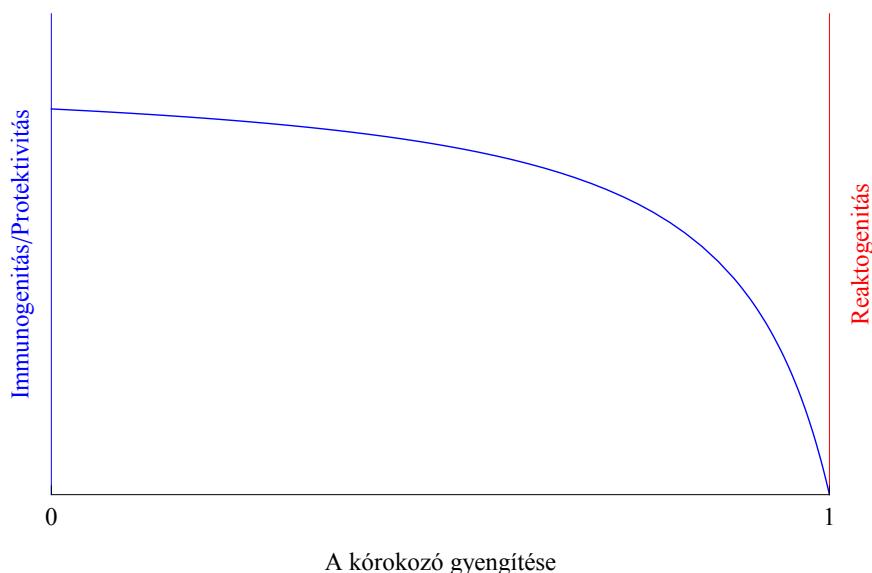
A varioláció logikája tehát az volt, hogy a – súlyos lefolyású – himlő helyett csak „gyengébb” himlővel fertőzte meg a védendő embert. A mai oltások lényegében ugyanezt az elvet követik, két különbséggel. Az egyik, hogy általában nem rokon törzset alkalmaznak (kereszttimmunitás kiváltására), hanem ugyanazt, ami ellen védelmet akarnak nyújtani, a másik, hogy nem is feltétlenül élő kórokozót vetnek be. Hogy még pontosabb legyek, a mai oltások többsége előlt kórokozót, sőt, néhány esetben csak a kórokozó egy töredékét alkalmazza, amely betegség kiváltására már *elvileg is* alkalmatlan, de a védettséget még így is ki tudja alakítani – ma már tudjuk, hogy azért, mert az antigéneket (azokat a molekulákat, amelyek fontosak abból a szempontból, hogy az emberi immunrendszer felismerje a kórokozót) akár egy előlt kórokozó is tudja hordozni.

3. fejezet A védőoltásokról általában

Ezt azért tartom fontosnak, mert nagyon szemléletesen megmutatja, hogy melyik az a két szempont, ami a védőoltások megítélését meghatározza. Képzeljük úgy, hogy az oltásban alkalmazott ágens gyengítése egy folytonos változó: 0 esetén a vad kórokozóval fertőzzük meg a személyt, 1 esetén desztillált vizet adunk neki. (A gyengített kórokozó és az elölt kórokozó pedig valahol a kettő között helyezkedik el.) Fontos tudatosítani, hogy a valóságban a vad, a gyengített és az elölt kórokozó közti különbségek nem mennyiségek, mint most sugallani fogom (természetesen nem arról van szó, hogy „hígítjuk” a kórokozót), hanem minőségek. A téma megtárgyalása viszont szemléletesebb lesz, ha a gyengítésre most mégis egy skálaként gondolunk.

Melyek azok a szempontok, amelyek meghatározzák egy védőoltás tulajdonságait? Az egyik, hogy mennyire képes a immunitás indukciójára. Ezt általában *immunogenitásnak*, illetve *protektivitásnak* nevezzük. Az immunogenitás csak azt jelenti, hogy az immunrendszer reagált az oltásra, ez nem feltétlenül esik egybe a valós, klinikai védeeltség kialakulásával, amit a protektivitás mér.

Rakjuk össze mindezeket egy grafikonon (3.1. ábra)! A vízszintes tengelyen legyen a már megbeszélt gyengítettség, a függőleges tengelyen pedig a protektivitás.

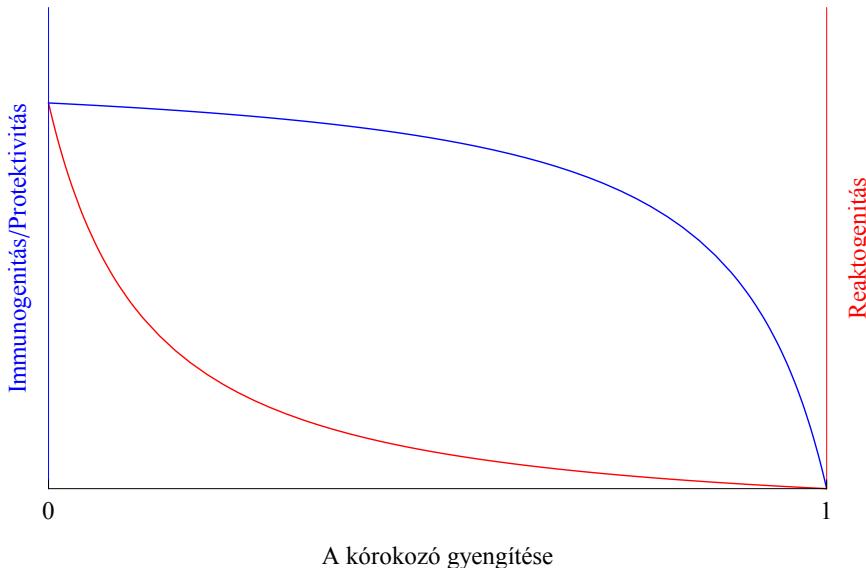


3.1. ábra. Egy védőoltás protektivitása és a benne lévő kórokozó gyengítettsége közti összefüggés, sematikusan

Látható, hogy a protektivitás akkor a legjobb, ha nem gyengítjük a kórokozót (természetesen: a kanyaró ellen a legbombabiztosabb védelmet a vad kanyaróvírusral való fertőzés jelenti!), amely a gyengítéssel romlik, és természetesen 0 lesz az értéke, ha a betegnek desztillált vizet adunk.

3.3. A védőoltások logikája

Igen ám, csakhogy van egy másik szempont is: a *reaktogenitás*, tehát az, hogy az oltóanyag milyen erős – adott esetben kockázatos, az eredeti betegséghez közelí tüteteket létrehozó – immunválaszt vált ki. Ennek a lefutása eltérő (3.2. ábra). A reaktogenitás akkor a legkifejezettem, ha nem gyengítjük a kórokozót (a kanyaró összes kockázatának kitesszük a beteget), és akkor a legjobb, ha desztillált vizet adunk a betegnek.



3.2. ábra. Egy védőoltás protektivitása, illetve reaktogenitása és a benne lévő kórokozó gyengítettsége közti összefüggés, sematikusan

Most, hogy megkonstruáltuk, értékeljük ezt a grafikont! Természetesen a görbék konkrét függvényformája nem érdekes, nyilván meg sem lehet határozni, és egyébként is egy fiktív helyzethez kötődnek. Ami érdekes, az az *alakjuk*. Ha a két függvény egyenes lenne, akkor nem léteznének védőoltások! Csak és kizárolag azért léteznék, mert a két görbe ilyesmi lefutású: ha elkezdjük a gyengítést a nulláról kicsit növelni, akkor a protektivitás csak *lassan csökken*, ezzel szemben a reaktogenitás *gyorsan*. Ennyin múlik, hogy léteznek védőoltások! Így ugyanis lehet találni egy „optimalitási tartományt” valahol középen, ahol az immunogenitásból még nem vesztettünk sokat, de a reaktogenitásnak már megspóroltuk a nagy részét.

E pontban érdemes lehet védőoltást gyártani! (Hogy ez pontosan hol van, az nyilván attól is függ, hogy a két szempontot hogyan súlyozzuk.) Érdekes megjegyezni, hogy a vakcinológia egy sor esetben éppen olyan kérdéseket vizsgál, hogy mi az optimum a vízszintes tengelyen. Például szamárköhögés ellen nagyon sokáig egész baktériumsejtet tartalmazó vakcinával oltottak, ami ugyan robusztus immunitást adott, de cserében meglehetősen reaktogén volt. Éppen ezért, mintegy 20 évvel ezelőtt elkezdtek áttérni az

3. fejezet A védőoltásokról általában

acellularis (csak legfontosabb immunitást kiváltó, tehát protektív antigéneket tartalmazó) pertussis vakcinára – azaz jobbra léptünk a grafikonon. (Ma már bizonyítottnak tekinthető, hogy az acellularis vakcina, bár tényleg kevésbé reaktogén, de gyorsabban gyengülő immunitást biztosít csak; sokan gyanítják is, hogy ennek köze van a pertussis újabban tapasztalható fellángolásához.)

3.4. Még pár gondolat egy védőoltás tulajdonságait meghatározó szempontokról

Térjünk vissza egy pillanatra az *immunogenitás* fogalmához. Precízebben megfogalmazva ez azt mutatja meg, hogy a vakcinában lévő antigén képes-e védettségre vezető specifikus immunválaszt kiváltani. Ezt döntő mértékben a következő tényezők határozzák meg:

1. A bevitt antigén milyen mértékben különbözik a szervezet saját antigénjeitől, vagyis a specifikus immunrendszer sejtjei mennyire tekintik „idegennek”. Például a kórokozók fehérje antigénjei általában immunogének, mivel az adott szerkezetű fehérje a megfelelő kórokozóra jellemző, ilyen szerkezetű fehérje az emberben jellemzően nincs. Más a helyzet a poliszacharid antigénekkel. Például a meningococcus B típusának tokantigénjei (ez lenne a protektív antigén) olyan mértékben hasonlók az emberi szervezetben is meglevő poliszacharidokhoz, hogy az immunrendszer nem tekinti őket idegennek, ezért B típusú meningococcus ellen hatásos vakcinát a legutóbbi évekig nem sikerült előállítani.
2. A vakcinával bevitt antigén dózisa. Sem a túlzottan alacsony sem a túl magas antigénkoncentráció nem vált ki védő immunválaszt, sőt, esetenként éppen immuntoleranciát okoz, vagyis ezt követően még nagyobb dózisra sem reagál az immunrendszer.
3. Az időtartam hossza, ameddig az antigén kapcsolatba kerül az immunrendszerrel. Legalább 2-3 nap szükséges ahhoz, hogy az antigén hatékony immunválaszt indítson el.

Az immunválasz hatékonyságát ezeken felül az oltott személy immunrendszerének aktuális állapota is meghatározza. Immunhiányos állapotokban végzett védőoltások nem, vagy csak gyengébb immunválaszt váltanának ki.

Fontos ismét hangsúlyozni, hogy az immunogenitás és a (klinikai) *protektivitás* nem azonos fogalmak. A védőoltás célja (betegség megelőzése) szempontjából természetesen a protektivitás a releváns, azonban ennek hátránya, hogy nehezebben mérhető: ehhez valódi betegségeknek való expozícióra van szükség, így a kísérletes vizsgálat, ahol mi irányítanánk ezt az expozíciót – magyarán szándékosan fertőznénk meg a kísérleti alanyokat – ritka kivételektől eltekintve szóba sem jöhet etikai okokból. Marad a megfigyeléses módszer, amikor csak passzívan nyomon követjük, hogy ki betegszik meg, anélkül, hogy a betegségek mi tennének ki az alanyokat, de ez jellegéből adódóan csak jóval nagyobb populáció alkalmazásával és jóval hosszabb idő alatt szolgáltat eredményt. Hiába fontosabb tehát klinikailag a protektivitás, például egy gyógyszerfejlesztési folyamatban nyilván nem

3.4. Még pár gondolat egy védőoltás tulajdonságait meghatározó szempontokról

lehet megtenni, hogy a kísérleti vakcinával beoltunk egy egész országot, várunk tíz évet, majd az eredmények alapján eldöntjük, hogy milyen irányban folytatódjék a fejlesztés... Éppen ezért a fejlesztési folyamat során nagyon gyakran az immunogenitást használják fel, ennek mérésére ugyanis – szemben a protektivitással – vannak egyszerű és gyors módszerek (jellemzően a keringő antitestek koncentrációjának meghatározásán alapulnak). Csakugyan, minden betegségnél fontos feladat olyan immunológiai markerek keresése, amelyek gyorsan és egyszerűen meghatározhatók, és ha nem is tökéletesen, de a lehető legjobban előrejelzik a protektivitást is („correlates of protection” vagy surrogate marker). Ez azonban tipikusan fejlesztési kérdés, én most ilyenekkel nem fogok foglalkozni, ezért a továbbiakban a hatásossággal kapcsolatos vizsgálatokban mindenhol a – valós életben fontos – protektivitást, tehát a klinikai megbetegedések adatait fogom alapul venni.

Áttérve a *reaktogenitásra*, először is érdemes tisztázni, hogy az immunogenitás és a reaktogenitás nem ellentétes fogalmak, de utóbbiban a specifikus immunválasz mellett nagy szerepet játszik a veleszületett, nem specifikus immunválasz is. A nem specifikus immunreakció segíti, sőt, bizonyos fokú reakció nélkülözhetetlenül közreműködik a specifikus immunválasz kialakulásában, vagyis meghatározó szerepet játszik az antigén-specifikus védettségen is. Tehát azt mondhatjuk, hogy az immunogenitás a protektív antigén és a specifikus immunválasz viszonyát jellemző fogalom, míg a reaktogenitás az oltóanyag és az egész immunrendszer (specifikus és nem specifikus) kölcsönhatását jellemzi, beleértve a védettséghez szükséges reakciót és a felesleges, potenciálisan veszélyes hatásokért felelős reakciót is.

Noha manapság gyakran egybemossák a kettőt, de elvi szinten ettől a reaktogenitás fogalomtól meg kell különböztetni a *mellékhatalás-kockázatot*, amely több minden foglal magába. A reaktogenitás azzal van összefüggésben, hogy az oltás antigénjeivel indukálja az immunrendszer, így az, hogy *oltási reakciót* tud okozni, egy természetes, elkerülhetetlen – és mint láttuk, bizonyos mértékig kifejezetten kívánatos – velejárója a védőoltásoknak. Valamilyen reakció az oltottak többségében előfordul, ez lehet általános (pl. láz, hányinger) vagy helyi (pl. bőrpír, duzzanat). Ezek jellemzően ártalmatlanok, de lehetnek súlyosak is (nagyobb láz, tányogképződés), szerencsére ezek viszont ritkák. Oltási reakció például az is, hogy egyes gyermekekben a kanyaró-oltás kanyarószerű tüneteket vált ki (persze nyilván jóval enyhébbeket mint a vad kanyaró); ezt szokás *oltási betegségnak* is nevezni. A fentiek fényében érthető, hogy ez is egy természetes, önmagában aggodalomra okot nem adó esemény, amely pusztán azt jelzi, hogy az oltott immunrendszerre válaszol az oltásra.

Ettől meg kell különböztetni azokat az eseteket, amikor a tapasztalt mellékhatalás nem tudható be az immunrendszer indukcióra adott természetes válaszának. Például a veszettség ellen 1989-ig használatban volt az ún. Hempt-vakcina, amelyet birkaagyvelőből vontak ki, ezért néha – sajnos nem is elenyészően ritkán – előfordult, hogy a beoltott alanyban autoimmun mechanizmussal súlyos, néha halálhoz vezető bénulásos körkép (demyelinizáció) alakult ki. Ennek a betegségnak nyilvánvalóan a világon semmi köze a veszettséghez, ez tehát nem oltási reakció. Az ilyet nevezzük *oltási szövődménynek*. Ide tartozik az is, ha az alany súlyos allergiás reakciót (anafilaxiát) mutat az oltóanyag valamely összetevőjére. Szerencsére a mai oltóanyagok mellett ezek az oltási szövődmények, különösen a súlyosak extrém ritkák. (Példának okáért, Magyarországon 7 millió MMR-

3. fejezet A védőoltásokról általában

oltást adtak eddig be, ezekre 4 anafilaxiás szövődmény jutott; egyik sem volt végzetes kimenetelű.)

Végezetül, ha teljes körűek akarunk lenni, akkor a mellékhatás-kockázat kategóriába be kell sorolnunk az ún. *oltási balesetek* veszélyét is. Ide a durva emberi tévedések tartoznak, például ha az orvos véletlenül rossz oltóanyagot használ, vagy a jó oltást rossz technikával, esetleg rossz időpontban ad be stb. Ezek nyilván nem a védőoltások hibái, ami az elszenvendőt persze nem vigasztalja, de szerencsére szintén nagyon ritkák: 2014-ben Magyarországon 37 ilyet jelentettek be – csak a nagyságrendek végett, ez a 37 eset 2 millió 494 ezer beadott oltásra jutott...

A mai szóhasználatban „oltást követő nemkívánatos esemény” (OKNE) néven foglalnak össze minden olyan történést, amely az oltás után következik be, és nemkívánatosnak minősül. Ebből is látszik, hogy ez a fogalom nincs tekintettel az okozatiságra, hiszen egyszerű időbeliségen alapszik, így önmagában nem bizonyító erejű arra vonatkozóan, hogy egy adott mellékhatást csakugyan az oltás okozott-e (lásd a [mi a különbség az „után” és a „következtében” \(8.1.2.\) szakasz](#)). Mégis, az ilyenek megbízható, lehetőség szerint minél teljes körűbb gyűjtése elemi érdeke minden oltásbiztonsági rendszernek, hiszen ilyen módon lehet a leggyorsabban észrevenni a *potenciális* mellékhatásokat (pl. nemkívánatos események halmozódása révén), amelyekről aztán precízebb vizsgálattal célrányosan eldönthető, hogy *valódi* mellékhatást jelentenek-e vagy sem. E módszerekkel később [részletesen is](#) (8.2. alfejezet) foglalkozni fogok.

Magyarországon az Országos Epidemiológiai Központ 2008-ban kiadott szakmai irányelv ([Epinfo, 2008. május 14.](#)) szabályozza az OKNE jelentőrendszer működését. Ennek értelmében oltást követő nemkívánatos eseményt bárki bejelenthet (akár szülő is, nincs orvosi közreműködéshez kötve), ám az orvosnak bizonyos esetben kötelezettsége is a jelentés. Ide tartoznak meghatározott konkrét mellékhatások, vélelmezhető okozatiságtól függetlenül minden súlyos eset (halál, kórházi felvétel vagy más súlyos vagy szokatlan esemény), illetve az enyhe események is, amennyiben halmozódnak. Az irányelv azt is rögzíti, hogy amennyiben az esemény a szülő vagy a lakosság aggodalmát kelti, akkor a vélelmezhető okozatiságtól függetlenül be kell jelenteni. Az irányelv rögzíti a bejelentések kivizsgálásának módszertanát (begyűjtendő adatok körével, standard esetdefiníciókkal, bejelentő lapokkal stb.); e kivizsgálások alapján az OEK minden évben közread egy összesített kimutatást az adott évben jelentett oltást követő nemkívánatos eseményekről, külön a virális és a bakteriális oltóanyagokra. (Sajnálatos módon ezeknek a kimutatásoknak a részletezettsége messze elmarad attól, ahogy ugyanezt nyugaton kezelik...)

3.5. Az immunitás mesterséges indukciója II.: Jennertől Pasteurig, avagy az attenuált oltóanyagok hajnala

A védőoltások történetének áttekintését 1796-ban hagytuk abba, abban az évben, amikor a vidéki angol orvos, Edward Jenner beadta az első mai értelemben vett védőoltást. Lássuk azonban először azt, hogy milyen események tették ezt lehetővé!

Régi megfigyelés volt, hogy a tehenéslányok valamilyen oknál fogva kevésbé fogékonyak a feketehimlőre, mint más emberek. Az már Jenner előtt ismert volt, hogy e mögött

3.5. Az immunitás mesterséges indukciója II.: az attenuált oltóanyagok

az a jelenség áll, hogy ōket gyakran megfertőzi a tehénhimlőnek nevezett betegség (ma már tudjuk, hogy ennek okozója egy Variola majorhoz nagyon hasonló vírus), ám Jenner volt az első, aki ezt az észrevételt tudatosan értékelte, és szisztematikus kutatás tárgyává tette. Figyelembe véve, hogy a tehénhimlőn való átesés kockázata még a variolációénál is kisebb (ez a betegség csak helyi elváltozást okoz, nem vált ki általános tüneteket), és feltételezve, hogy csakugyan immunitást ad a feketehimlő ellen, világossá vált számára, hogy ha valamilyen módon szándékosa is létre tudna hozni tehénhimlős megbetegedést, akkor egy új, az eddigieknel jobb eszközt kaphatnánk a feketehimlő elleni védekezésre. Erre vonatkozólag volt is egy ötlete, ezt azonban csak a „gyakorlatban” tudta kipróbálni, és ezt meg is tette: 1796. május 14-én egy Sarah Nelmes nevű tehenészlány tehénhimlős hólyagiából vett váladékkal minden kezén inoculálta James Phippset, kertészének nyolcéves kisfiát. A kísérlet sikeresült: Phipps csakugyan elkapta a tehénhimlőt, majd – némi gyengélkedéstől eltekintve – eseménytelenül fel is gyógyult belőle. Ezzel Jenner az első kérdést megválaszolta: a tehénhimlős inoculum csakugyan felhasználható betegség célzott kiváltására. Jenner azonban itt nem állt meg! Arra vonatkozólag, hogy az átélt tehénhimlő védelmet is ad a feketehimlővel szemben, csak megfigyeléses bizonyítékok álltak rendelkezésre, Jenner azonban úgy döntött, hogy tovább megy: mai szóval azt mondánánk, hogy magasabb bizonyító erejű, kísérletes bizonyítékot szerez. E célból Phippset július 1-én a hagyományos variolációs módszerrel szándékosa megfertőzte – és nem történt semmi! A varioláció szokásan kiváltja az enyhe megbetegedést, Phippsnek azonban kutyája baja sem lett. A biztonság kedvéért még többször is variolálta Phippset, mindenkorral ugyanezzel az eredménnyel. Ezzel Jenner a másik kérdést is ellenőrizni tudta: az átélt tehénhimlő csakugyan immunitást adott a feketehimlő ellen. A tapasztaltakat Jenner megírta a brit Királyi Társaságnak, amely azonban máig emlékezetes módon azzal utasította el az eredményeit, hogy „a Társaság Tagjának óvatosnak kellene lennie, és nem volna szabad kockára tennie megbecsültségét azáltal, hogy olyasmit nyújt be a tanult testület előtt, ami ennyire eltér az elfogadott ismeretektől, ráadásul ennyire hihetetlen”... Jenner ezért további hasonló kísérleteket végzett 1797 és '98 folyamán, majd saját költségén kiadta 'Inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae' című könyvecskejét, amelyben már 23 esetet prezentált. (Beleértve 12 történelmi példát olyanokról, akik áitestek tehénhimlőn, nem voltak variolálva, és dokumentált feketehimlő expozíció ellenére sem lettek feketehimlősek, és 5 olyan esetet, amikor Jenner a beoltott személy tehénhimlős váladékával oltott tovább embereket.) Mai szemmel nézve ennek a rövid könyvnek több hibája is van, ám az alapötlet maga innentől már – mivel mindenki tapasztalta működőképességét – megállíthatatlanul terjedni kezdett, először Angliában majd az egész világon.

Összefoglalva, Jennernek két hatalmas eredménye volt a témaiban, ami miatt neve minden bizonnal örökké emlékezetes marad:

- Túl azon, hogy felfigyelt a tehénhimlővel kapcsolatos korábbi észrevételekre, túl azon, hogy észrevette ebben a potenciált, túl azon, hogy kitalálta a módszert a tehénhimlővel való célzott megbetegítésre, arra is gondja volt, hogy ne csak a megbetegedés kiváltását ellenőrizze, de azt is, hogy valóban védelmet ad (a beoltott alany későbbi variolációjával), mégpedig mindez rigorózus empirikus alapon.

3. fejezet A védőoltásokról általában

- A megbetegedés célzott kiváltására szolgáló módszere „logisztikailag” is lehetővé tette a védőoltások alkalmazását (hiszen csak tehénhimlős váladékra volt hozzá szükség). Ezzel a védőoltások technikailag is széleskörűen kivitelezhetővé váltak – önmagában a tehénhimlős észrevétel nem sokat ért volna, hiszen az nem iga-zán praktikus tanács, hogy dolgozzunk pár évet tehenészkként, és akkor védettek leszünk... .

Mai szóhasználattal azt mondhatjuk, hogy Jenner elő, gyengített (attenuált) vakcinát alkalmazott a feketehimlő ellen, ahol a gyengítést az adta, hogy az oltóvírus nem ugyanaz a faj volt, mint amelyik ellen védelmet kívánt adni, hanem egy olyan rokona, amely nem emberhez volt adaptálódva. E módszer neve *jenneri attenuálás*; egyedül a BCG-oltás alkalmaz ehhez hasonló módszert a ma hazánkban kötelezően alkalmazott védőoltások közül.

A XIX. század elejétől majd egy évszázadig alapvető hatású előrelépés nem történt a vakcinológiában. Ezt törte meg Louis Pasteur tevékenysége, aki bevezette a másik, máig használatos attenuálási módszert. Pasteur – sok egyéb, például a lépfene és a baromfikolera mellett – a veszettséget is kutatta az 1880-as évektől. A veszettség állatról terjed emberre, így járványokat nem okoz, ilyen értelemben tehát nem olyan rettegett betegség mint a feketehimlő, olyan értelemben viszont még a himlőnél is rosszabb, hogy ha valaki egyszer elkapja a fertőzést, és megjelennek a neurológiai tünetek, akkor a halálozási arány lényegében 100,0% (nemcsak Pasteur korában, hanem a mai napig is!).

Pasteur első lépében sikeresen elérte, hogy a betegséget át tudja vinni állatról állatra: a beteg állat idegszövetéből vett mintát egy egészséges állat agyába fecskendezve ez utóbbi is megbetegedett. Pasteur addig tökéletesítette a módszert, amíg – a korábbi kísérletekkel szemben – szinte tökéletes biztonsággal életben maradt a vírus az új állatban is. Ezzel elérte, hogy a vírust laboratóriumi körülmények között fenn tudja tartani. (Pasteur természetesen azt sem tudhatta, hogy a veszettséget egyáltalán vírus okozza, de azt helyesen állapította meg, hogy bármi is okozza, az az idegrendszer támadja.)

Ezt követően egy kísérletsorozatba fogott annak megállapítására, hogy képes-e befolyásolni a vírus betegségokozó képességét azáltal, hogy különböző állatokba oltja, illetve, hogy többször átoltja a fenti módon. A nem titkolt szándéka az volt, hogy gyengített veszettséget állítson elő. Erről már volt korábbi, igaz, állatgyógyászati tapasztalata: egy véletlen folytán 1879-ben rájött, hogy baromfikolerából hogyan lehet gyengített változatot előállítani. Számos sikertelen próbálkozás után végül úgy ért el eredményt, hogy egyrészt 80-szor átoltotta a betegséget nyulakon, majd végül a veszettségben kimúlt utolsó nyúl gerincvelejét még ki is szárította egy erre a cérla gyártott üvegben. A módszer persze meglehetősen ingatag lábakon állt, hiszen nagyon kényes volt az egyensúly a túlzott gyengítés és az elégtelen gyengítés között, ami olyan bizonytalan tényezőkön múlt, mint az, hogy hányszor és milyen időközönként oltja át a vírust, illetve, hogy hogyan és meddig szárítja a gerincvelőt. A hosszas kísérletezések árán azonban létrehozott egy olyan kísérleti vakcinát, amelynek működőképességét képes volt állatokon igazolni: kutyákat először 12 napig szárított gerincvelővel fertőzött meg, azután 11 napig szárítottal, azután 10 napig szárítottal... és így tovább, míg végül eljutott a közvetlenül az elpusztult nyúlból kivett gerincvelőig – ám ennek beadása sem betegítette meg a kutyát!

3.5. Az immunitás mesterséges indukciója II.: az attenuált oltóanyagok

Ez a módszer a *pasteuri attenuálás*. A kórokozó itt – szemben a jenneri attenuálással – ugyanaz, mint amelyik az emberi betegséget okozza; a gyengítés azáltal valósul meg, hogy a kórokozót egy számára szokatlan környezethez – itt: nyúlhoz – adaptálják. (Vannak azonban egzotikusabb megoldások is, létezik például hideg-adaptált influenza vakcina, amelyet folyamatosan egyre hidegebb környezetbe oltanak át.) Eleinte persze a kórokozó betegségokozó-képessége csekély a számára új környezetben, de a sorozatos áoltások miatt az fog számára túlélési előnyt biztosítani, ha az új környezetben képes jól szaporodni. Ez a szelekciós nyomás ahhoz fog vezetni, hogy – kellően kitartóan végzett áoltások után – olyan módosított kórokozóra teszünk szert, amely már az új környezetben tud jól szaporodni. Hogy ennek mi az értelme? Az, hogy cserében viszont a régi, eredeti környezetében már kevésbé fog tudni betegséget okozni, mert „elszokott” tőle! Ez a *pasteuri attenuálás* lényege.

Első ránézésre meglepő lehet, hogy egy vírus akár már néhány tucat áoltás után ilyen alapvetően meg tud változni. Több olyan jellemzője van a virális genetikának, amelyek egybeesése ezt lehetővé teszi: egyrészt a vírusok, különösen az RNS-vírusok, más organizmusokkal összevetve nagyon könnyen mutálódnak, másrészt – ismét csak különösen az RNS-vírusoknak – igen rövid genomjuk van, harmadrészt a vírusok hihetetlenül gyorsan szaporodnak, így rövid idő alatt is sok replikáció tud végbemenni. Természetesen, hogy pontosan mennyi és milyen áoltást kell végezni, az vírusról vírusra változik: a bárányhimplő Oka törzsét mindenkor 28-szor kellett áoltani, és márás védőoltásban beadható gyengeségű lett, a sárgaláz 17D törzsét viszont több mint 280-szor kellett áoltani 5 különböző médiumban, hogy oltóvírusként felhasználható legyen.

A manapság hazánkban kötelezően alkalmazott élőágenses vakcinák, a BCG részleges kivételével, mind ezt az elvet követik. (Azért részleges, mert a BCG tulajdonképpen kombinálja a két módszert: jenneri módon nem emberhez adaptált baktériumot tartalmaz, de azt még – *pasteuri* módon – áoltásokkal attenuálták is.)

Térjünk vissza most Pasteur laboratóriumába! 1885-re a módszer nagyjából rendelkezésre állt, és állatkísérletes szinten a működőképesség is igazolt volt. Az év első felében emberen is alkalmazták az oltást, de az eredmények nem voltak perdöntőek: egy esetben a megharapott ember csak egyetlen oltást kapott, nem tapasztalt mellékhatást és a betegség sem lépett fel, de nagyon valószínű, hogy nem is kapta el a veszettséget. A másik esetben a beteg két oltás beadása után ugyan meghalt, de neki már az első oltás előtt manifeszt veszettsége volt, így még mai szemmel nézve is menthetetlen volt. (Látható, hogy a vakcinát a harapás után – poszt-expozíciós profilaxisként – alkalmazták. Azért működhetett az oltás akkor is, ha csak a vírussal való találkozás után adták be, mert a veszettség vírusa az idegek mentén, az immunaparátustól elzárva halad az agy felé, mégpedig lassan, míg az oltás helyileg gyorsan generál immunválaszt, így „beelőzhető” vele a betegség. A mai napig is elsősorban így alkalmazzák a veszettség elleni oltást, bár folyamatos fertőzésveszélynek kitett személyeknél megelőzésként is beadható.)

Az események felgyorsulását egy kényszerhelyzet hozta: július 6-án Pasteur laboratóriumában megjelent egy anyuka a kilencéves fiával, akit 4 nappal korábban egy veszett kutya harapott meg; az anya kérlelte Pasteurt, hogy adja be a kísérleti vakcinát gyermekének, hogy megmentsék az életét. Pasteur rögtön látta, hogy ez lenne az első igaz, „éles” tesztje az oltásnak (minden körülmény adott volt ahhoz, hogy a fiú csakugyan megkapja a

3. fejezet A védőoltásokról általában

vírust, de másrészről még nem volt beteg, így remény is volt a sikeres vakcinációra), ám a helyzet nem volt könnyű. Pasteur maga nem volt orvos, így nem hagy egy kísérleti gyógyszert, de egyáltalán semmit nem rendelhetett volna a betegnek. Gyorsan kellett cselekedni, Pasteur pedig – néhány munkatársával való konzultáció után – úgy döntött, hogy kockáztat, és megkezdi a kezelést. A korábbi állatkísérletekhez hasonlóan 13 napon keresztül adott be egyre kevésbé gyengített oltást; a fiú, Joseph Meister, nem tapasztalt semmilyen lényeges mellékhatást... és nem is jelentkezett nála a veszettség! (Később a Pasteur Intézet gondnoka lett, a széleskörben elterjedt – de valószínűleg alaptalan – anekdota szerint 1940-ben azért lett öngyilkos, hogy ne kelljen az SS-nek felnyitnia Pasteur kriptáját.)

A módszer a kezdeti fenntartások után villámgyorsan elterjedt mind Franciaországban, mindenkor fejlett országaiban.

Összefoglalva, az élő ágenst tartalmazó oltóanyagokra általánosságban igaz, hogy jó immunitást adnak, mivel a bennük lévő oltóvírus vagy -baktérium képes szaporodni a szervezetben, így az immunrendszeret huzamosan „működteti”, amíg az legyűri a fertőzést. Hátrányuk viszont, hogy – pont emiatt – immunhiányos személyek, néhány kivételtől eltekintve, nem kaphatnak ilyet, hiszen előfordulhatna, hogy az ő immunrendszerük még a gyengített kórokozóval sem tudna megbirközni. Ilyen immunhiányt jelentenek bizonyos immunológiai betegségek, károsodások (pl. agammaglobulinaemia), rosszindulató betegségek, például leukémia következményes immunszuppressziója, illetve a terápiásan kiváltott immunszuppresszió (például szervátültetés után). Extrém ritkán, és csak bizonyos oltásoknál (az OPV erre a tipikus példa) előfordulhat, hogy még nem immunhiányos állapotban is kiváltja a betegséget az oltás. (Az élő kórokozó ugyanis mutálódhat a szervezetben, és előfordulhat, hogy szerencsétlenül éppen olyan mutációt szenved, hogy a gyengítése szűnik meg.)

Szintén nem kaphatnak élő ágenst tartalmazó oltást várandósok, mert elképzelhető, hogy még a gyengített kórokozónak is van magzatkárosító hatása.

Problémát jelent az ilyen oltóanyagoknál, hogy előállításuk, kezelésük körülményesebb, hiszen a bennük lévő élő anyag érzékenyebb. Éppen azért, mert előről van szó, ráadásul a stabilitásuk, állandóságuk is kérdéses, illetve ezek biztosítása több nehézséggel jár. (Volt is már javaslat, hogy hosszú távon az élő ágenses oltásokat el kellene hagyni, ennek azonban még most sem látszik a realitása.)

3.6. Az immunitás mesterséges indukciója III.: az inaktivált és toxoid oltóanyagok

Az eddig tárgyalt oltóanyagok mind élő kórokozót tartalmaztak. Ahhoz azonban, hogy immunválaszt váltsunk ki, ez nem szükségszerű: egy előlt kórokozóval való találkozás is képes lehet megfelelő, később védelmet kiváltó immunválaszt létrehozni – magyarán egy előlt kórokozó is hordozhatja a védelem szempontjából lényeges antigéneket. Az ilyen oltásokat nevezzük *inaktivált vakcinának*.

Erre egy klasszikus példa a – hazánkban ma már nem használt – ún. teljes sejtes szamárköhögés vakcina. Ezt az 1930-as évek elején fejlesztették ki: akkor már ismerték

3.7. Az immunitás mesterséges indukciója IV.: újabb oltóanyagok

és tudták tenyészteni a pertussist okozó baktériumot, az oltás pedig nem más volt, mint az ilyen baktériumtenyészet előlt szuszpenziója. Az inaktiválás történhetett fizikailag, például hőhatással, vagy kémiaiag, például fenollal. Az oltás tehát az egész baktériumot tartalmazta (innen a neve), csak épp nem élő formában. A dolog kulcsa az volt, hogy ez az inaktiválás, bár a baktériumot megölte, de az antigénjeit „nem tette tönkre”, így az oltóanyag képes volt annak ellenére immunitást kiváltani, hogy nem volt benne élő kórokozó.

Egy másik, eltérő jellegű példa az inaktiválásra a diftéria elleni vakcina. E betegség esetében a tüneteket a kórokozó által termelt toxin okozza. 1923-ban Gaston Ramon (és Thomas Glenny) rájött, hogy ha a toxinat formaldehiddel kezeli, akkor az elveszíti betegségkózó képességét, viszont emberbe beadva továbbra is immunválaszt vált ki, ami védeni fog az ellen, hogy egy esetleges későbbi diftériás fertőzés esetén megbetegedjen az alany. Ez a példa – noha a fenti eljárásra magára itt is szokták az inaktiválás kifejezést használni – kicsit más értelmű mint az előző, hiszen a toxin eleve nem élő; az ilyen vakcinát *toxoidnak* nevezik.

Általában véve elmondható, hogy az inaktivált oltásoknak nincsenek meg azok a hátrányai, mint az élőknek: immunhiányos állapot sem jelent feltétlen ellenjavallatot és elvileg is kizárt, hogy az oltás a betegséget okozza. Sajnos cserében az immunrendszer sem tudják olyan mértékben aktiválni; ezen egyrészt megfelelő segédanyagok használatával próbálnak javítani (amelyek elősegítik az immunválasz létrejöttét), másrészt az ilyen oltásokat általában többször kell ismételni.

3.7. Az immunitás mesterséges indukciója IV.: újabb oltóanyagok

A XX. század második felében a fenti klasszikus eljárásokon túl újabb módszereket is kifejlesztettek védőoltások előállítására. Ezek szinte kivétel nélkül azon alapulnak, hogy a kórokozó egészét már egyáltalán nem tartalmazzák (sem élő, sem előlt formában!) hanem csak egy részét, amely azonban az immunitást még mindig képes kiváltani. Ebből is látható, hogy ezek mind inaktivált oltóanyagok.

Az egyik lehetőség a *subunit vakcinák* alkalmazása, amelynek során a kórokozó fehérje alapú, megbetegítő képesség szempontjából lényeges – protektív – antigénjeit izolálják, és az oltásba csak ezek a fehérjék kerülnek bele szeparáltan, nem az egész kórokozó. Erre jó példa a manapság használatos, ún. acelluláris pertussis vakcina, amely – szemben az előbb bemutatott teljes sejtes vakcinával – a pertussist okozó baktériumnak csak néhány (az oltás típusától függően jellemzően 2–4) antigénjét tartalmazza. Ennek bevezetését az tette szükséges, hogy a teljes sejtes vakcina nem csak a protektivitás szempontjából lényeges antigéneket hordozza, hanem a szó szoros értelmében több ezer további is, amelyek nagyobb része persze „csak” irreleváns volt, de egy kisebb része kimondottan káros, mert az enyhébb mellékhatások más oltásoknál gyakoribb előfordulásához, és néha súlyosabb mellékhatásokhoz – például magas láz, görcsroham – vezetett. Az acelluláris vakcina bevezetése ezt csakugyan orvosolta, igaz, mostanában kezd világossá válni, hogy mindezt azon az áron tette, hogy az oltás adta immunitás is gyorsabban gyengül.

3. fejezet A védőoltásokról általában

Másik példa subunit vakcinára a hepatitis B elleni oltóanyag. Itt a protektív antigén egyetlen egy fehérje, az ún. hepatitis B felszíni antigén (HBsAg); a hepatitis B oltóanyagok ezt tartalmazzák. Érdekesség, hogy míg a kezdeti oltásokban ezt a fehérjét hepatitis-es betegek véréből izolálták, ma már ezzel felhagyottak, mert voltak félelmek azzal kapcsolatban, hogy ez a módszer esetleg a vért adó alanyok egyéb betegségeit is átviheti. Hogy ezt a veszélyt teljesen elkerüljék, e helyett ma már az antigént labor-körülmények között szintetizálják ún. rekombináns technológiával, így – mivel emberi vér nem is kell hozzá – elvileg is kizárt, hogy bármilyen más betegséget átvigyenek. (A rekombináns technológia nagyon leegyszerűsítve azon alapszik, hogy a DNS valójában nem más, mint fehérjék felsorolása egy bizonyos kódolásban. Ha egy fehérjének megfejtjük az aminosav-sorrendjét, mint ahogy a HBsAg-nek megfejtettük, akkor ezt a kódolást visszafelé alkalmazva kitalálhatjuk, hogy milyen DNS szekvencia felel meg a fehérjénknak. Ettől kezdve nincs más dolgunk, mint előállítani ezt a szekvenciát, majd valamilyen organizmussal – a hepatitis B oltás esetén ez a *Saccharomyces cerevisiae*, azaz a közösséges sütélesztő – lefordítatni fehérjévé. Amit így kapni fogunk az friss, ropogós és mindenekelőtt: biztosan tiszta HBsAg fehérje. Manapság már ugyanilyen technológiával termelik az inzulint a cukorbetegeknek, vagy a VIII-as faktort a vérzékenyeknek.)

Egy másik csapásirány, amikor nem fehérje, hanem poliszacharid antigéneket használnak. Erre tipikusan a tokos baktériumoknál van lehetőség – mint amilyen *pneumococcus* –, ahol a poliszacharid tok antigén tulajdonságú. Ez közvetlenül is felhasználható oltásban (ezek a *poliszacharid vakcinák*), ám ezeknek számos hátrányuk van. A poliszacharid oltások nem adnak immunológiai memóriát (mert T-independens antigénválaszt indukálnak, azaz T-helper sejtek közreműködése nélkül stimulálják a B sejteket), kisgyermekknél, az immunrendszerük relatív éretlensége miatt, rossz lehet az immunogenitásuk, a védelem amúgy is csak rövid ideig tart, és emlékeztető oltással sem frissíthető fel, sőt a többszöri ismétlés akár kifejezetten ronthatja is a későbbi immunválaszt. Éppen ezért a poliszacharid vakcinákat manapság a legtöbb alkalmazásban felváltották a *konjugált vakcinák*, amelyekben a poliszacharid antigént nem önmagában alkalmazzák, hanem egy semleges hordozófehérjéhez kötik. A '80-as évek végén fedezték fel ugyanis, hogy ennek a – konjugálásnak nevezett – módosításnak a hatására a szervezet már T-dependens immunválaszt ad a vakcinára, így az immunogenitás jobb lesz (kisgyermekknél, csecsemőknél is), az oltás hatása frissíthető lesz és immunmemória is kialakul. Konjugált védőoltás elérhető a *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*) és a *Neisseria meningitidis* (*meningococcus*) ellen.

Ezen a ponton abba is hagyom a védőoltások történetének, fejlesztésének a bemutatását. Nem azért, mert itt véget érne. Ellenkezőleg, számos érdekes és izgalmas kutatás folyik napjainkban is e téren, több, a fentiekkel is újabb eljárással készült vakcina van kísérleti stádiumban, de ez ma még a jövő, amelynek a bemutatása egy másik könyv tárgya lehetne. A jelenlegi magyar kötelező oltási programban szereplő védőoltások alapelvei a fentiek közül kerülnek ki.

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

Zárásként szeretném a jelenlegi magyar kötelező védőoltási program által megelőzött fertőző betegségeket nagyon röviden bemutatni. mindenhol kitérek a betegség kórokozójára, lefolyására, patomechanizmusára, várható kimenetelére, történetére, vakcinológiájára, de szinte csak egy-egy mondatban.

3.8.1. Tuberkulózis (gümőkór)

A tuberkulózis (magyar nevén: gümőkór, röviden TBC vagy TB) a Mycobacterium tuberculosis nevű, obligát aerob, Gram-pozitív baktérium és néhány rokon faja okozta fertőző, ragállyos betegség, amely cseppfertőzéssel terjed. A Mycobacterium tuberculosis elsődleges rezervoárja az ember, de állatok is megfertőződhetnek, más mycobacteriumoknak pedig változatos állati rezervoárjai vannak.

A tuberkulózis baktériummal való fertőződés az esetek 90%-ában aszimptomatikus, és a betegséget nem terjesztő, ún. látens fertőzés. Amennyiben később aktiválódik, úgy a betegség tünetei nagyban függnek attól, hogy milyen szervet támad meg a baktérium. A leggyakoribb eset, amikor a tüdőt (pulmonáris TB), ekkor a beteg hosszan tartó, produktív köhögést tapasztal, mellkasi fájdalommal, lázzal, ejszakai izzadással, levertséggel, később a köpetbe vér is kerülhet. A betegség krónikussá válik, és a tüdőszövetben egyre több gümő jön létre, innen a betegség neve. Ennél sokkal drámaibb a kór lefolyása, ha tüdőn kívüli szervet vesz célba (extrapulmonaris TB); a baktérium elsőként ilyenkor is a tüdőt fertőzi meg, de a vérárammal máshová is eljut. Ha az agyat támadja meg, agyhártyagyulladást (TB meningitis) okozhat, de megtámadhatja a mellhártyát, a nyirokrendszeret és a csontokat is. Legrosszabb esetben szinte az egész szervezetben szóródik, ez a disszeminált forma a miliáris TB. A TB meningitis és a miliáris TB elsősorban a kisgyermeket és az immunológiaileg károsodottakat fenyegeti.

A baktérium a légutakban tapad meg, és bonyolult immunológiai reakciót vált ki. A tüneteket a baktérium szaporodása kiváltotta gyulladás és szövetelhalás okozza.

A várható kimenet nagyban függ a betegség formájától. Kezeletlenül még a tüdő TB halálozási rátája is 50% felett van, a miliáris TB-é gyakorlatilag 100%. A modern kezeléseknek köszönhetően, különösen ha időben megkezdik őket, ez lényegesen kisebb, de a kezelés hosszantartó, és komoly mellékhatásokat okozó szereket igényel. Az ilyen gyógyszerekkel szembeni rezisztencia is egyre súlyosabb probléma napjainkban.

A tuberkulózis a legrégebbi ismert betegségek egyike: 9000 évvel ezelőtti emberi maradványokban is azonosították a betegséget; már Hippokratész is részletesen leírta. A betegség fertőző jellegét Villemin igazolta 1869-ben, a kórokozót elsőként Koch azonosította 1882-ben. A tuberkulózis elleni első vakcinát Calmette és Guérin fejlesztette ki 1921-re. Az oltás nem Mycobacterium tuberculosis, hanem egy rokonát, az elsősorban teheneket megbetegítő Mycobacterium bovis tartalmazza, ilyen értelemben tehát jennerileg gyengített, de ezt még pasteurit úton is attenuálták: egy történelmileg is egyedülálló kitarással végzett fejlesztés során 13 éven (!) keresztül folyamatosan újra és újra átoltották, míg nem elértek egy olyan állapotot, hogy a baktérium visszafordíthatatlanul elvesztette

3. fejezet A védőoltásokról általában

betegségkózó képességét (ép immunitású emberben). Az oltás a felnőttkori tüdő TB-vel szemben nem nyújt meggyőző fokú védelmet, de a súlyos gyermekkorai formák, a TB meningitis és a miliáris TB ellen kitűnően bevált.

Hazánkban 1954 óta kötelező a BCG-oltás, bár kevésbé széleskörű oltási kampányok már 1926-tól kezdődően voltak.

3.8.2. Diftéria (torokgyík)

A diftéria (magyar nevén: torokgyík) a *Corynebacterium diphtheriae* nevű, fakultatív anaerob, Gram-pozitív baktérium okozta fertőző, ragállyós betegség, amely cseppfertőzésel, közvetlen érintkezéssel és fertőzött tárgyak útján terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervóárja az ember. A betegség közvetlen kiváltója a baktérium termelte toxin.

A megfertőzött személyben általában 2–5 nap lappangási idő után jelentkezik a betegség, mely gyengeséggel, torokfájdalommal és alacsony lázzal kezdődik. A leggyakoribb formája a mandula- és garatdiftéria, ekkor 2–3 napon belül a beteg torkában kékes-fehéres hártya (ún. pszeudomembrán) képződik, amely változatos méretű lehet, és rossz esetben légúti elzáródást is okozhat.

A tünetekért a *C. diphtheriae* termelte toxin felelős, mely a sejtek fehérjeszintézisét gátolja, és ezzel szövetpusztulást okoz.

A diftéria két leggyakoribb szövődménye a már említett légúti elzáródáson túl a szívizomgyulladás és az ideggyulladás. A halálozási arány kezelés nélkül akár az 50%-ot is elérheti, de még modern terápiával is 5–10%, ami nagyon fiataloknál és idősekknél 20% is lehet.

A torokgyíkot már Hippokratész is leírta; a kiváltó baktériumot Klebs azonosította először 1883-ban és Löffler tudta tenyészteni (1884). A toxinat 1888-ban Roux és Yersin mutatta ki. Két évvel Kitasato és von Behring tengerimalacokat fertőzött meg hőkezelt toxinnal, majd megmutatták, hogy ezután az állat vérszéruma felhasználható minden a betegség megelőzésére, minden a gyógyítására. Ezt neveztek diftéria antitoxinnak. (Mai szóval azt mondánánk, hogy feltalálták a passzív védőoltást: a diftéria antitoxin hatóanyaga természetesen nem más, mint az állat szervezete által a diftéria toxinja ellen termelődött antitestek sokasága. Ez valóban képes a toxinat semlegesíteni, és így a megelőzni a betegséget, vagy gyógyítani azt, ha már kialakult. Ez utóbbi kapcsán megjegyzendő, hogy az antitoxin a már szövethez kötött toxin ellen nem hat, csak a keringő toxinat tudja semlegesíteni.) E felfedezést követően hamar beindult az antitoxin ipari méretű előállítása – elsősorban lovakkal – ám ez a kor lehetőségei mellett nem volt mentes minden problémától: a mai amerikai gyógyszerhatóság elődjét például azt követően alakították meg, hogy 12 gyerek meghalt egy olyan antitoxintól, amelyet – mint utólag kiderült – tetanuszos ló szérumából állítottak elő. Az első mai értelemben vett (aktív) védőoltást a diftéria ellen 1907-ben állította elő von Behring. Inaktivált vakcinát készített: fogta a diftéria toxinat, majd annyi antitoxinnal keverte össze, hogy az majdnem teljesen semlegesítse. A dolog elvileg működött, de gyakorlatilag igen ingatag lábakon állt, hiszen rendkívül érzékeny volt a keverési arányra: maradni kellett némi toxinnak, hogy kiváltsa az immunitást, de nem maradhatott túl sok, hogy ne okozzon betegséget. A gyakorlatban csak 1914-től vált alkalmazhatóvá ez a fajta védőoltás. Az

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

igazi áttörést Ramon (és Glenny) tevékenysége hozta meg, aki 1923-ban felfedezte, hogy a toxin formaldeiddel kezelve az elveszti a betegségkonzerváló képességét, viszont immunogenitását nem. Ezt neveztek diftéria toxoidnak; ennek használatával az 1930-as évektől mai szemmel nézve is megfelelő védőoltást sikerült előállítani. Bár manapság jellemzően kombinációban adják, de a diftéria elleni védőoltás elve a mai napig ugyanez maradt.

Hazánkban a diftéria elleni oltás 1938 óta kötelező; 1954 óta már csak a tetanusz, illetve a szamárköhögés elleni oltással kombinálva adják (DTP, „Di-Per-Te”).

3.8.3. Tetanusz (merevgörcs)

A tetanusz (magyar nevén: merevgörcs) a Clostridium tetani nevű, obligát anaerob, Gram-pozitív spórás baktérium okozta fertőző, de nem ragályos betegség, mely elsősorban szenyerezett sebek útján fertőz. A kórokozó a talajban széles körben előfordul, spórái évekig is életképesek maradhatnak a környezetben. A betegség közvetlen kiváltója a baktérium termelte toxin.

A megfertőzött személyben általában egy hét lappangási idő után jelentkezik a betegség, először csak enyhe, tipikusan az állkapocs izmait érintő, és ezért szájzárat okozó görcs formájában. A görcsök azután súlyosbodnak és továbbterjednek, általában lefelé haladva: a szájzár után a nyakizmok, majd a mellkas és a hátizmok, végül a végtagok izmai következnek. E nagy izmoknál a görcsök akár percekig is tarthatnak, és olyan erősek lehetnek, hogy akár a beteg csontja is eltörhet. A hátizmok görcse esetében előfordul, hogy a beteg egész háta homorúvá feszül; minden borzalmat fájdalommal jár. Megemlítendő, hogy újszülöttteknél is előfordulhat a betegség (tetanus neonatorum), ha egyrészt az anya nem immunis, másrészt a köldökkezelés nem kellően steril; ennek megfelelően ez a fejlett világban igen ritka.

A tünetekért a Cl. tetani termelte egyik toxin, a tetanospazmin felel, amely az idegrendszer több pontját is támadja, megzavarja az ingerületovábbítást és blokkolja a gátló ingerületek izmokhoz jutását, ez okozza az akaratlan, igen erős izom-összehúzódásokat.

A halál legtöbbször a gége- és légzőizmok görcse vagy a többszörös csont- vagy gerinctörés miatt következik be. Kezeletlenül a halálozási arány az 50%-ot, köldöktetanusztól a 80%-ot is meghaladhatja, de még modern kezelés mellett is 10-15% körüli.

A tetanuszt már az ókorban is ismerték. 1884-ben Nicolaier, illetve Carle és Rattone mutatta meg, hogy fertőző betegségről van szó. Öt évvel később Kitasato izolálta a kórokozót, és azt is megmutatta, hogy a toxinja antitestekkel semlegesíthető. Ez alapján – a diftériához teljesen hasonló módon – antitoxin gyártása vált lehetővé, amit először Nocard végzett el sikeresen 1897-ben. Ramon igazolta, hogy a tetanusz toxinja – ismét csak a diftériához hasonló módon – formaldeiddel az antigéntulajdonságainak megtartása mellett inaktiválható; ez alapján 1924-ben Descombey elkészített egy toxoid hatóanyagú, azaz aktív védőoltást. Bár manapság jellemzően kombinációban adják, de a tetanusz elleni védőoltás elve a mai napig ugyanez maradt.

Hazánkban a tetanusz elleni oltás 1954 óta kötelező, a diftériával és a szamárköhögéssel kombinálva adják (DTP, „Di-Per-Te”).

3.8.4. Pertussis (szamárköhögés)

A pertussis (magyar nevén: szamárköhögés) a *Bordetella pertussis* nevű aerob, Gram-negatív baktérium okozta fertőző, ragályos betegség, amely csepffertőzés útján terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember.

A megfertőzött személyben általában 7–10 nap lappangási idő után jelentkezik a betegség, melyet eleinte orrfolyás, enyhe láz és ritka köhögések jellemeznek. Egy-két hét után a köhögés egyre súlyosabbá válik és kifejezett rohamokban jelentkezik. Ezek végén a megnyúlt belégzési szakaszt a betegség nevét adó jellegzetes hang kíséri. A köhögési rohamok sűrűsége az első egy-két héten nő, aztán két-három héttől stagnál, majd folyamatosan csökken. Átlagosan napi 15 roham jelentkezik, éjszaka több. A rohamok rendkívül kimerítőek, légzésszünettel, hányással is járhatnak. A teljes felgyógyulás néhány hetet vagy akár hónapot is igénybe vehet.

A kórokozó a légúti hámszövet csillószöreiiben telepszik meg, szaporodása során a hám gyulladását és elhalását okozza, ez okozza a klinikai tüneteket.

A pertussis leggyakoribb szövődménye a másodlagos bakteriális tüdőgyulladás, ritkábban idegrendszeri komplikációk is előfordulnak. Általánosságban elmondható, hogy az életkor előrehaladtával ezek veszélye nagyon gyorsan csökken: a legnagyobb kockázatnak a csecsemők, különösen a hat hónap alattiak vannak kitéve, náluk akár 10% feletti is lehet a tüdőgyulladás előfordulási aránya, a betegek több mint fele kórházi ellátásra szorul. Felnőtteknél sok esetben viszont valószínűsíthetően fel sem ismerik az elhúzódó köhögés mögötti kórokozót. A halálozási arány megfelelő kezelés mellett néhány ezrelék.

Az első pertussis járványokat a XVI. században írták le, más klasszikus fertőző betegségekkel szemben nincs ókori említése. A kórokozó baktériumot 1906-ban azonosította Bordet és Gengou, ezt követően megindultak a kísérletek a védőoltás előállítására is, a baktérium fizikai vagy kémiai úton történő inaktiválásával. Az inaktiválást számos különböző módon próbálták végrehajtani, emiatt az egyes vakcinák eredményességére vonatkozóan is eltérő eredmények születtek, így működőképes oltást csak a '20-as, '30-as évekre sikerült létrehozni. Ezt az oltást, mivel az egész baktériumot tartalmazta, teljes sejtes pertussis oltásnak (wP) is nevezik. A teljes sejtes oltás robusztus immunitást ad, viszont, mivel a védelem szempontjából releváns antigéneken túl több ezer egyéb antigént is tartalmaz – lévén, hogy benne van az egész baktérium –, meglehetősen gyakran okozott nemkívánatos eseményeket. Erre tekintettel komoly kutatás indult meg, amely azt célozta, hogy célirányosan csak a protektivitás szempontjából lényeges antigéneket tartalmazó (tehát: subunit típusú) vakcinát fejleszzenek ki. 1974-ben sikerült elsőként izolálnia Sato-nak és Sato-nak ezeket az antigéneket, majd ennek alapján 1981-re előállították az első ún. acelluláris pertussis vakcinát (aP). A ma használatos aP védőoltások típustól függően 2–4 antigént tartalmaznak. Az acelluláris védőoltás olyan értelemben beváltotta a hozzá fűzött reményeket, hogy valóban megszüntette az aggodalomra okot adó mellékhatás-kockázatokat, viszont a jelek szerint az általa adott immunitás is gyorsabban gyengül mint a teljes sejtes oltás esetében. Okunk van azt is feltételezni, hogy ez az oltás a baktérium hordozása és ürítése ellen kevésbé véd, mint a klinikai megbetegedés ellen.

Hazánkban a pertussis elleni oltás 1954 óta kötelező, a diftériával és a szamárköhögéssel kombinálva adják (DTP, „Di-Per-Te”). 1954 és 2006 között teljes sejtes, 2006 óta

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

acellularis vakcinával oltanak.

3.8.5. Poliomyelitis (járványos gyermekbénulás)

A poliomyelitis (magyar nevén: járványos gyermekbénulás, gyakran használt rövid néven polio) a poliovírus nevű, enterovírusok közé tartozó egyszálú RNS-vírus okozta fertőző, ragállyós betegség, mely elsősorban széklettel (feco-oralis úton) terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember.

A poliovíussal fertőzöttek kb. 95%-ánál egyáltalán semmilyen tünetet nem okoz a vírus. Mintegy 4–8% esetében enyhe, felső légúti vírusos megbetegedésekre emlékeztető tüneteket okoz, 1–2%-ban pedig ugyan jár idegrendszeri érintettséggel (aszzeptikus meningitis), de még ezeknek az eseteknek a túlnyomó többsége is minden szövődmény nélkül meggyógyul. Az esetek mintegy 0,5%-ban azonban létrejön a rettegett következmény, a bénulás. Ez általában a kezdeti tünetek után 1–10 nappal jelentkezik, és pár napig továbbhalad: a felszínes reflexek kiesnek, a mély ínreflexek erősöknek, súlyos izomfájdalmak és -górcsök lépnek fel. Ezt követően a mély ínreflexek is megszűnnek, létrejön a petyhüdt bénulás, amely jellemzően aszimmetrikus. Sok betegnél ez néhány nap vagy hét elteltével javulásnak indul, de akinél 12 hónap után sincs változás, élete végig lebénulva marad.

A poliovírus szájon át kerül az emberbe, megtapad a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáján, és szaporodásnak indul. Az esetek egy részében a vírus belép a keringésbe, és a szervezet más részébe is eljut. A bénulás akkor jelentkezik, ha ilyen módon a motoneuronokat támadja meg; a tüneteket ezek elpusztítása okozza.

Leggyakoribb a láb bénulása, ezt követi a láb és kéz egyidejű bénulása. Különösen drámai, ha a bénulás a légzőizmokat érinti, ez esetben egyedül a páciens gépi lélegeztetése jelent megoldást. A halálozási arány erősen életkorfüggő: a kisgyermekkor 2–5%-tól a felnőttkor 20–30%-ig terjed.

A betegség első leírása a XVIII. század végéről származik, de petyhüdt bénulásos eseteket, amelyeket könnyen elképzelhetően a polio okozott, már az ókorban is ábrázoltak. Mindenesetre a vírus a XX. század elejéig csak sporadicus eseteket okozott, azonban 1910-től kezdődően a fejlett országokban hirtelen megugrott az előfordulása⁷. A poliovírust, mint a betegség okozóját 1908-ban azonosította Landsteiner és Popper (de a ragállyosságot már 1905-ben felismerte Wickman). Védőoltás előállítására már az 1930-as években voltak sikertelennek bizonyuló kísérletek (Brodie, Kollmer), ezeket elsősorban az hátráltatta, hogy a vírust még nem tudták nem-ideg eredetű szövetkultúrán tenyészteni. Az áttörés 1948-ban történt meg, amikor Enders, Weller és Robin sikeresen nem-ideg szövetkultúrára adaptálta a vírust. E munka alapján Salk 1953-ban előállított egy form-

⁷E jelenség okát teljesen biztosan nem ismerjük, de elég sok indirekt bizonyíték utal arra, hogy – paradox módon – a higiéniás viszonyok javulása volt a felelős: rossz higiéniás körülmények között a csecsemők aránylag korán találkoznak a különféle enterovírusokkal, ami az idő alatt ad számukra immunitást, amíg az anyai antitestek még védi őket a klinikai megbetegedéstől. A higiénia javulásával azonban az első találkozás időpontja egyre későbbre tolódik, míg nem ez a passzív védelem már kevés lesz, és kialakul a megbetegedés. Ezt támasztja alá többek között az, hogy a betegség életkori eloszlása a csecsemőkortól indulva folyamatosan későbbre tolódott az évtizedek alatt, valamint az, hogy az első nagy járványok beindulásának időpontja fordítottan volt arányos az ország fejlettségével: a legfejlettebb államokban már 1890-ben megugrott az előfordulás, a legkevésbé fejlettekben 1950-ig nem.

3. fejezet A védőoltásokról általában

aldehiddel inaktivált védőoltást (IPV-oltás). Ennek működőképességét a történelem legnagyobb gyógyszerkísérlete keretében 1954–55-ben igazolták Francis vezetésével. Ez a védőoltás azóta egy lényegesebb módosításon esett át: 1980-ban áttértek egy nagyobb antigénkoncentrációjú változatra (eIPV). Az előbbivel párhuzamosan az attenuált oltóanyag kutatása is megkezdődött: Koprowski és Cox 1950-ben, valamint tőlük függetlenül Sabin 1961-ben előállított egy orálisan beadható gyengített oltóanyagot; a gyakorlatban ez utóbbi vált be (OPV-oltás). Az OPV elsőként a szocialista blokk országaiiban terjedt el – elsősorban Csumakov révén – később azonban az Egyesült Államokban, majd a harmadik világ országaiiban is alkalmazni kezdték. Itt a mai napig alkalmazásban van, azonban a fejlett országokban az utóbbi egy-két évtizedben felhagyott vele. Ennek oka, hogy bár szinte minden az OPV mellett szól (robusztus immunitást ad, egyszerűen beadható, olcsó), de egy dolog nem: mivel benne a poliovírus élő, így a szervezetben mutációkon mehet át a szaporodása során, szerencsétlen esetben olyan mutáció is, ami éppen a gyengítését tünteti el. Ilyen formában, bár elképesztően ritkán, de elközelhető, hogy valaki magától az oltástól bénul le. Ennek gyakorisága nagyjából 1 per 750 ezer oltás az elsőként beadott OPV-nél; hazánkban 1961 és 1991 között 47 ilyen eset fordult elő. Ez nyilván az oltás alkalmazását nem kérdőjelezni meg – összehasonlításként, az oltás bevezetése előtti utolsó évben egyetlen év alatt (!) majdnem 2000 bénulást okozott a polio Magyarországon – de a betegség visszaszorításával ez is felértékelődött. Az IPV-re áttérésnek is megvan a maga hátránya: bár az IPV és az OPV egyaránt kitűnően véd a klinikai megbetegedés ellen, sajnos az IPV adta nyálkahártya-immunitás sokkal gyengébb, így az IPV-vel oltottak a megfertőződés és a vírus ürítése ellen kevésbé védettek.

Hazánkban 1957 és '59 között még IPV-vel történtek a kezdeti kísérletek az oltás bevezetésére, ám ezek csekély sikeressege miatt 1960-tól az OPV vált kötelező oltássá egészen 1992-ig. Ekkor áttértek az ún. szekvenciális oltási rendre, azaz az első oltás IPV volt, a többi OPV. (Ennek a logikája az volt, hogy az első oltás adta immunitás megakadályozza az oltás okozta polio fellépését a további vakcinák beadásakor.) 2006-tól tisztán IPV-vel oltunk, így az oltási polio előfordulása elvileg is kizárt.

3.8.6. *Haemophilus influenzae* b

A *Haemophilus influenzae* egy fakultatív anaerob, Gram-negatív baktérium, amelynek tokos és tok nélküli formája van, az előbbiből 6, a-tól f-ig jelölt szerotípussal. Mindközül a b típusú tokos (Hib) a klinikailag legjelentősebb, amely többféle betegséget is képes okozni, a legfontosabbak közülük: az agyhártyagyulladás, a szepszsí és a gégefedor-gyulladás. A baktérium közvetlen érintkezéssel vagy cseppfertőzéssel terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember, de a hordozók jelentős részében nem okoz tüneteket, a légutakat ártalmatlan módon kolonizálja. Az esetek egy részében azonban invázívá válik, belép a vérkeringésbe, és kiváltja a klinikai megbetegedést.

A tünetek és a patomechanizmus az okozott betegség formájától függnek.

A legfontosabb kórképben, a Hib agyhártyagyulladásban – amely a Hib betegségek mintegy felét és az összes agyhártyagyulladásos eset felét-kétharmadát tette ki – a betegek 15–30%-a gyógyult neurológiai maradványtünettel (pl. hallásvesztés), és mintegy 2-5%-uk halt meg a kezelés ellenére is.

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

A Haemophilus influenzaet először Pfeiffer írta le 1892-ben, a típusait 1930-ban azonosították. A betegség ellen először Anderson és Smith állított elő védőoltást 1985-ben. Ez tisztán poliszacharid típusú oltás volt, annak minden hátrányával együtt, ezért 1988-ban felhagytak az előállításával. 1987-ben sikerült Robinsnak és Schneersonnak konjugált védőoltást előállítani, hordozófehérjeként diftéria toxoidot használva (PRP-D). Ez a típus már nincs használatban, a mai Hib vakcinák tetanusz toxoidot (PRP-T), módosított diftéria toxint (HbOC) vagy meningococcus külső membránfehérjét (PRP-OMP) használnak hordozófehérjeként, amelyhez a baktérium tok-poliszachardját kötik.

Hazánkban 1999-ben kezdődött meg a Hib elleni védőoltás; 2006-ig önmagában adták a vakcinát, azóta kombinációban.

3.8.7. Morbilli (kanyaró)

A morbilli (magyar nevén: kanyaró) a kanyaróvírus nevű, morbillivirusok közé tartozó egyszálú RNS-vírus okozta fertőző, ragályos betegség, mely cseppfertőzés útján terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember.

A megfertőzött személyben általában 10-12 nap lappangási idő után jelentkeznek az első tünetek: emelkedő láz, köhögés, orrfolyás, kötőhártya-gyulladás. Néhány nap múlva kezdődik a betegség második fázisa, megjelennek a nagyon jellemző kanyarós kiütések, amelyek 5-6 napig is megmaradhatnak. Eközben a láz akár a 40 fokot is elérheti, és csak a kiütések elhalványulásával együtt szűnik meg.

A kanyaró szisztemás megbetegedés. A vírus a légúti hámot támadja meg, ott és a közeli nyirokcsomókban szaporodik, majd betör a véráramba. Ezután el tudja érni a légút és az immunrendszer távolabbi részeit is, majd további terjedés után testszerte megtámad sejteket, ami létrehozza a tüneteket.

A kanyaró szövődményei közül a legfontosabb a relatíve ártalmatlan hasmenés és középfül-gyulladás (ezek az esetek 7-8%-ában jelentkeznek), és az egyáltalán nem ártalmatlan tüdőgyulladás (az esetek 6%-ában) és agyvelőgyulladás (az esetek ezrelékében). Nagyon ritka – egymillió kanyarós esetből kb. 5-10-szer előforduló –, de rettegett szövődmény a szubakut szklerotizáló panecephalitis (SSPE), ami a kanyaró látszólag teljesen problémamentes átvészélése után jelentkezik, akár évekkel később, folyamatosan romló szellemi képességekkel, mozgászavarokkal, görcsökkel, és végül, különösen ha nem ismerik fel időben, pár éven belül elkerülhetetlenül halálhoz vezet. Mindent egybevetve a halálozási arány, megfelelő kezelés mellett, fél ezrelék – ezrelék körüli. A szövődmények szempontjából a legkisebbek és a felnőttek a legveszélyeztetettebbek.

A kanyarót először al-Razi arab orvos írta le egyértelműen azonosíthatóan a IX. században, de elképzelhető, hogy korábbi, bizonytalanabb leírások is ennek a betegségnak feleltek meg. A kórokozóját Enders és Peebles izolálta először 1954-ben. 1963-ra állították elő az első védőoltásokat, mind inaktiváltat, mind attenuáltat. Az előbbi használatával néhány év után felhagytak, mert kiderült, hogy rövid idejű immunitást ad, ráadásul a vele oltottak egy későbbi kanyaróvírussal való találkozáskor paradox módon még súlyosabb tüneteket produkálhatnak (ún. atípusos kanyaró). A másik típus viszont, amit elsőként Hilleman vezetésével állítottak elő, bevált.

Magyarországon 1969 óta kötelező a kanyaró elleni védőoltás. 1990-ig egykomponensű

3. fejezet A védőoltásokról általában

oltást használtak, bár a konkrét oltási menetrend több változáson is átment; 1990-91 között a rubeola ellenivel kombináltan (MR-oltás), azóta a rubeola és a mumpsz ellenivel kombináltan (MMR-oltás) adják.

3.8.8. Mumpsz (járványos fültőmirigy-gyulladás)

A mumpsz (magyar nevén: járványos fültőmirigy-gyulladás) a mumpszvírus nevű, rubulavírusok közé tartozó egyszálú RNS-vírus okozta fertőző, ragályos betegség, mely cseppfertőzéssel terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember.

A megfertőzött személyben általában 14-18 nap lappangási idő után jelentkezik a betegség, eleinte meglehetősen aspecifikus tünetekkel: izomláz, étvágytalanság, fejfájás, alacsony láz. Ezt követően az esetek 30-40%-ában lép fel a jellegzetes, betegség nevét adó tünet: a fültőmirigy, a legnagyobb nyálmirigy duzzanattal és érzékenységgel járó gyulladása. Lehet egy vagy minden oldali, és érinthet további nyálmirigyeket, ritkábban más mirigyeiket (például a hasnyálmirigyet, herét) is. Általában egy-másfél hét után oldódik a gyulladás. Az esetek 20%-a tünetmentes.

A vírus az orrgaratban és a regionális nyirokcsomókban szaporodik, majd betör a véráramba, és a különböző mirigyeik szöveteit támadja. A jellegzetes tüneteket a vírus replikációja kiváltotta szöveti gyulladás okozza.

A betegség szövődményei közül a siketség ritka, idegrendszeri érintettség ugyan az esetek 15%-ában előfordul, de általában maradvány nélkül gyógyul. A heregyulladás a pubertás előtt nagyon ritka, viszont az életkor előrehaladtával gyorsan megnő a valószínűsége, felnőttkorra már az 50%-ot is eléri. Az ilyen által sújtott betegek fele elszenved valamilyen fokú hereelhalást, de a teljes nemzőképtelenség bekövetkezése ritka. A halálozás extrém ritka.

A mumpszot már Hippokratész is leírta; a kórokozó vírust először Enders izolálta (és tenyészítette is) 1945-ben. Elölt vírust tartalmazó oltással ennek alapján már a '40-es évek végén elkezdtek kísérletezni, de ezek használatát a '70-es évekre abbahagyták a gyenge hatásosság miatt. A ma használatos attenuált oltást Hilleman vezetésével fejlesztették ki 1967-re.

Hazánkban 1991-ben kezdődött meg a mumpsz elleni oltás; a kanyaró és a rubeola elleni oltásokkal kombináltan (MMR-oltás) adják.

3.8.9. Rubeola (rózsahimlő)

A rubeola (magyar nevén: rózsahimlő) a rubeolavírus nevű, rubivirusok közé tartozó egyszálú RNS-vírus okozta fertőző, ragályos betegség, mely cseppfertőzéssel terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember.

A megfertőzött személyben általában két hét lappangási idő után jelentkeznek a tünetek, melyek általában enyhék; az esetek 50%-ában teljesen hiányoznak is. Ha nem, akkor jellegzetes, arcon kezdődő majd az egész testre kiterjedő kiütések jelennek meg, nagyobbaknál ezt megelőzheti alacsony láz, levertség, nyirokcsomó-duzzanat. A tünetek néhány napon belül oldódnak.

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

A vírus az orrgaratban és a regionális nyirokcsomókban szaporodik, majd betör a véráramba, a jellegzetes tüneteket ezt követően a különböző sejtek megtámadása váltja ki.

Gyermekkorban a rubeola minden szövődménye ritka, a halálozás extrém ritka. Felnőtteknél két kivétel van ez alól. Az egyik: az ízületi gyulladás és az ízületi fájdalmak olyannyira gyakoriak, hogy szinte nem is szövődménynek, hanem a betegség részének szokás őket tekinteni. A másik, ennél sokkal súlyosabb baj, ha várandós vagy teherbe eső nő fertőződik rubeolával, a kórokozó vírus ugyanis képes áthatolni a méhlepényen, és bejutni a magzatba. Ilyen fertőzés vetéléshez vagy születési rendellenességhöz vezethet, ez utóbbi esetben a babák nagyon jellemző károsodásokkal jönnek világra: idegi eredetű siketség, szembetegség, amely néha vakságot is okoz és veleszületett szívrendellenesség a három leggyakoribb tünet, de mentális retardáció, májgyulladás, lépmegnagyobbodás és számos egyéb, testszerte jelentkező elváltozás előfordulhat. E körkép neve veleszületett rubeola szindróma (CRS). A megtermékenyülést megelőző hónapban lezajló fertőzés majdnem 50%-os valószínűséggel okoz CRS-t, a 16. terhességi hétre ez az arány 10-20%-ra csökken.

A rubeolát a XVIII. századig, bár ismerték, nem tekintették külön entitásnak, úgy gondolták, hogy a kanyaró vagy skarlát egy formája. 1814-ben de Maton írta le először önálló betegségről, 1938-ban Hiro és Tosaka igazolta a virális eredetet; a vírust először Parkman és Weller izolálta 1962-ben. A rubeolát nagyon sokáig tökéletesen ártalmatlan betegségnek tartották, ugyanis csak 1941-ben ismerte fel Gregg, hogy a CRS-nek ez a kiváltója. Rubeola elleni inaktivált vakcinákkal nagyon rövid ideig kísérleteztek, utána csak attenuált oltásokat fejlesztettek ki, az elsőt Hilleman vezetésével 1969-re.

Hazánkban 1990-ben vezették be a rubeola elleni oltást, a kanyaró ellenivel kombinációban (MR-oltás), de nagyon hamar, 1991-ben áttértek a kanyaróval és mumpsszal való kombinációra (MMR-oltás).

3.8.10. Hepatitis B (B típusú fertőző májgyulladás)

A hepatitis B (magyar nevén: B típusú fertőző májgyulladás) a hepatitis B vírus nevű, orthohepadnavirusok közé tartozó, részben kétszálú DNS-vírus okozta fertőző, ragályos betegség, amely testnedvek érintkezésével terjed: szexuális úton, fertőzött intravénás eszköz révén, illetve fertőzött anyáról gyermekére szülés során; ritkábban egyéb szennyezett eszközökkel (például borotva, akupunktúrás tű, piercing), illetve nyílt sebek révén (a vírus akár egy hétag is életképes a környezetben). A kórokozónak alapvetően csak az ember a rezervoárja.

A betegség lappangási ideje 45-160 nap, de ezt követően sem feltétlenül jelentkeznek tünetek: az életkor előrehaladtával egyre csökken az aszimptomatikus betegség aránya, de ez még felnőttkorra is 50%-os. Ha vannak tünetek, akkor azok kb. egy hétag meglehetősen aspecifikusak (levertség, étvágytalanság, hányinger, hasi fájdalom stb.), majd pár nap múlva jön a jellegzetes besárgulás. Ez általában 1-3 hétag tart, és sötétsárga vizeettel, világos széklettel jár. Ennek elmúltával jellemzően 6 hónapon belül oldódik a fáradság is, és megszűnnek az akut májgyulladás tünetei.

A hepatitis B vírus a máj sejtjeit támadja meg, egy összetett, és máig nem minden

3. fejezet A védőoltásokról általában

elemében értett folyamat során.

Az akut hepatitis B fertőzések túlnyomó része meggyógyul, vagy látszólag meggyógyul, az esetek minden össze 1-2%-a során fordul elő, hogy a kórlefolyás eltér a fentitől, és a beteg egy nagyon súlyos, több mint 50%-os halálozású állapotba, az ún. fulmináns májgyulladásba kerül. A nagyobb probléma, hogy a gyógyulás néha csak látszólagos: előfordul, hogy valójában a vírustól nem szabadul meg a szervezet, hanem az csak lappangó állapotba kerül – az akut májgyulladásból krónikus májgyulladás lesz. Ennek valószínűsége drámaian függ az életkortól: nagyon kis gyermekknél sajnos akár 95% is lehet, 5 éves korra 50% alattira esik, felnőtteknél pedig pont hogy 95%-ban nem alakul ki ilyen. A krónikus hepatitis B fertőződés, bár általában semmilyen konkrét tünettel nem jár, két szempontból mégis problémát okoz: egyszerűen, az ilyenben szenvedők a tünetmentesség ellenére is terjesztik a betegséget (hordozók), és így generációról generációra fenntartják a vírus cirkulációját. A másik probléma, hogy drámaian megnő az esélyük szinte minden májbetegségre: a krónikus fertőzöttek negyedét májzsugor vagy májrák viszi el.

A járványos májgyulladások létét már Hippokratész is leírta, de a vírust magát csak 1965-ben azonosította Blumberg. A vírust nem lehet hatékonyan sejtkultúrán tenyészteni, a védőoltás szempontjából így kulcsfelfedezésnek bizonyult, hogy a vírus egy felületi antigénje, az ún. hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) elleni immunitás védi a vírusfertőződés ellen is. Ez alapján 1968-ban kezdődtek meg a kutatások védőoltás kifejlesztésére Hilleman és Maupas csoportjaiban. 1981-re elkészült az első működőképes védőoltás, amely hatásosnak és biztonságosnak bizonyult, de mivel a szükséges HBsAg-t humán vérplazmából nyerték, így folyamatos aggodalomra adott okot, hogy valamilyen más, esetleg még ismeretlen betegséget is átvisznek a donorok véréből. Bár mai szemmel nézve ez az aggodalom megalapozatlannak bizonyult, 1986-ra kifejlesztették azt a védőoltást, amelyben a HBsAg-t rekombináns úton, emberi vér szükségessége nélkül állítják elő, így a fenti lehetőség elvileg is kizárt. A '90-es évek elejétől ez teljesen felváltotta a humán vérplazma alapú vakcinát.

Magyarországon a hepatitis B elleni védőoltás 1999 óta kötelező.

3.8.11. *Pneumococcus*

A „pneumococcus” a *Streptococcus pneumoniae* nevű, fakultatív anaerob, Gram-pozitív, tokos baktérium gyakran használt rövid neve. A kórokozónak számos – a tok felépítésében eltérő – variánsa, ún. szerotípusa van; a mintegy 100 szerotípus közül azonban minden össze egy maroknyi felelős a megbetegedések túlnyomó többségéért. E baktérium jelenléte – a Hib-hez hasonlóan – nem feltétlenül okoz betegséget: az emberek egy nem elhanyagolható része (a felnőttek jóval kisebb arányban, de a gyermekknél akár fele is), teljesen tünetmentesen hordozza a baktériumot az orrában, torkában. Egyik emberről a másikra cseppfertőzéssel jut át. Betegséget az tud okozni, amikor a baktérium kitör a hordozás helyéről: kiválthat középfül-gyulladást, arcüreggyulladást és tüdőgyulladást, vagy rosszabb esetben, a véráramba betöréssel, agyhártyagyulladást és szepszist. (Hogy ilyen megtörténik-e, annak több kockázati tényezője ismert, de pontosan előrejelezhetetlen adott emberre nézve.)

A tünetek és a patomechanizmus az okozott betegség formájától függenek. Bár nagyon

3.8. A védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről dióhéjban

sok kórokozó okozhat tüdőgyulladást és középfülgyulladást, a pneumococcusnak ez a „specialitása”. A Hib elleni védőoltás bevezetése óta az agyhártyagyulladásoknak vezető oka a pneumococcus (ez szerencsére jóval ritkább, ám nagyon rosszindulatú betegség, melyben halálozások aránya még modern ellátás mellett is elérheti akár a 10%-ot is). A legnagyobb veszélynek az 5 év alattiak és a 65 év felettiek vannak kitéve, illetve életkortól függetlenül kiemelt kockázatot jelent a léphiány, az alkoholizmus, a cukorbetegség és a dohányzás.

A pneumococcust először 1881-ben izolálta Pasteur és – tőle függetlenül – Sternberg. Már az 1910-es évektől kísérleteztek előlt kórokozón alapuló pneumococcus elleni védőoltás előállításával, igen kevés sikerkel. Az áttörést az a felfedezés hozta meg, hogy a kórokozó tokja elleni immunválasz is védelmet ad a megbetegedéssel szemben – azaz az oltásba elég e tok egy darabkáját belerakni. Az ezen az elven alapuló poliszacharid oltások már a '70-es évekre széleskörben elérhetőek lettek, sajnos a poliszacharid oltások minden hátrányával együtt. Csak 2000-re sikerült létrehozni az első konjugált oltást pneumococcus ellen, mely kiküszöbölte ezeket a hátrányokat. E konjugált oltások manapság 7, 10, illetve 13 szerotípus ellen védelmet adó változatban érhetőek el (természetesen a leggyakoribb, illetve legveszélyesebb szerotípusokat válogatják össze az oltásokhoz). Abból a tényből, hogy azért minden szerotípus ellen így sem védenek, egy aggodalom mégis csak adódik: az, hogy az oltásban nem képviselt szerotípusok előretörnek, lévén, hogy „könnnyebb dolguk van”, mint az oltás által lefedett szerotípusoknak, hiszen ezek folytonos versenyben vannak egymással – mi pedig lényegében „besegítünk” az egyik oldalnak az oltással, azaz szelekciós előnybe hozzuk a vakcinában nem reprezentált szerotípusokat. E szerotípusok így létrejővő előretörését szokás szerotípus helyettesítődésnek nevezni. Noha tapasztalták jeleit a legtöbb országban, egyelőre nem adott okot aggodalomra (részint mert olyan kismértékű volt, hogy eme szerotípusok előretörését bőven-bőven kompenzált a oltásban lévők visszaszorulása, részint mert ez önmagában nem probléma, hiszen minket a megbetegedések érdekelnek: ha egy megbetegedést kevésbé okozó szerotípus előretör egy kockázatosabb rovására, azzal nincsen probléma).

Hazánkban 2005-ben törzskönyvezték az első konjugált pneumococcus elleni oltást, amit 2008-tól térítésmenetessé tettek a gyermekek számára. Alkalmazása 2014-től kezdve kötelező.

4. fejezet

Egy kis immunológia

Az emberi szervezet létereinek fenntartásához alapvető fontosságú a belső környezet állandóságának biztosítása egy lényegesen eltérő, ráadásul sok esetben folyamatosan változó külső környezetben. Ez három feladat megoldását igényli: érzékelni kell a környezetet, az így nyert információt fel kell dolgozni, majd ez alapján megfelelő választ kell tudni adni. E részek teljesen nyilvánvalóak, ha az idegrendszerre gondolunk: mindenki számára világos, hogy mit értünk a környezet érzékelésén, ha mondjuk a szemre és a látásra gondolunk, világos az információfeldolgozás mibenléte, ha arra gondolunk, hogy az agy feldolgozza a vizuális információt és ez alapján dönt, és végül a válaszadás is értelemszerű, ha arra gondolunk, hogy megmozdítjuk a kezünket, melyet egy idegi utasítás vált ki. Sokkal kevésbé nyilvánvaló, de mára egyértelművé vált, hogy mindezek az immunrendszerrel is elmondhatóak: bármilyen furcsa lehet első hallásra, de az immunrendszerünk is képes érzékelni a környezetet úgy, mint a szemünk (*felismerés*), képes feldolgozni ezt az információt úgy, mint az agyunk (*jeltovábbítás, információfeldolgozás*), és képes választ adni úgy, mint a karunk (*véghajtás, válaszadás*). Sőt, van még egy, harmadik rendszerünk, melyről, ha kisebb specificitással is, de ugyanez elmondható: a hormonokat kiválasztó endokrin rendszer. Ma már ráadásul azt is tudjuk, hogy ezek közül egyiket sem lehet a többi közül kiragadni, ugyanis lépten-nyomon kölcsönható egységet alkotva gondoskodnak a belső egyensúly fenntartásáról, és így az egészség megőrzéséről. Hallatlanul izgalmas végiggondolni, hogy bár e rendszereink konkrét működése természetesen nagyon eltérő, de a mélyére ásva mégis csak azt látjuk, hogy valamennyi ezt a sémát követi.

Ha egymondatos definíciót kellene adni, hogy ezek közül pontosan mi az *immunrendszer* feladata, akkor úgy fogalmazhatnánk: a szervezettel kapcsolatba kerülő „veszélyes” és a „nem veszélyes” struktúrák – például szövetek, sejtek, fehérjék – *felismerése, megkülönböztetése*, majd ez alapján a megfelelő *válasz adása*. Ez a válasz lehet a nem-saját, veszélyes struktúra *semlegesítése* (elpusztítása, izolálása, a szervezetből való eltávolítása), a nem veszélyesként felismert struktúra esetén pedig annak elfogadása, megtűrése, a *tolerancia*. Sokan azt gondolják, hogy az immunrendszer a külső fertőzésekkel szemben védi minket, ám az előbbi definíció helytállóbb. Sőt, ma már tudjuk, hogy a lényeges választóvonal nem is a saját és a nem-saját között van, például ugyanúgy veszélyes struktúrát jelentenek a rosszindulatúvá vált saját-eredetű ráksejtek is, ezért fontos az immunrendszer szerepe a rosszindulatú tumorok elleni védekezésben is. Én most az immunrendszer működésének alapvonalait kívánom, nagyon leegyszerűsítve, bemutatni, hogy az alapvető szereplők, mechanizmusok, és logika világos legyen. A részleteket a szakirodalom bőségesen tárgyal-

4. fejezet Egy kis immunológia

ja⁸. Célom egyúttal, hogy bemutassam a hátterét a védőoltásokról általában szóló rész (3. fejezet) egyes pontjainak, mélyebben megmagyarázva azokat (így elsősorban a külső kórokozók elleni védekezésre fogok fókuszálni).

A fertőzésekkel szembeni első védvonalat az emberi szervezetben nem fajlagosan immunológiai megoldások szolgáltatják, hanem *anatómiai gátak* (barrierek), melyek fizikai vagy kémiai úton akadályozzák, hogy kórokozó egyáltalán a szervezetbe kerülhessen. A legkézenfekvőbb ilyen akadály a bőrünk, de ilyen szerepet tölt be a szem- és orrváladék, vagy épp a gyomorsav. Hasonló szerepet játszik a bőr, illetve a bélrendszer ún. *normál baktériumflórája* – a veltünk együtt élő, nem kórokozó baktériumok részint csökkentik a kórokozók elszaporodásának a lehetőséget azáltal, hogy a rendelkezésre álló tápanyagokat, területet elfoglalják, részint gyakran kifejezetten a kórokozók szaporodását gátló anyagokat is kiválasztanak. (Ez az egyik oka, ami miatt a meggondolatlan antibiotikum-használat veszélyes lehet: e gyógyszerek ugyanis hatnak a normál baktériumflórára is.)

Amennyiben a kórokozó ezeken az akadályokon túljut, úgy már a „valódi” immunrendszer fog rá választ adni. Ahogy már volt róla szó, ennek az első lépése a *felismerés*. Mindazokat az anyagokat – legyenek azok molekulák, például fehérjék, szénhidrátok, vagy sejtek, egész mikrobák stb. – amiket az immunrendszer felismer, azaz rá reagál, *antigénnel* nevezünk.

A szervezetbe jutó antigének először általában az ún. *veleszületett immunitással* (vagy természetes, natív immunitás) kerülnek kapcsolatba. Ez immunrendszerünk ősibb ága (lényegében minden többsejtű élőlényben jelen van valamilyen formában), *felismerési folyamata* meglehetősen primitív, de cserében azonnal rendelkezésre áll, így gyors választ tud adni. A veleszületett immunitás olyan mintázatokat keres, melyek csak a kórokozókra jellemzőek, a szervezet saját struktúráira nem; ezeket szokás angol rövidítéssel PAMP-nak⁹ nevezni. Vegyük egy konkrét példát: több kórokozó felszínén találhatóak olyan szénhidrát-alapú molekulák, melyek egy mannóz nevű cukorkomponenst tartalmaznak, ám az ember saját sejtjeiben ez nincs jelen – az ilyeneket keresik a mannózreceptorok. Szintén „gyanús” a flagellin nevű fehérje jelenléte, ez ugyanis az ostoros baktériumok ostorát alkotja; az ilyenekre a veleszületett immunrendszer TLR5 nevű receptorai vadásznak. A muramil-dipeptid nevű molekula több kórokozó baktérium sejtfalának az alkotója, ezt a NOD2 nevű receptor keresi; és így tovább, és így tovább. Ezek a veleszületett immunitás *sejthez kötött* elemei: minden valamilyen sejt felszínén (ilyenek a TLR-receptorok), vagy annak belséjében (ilyenek a NOD-receptorok) találhatóak, a szokásos elnevezésük *mintázatfelismerő receptor*, angol rövidítéssel PRR¹⁰. A mintázatfelismerő receptorokat a veleszületett immunrendszer sejtjei hordozzák, melyek testünk számos pontján megtalálhatóak, de különösen ott, ahol a kórokozók bejutása a legvalószínűbb (bőr, gyomor-bél traktus, orrgarat stb.); éppen emiatt ezeket szokták „őrszem” (sentinel) sejteknek is nevezni. Ilyen sejtek a makrofágok, melyek a fehérvérsejtjeink monocitának nevezett

⁸A. Erdei, G. Sármay, J. Prechl, eds. *Immunológia*. Medicina Könyvkiadó, 2012. ISBN: 978-963-226-370-0; A. Falus, E. Buzás, M. C. Holub, É. Rajnavölgyi, eds. *Az immunológia alapja*. Semmelweis Kiadó, 2014. ISBN: 978-963-331-306-0; R. Coico, G. Sunshine. *Immunology: A Short Course*. Wiley, 2015. ISBN: 978-1-118-39690-2.

⁹Pathogen-associated molecular pattern, azaz kórokozókhöz kötődő molekuláris mintázat.

¹⁰Pattern recognition receptor.

típusából alakulnak ki, a dendritikus sejtek és az epítélesejtek. A veleszületett immunrendszernek vannak nem adott sejthez kötött, hanem oldékony komponensei is; ilyen például a C-reaktív protein (CRP), mely – többek között – a foszfokolin nevű molekulát ismeri fel, amely gyakran jelenik meg sérült sejtek felszínén, és megtalálható bizonyos kórokozók, például a pneumococcus baktérium sejtfalában is. Oldékony komponensről van szó: a CRP nem egy adott sejthez van kötve, mint a TLR- vagy NOD-receptorok, hanem a vérünkben kering, „vadászva” az általa felismert mintázatokra. Végezetül ide tartozik az ún. komplementrendszer is, erről azonban kicsit később szeretnék szót ejteni. Összességében elmondható, hogy a veleszületett immunrendszer receptorai minden össze néhány tucat típusból kerülnek ki.

Látható, hogy a felismerési folyamat a veleszületett immunválaszban nem specifikus, a szónak olyan értelmében, hogy nem *adtott, konkrét* kórokozót keres, hanem *általában* kórokozóra gyanús mintázatokat. Másrészt ezek a receptorok, illetve funkciók a kórokozókkal való találkozástól teljesen függetlenül, eleve jelen vannak az emberi szervezetben – jogos tehát a „veleszületett” szó használata –, ez lehetővé teszi a gyors válaszadást. Cserében, mivel ezek a funkciók genetikailag – a csíravonalban – kódoltak, és így nem változnak a kórokozóval való találkozással, ez a rendszer nem tud tanulni, azaz nem tud változni, adaptálódni a korábbi válaszadások fényében (nincsen memóriája, mely ehhez szükséges lenne). Veleszületett immunitás szempontjából minden egyed minden ugyanúgy néz ki (például az emberi mintázatfelismerő receptorok mindenben pontosan ugyanazok), és idővel sem változnak, azaz minden pontosan ugyanazt a reakciót adja az adott antigénre, függetlenül attól, hogy találkozott-e már vele az ember – de cserében ez a reakció azonnal rendelkezésre áll.

Ha megtörtént a felismerés, akkor következik az immunválasz második lépése, a *jelfeldolgozás*, ill. *jeltovábbítás* fázisa. Ez a veleszületett immunválasz esetében többféle folyamaton keresztül is megvalósul. Egyrészt a sentinel sejtek felismerés esetén olyan anyagokat bocsátanak ki, amelyek odacsalogatják a válaszadó (azaz a felismert idegen sejtet vagy anyagot elpusztító) elemeit az immunrendszernek. Ezek egyfajta hírvivők: az idegent felismerő „őrszemek” ezek révén közlik, hogy „katonáakra” van szükségük. (A dolog kicsit a hormonokhoz hasonlít: azokat is arra használja a szervezet, hogy információt juttasson el annak keletkezési helyétől kisebb-nagyobb távolságra.) A legfontosabb ilyen jelzőmolekulák az ún. *citokinek*. (Ez nem egy konkrét molekulát jelent, hanem egy hatalmas családot, sőt, családok összességét, melyek számtalan egyéb funkciót is ellátnak.) A másik alapvető út az ún. *komplementrendszer*. Ez egy számos, egymásra épülő komponensből álló rendszer, melynek legfőbb jellemzője a láncreakció-szerű viselkedés: ha az első komponens aktiválódik, akkor az aktiválja a másodikat, ami a harmadikat és így tovább. (Úgy is szokták mondani: kaszkádot alkotnak.) A rendszer több – három – úton is beindítható (ez a felismerés szakasza), de a végső lefutása minden ugyanaz lesz, mely megvalósítja az információtovábbítást, hiszen a válaszadást fogja – többek között – támogatni. A kaszkád lefutását számos elem szabályozza, illetve önmagára visszaható lépésekkel, visszacsatolásokat is tartalmaz.

Ha megtörtént a felismerés és a szükséges információtovábbítás és -feldolgozás is, akkor már csak egyetlen lépés van hátra, a harmadik: a *válaszadás*. Ezt szokták más szóval *effektor funkciót* is nevezni (kifejti a hatást, azaz effektust). Ennek módszereit érdemes

4. fejezet Egy kis immunológia

kettévalasztani: amennyiben a veszélyes struktúra leküzdése elől sejt által történik, akkor celluláris (sejt-közvetített) válaszról beszélünk, amennyiben élettelen molekulával, akkor humorális (oldékony) válaszról.

A veleszületett immunitás legfontosabb *celluláris immunválasza a fagocitózis*. Ez azt jelenti, hogy a leküzdendő sejtet vagy molekulát az immunrendszer sejtje körbeöleli, bekebelezzi, majd miután az a sejten belülre került, különféle enzimekkel és nagyon hatékony oxigén gyökökkel szétbontja, így megsemmisítve azt, a lebontott maradványokat pedig kibocsátja a sejtből. Az immunrendszer egyes sejtjeinek kifejezetten feladatuk a fagocitózis végrehajtása, ezeket szokás *fagocitáknak* vagy *falósejtnek* nevezni. Egyik legfontosabb típusukat a *makrofágok* jelentik: ezek a fehérvérsejtek monocita nevű típusából képződnek a szervezet különböző részeiben, járászt miután kiléptek a vérkerügésből. Megtalálhatóak a tüdőben (alveoláris makrofágok), a bélcsatornában, a májban (Kupffer-sejtek), az agyban (mikroglia), a vesében (mezangiális makrofágok) és így tovább. Fontos további fagocita a fehérvérsejtek neutrofil granulocita nevű típusa, és a dendritikus sejtek; de számos egyéb sejt is képes „mellékállásban” fagocitózisra. Azt, hogy a fagociták oda találjanak ahol szükség van rájuk, tehát ahol leküzdendő struktúra jelent meg, épp az előbbi pontban leírt jeltovábbítási mechanizmusok irányítják (többek között tehát a küzdelmet már felvett fagociták által kibocsátott anyagok). A másik alapvető ágát a veleszületett immunitás celluláris válaszának az ún. *természetes ölö (NK) sejtek* jelentik. Ezek a fehérvérsejtek limfocitának nevezett típusaival rokonok, és két szempontból is eltérnek működéstüköt tekintve az előbbiektől. Egyszer nem közvetlenül az idegen struktúrát pusztítják el, hanem a szervezet saját, veszélyessé vált sejtjeit, ezért elsősorban a vírusok elleni védekezésben van szerepük (a vírusok a megtámadott szervezet saját sejtjeit fertőzik meg, és veszik át fölöttük az irányítást), valamint a daganatsejtek elleni küzdelemben. A másik különlegességük, hogy trükkös szabályozómechanizmusok révén nem csak valamilyen gyanús mintázat jelenlétére érzékenyek, hanem valamilyen *elvárt* mintázat *hiányára* is, ami ismét csak az előbbi célok elérését segíti (mert a tumoros, vagy vírussal fertőzött sejtekből gyakran hiányoznak bizonyos, egészséges sejtekben jelenlévő molekuláris struktúrák). Az elpusztítás mechanizmusa eltér a fagocitákétől: az NK sejtek nem bekebelezik a célpontot, hanem sejtméregként viselkedő fehérjéket bocsátanak ki rá (citotoxikus hatás), illetve a fagocitákhoz hasonlóan ők is részt vesznek jeltovábbító funkcióban is: megjelölök a célpontot további immunválaszra.

A veleszületett immunitás *humorális immunválasza* antimikrobiális peptidekből (pl. defenzin) és fehérjebontó enzimekből áll, illetve idetartozik az ún. membránkárosító komplex (MAC), mely a komplementrendszer aktiválódásának révén jön létre, és szintén – nem élő, nem sejtes rendszerként – képes leküzdeni az idegenként megjelölt célpontot.

A veleszületett immunrendszer válaszadási folyamatának klinikai megjelenése nem más, mint a jól ismert *gyulladás*; persze ebben, komplex folyamatról lévén szó, számos egyéb tényező is szerepet játszik. (A genny például járászt elhalt neutrofil granulocitákból áll.)

Mindezeket összefoglalva: a veleszületett immunitás nem tud nagyon nagy erejű választ adni, abból is adódóan, hogy nem képes tanulni, ám cserében a reakciója rendkívül gyors.

Mintegy 400 millió évvel ezelőtt azonban megjelent egy új, egészen másfajta immunitás a törzsfejlődés során, először a porcos halakban. Egy olyan rendszer, mely csak jóval lassabban reagál, de cserében nagyobb hatásossággal, mert a válasz az idegenként felismert

struktúrára „testreszabott” (specifikus). Sőt, a válaszadásból a rendszer képes tanulni, mert „emlékszik” a legutóbbi válaszadásra, így a későbbiekbén még hatásosabb tud lenni. Ezt a rendszer hívjuk *adaptív immunitásnak* (vagy szerzett immunitás).

A korábbi felfogás úgy tartotta, hogy a veleszületett és a szerzett immunitás két elkülönülő rendszer, melyből a veleszületett a „primitívebb”, az egyszerűbb esetek gyors kezelésére, míg a szerzett immunválasz a kifinomultabb, minden más helyzetre. Ma már tudjuk, hogy ez nem igaz: egyrészt a kétféle immunválasz nem válik el élesen egymástól a szervezetünkben, épp ellenkezőleg, lépten-nyomon átlapolódó, összefüggő rendszert alkotnak, másrészt a veleszületett immunitás nem csak „nem túl jó, de legalább valamilyen” jellegű gyorssegély a kezdeti időkre, ami aztán eltűnik és átadja a helyét, hanem alapvető szerepet játszik a későbbi adaptív válasz irányának meghatározásában is.

Tekintsük át az adaptív immunitást is a korábban már látott hármas tagolásnak megfelelően – hiszen természeten itt is élni fog ez a hármaság.

Az első lépés a *felismerés*. Az adaptív immunitás esetében két sejttípus végzi a felismerést: a B és a T limfocita; mindenkor a fehérversejtjeink limfocitának nevezett típusának az altípusa. A felismerés szempontjából a kettő között lényeges különbség van: a *B limfocita* magát az antigént ismeri fel közvetlenül, nem szükséges hozzá annak semmilyen átalakítása (úgy is szokták mondani: natív, nem feldolgozott antigént ismer fel), addig a *T limfocita* erre nem képes. Ahhoz, hogy a T limfocita felismerjen egy antigént egyfajta „előfeldolgozás” szükséges: más sejteknek kell átalakítani az antigént, olyan formára hozva, amit már a T limfocita is fel tud ismerni. Ezt a folyamatot hívjuk *antigénprezentációt*. Sokfélé sejt képes erre, ám vannak, amelyeknek ez a kifejezetten „szakterületük”, ezeket nevezzük hivatásos antigénprezentáló sejteknek (általánosan használt angol rövidítéssel: APC); ilyenek a dendritikus sejtek, a makrofágok, de a B limfociták maguk is képesek erre (amellett, hogy felismeri is tudnak).

És itt rögtön belefutunk egy nagyon szép példájába a kétféle immunitás összefüggésének, hiszen láthatjuk, hogy a listán szerepelnek ugyanazok a makrofágok, amikkel a veleszületett immunitás kapcsán is többször találkoztunk. Valóban, kicsit csaltam, amikor azt mondtam, hogy a makrofágok fagocita-funkciója kimerül abban, hogy a bekebelezett struktúrát teljesen lebontják. A valóságban mászt is tesznek: bekebelezik a sejtet, de teljes lebontás mellett azt az átalakítást is elvégzik, amire a T sejteknek szükségük van a felismeréshez¹¹. Ez pedig nem más, mint az idegen struktúra részbeni lebontása, majd hozzákapcsolása egy MHC-nak (fő hisztokompatibilitási komplex) nevezett fehérjéhez. Az MHC molekulákat szüleinktől örököljük, sejtjeinken az apai és az anyai MHC is kifejeződik. A makrofágok, illetve általában az APC-k elvégzik ezeket a lépéseköt, majd a végeredményt, az átalakított és MHC-hez kötött antigént megjelenítik a saját felszínükön – ahol a T sejtek már rájuk tudnak találni, és fel tudják ismerni az antigént.

T sejt felismerni tehát csak MHC-hez kötött antigént tud, fontos azonban megjegyezni, hogy kétféle MHC-féhérje létezik. Az MHC-I-hez a prezentáló sejten *belül* képződött

¹¹Végeredményben tehát a makrofágok és a dendritikus sejtek négyféle immunológiai funkciót is betöltenek: PRR receptorjaik révén a veleszületett immunitás részeként keresik az idegen struktúrákat, fagocitázissal megsemmisítik azokat, a fagocitózis utáni átalakítással prezentálják azokat a szerzett immunitásnak, és végül jelzőmolekulák kibocsátásával információt is továbbítanak az immunrendszer távolabbi elemeinek.

4. fejezet Egy kis immunológia

antigének, például tumor- vagy vírusantigének kötődnek, az ilyeneket a T limfociták CD8+ T limfocita nevű fajtája ismeri fel; az MHC-II-höz a prezentáló sejten *kívül* képződött (és aztán fagocitált) antigének, például baktériumantigének kötődnek, az ilyeneket a T limfociták CD4+ nevű fajtája ismeri fel. MHC-I-et szervezetünk minden sejtmaggal rendelkező sejtje ki tud fejezni, tehát prezentálhat antigént, MHC-II-t alapvetően csak a hivatásos APC-k.

A felismerés maga azonban drámaian eltér a veleszületett immunitásétól. Természetesen a konkrét mechanizmusában is, hiszen az teljesen más, de ami még fontosabb, hogy jellegében is: az adaptív immunitás felismerése *specifikus* – nem *általában* keres kórokozót, mint a veleszületett immunitás, hanem *konkrét* kórokozót keres. Ami a veleszületett immunitás számára „egy baktérium”, az a szerzett immunitásnak „O157:H7 szerotípusú Escherichia nemzettségbe tartozó *E. coli* baktérium”.

Hogyan lehetséges ez? A B és T sejtek felszínén egyaránt találhatóak receptorok az antigén felismerésére, ezeket hívjuk *B sejt receptornak* (BCR) és *T sejt receptornak* (TCR)¹². Ebből a szempontból nincs különbség veleszületett és szerzett immunitás között: itt is és ott is receptorok vannak az antigének felismerésére, és itt is és ott is szám szerint rengeteg van belőlük. Csakhogy, míg a veleszületett immunitás receptorai minden össze néhány tucat különböző típusból kerülnek ki, addig a szerzett immunitás receptorai akár több száz milliárd *különböző* receptort jelentenek, azaz ennyiféle különböző antigént tudnak konkrétan, célirányosan felismerni (minden receptor egyféllel antigént¹³).

Így már érthető, hogy a szerzett immunitás miért tud ennyire specifikus lenni, de vajon hogyan tud létrejönni ekkora változatosság? A különbség oka az, hogy míg a veleszületett immunitás receptorai csíravonalban kódoltak („eleve velünk jönnek”), addig a szerzett immunitás receptorai életünk során („menet közben”) is alakulnak. Az érdekes az, hogy nem arról van szó, hogy *célirányosan* létrehoz ennyiféle specificitású receptort a szervezetünk, hanem valójában *még ennél is többet* hoz létre, lényegében vaktában... csakhogy aztán „kiválogatja” azokat, amikre várhatóan szükség van. Hogy ez ilyen formában működjön, ahhoz két dolog szükséges: 1) a potenciál, hogy a receptorok elkepesztően sokfélék tudjanak lenni, annak ellenére is, hogy a mögöttük lévő genetikai háttér egységes, és közel nem tud ennyi variációt lehetővé tenni 2) valamelyen mechanizmus, mely ténylegesen ki is alakítja a szükséges változatosságot, azaz elvégzi ezt a válogatást. Az előbbi számos tényező teszi lehetővé, közülük is az egyik legfontosabb az ún. V(D)J rekombináció, vagy más szóval szomatikus rekombináció (génátrendeződés). Nagyon leegyszerűsítve arról van szó, hogy a receptorokat kódoló gének nem rögzített módon fejeződnek ki, hanem az egyes szakaszaiak – ezeket jelölik a V, D, J és egyéb betűk – meglehetősen szabadon variálódhatnak a T és B sejtek egyedfejlődése során, így a kisszámú építőelemből is hihetetlen nagy számú kombináció alakulhat ki. Ami a második kérdést illeti, ismét csak nagyon leegyszerűsítve arról van szó, hogy a limfociták az érési folyamatuk során ún. szelekciós lépéseken esnek át. A *negatív szelekció* során elpusztulnak vagy átalakulnak azok a limfociták, amelyek túlságosan erősen reagálnak

¹²Az elnevezés így szép szimmetrikus, de valójában a BCR ugyanaz, mint a később ismertetendő ellenanyag. A BCR tehát lényegében nem más, mint a B sejt felszínébe ágyazott antitest.

¹³Egy sejt felszínén több receptor is található, de mindenik *ugyanazt* az antigént ismeri fel, azaz ugyanolyan specificitásúak.

a szervezet antigénjeivel, hiszen félő, hogy az ilyenek nem tolerálnák a sajátot sem. Ez a negatív szelekció az egyik alapvető oka annak (az ún. *centrális tolerancia*), hogy az immunrendszerünk miért nem reagál a szervezet saját alkotóira – azaz az egyik fő védelmi mechanizmus az autoimmunitással szemben. A T sejtek ezen kívül átesnek egy pozitív szelekciót¹⁴, egyébként még a negatív szelekciót megelőzően, ami biztosítja, hogy csak olyan T sejt érjen meg, ami saját MHC-val viszont képes kapcsolódni. Végeredményben azt látjuk, hogy a B és T sejtek *képesek* a megfelelő antigéneket – és csak azokat – felismerni, de hogy hogyan alakul ki olyan B és T sejt populáció egy emberben, ami *tényleg* a célszerű antigéneket ismeri fel, azaz azokat, amikkel az alany a valóságban találkozhat, az ebből még nem világos. Ennek megértéséhez meg kell ismernünk a szerzett immunitás egy olyan tulajdonságát, ami a veleszületett immunitásban nincsen jelen, ez lesz a tanulás, de erről majd pár később.

Nagyon érdekes a második lépés, az *információfeldolgozás* fázisa a szerzett immunitásban. Ennek megértéséhez térjünk oda vissza, hogy megtörtént a felismerés, a B vagy T sejt kapcsolódott a – neki megfelelő – antigénnel. A felismerés, a kötődés – akár T, akár B limfocitáról van szó – megfelelő körülmények között az ún. *limfocita-aktivációt* váltja ki, ami az adott antigénre specifikus limfocita gyors osztódásához vezet; ezt hívjuk *klonális expanziónak*. (A klonális szó arra utal, hogy valamennyi ilyen módon létrejövő sejt pontosan az eredetivel megegyező antigéneket ismeri fel.)

Naiv (antigénnel korábban még nem találkozott) T limfociták esetén az aktiválódáshoz kevés önmagában az antigénnel való kötődés. A „megfelelő körülmények” azt jelenti, hogy szükség van egy ún. *második jelre*, egy veleszületett immunrendszerrel, illetve antigénprezentáló sejttől származó szignálra – egy molekulára, melyet a T sejtet felszínén egy receptor felismer – enélkül hiába kötődik a TCR az antigén+MHC-hoz, nem fog létrejönni az aktiválódás. Ezt szokás *kostimulációt* is nevezni; ez a mechanizmus ismét csak az autoimmunitás ellen véd, hiszen „dupla biztonságot” adva véd a téves aktiválódás ellen. Ez a *perifériás tolerancia* része (azért perifériás, mert a már érett, az érési centrumból kikerült limfocitákra vonatkozik). A második jel hiánya nem egyszerűen nem segíti a T limfocita aktiválódását, hanem kifejezetten megakadályozza azt.

A CD4+ T sejtekben e két jel alapján megtörténik az aktiváció, azaz olyan sejten belüli folyamatok indulnak be, melyek ahhoz vezetnek, hogy a T sejt nagyon gyorsan osztódni kezd. A CD4+ sejtekkel azonban az osztódáson kívül más is történik: differenciálódnak, azaz különböző jellegű sejtekkel alakulnak. Egy részük *segítő (helper)* T limfocitává (rövidítésük: Th) alakul, melyeknek három fő csoportja van: a Th1, a Th2 és a Th17. E limfociták a nevüket onnan kapták, hogy saját maguk nem vesznek részt a válaszadásban, csak irányítják más sejtek – az effektorok – válaszadását. A részleteket később, az effektor funkciók leírásánál fogjuk látni, de a lényeg, hogy a Th1 limfociták azt a fajta effektor választ segítik, mely a sejten *belüli*, intracelluláris kórokozók ellen hatásos (pl. vírusok), míg a Th2 limfociták a sejten *kívüli*, extracelluláris kórokozók (pl. férgek) és az allergiás reakciót kiváltó antigének elleni választ támogatják. (A Th17 szintén bizonyos sejten kívüli kórokozók, meghatározott baktériumok és gombák elleni választ irányít.) Nagyon érdekes kérdés, hogy mi dönti el, hogy a differenciálódás melyik irányba megy el – és

¹⁴A B sejtek pozitív szelekciójáról nagyon keveset tudunk.

4. fejezet Egy kis immunológia

itt eljutunk ahhoz a kérdéshez, hogy a veleszületett immunitásnak miért van alapvető szerepe az adaptív immunitásban is. A helyzet ugyanis az, hogy ezt a kérdést, bár sok tényezője van, de elsősorban az határozza meg, hogy az aktiválódás helyén milyen citokinek (mint hírvivő molekulák) vannak jelen – melyet elsősorban a veleszületett immunitás sejtjei termelnek. Ha egy IL-12 nevű citokin van jelen, akkor a differenciálódás Th1 irányba megy el, márpedig ezt a citokint – figyeljük meg, milyen szépen összeérnek a történet szálai! – akkor választják ki a veleszületett immunitás sejtjei, elsősorban a dendritikus sejtek és az NK sejtek, ha intracelluláris kórokozóval kell megküzdeniük. A Th2 irányú differenciálódást elsősorban az IL-4 nevű citokin serkenti, ezt pedig akkor termelik a veleszületett immunitás sejtjei, ha extracelluláris kórokozóra kell választ adni. Ezt a jelenséget szokás néha „harmadik jel”-nek is nevezni. Azt is fontos megjegyezni, hogy az egyes típusok gátolják a többi létrejöttét, ami ahhoz vezet, hogy – különösen a veszélyesebb kórokozók esetén – az immunrendszer adott szakaszában inkább vagy csak az egyik, vagy csak a másik van jelen, de nem a kettő keverten. Ezt szokás az immunrendszer Th1/Th2 polarizációjának is nevezni.

Hogyan valósul meg a Th sejtek válaszadást irányító funkciója? Úgy, hogy a megfelelő citokineket bocsátják ki, ezzel, mint információküldő „képességgel” tudják a karmesteri funkciójukat betölteni. A Th1 sejtek IFN- γ -t (interferon- γ -t) és IL-2-t bocsátanak ki, ezek a már látott sejtek közül a makrofágokat és az NK sejteket aktiválják, valamint a szerzett immunitás (hamarosan bemutatandó) celluláris válaszának sejtjeit – valamennyi csakugyan az intracelluláris kórokozók ellen hat, azáltal, hogy a megfertőzött sejtet elpusztítják. A Th2 sejtek IL-4, IL-5-öt és IL-13-at választanak ki (azaz saját maguk „utánpótlását” is serkentik), mely egyrészt a B sejt választ irányítja, másrészt a fehérvérsejtjeink eozinofil granulocitának nevezett típusának aktiválást is elvégzik – mindenkorban az extracelluláris kórokozók ellen fog hatni.

A CD4+ T sejtekből még egy csoport tud differenciálgni: a *szabályozó (regulátor) T limfociták* (rövidítésük: Treg), melyeknek szerepe elsősorban az elindult limfocita expanzió megállításában van; de egyéb immunsejtek aktivációját is gátolják azáltal, hogy ilyenre utasító citokineket bocsátanak ki. Ilyen módon a Treg sejtek működése szintén a perifériás tolerancia része.

A CD8+ T sejtek aktiválódás esetén ún. *citotoxikus T limfocitává* (rövidítésük: Tc) válnak. Ez megtörtéhet közvetlenül, tehát a CD8+ T sejt receptorának és az antigén+MHC-nek a kötődésével (a második jelre, a kostimulációra itt is ugyanúgy szükség van!), de egyes esetekben CD4+ T sejt is szükséges az aktiválódáshoz. Akárhogys is, ha megtörtént az aktiváció, akkor ugyanúgy klonális expanzió következik, ám az így létrejött Tc sejtek már közvetlen effektor funkcióval bírnak, melyet mindenkorban látni is fogunk.

Végezetül nem beszélünk még a B sejtekről. Ezek aktiválódása kapcsán meg kell különböztetnünk az ún. T-dependens és a T-independens antigéneket. Az előbbiekn azokat az antigéneket jelölik, melyek révén a B sejt tud kapcsolódni majd aktiválodni – de csak akkor, ha T sejt is jelen van. Ebben az esetben a B sejt lényegében antigénprezentáló sejtként viselkedik a T sejt számára. A T-independens esetben a B sejt receptor és az antigén közti kapcsolódás T sejt segítsége nélkül is létre tud jönni. Példának okáért, a T sejtek csak fehérje-jellegű antigének tudnak felismerni, ám a B sejtek ennél többet, például

poliszacharidot is. Ennek megfelelően a poliszacharidok automatikusan T-independens antigénnek minősülnek. Amennyiben a B sejtek aktiválódnak, ugyanolyan klonális expanzió következik be, mint a T sejteknél, ez teszi majd lehetővé a későbbi effektor funkció betöltését.

Térjünk is akkor át a válaszadó (effektor) funkcióra! A szerzett immunitás *effektor funkciójának* a veleszületett immunitáshoz hasonlóan két ága van. Mindkét ágra egységesen jellemző, ezt az előbbiekből láttuk is, hogy a beindulásukat megelőző információfeldolgozáshoz, azaz a működésükhez sejtek osztódására van szükség (szemben a veleszületett immunitással), ami persze időt vesz igénybe – ez a magyarázata annak, hogy a szerzett immunitás miért reagál lassabban, szemben a veleszületett immunitással, ami azonnal rendelkezésre áll. De ugyanez egyúttal az eltérő erejükkel is összefügg: a veleszületett immunitás válasza csak korlátozottan képes „fokozódni”, míg a szerzett immunitás, a sejtosztódás kihasználásának köszönhetően idővel sokkal hatékonyabbá is tud erősödni, gyorsan szaporodó kórokozókkal is felvéve a versenyfutást.

A két ág tehát itt is a humorális és a celluláris. A *celluláris válasz* effektorai a szerzett immunitásban pedig nem mások, mint a Tc limfociták. Ahogy volt róla szó, ezeket elsősorban sejten belüli nem-saját ellen veti be a szervezet, például vírussal fertőzött, vagy tumoros sejtek ellen. Ez megtörténhet olyan módon, hogy a sejt maga jelzi az MHC-I-gyel együtt megjelenő antigénpeptiddel a „problémát” (erre minden sejtünk képes, hiszen minden magvas sejtünk rendelkezik MHC-I-gyel), és a CD8+ T limfocita közvetlenül rákapcsolódik a bemutatott antigénre, vagy pedig úgy, hogy APC mutatja be a feldolgozott kórokozót az MHC-II-jén, de olyan jelek mellett, melyek a Th1 választ indítják el. Korábban szerepelt, hogy ez többek között a „szerzett immunitás celluláris válaszának sejtjeit” aktiválja – most már elárulhatom, hogy ezek természetesen nem mások, mint a Tc limfociták. A leküzdés módja ez esetben a teljes sejt elpusztítása; erre a Tc limfocitáknak több eszközük is van, de végeredményben mindegyikkel azt érik el, hogy a célsejtben beinduljon a programozott sejthalál, az apoptózis. (Például olyan anyagot bocsátanak ki, melyek megnövelik a célsejt falának áteresztőképességét, majd olyat, ami az így kialakult pórusról bejutva kiváltja az apoptózist.)

A *humorális válasz* effektorai az ún. *antitestek* (*ellenanyagok*), vagy más szóval *immunglobulinok*. Ezeket az oldható fehérjemolekulákat a B sejtek termelik, a fent említett expanzió után. Kicsit részletesebben elmondva arról van szó, hogy a B sejtek az aktiválódást követően nem csak felszaporodnak, hanem minőségi változáson is átmennek: úgynevezett *plazmasejtté* differenciálódnak. A plazmasejteknek pedig egyetlen feladataik van: elkezdenek ellenanyagot termelni. Az egy B sejtből leszármazott plazmasejtek mind ugyanazt az ellenanyagot termelik, és ez pedig nem más, mint az ellenanyag, ami a B sejt által felismert antigénhez tud kötődni.

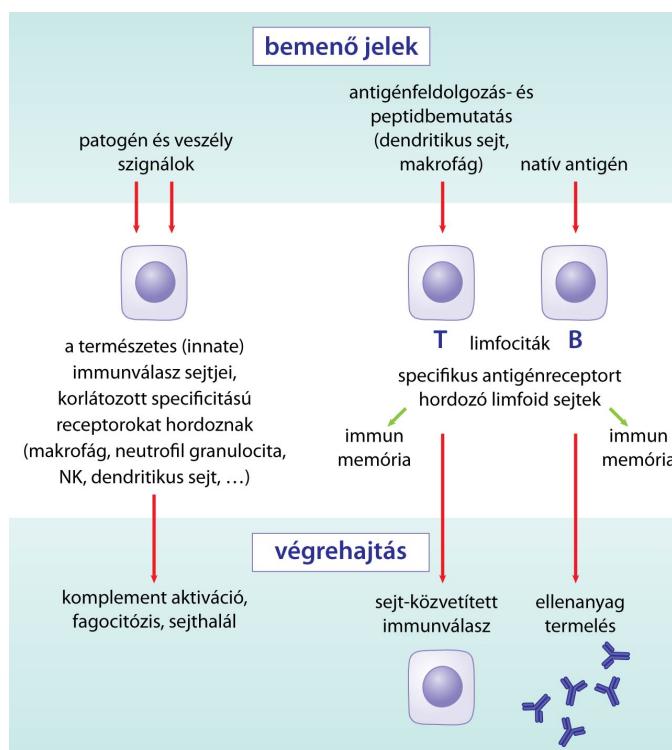
Arról van ugyanis szó, hogy az antitestek specifikusan tudnak kötődni egy antigénhez, márpédig ha ez megtörténik, akkor beindul az effektor funkció. Sok esetben az antitest bekötése önmagában gátolja a célsejt funkcióját, például mozgásképtelenné teszi azt, vagy blokkolja az aktív területét (neutralizáció). Másrészt az antitest rákötése megjelöli a sejtot a veleszületett immunitás számára, és beindítja a komplementrendszert, valamint segíti a fagocitázist.

Az antitesteknek többféle változata, ún. izotípusa van, melyek eltérnek pontos biológiai

4. fejezet Egy kis immunológia

funkciójukban, képességeikben. A legnagyobb csoportot az *IgG* osztályú antitestek jelentik, melyek nagy sokoldalúak effektor funkciójukat tekintve. Ez az egyetlen osztály, mely át tud jutni a méhlepényen, így létrehozva a *maternális immunitást*: ez az a jelenség, hogy az anya vérében keringő – *IgG* osztályú – antitestek a születendő csecsemőbe átjutva számára is átmeneti védelmet adnak (azon kórokozók ellen, melyre nézve az anyának *IgG* antitestje van). Az emberi emésztőrendszer – szemben egyes állatokkal – nem képes *IgG* osztályú antitestet felvenni (az anyatejbe ezért érdemi mértékben ki sem választódik), így ez a védelem a méhen belüli fejlődés alatt jön létre, később, az anyatejjel már nem átvihető. Az *IgM* osztályú antitestek nagyrészt a vérben találhatóak meg, és elsősorban a komplement-rendszer aktiválása az erősséggük. Az *IgA* osztályú antitestek egy része a különféle nyálkahártyák – légzőrendszer, gyomor-béltraktus stb. – felszínére választódik ki (szekretoros *IgA*), így azokat védi. *IgA* osztályú antitestek kiválasztódnak az anyatejbe is, így védelmet tudnak adni az anyatejes táplálás révén a csecsemőnek (elsősorban értelemszerűen a gyomor-bélrendszerben, de kisebb mértékben a légzőrendszerben is, amennyire némi anyatej oda is jut a táplálkozás során). Az *IgD* nagyon kis mennyiségben előforduló típus, jelentőségről keveset tudunk. Végezetül az *IgE* izotípusú antitestek a paraziták elleni védelemben, és az allergiás reakciókban játszanak szerepet. (Hozzá kötődnek az ún. hízósejtekhez, melyek ennek hatására degranulálódnak, és az így felszabaduló anyagok közvetítik az allergiás reakciót.)

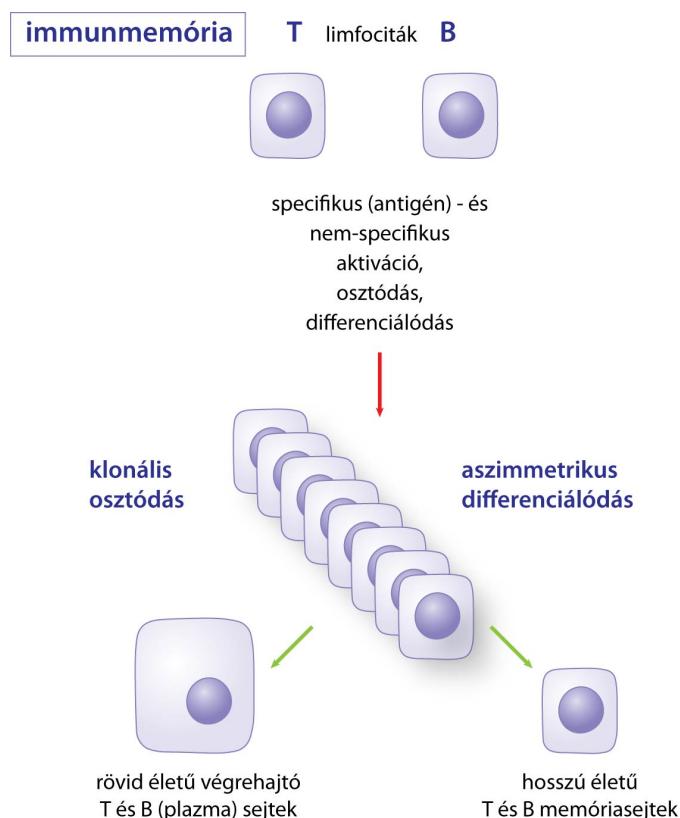
Az összes felsorolt folyamatot mutatja összefoglalóan a 4.1. ábra.



4.1. ábra. Az immunrendszer folyamatai és működése nagy áttekintésben.

Egy kérdés maradt nyitva még: mi a „karmester”, jelen esetben a Th2 limfociták szerepe a B sejtes, humorális válaszban? A T-independens antigének esetén semmi, ilyenkor az aktiváció és expanzió e nélkül lezajlik, mégpedig gyorsan, és jórészt IgM osztályú antitesteket fognak termelni az így létrejövő plazmasejtek. Érdekesebb a helyzet a T-dependens antigéneknél. Itt a Th2 limfociták egyik szerepe, hogy serkentik a B limfociták aktiválódását. A másik szerep megértéséhez tudni kell, hogy kezdetben csak IgM (és némi IgD) osztályú ellenanyagot termelnek a B sejtek – a Th2 limfociták második funkciója, hogy létrehozzák az ún. *osztályváltást*, azaz eléri, hogy a B sejtek végül is egyéb izotípusú antitesteket is termeljenek.

Végezetül egy nagyon fontos kérdést kell még megbeszálni, mely az egész szerzett immunitás egyik legalapvetőbb jellemzője. Ez pedig az a képessége, hogy – szemben a veleszületett immunitással – *tanuljon* a korábbi találkozásokból. Tehát bár az első találkozásnál nem fog hatékony választ adni, de másodszor, harmadszor stb. már egyre inkább, mert *emlékezni* fog a korábbi találkozásokra, és ezt fel tudja használni. (A veleszületett immunrendszer, mint láttuk, nem ilyen – de cserében a kevésbé hatékony válasza nagyon gyors tud lenni, bármelyik találkozáskor.) Ezt hívják *immunológiai memóriának*, folyamatait összefoglalóan mutatja a 4.2. ábra.

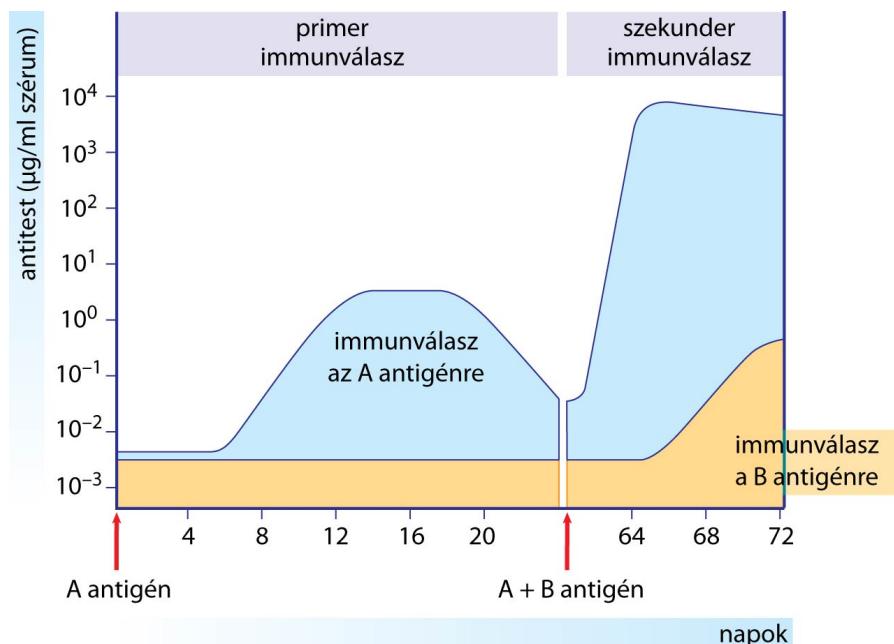


4.2. ábra. Az immunológiai memória folyamatai.

A működésének az alapja, hogy a limfociták expanziója után a szervezet nem számolja

4. fejezet Egy kis immunológia

fel az összes elszaporodott limfocitát. Egy részüket igen, hiszen az autoimmunitás elleni védekezés egy fontos mechanizmusa, hogy az expanzió leállítására is vannak jelpályák, ám a limfociták egy része nem elpusztul, hanem átalakul ún. *memóriasejtek*. Ez mind a B, mind a T limfocitákkal megtörténik, vannak tehát B és T memóriasejtek. (Kivételt képez a T-independens válasz: ott nem képződnek memóriasejtek.) Míg az expanzió és lezárása néhány napos, hetes folyamat, addig a memóriasejtek hosszú élettartamuk: évekig, sőt, évtizedek a szervezetben maradnak. A jelentőségeket az adja, hogy a következő ugyanolyan kórokozóval való találkozáskor a memóriasejtek is aktiválódnak (a B memóriasejtek plazmasejtté alakulnak és ellenanyagot kezdenek termelni, a T memóriasejtek funkcionális Th vagy Tc sejtére alakulnak) – csakhogy ez *sokkal gyorsabb*, mint a fent leírt, első találkozáshoz tartozó folyamat! Ezt mutatja a 4.3. ábra, melyen látható, hogy a már egyszer megválaszolt antigénre adott ismételt válasz sokkal gyorsabb és erőteljesebb (miközben egy új antigénre adott válasz változatlan lefutását tekintve). Ez a szerzett immunrendszer tanulása: az antigénnel való második és későbbi találkozáskor már egyre gyorsabb, hatékonyabb választ tud adni. A védőoltások feladata éppen ez: immunológiai memória kialakítása – de az igazi fertőzés kockázatai nélkül.



4.3. ábra. Az immunológiai memória hatása: a válasz sokkal gyorsabb és hatásosabb akkor, ha az immunrendszer korábban már találkozott az antigénnel.

Bizonyos értelemben az is a limfociták szelekcióját adja, hogy az érett limfocitára szükség lesz-e. Ha ugyanis nem, akkor néhány hét után elpusztul – minden össze ennyi az élettartama. Tehát, ha a limfocita által felismert antigén hetek alatt sem kerül a szervezetbe, akkor a limfocita elveszik – ami logikus is, hiszen ez a tény arra utal, hogy az adott antigén talán nem is olyan fontos. Ha viszont a limfocita antigénnel találkozik,

akkor a fenti mechanizmus révén „megőrződik” ez az információ – így végül idővel az immunrendszer egyre jobban hozzáalakul az alany környezetéhez, *adaptálódik* ahhoz... innen is az adaptív immunitás elnevezés.

Végezetül érdemes pár szót, ismét csak nagyon leegyszerűsítve, ejteni az immunrendszer elemeinek anatómiájáról és fejlődéstanáról. A legtöbb immunrendszerben dolgozó sejt a vérünk fehérvérsejtnek nevezett alakos elemének¹⁵ valamely típusa. Tudni kell, hogy vérünk valamennyi alakos eleme ugyanabból a közös őssejtből alakul ki (*hemopoetikus őssejt*). Ez két irányba differenciálódik: az ún. *myeloid vonalból* alakulnak ki a vörös-vértestek, a vérlemezkek, és a fehérvérsejtek közül a makrofágok, a dendritikus sejtek, valamint a bazofil, a neutrofil és az eozinofil granulociták, a másik, ún. *lymphoid vonalból* alakulnak ki az NK sejtek és minden más limfocita, a T és B sejt egyaránt.

A limfociták nevét az adja, hogy hol történik az érésük. A vérképzés helye születésünk idejére már szinte teljes egészében a vörös csontvelőbe kerül (bár az változik a méhen kívüli élet során is, hogy mely csontok csontvelője dominál), ám a limfociták, bár itt keletkeznek, végleges érésükkhöz más helyre vándorolnak. A T limfociták a csecsemőmirigybe (thymus, innen a T), a B limfociták nevét pedig az adta, hogy a madarak bursa Fabricii nevű szervével ekvivalens szervébe, ma már tudjuk, hogy ez nem más mint szintén a csontvelő¹⁶. Ezek az ún. *elsődleges (vagy centrális) nyirokszervek*. A T és B limfociták receptorai itt alakulnak ki, itt zajlanak le a centrális toleranciát kialakító szelekciók is.

Ezt követően a limfociták kiáramlanak az éresi centrumból a perifériára: átkerülnek másodlagos nyirokszervekbe. A legfontosabb ilyen másodlagos nyirokszerv a lép és a nyirokcsomók, de ugyanígy másodlagos nyirokszervet jelentenek a mandulák, a féregnyúlvány (köznapi nevén a vakbél), ma már tudjuk, hogy ilyen szerepet töltönk be a vékonybél falán lévő kis tüszőcsoportosulások, a Peyer-plakkok és számos egyéb, nyálkahártyán található nyirokszövet-képződmény, melyek összefoglaló nevén MALT-nak szokás nevezni. Rendkívül fontos immunológiai szerepet lát el a bőr is.

Az ezen másodlagos nyirokszervekben található limfociták egyrészt közvetlenül kapcsolatba kerülhetnek a kórokozókkal (épp ez magyarázza, hogy sűrűbben fordulnak elő a tipikus behatolási kapuknál: gyomor-bél traktus, orr, légutak stb., illetve a vérkeringésbe kerültek esetén a lép), másrészt a szervezetünk egy specializált rendszere kifejezetten gondoskodik arról, hogy odaszállítsa az antigéneket – ez a nyirokkeringés; tipikusan a bőrön keresztül bekerülő antigéneknél nyer jelentőséget. A bőrben, illetve az alatta lévő kötőszövetben ugyan rengeteg APC van, ám limfocita nincs, ezért az APC felveszi az antigént, belép a nyirokkeringésbe, és ott utazva¹⁷ jut el a legközelebbi nyirokcsomóba. Itt már várják őt a limfociták és sor kerül a fent leírt folyamatok beindulására. minden nyirokcsomónak vannak „odavezető” (afferens) nyirokerei, itt lépnek be az APC-k és a limfociták (a perifériára kikerülésük során), valamint „elvezető” (efferens) nyirokerei, itt lépnek ki a feldolgozás utáni, illetve szükségtelené vált sejtek; ezek nagyobb nyirokcsomókba vagy – végeredményben – valamely vénába torkollnak. Kevesen gondolnák, de

¹⁵ A vérünkben két további alakos elem található: a vörös-vértestek, melyeknek elsősorban az oxigénszállításban van szerepük, és a vérlemezkek, melyek elsősorban a véralvadásban vesznek részt.

¹⁶ De angolul így is kijön a rövidítés: bone marrow.

¹⁷ Az „utazást” az teszi lehetővé, hogy a nyirokerekben folyadék áramlik, ez a folyadék a vérkeringésből kiszűrt plazma, a keringést pedig izomösszehúzódások tartják fenn.

4. fejezet Egy kis immunológia

felnőttben napi 15-20 liter vér szűrődik ki nyirokká majd jut vissza a vérkeringésbe miután végighaladt a nyirokkeringésen. Ez a mechanizmus teszi lehetővé, hogy az antigénprezentáló sejtek és a nekik megfelelő limfociták kellően nagy valószínűsséggel találkozzanak, és a fentiekben leírt immunválasz létrejöhessen, azaz, hogy az immunrendszerünk ilyen módon (is) be tudja tölteni funkcióját.

5. fejezet

A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

Miért oltunk, avagy mire jók a védőoltások? Sokan erre a kérdésre azt válaszolnák: azért, hogy megelőzzük a beoltott személy megbetegedését. Ez persze igaz, de valójában többről is szó van.

A védőoltások közvetlen célja természetesen tényleg az, hogy a beoltott személyt megvédjük valamilyen betegségtől. A védőoltások lényegében egy módszert jelentenek, hogy egy személy immunrendszerét kitégyük egy kórokozónak, de irányított időzítéssel és kontrolláltan, azaz az eredeti betegséget okozni nem képes – legyengített vagy nem is élő – kórokozónak, vagy egy komponensének, mely emiatt a betegség kockázatai nélkül éri el, hogy az immunrendszer megtanulja a kórokozóra történő válaszadást, és ilyen módon a későbbiekben már védett legyen az igazi betegséggel szemben.

A védőoltás beadása után a legtöbb ember immunrendszere átmegy azon a tanulási folyamaton, amelyen a természetes fertőződés esetén is átmenne – csak éppen a klinikai megbetegedés kockázatai nélkül. (Sok esetben az is elmondható, hogy a betegséggel *amúgy is* biztosan vagy valószínűen találkozna a szervezet, annak minden kockázatával, például a kanyarót lényegében a gyermekek 100%-a megkapta a védőoltás bevezetése előtt.) A „legtöbb” persze nem azonos a mindenivel, kifejezve azt, hogy egyetlen védőoltás – mint ahogy egyetlen más megelőzési módszer – sem tökéletes. Ezt hívják *primer hatástalanságnak*, ez az egyik forrása a védőoltások nem tökéletes hatásosságának.

Ezen tanulási folyamatot után a beoltott személy – mivel az immunrendszere már „edzett” – hosszabb-rövidebb ideig védett lesz a betegség ellen. Érdekes kérdés, hogy mit jelent a „hosszabb-rövidebb ideig”. Bizonyos oltásoknál (pl. az MMR-nél) ez rendkívül hosszú idő – az MMR kanyaró-komponensénél például olyan hosszú, hogy még 20-30 év távlatában sem volt érdemi gyengülés kimérhető¹⁸ és azokban az országokban, ahol régóta és széles körben oltanak, még 50 év kanyaró nélkül, csak oltás adta védelemben eltelt időszak után sem tapasztalható (7.1. alfejezet), hogy a kanyaró érdemi mértékben visszajönne. Más oltások esetében nagyon is belátható ez az időtartam – ma már egyértelmű javaslat például, hogy DTP-oltásból a felnőttek is adassanak be maguknak, egyáltalán nem sűrűn, 10 évente bőven elég, de ennyi időnként oltassák be magukat, hogy frissítsék a védelmüket,

¹⁸I. Davidkin, S. Jokinen, M. Broman, P. Leinikki, H. Peltola. “Persistence of measles, mumps, and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow-up”. In: *Journal of Infectious Diseases* 197.7 (2008), pp. 950–956. DOI: [10.1086/528993](https://doi.org/10.1086/528993). URL: <http://jid.oxfordjournals.org/content/197/7/950.abstract>; M. S. Dine, S. S. Hutchins, A. Thomas, I. Williams, W. J. Bellini, et al. “Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26–33 years after vaccination”. In: *Journal of Infectious Diseases* 189.Supplement 1 (2004), S123–S130. DOI: [10.1086/380308](https://doi.org/10.1086/380308). URL: http://jid.oxfordjournals.org/content/189/Supplement_1/S123.abstract.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

elsősorban a szamárköhögés ellen („emlékeztető” oltás). Az oltás adta védelem ilyen, időbeli gyengüléssel kialakuló elégtelenségét hívják *szekunder hatástalanságnak*. Ez a másik forrása a védőoltások tökéletlenségének.

Összefoglalva, a védőoltások nem védi meg tökéletesen a lakosságot. Nemcsak arról van szó, hogy nem lehet mindenkit beoltani (nem tökéletes átoltottság), hanem arról is, hogy a beoltottak sem válnak védetté mindahányan (primer hatástalanság), sőt, aki az oltás után védetté vált, annak is csökkenhet idővel a védettsége (szekunder hatástalanság).

Akkor tehát, ha a lakosság védettsége mondjuk összességében csak 90%, az azt jelenti, hogy 10% eséllyel megkaphatom a betegséget? A válasz az, hogy nem!

A helyzet ugyanis a valóságban jobb. Képzeljük el, hogy egy 10 milliós országban 9 999 999 embernek 100%-os a védettsége, 1 emberé pedig 0%-os. Ekkor mennyi a védettség társadalmi szinten? Ellentétben azzal, amit elsőre gondolnánk, hogy $ti\cdot 9\ 999\ 999 / 10\ 000\ 000 = 99,9999\%$, valójában nem: a védettség *ugyanúgy* 100% lesz, mintha mindenki tökéletesen védett lenne – hiszen nincs, akitől az az 1 ember megkaphatná a betegséget! Azaz valaki nem csak a szó szoros (immunológiai) értelmében lehet védett, hanem a közösségi viszonyai révén is, azáltal, hogy nem érintkezik olyannal, aki védetlen lenne. Ezt a jelenséget, tehát azt, hogy valaki azért védett, mert bár immunológiaiag nem védett, de nincs akitől megkapja a betegséget, hívjuk *közösségi (vagy nyáj-) immunitásnak*. Úgy is szokták mondani, hogy a védett személyek védelme „kiterjed” a többiekre is, ezért ők egyfajta *indirekt védelemben* részesülnek (a direkte védettek révén).

A valóságban nyugodtan lehet 10, 100 vagy akár 1000 nem védett ember is, az össztársadalmi védettség, szemben az egyénivel, továbbra is 100% lesz, hiszen a nem védettek várhatóan olyan messze lesznek egymástól, hogy nem tudják egymásnak átadni a betegséget, azaz a körülöttük lévő csupa védett őket is ugyanúgy megvédi, mintha maguk is (immunológiaiag) védettek volnának. Járvány nem tud kitörni, hiába nem tökéletes egyéni szinten a védelem.

De vajon hol van pontosan ez a határ? Meddig mehet le a fogékonyak aránya – és ebből adódóan: meddig mehet le az átoltottság –, hogy a nyájimmunitás érvényesüljön és ne tudjanak járványok kitörni? A kulcs e kérdés megválaszolásához, hogy a járvány attól járvány, hogy önfenntartó. Mikor lesz egy betegség terjedése önfenntartó? Akkor, ha minden beteg átlagban több mint 1 embert betegít meg. Ha 1 beteg átlagban 2 másiknak adja át a fertőzést (szép szóval: ennyi másodlagos fertőzést generál), akkor járvány fog kitörni. A lényegen nem változtat, ha 1,1-nek vagy 10-nek, csak a járvány kirobbanásának a sebessége fog eltérni. (Hogyan tud 1,1 ember megbetegedni? Úgy, hogy ez egy átlag. Gondolhatunk rá úgy, hogy 10 beteg ember összesen 11 másikat betegített meg.) Ezt az értéket szokás *effektív reprodukciós számnak* nevezni; a járvány kitörését tehát az dönti el, hogy ez kisebb vagy nagyobb-e 1-nél. Azaz ahhoz, hogy megválaszoljuk a feltett kérdést, azt kell megértenünk, hogy az effektív reprodukciós szám értéke mitől függ. E tényezők két csoportra oszthatóak: az effektív reprodukciós szám egyrészt attól függ, hogy a beteg hány másik személyt exponál a betegségnek (hány másikat „kínál meg” a kórokozóval), másrészt attól, hogy az exponáltak közül hányan betegednek meg ténylegesen (hány lesz fogékony).

Az előbbi úgy is meg szokták fogalmazni, hogy ha egy fertőzöttet bedobunk csupa

tökéletesen fogékony ember közé, akkor várhatóan hány másodlagos fertőzés jön létre. Az ezt befolyásoló tényezők ismét csak két csoportra oszthatóak. Az ugyanis, hogy egy beteg hány másik embert tesz ki a megbetegedésnek, függ egyrészt a kórokozó biológiai jellemzőitől: a kanyaró például cseppfertőzéssel terjed és minimális érintkezés, akár csak rövid idejű egy légtérben tartózkodás is elég ahhoz, hogy a vírus átugorjon az egyik emberről a másikra, így itt magas lesz ez a szám, addig a HIV szexuális érintkezással terjed, így ott alacsonyabb (hiszen a szexuális érintkezés feltételezi az egyébként tartózkodást, de ez fordítva nem igaz). Természetesen számít az is, hogy egy beteg ember milyen hosszú időtartamon át fertőző, ami ismét csak biológiai kérdés, például a kanyarónál ez az időtartam egy-két hétközött, HIV-nél a körülmenyektől függően ennek sokszorosa is lehet – ha ez az érték nagyobb, az szintén növeli az exponált emberek várható számát. A tényezők másik csoportja nem biológiai, hanem társadalmi, hiszen ilyenek is befolyásolják, hogy milyen sűrűn alakul ki az emberek között fertőzés átadására alkalmas kapcsolat: az is számít, hogy milyenek a szociális viszonyok, például a lakókörülmények, a zsúfoltság (ez azonnal világos a kanyaró példáján: ez határozza meg, hogy hányakkal leszünk egy légtérben), számíthatnak a higiéniai viszonyok (például a széklettel szennyezett ivóvíz útján terjedő betegségeknél a csatornázás, szennyeztszítés), de szexuális úton terjedő betegségeknél természetesen a szexuális szokások is, és így tovább. A végeredményt az ún. *elemi reprodukciós számban* adjuk meg (jele: R_0), mely az összes fenti hatást – biológiaiakat és társadalmaiakat egyaránt – összefogva megmutatja azok eredményét egyetlen számban, tehát, hogy egy beteg átlagosan hány embert tesz ki a fertőzésnek. Látható, hogy ez egy nagyon soktényezős kérdés, és a végeredmény nem becsülhető meg egykönnyen a rendelkezésre álló adatokból¹⁹, ráadásul a társadalmi tényezők nagyon különbözhettek különböző időkben és országokban, így általában nem egyetlen konkrét számot adnak meg, hanem egy intervallumot (mely adott betegségre, és adott populációra értendő). A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek R_0 -jai²⁰ napjaink fejlett országaiban jellemző viszonyok mellett az 5.1. táblázaton láthatóak.

A kanyarós betegek rendkívül sok embert tesznek ki a fertőzésnek: az elemi reprodukciós szám 12–18 körül van napjainkban a fejlett világon. (Ismét hangsúlyozom, hogy ez egy átlag: az is lehet, hogy van olyan kanyarós, aki egyáltalán senkit nem tesz ki a fertőzésnek, és van olyan, aki ötvenet is, de átlagban 12–18 hétközött ez az érték.) A mumpsz sokkal visszafogottabb ilyen szempontból, 10 alatti az elemi reprodukciós száma. És végül ott van, félleg-meddig szándékos kakukktojásként, a tetanusz: ez a betegség bár fertőző, de nem ragályos (emberről emberre nem terjed) így az elemi reprodukciós száma 0.

Fontos rögzíteni, hogy ezek a tényezők, így az elemi reprodukciós szám, lényegében²¹

¹⁹ J. Heffernan, R. Smith, L. Wahl. “Perspectives on the basic reproductive ratio”. In: *Journal of The Royal Society Interface* 2.4 (2005), pp. 281–293. ISSN: 1742-5689. DOI: [10.1098/rsif.2005.0042](https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0042). URL: <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/2/4/281>.

²⁰ P. E. M. Fine. “Herd immunity: history, theory, practice”. In: *Epidemiologic Reviews* 15.2 (1993), pp. 265–302. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/content/15/2/265.short>.

²¹ A kérdésfeltevésünk szempontjából („egy beteg hány másikat exponál a betegségnak”) az alanynak természetesen már mindenféle betegnek kell lennie, úgyhogy úgy tűnhet, hogy az oltottágnak nincs jelentősége – ha egyszer megbetegedett, akkor mindegy, hogy az oltás hiányában, vagy az oltás ellenére. Valójában nem feltétlenül mindegy: van olyan eset, hogy egy oltott személy, ha meg is betegszik, kevésbé terjeszti a kórokozót, mintha oltatlan betegszik meg. Ebben az esetben számít az oltottság már e ponton

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

5.1. táblázat. A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közeliítő minimum és maximum fejlett országokban)

Betegség	R_0
Kanyaró	12-18
Mumpsz	4-7
Rubeola	6-7
Diftéria	6-7
Szamárköhögés	12-17
Polio	5-7
Tetanusz	0

nem függenek az átoltottságtól, az oltás hatásosságától, a természetes betegségen átesettek arányától stb., tehát általában a védettségtől. Még egyszer: ez csak a „megkínálást” jellemzi, a védettség – ami meghatározza azt, hogy ki betegszik meg ténylegesen – egy élesen elválasztandó, külön tényező.

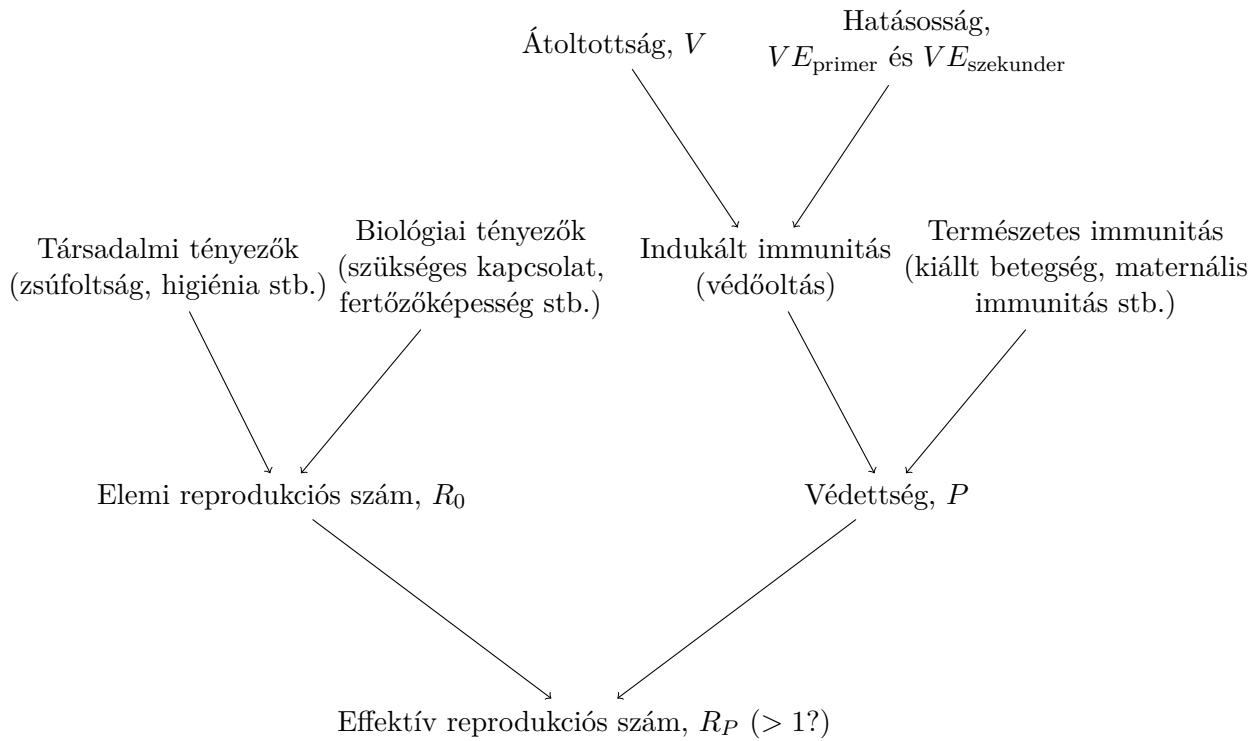
Menjünk is akkor tovább erre: hányan fognak ténylegesen megbetegedni? Jelöljük a – bármi okból is, de – védettek arányát P -vel. Ebben az esetben a fertőzésnek kitett R_0 emberből $R_0 \cdot P$ védtet lesz, így hiába is az expozíció, nem jön létre másodlagos fertőzés. Az – adott védettségi viszonyok mellett – ténylegesen kialakuló másodlagos fertőzések száma tehát $R_P = R_0(1 - P)$; ez épp a már bevezetett *effektív reprodukciós szám!*

Ahhoz tehát, hogy eldöntsük, hogy az effektív reprodukciós szám nagyobb-e 1-nél (és így meghatározzuk, hogy mi a járvány kitörésének a feltétele), a második megértendő kérdés, hogy mitől függ a P szám, a védettek aránya. Ezt a kérdést ismét érdemes kettévalasztani. Egyszerűt a védettségnek vannak, illetve lehetnek természetes okai: az alany korábban már átesett a betegségen, csecsemő és a méhen belüli korban a szervezetébe átkerült anyai antitestek még védk, genetikai vagy egyéb okokból nem fogékony stb. Oltás híján csak ezek a tényezők számítanak, ezek határozzák meg a P -t. Ha azonban oltással is számolunk, akkor képbe kerül a védettség másik forrása: az oltással indukált immunitással rendelkezők aránya, amit két doleg határoz meg, az átoltottság és az oltás hatásossága. Ezekről még beszélünk később részletesebben, de előtte álljunk meg egy pillanatra, rakjuk össze, hogy most mit tudunk, hol tartunk ([5.1. ábra](#)).

A biológiai és a társadalmi tényezők meghatározzák az R_0 -t. Ez megfelelő módszerekkel megbecsülhető, adott körülmények között adott betegségre jellemző – bár általában nem pontosan ismert – érték. A védettek P aránya meghatározza az effektív reprodukciós számot: $R_P = R_0(1 - P)$. Na de mit mondtunk kiinduláskor? Hogyan járvány akkor tud kitörni, ha ez a szám nagyobb mint 1! A járvány kitörésének a feltétele tehát:

$$R_0(1 - P) > 1,$$

is, de ez csak apró részlet, az első közelítésben történő tárgyaláshoz nyugodtan elhanyagolhatjuk.



5.1. ábra. A járványok kitörését meghatározó effektív reprodukciós számot kialakító tényezők

amely egyenletet átrendezve azt kapjuk, hogy

$$P < 1 - \frac{1}{R_0}.$$

Megkaptuk tehát, hogy minél másik, kitör-e járvány: akkor fog ez előfordulni, ha a védettek aránya $1 - \frac{1}{R_0}$ alá esik, ahol R_0 -t az adott betegségre és populációra kell meghatározni (a mi viszonyaink között az 5.1. táblázat tartalmazza a közelítő értékeit). Például rubeola-járvány nem tud kitörni, ha a populációnak legalább $1 - \frac{1}{6} = 83,3\%$, $1 - \frac{1}{7} = 85,7\%$ körüli aránya védett.

És itt jön a kulcskérdés: ezek alapján, ha 90% védett rubeola ellen, akkor hiába is van 10% védetlen, ők sem fognak megbetegedni – hiszen ha nem tud járvány kitörni, akkor nem lesz kitől elkapniuk a betegséget! Ez a nyájimmunitás²²!

Érdemes felhívni rá a figyelmet, hogy az egész okfejtés nem specifikus a védőoltásokra: a nyájimmunitás szempontjából a védettség számít, az mindegy, hogy mi a forrása. Nem véletlen, hogy a bevezető szövegben mindenhol „védett” (és nem „oltott”) embereket emlegettettem. Ez olyannyira így van, hogy a nyájimmunitás fogalmát már jóval az

²²Fine, “Herd Immunity: History, Theory, Practice”; P. Fine, K. Eames, D. L. Heymann. “Herd immunity”: a rough guide”. In: *Clinical Infectious Diseases* 52.7 (2011), pp. 911–916. DOI: [10.1093/cid/cir007](https://doi.org/10.1093/cid/cir007). URL: <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/7/911.abstract>.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

előtt felismerték, hogy a legtöbb ma használatos védőoltást egyáltalán feltalálták volna. Klasszikus megfigyelés (7.1. alfejezet), hogy a védőoltás előtti éraban a kanyaró – kb. kétévente ismétlődő – hullámokban jelentkezett, ennek oka is éppen ez: egy nagy kanyaró járvány után megnő P , a védettek aránya (hiszen aki átesett rajta, az már védett lesz), ezért nem tud a betegség újra kitörni. Ez épp a nyájimmunitás egy példája – mindenféle védőoltás nélkül. (Akkor miért tör ki később újra a járvány? Azért mert a megszülető, és anyai védelem alól kikerülő gyermekek visszatölthetik a védettség nélküli halmazt.)

Haladjunk most tovább, hogy újabb, gyakorlatban is használható eredményeket nyerjünk. Ehhez először is egy elhanyagolással élünk: a továbbiakban azt feltételezzük, hogy a vizsgált betegségeinkkel szemben nincs természetes immunitás. Igazából nem lenne nehéz ezt is figyelembe venni, de ez anélkül bonyolítaná a számításokat, hogy érdemi változást hozna, ráadásul a közelítés nem rossz, hiszen diftéria vagy mondjuk szamárköhögés ellen tényleg igen jó közelítéssel a mai magyar lakosság 0%-a rendelkezik természetes immunitással, és a kanyaró vagy mumpsz esetén is évről évre esik ez az arány. (Nullára akkor sem fog leesni, ha már mindenki a védőoltások érájában született, hiszen anyai immunitás akkor is marad, ha gyengébb is, mint a természetes betegségen átesett anyáknál, egy-két ember ettől függetlenül is ellenállhat a betegségnek stb. Finomabb elemzéshez ezt is figyelembe kell venni.)

Először tételezzünk fel tökéletes vakcinát, azaz, hogy aki oltott, az védett is. Ez a fenti feltételezéssel együtt azt jelenti, hogy a védettek és az oltottak halmaza egybeesik, azaz $P = V$, ahol V az áoltottság. Ebben az esetben tehát az előbbi $P < 1 - \frac{1}{R_0}$ kritérium azt jelenti, hogy a feltételezünk

$$V < 1 - \frac{1}{R_0},$$

azaz megkaptuk, hogy mi az az áoltottság, ami alatt megszűnik a nyájimmunitás és kitörhetnek járványok. Megfordítva: meg tudjuk határozni, mégpedig számszerűen, hogy milyen minimális áoltottságot kell elérni ahhoz, hogy fennálljon a nyájimmunitás, és ne tudjanak járványok kitörni! Az 5.2. táblázat ezt tartalmazza néhány fontos védőoltással megelőzhető fertőző betegségre, az előbbi táblázat folytatásaként.

Jól látszik, hogy – amint az intuitíve is logikus – minél ragállyosabb a betegség, annál nagyobb áoltottságra van szükség a nyájimmunitás fenntartásához, és így az oltatlanok indirekt megvédéséhez. Mindazonáltal 95% még a kanyaró leragállyosabb feltételezése mellett is elég, 5% oltatlant tehát „elvisel” a rendszer. Rubeola vagy diftéria esetén ennek akár háromszorosát is. Másrészről, tetanusz esetén lehetetlen nyájimmunitást létrehozni – mivel ezt a kórokozót nem másik embertől kapják el a betegek, így az áoltottság, mindegy milyen a mértéke, semmilyen indirekt védelmet nem jelent az oltatlanoknak²³.

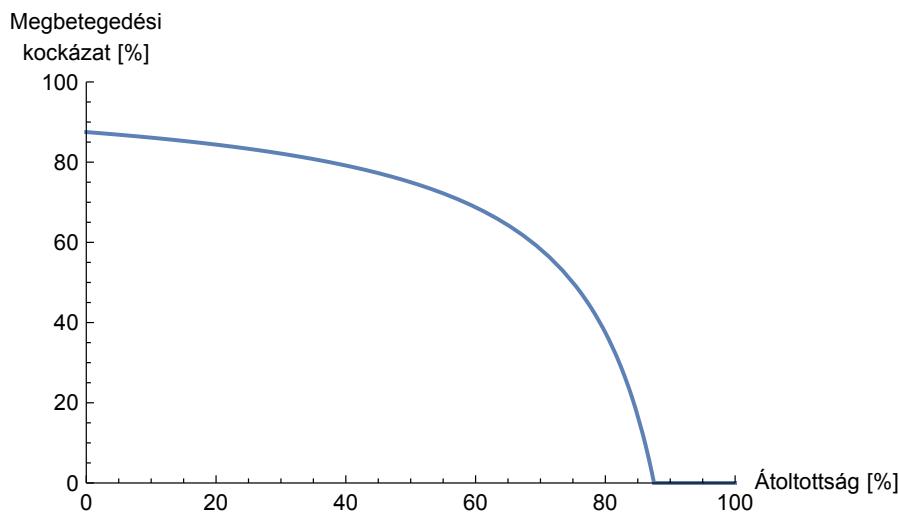
Komolyabb, ún. dinamikus modellekkel, melyekről később még én is fogok szót ejteni, azt is meg lehet határozni, hogy mi történik, ha nem érjük el a fenti küszöböt. Erre mutat példát²⁴ az 5.2. ábra.

²³ Ám: az újszülöttkori tetanusz megelőzése szempontjából mégis csak fontos az oltottság, az ellen ugyanis védelmet adnak az anyából átkerülő antitestek, ahhoz azonban, hogy ez megtörténhessen, az anyának oltottnak kell lennie.

²⁴ M. J. Keeling, P. Rohani. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, 2008.

5.2. táblázat. A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közelítő minimum és maximum a fejlett országokban) és az ezek alapján számolható, nyájimmunitáshoz szükséges minimális átoltottság, tökéletes védőoltás esetén, a természetes immunitást elhanyagolva

Betegség	R_0	Szükséges minimális átoltottság
Kanyaró	12	91,7%
	18	94,4%
Mumpsz	4	75,0%
	7	85,7%
Rubeola	6	83,3%
	7	85,7%
Diftéria	6	83,3%
	7	85,7%
Szamárköhögés	12	91,7%
	17	94,1%
Polio	5	80,0%
	7	85,7%
Tetanusz	0	-



5.2. ábra. Az oltatlanok megbetegedési kockázata az átoltottság függvényében, egy $R_0 = 8$ elemi reprodukciós számú betegség példáján, egyszerű dinamikus modell használatával

Tökéletesen látszik, hogy ha elérjük a kritikus átoltottságot, akkor *egzaktan nulla* lesz a megbetegedési kockázat – ez az, amit eddig is vizsgáltunk! –, de itt már az is látszik, hogy

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

mi történik, ha oltunk ugyan, de nem érjük el ezt az átoltottságot: csökken az oltatlanok megbetegedési kockázata, hiszen a vírus cirkulációja így is gyengül, de nem nullára. (Ne feledjük: az ábrán természetesen az *oltatlanok* megbetegedési kockázata látható! Az oltottak kockázata, mivel most még tökéletes vakcinát tételezünk fel, átoltottságtól függetlenül nulla.) Érdemes azt is észrevenni, hogy nulla átoltottságnál sem 100% az oltatlanok kockázata: ősi, bőven védőoltások előtti tapasztalat, hogy még a legnagyobb járványok idején is maradnak emberek, akik annak ellenére sem betegednek meg, hogy fogékonyak lennének a kórra – látható, hogy ez a modell erről is számot ad; ez mellesleg az epidemiológiai modellezés első nagy eredménye volt a XX. század elején.

Közelítsük most a modelltünket a valósághoz! Első lépésben vegyük figyelembe, hogy a védőoltások nem tökéletesen hatásosak. A tökéletlenség modellezését kezdjük a primer értelmű tökéletlenséggel: nem mindenki válik védetté, akit beoltanak. Ha a vakcina – primer értelmű – hatásosságát VE_{primer} -rel jelöljük, akkor V átoltottság esetén a védettek aránya nem V lesz, mint eddig, amíg tökéletes vakcinát feltételeztünk, hanem csak $V \cdot VE_{\text{primer}}$ (hiszen az oltottak közül csak VE_{primer} arány válik ténylegesen is védetté). Tehát $P = V \cdot VE_{\text{primer}}$, így az $R_0(1 - P) = R_0(1 - V \cdot VE_{\text{primer}}) > 1$ feltételt kell átrendeznünk V -re, amit elvégezve a következő kritériumot nyerjük a szükséges átoltottságra:

$$V < \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{VE_{\text{primer}}}.$$

Megkaptuk tehát, hogy nem tökéletes vakcinát használva mekkora átoltottságot kell elérnünk ahhoz, hogy a nyájimmunitást fenntartsuk, és ilyen módon megakadályozzuk járványok kitörését. Jól látható, hogy ez immár két dolgotól függ: a betegség ragályosságától, és a rendelkezésre álló oltóanyag hatásosságától – minél nagyobb az előbbi, illetve minél kisebb ez utóbbi, annál nagyobb átoltottságra lesz szükség. Ezt az átoltottsági küszöböt néhány fontos védőoltással megelőzhető fertőző betegségre, és pár tipikus oltás-hatásosságra az 5.3. táblázat mutatja, az eddigi táblázatok folytatásaként.

Érdemes felhívni a figyelmet, hogy itt már 100% felettes szükséges átoltottság is előfordul: ez értelemszerűen azt jelenti, hogy az adott betegségnél az adott hatásosságú oltással lehetetlen teljes körű nyájimmunitást elérni. Az egyéni védelem persze ettől még ugyanúgy fontos lehet, de *tökéletes* indirekt védelmet az oltatlanoknak nem tudunk biztosítani (tökéletlent azért persze igen – épp úgy, ahogy az 5.2. ábra mutatja).

Ahogy azzal majd folytatni is fogom, ez a modell, illetve a belőle adódó 5.3. táblázat még mindig meglehetősen közelítő jellegű, de az alapvető mondanivalót immár helyesen, elfogadható pontossággal mutatja, és a tartalma, következményei jól kommunikálhatóak laikusoknak is.

Még egy megjegyzés mielőtt továbbhaladunk: az összes eddigi modelltünk ún. *statikus modell* volt, tehát nem foglalkoztunk időtényezővel. Nem törödtünk azzal, hogy a járványok hogyan haladnak időben, hogy a fertőzések mikor következnek be stb. Könnyen elközelhetőek olyan körülmények, melyben az influenzának és a HIV-nek egyaránt 3 az elemi reprodukciós száma. Csak míg az előbbi úgy jön ki, hogy a betegek időegység alatt sok embert tesznek ki a fertőzésnek, ám rövid időn keresztül, addig az utóbbi esetében időegység alatt kevesebbet, ám hosszabb időn keresztül. De ha az elemi reprodukciós

5.3. táblázat. A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közelítő minimum és maximum a fejlett országokban) és az ezek alapján számolható, nyájimmunitáshoz szükséges minimális áltoltottság, különböző primer vakcina-hatásosságok mellett, szekunder értelemben tökéletes vakcina esetén, a természetes immunitást elhanyagolva (a 100% feletti érték azt jelenti, hogy az adott esetben tökéletes nyájimmunitás nem érhető el oltással)

Betegség	R_0	Primer vakcina-hatásosság				
		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%
Szamárköhögés	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%
Tetanusz	0	-	-	-	-	-

számuk ugyanaz, akkor a modellünk szerint ugyanúgy viselkednek, például – védeeltség hiányában – mindenki járványt fog okozni. Ami igaz is, csak egészen más jellegűt: az influenza nagyon gyorsan fel fog futni, addig a HIV-nél sokkal-sokkal elnyújtottabb módon gyűlnek a fertőzöttek. Erről azonban nem ad számot a fenti modell!

Az ilyen és ehhez hasonló kérdések megválaszolásához az időtényezőt is figyelembe vevő, ún. *dinamikus modellek*re van szükség. Azért hoztam fel épp most ennek a téma ját, mert a védőoltások másik tökéletlenségének, a szekunder tökéletlenségnek a vizsgálatához szükségképp dinamikus modellt kell használni, hiszen ez a fajta hatásossági hiba („hogyan gyengül idővel a védelem”) definíciószerűen időben lezajlódó jelenség.

E modellek nélkül, illetve általában a fentiek nél kifinomultabb modellek nélkül már nem megyek bele a részletekbe – nem azért, mert ne lennének fontosak, épp ellenkezőleg, népegészségügyi szempontokból az ilyen modellek használata a célravezetőbb, hiszen pontosabban írják le a valóságot – ám felépítésük, matematikájuk jóval bonyolultabb is. Az összkép megértése szempontjából emiatt kevésbé tanulságosak most, de az irodalom bőségesen tárgyalja²⁵ ezeket az epidemiológiai modelleket. Én itt most csak néhány –

²⁵L. J. Allen, F. Brauer, P. Van den Driessche, J. Wu. *Mathematical epidemiology*. Springer, 2008;

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

érdekes és tanulságos – végeredmény közlésére szorítkozom.

Kezdjük először a szekunder tökéletlenséggel! Egy lehetséges modell²⁶ ennek vizsgálatára az ún. *SIRV-modell*²⁷. Ebben a védőoltás adta immunitás elvesztése nem egy adott időpontban történik, hanem – a valóságnak megfelelően – véletlenszerű: lesz, aki akár nagyon hamar elveszti, lesz aki egy emberöltön át sem. A modell ezt egy ráta segítségével határozza meg: például 2% veszíti el az immunitását évente. (Tehát 100 immunis emberből az első évben 2 veszíti el immunitását, így a második év elején már csak 98 immunis marad, a második év során ennek is a 2%-a, tehát 1,96 ember elveszíti az immunitását, így a harmadik év elejére már csak 96,04 immunis marad és így tovább. A tizedik év végére már csak 81,7 immunis marad, az ötvenedik év végére már csak 36,4, a századik év végére már csak 13,3. Belátható, hogy ez egyúttal azt is jelenti, hogy a vakcina adta immunitás átlagos hossza $\frac{1}{0,02} = 50$ év.)

Ebben a modellben a szekunder tökéletlenség ugyanolyan szorzóként jelenik meg, mint a primer, tehát a ténylegesen védettek aránya: $V \cdot VE_{\text{primer}} \cdot VE_{\text{szekunder}}$. A modell szerint $VE_{\text{szekunder}} = \frac{\mu}{\mu + \omega}$, ahol μ a halálozás²⁸, ω pedig a gyengülés előbb említett rájáta. Például, ha $\mu = 0,015$ (kb. 67 év a várható élettartam), ekkor egy 50 éves várható védelmet adó vakcina ($\omega = 0,02$) esetén a szekunder hatásosság mindenkor 43%, de még várhatóan 100 év alatt²⁹ gyengülő oltás hatásossága is csak 60%! Mindez az 5.3. ábra kék görbüje mutatja. (A szekunder hatásosság úgy is felfogható, mint ekvivalens primer hatásosság, a fenti példa számait használva: egy várhatóan 50 év alatt gyengülő vakcina egyenértékű egy nem gyengülő, de csak a beoltottak 43%-át megvédő védőoltással!) A szekunder hatásosság jelentősége tehát egészen meglepően nagy; még primer értelemben tökéletes vakcina esetén is fényévekre vagyunk attól a legtöbb betegség esetén, ami a

J. C. Thomas, D. J. Weber. *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases*. Oxford University Press Oxford, 2001; D. J. Daley, J. Gani, J. M. Gani. *Epidemic modelling: an introduction*. Vol. 15. Cambridge University Press, 2001; H. W. Hethcote. “Applied mathematical ecology”. In: ed. by S. A. Levin, L. J. Hallam Thomas G. and Gross. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1989. Chap. Three Basic Epidemiological Models, pp. 119–144. ISBN: 978-3-642-61317-3. DOI: [10.1007/978-3-642-61317-3_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-61317-3_5). URL: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-61317-3_5; Keeling, Rohani, *Modeling infectious diseases in humans and animals*; O. Diekmann, J. Heesterbeek. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley Series in Mathematical & Computational Biology. Wiley, 2000. ISBN: 978-0-471-49241-2. URL: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471492418.html>; H. W. Hethcote. “The mathematics of infectious diseases”. In: *SIAM Review* 42.4 (2000), pp. 599–653. DOI: [10.1137/S0036144500371907](https://doi.org/10.1137/S0036144500371907). URL: <http://pubs.siam.org/doi/abs/10.1137/S0036144500371907>; N. C. Grassly, C. Fraser. “Mathematical models of infectious disease transmission”. In: *Nature Reviews Microbiology* 6.6 (2008), pp. 477–487. ISSN: 17401526. DOI: [10.1038/nrmicro1845](https://doi.org/10.1038/nrmicro1845). URL: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v6/n6/abs/nrmicro1845.html>.

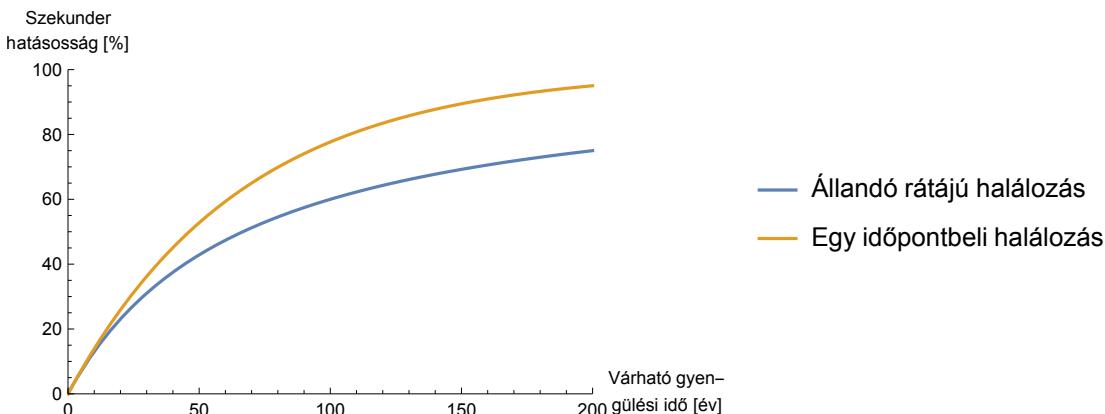
²⁶Fontos látni, hogy itt már többféle modell közül választhatunk, melyeknek számos paramétere is van. Ezek meghatározása a gyakorlatban persze lényeges – és bonyolult – feladat, én most azért nem foglalkozom ezzel, mert csak a legfontosabb modellek legillusztatívabb eredményeit akarom bemutatni.

²⁷A. Scherer, A. McLean. “Mathematical models of vaccination”. In: *British Medical Bulletin* 62.1 (2002), pp. 187–199. DOI: [10.1093/bmb/62.1.187](https://doi.org/10.1093/bmb/62.1.187). URL: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/62/1/187.abstract>.

²⁸A modellben az emberek halálozása is állandó rátájú, ami persze a valóságban nem igaz – ez egy újabb közelítés.

²⁹Ez nyugodtan lehet nagyobb mint a várható élettartam, sőt, lehet akár sok száz év is – ez csak annyit jelent, hogy az éves gyengülés rátája nagyon kicsi.

nyájimmunitás kialakításához szükséges lenne.



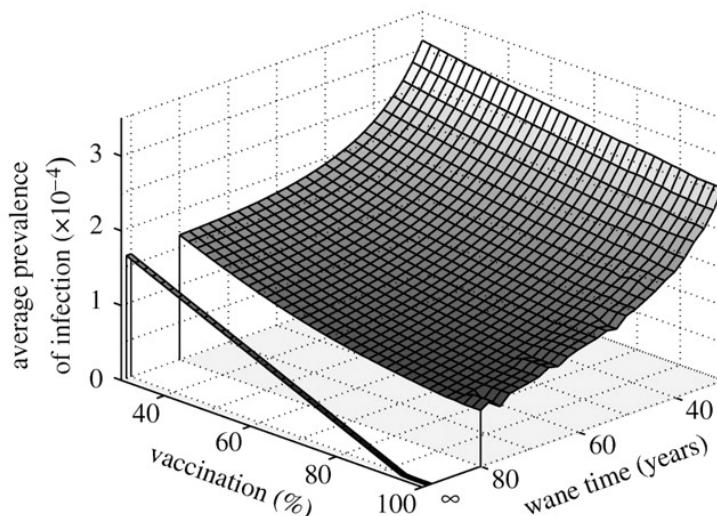
5.3. ábra. Védőoltás $VE_{\text{szekunder}}$ szekunder hatásossága, az oltás gyengülésének várható ideje függvényében; kb. 67 év várható élettartam feltételezése, és kétféle korfa mellett: vagy 1,5%-os, állandó halálozási ráta (kék görbe), vagy mindenki megéri a várható élettartamot és akkor mindenki meghal (narancs görbe)

Mi erre a magyarázat? Hogyan lehet, hogy akkor mégis azt tapasztaljuk (7.1. alfejezet), hogy kialakítható nyájimmunitás védőoltásokkal, tehát, hogy szinte 100%-osan eltűntek betegségek, ráadásul nem is 100%-os átoltottság mellett és nem primer értelemben 100%-os hatásosságú vakcinák használatával? A vakcinák ennyire tökéletesek lennének szekunder szempontból, hogy a gyengülési rátájuk annyira kicsiny, ami több száz éves várható oltás adta védelemnek felel meg...? Nem, valószínűbb az a magyarázat, hogy itt már láthatóvá válik, hogy a modellünk a leegyszerűsítő feltevései miatt nem ragadja meg jól a valóságot. Amint utaltam is rá, a dinamikus modellekknél már elég sokféle feltételezéssel kell elnünk, és a SIRV-modell ezeknél szinte mindenhol a leegyszerűbbet választja.

Csak egyetlen példát kiragadva: meglehetősen irreális az a feltételezés, hogy a halálozási ráta állandó. Mert igaz ugyan, hogy $\mu = 0,015$ esetén 67 éves várható élettartamot kapunk (ami teljesen rendben van), csak épp, ha valaki utána számol, akkor kiderül, hogy ez a közelítés egyúttal olyanokat is jelent, hogy a lakosság mintegy 22%-a 100 évnél is tovább él! Várható élettartamban tehát stimmel a modell, de az egész korfát nagyon gyatrán ragadja meg. Ennél még az is jobb közelítés, ha azt mondjuk, hogy a várható élettartamot kivétel nélküli mindenki megéli, viszont pontosan akkor mindenki meghal. Persze, nyilván ez sem igaz, de – különösen a fejlett világban – ez a korfa még mindig közelebb van a valóságos korfákhöz mint az előbbi, állandó halálozási ráta feltételezése melletti. Márpedig ha áttérünk erre az „egy időpontbeli halálozás” közelítésre, akkor a szekunder hatásosság is rögtön megnyugtatóbb képet fest: az 5.3. ábrán a narancs színű görbe mutatja az így kapott értékeket – jól látható, hogy *ugyanazon* oltás-gyengülés mellett is mennyivel nagyobb a szekunder hatásosság ezzel a reálisabb modellel, mint az előzővel. Ez tehát egy jó példa arra, hogy a valódi viszonyok pontosabb figyelembevétele a modellt is közelíti a valósághoz.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

Ez persze csak egy – pusztán illusztrációt szolgáló – apróság volt, de megtehetjük, hogy ehhez hasonlóan kijavítjuk a modellt más pontokon is, illetve, hogy még további részleteket építünk be – hogy a nagyobb bonyolultság árán realisztikusabb eredményt kapunk. Erre mutat példát az 5.4. ábra, mely egy összehasonlíthatatlanul komplexebb modell³⁰ eredményeit mutatja, ami ráadásul nem csak a népességszintű jelenségeket, hanem az egyéni immunológiai folyamatokat is modellez.



5.4. ábra. Az oltás szekunder tökéletlenségének – az oltás adta védelem időbeli gyengülésének – a hatása a betegség előfordulására (a bal oldali tengelyen az áoltotttság, a jobb oldali tengelyen a védelem gyengüléséhez szükséges idő, a függőleges tengelyen a betegség előfordulása)

A végtelen gyengülési idő a szekunder értelemben tökéletes vakcinát jelenti, így ennek a görbeje megfelel annak, amit már mi is láttunk korábban az 5.2. ábrán. A mellette lévő felületen jól látható a szekunder tökéletlenség hatása. Kevésbé drámai, mint ami a SIRV-modellnél adódott, azonban így is jól látható, hogy a szekunder értelmű tökéletlenségnak igen komoly hatása lehet.

Mi a különbség oka, miben jobb ez a modell, mint a SIRV? A számos eltérés közül kiemelendő az a tény, hogy nem feltételezi, hogy az oltás hatása „mindent vagy semmit”. A SIRV-modellben az ugyan véletlenszerű volt, hogy mennyi idő alatt gyengül a védelem,

³⁰J. Heffernan, M. Keeling. “An in-host model of acute infection: measles as a case study”. In: *Theoretical Population Biology* 73.1 (2008), pp. 134–147. ISSN: 0040-5809. DOI: [10.1016/j.tpb.2007.10.003](https://doi.org/10.1016/j.tpb.2007.10.003). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040580907001190>; J. Heffernan, M. Keeling. “Implications of vaccination and waning immunity”. In: *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* (2009), pp. 2071–2080. ISSN: 0962-8452. DOI: [10.1098/rspb.2009.0057](https://doi.org/10.1098/rspb.2009.0057). URL: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/early/2009/02/27/rspb.2009.0057>; M. Barbarossa, G. Röst. “Mathematical models for vaccination, waning immunity and immune system boosting: a general framework”. In: *BIOMAT 2014: Proceedings of the International Symposium on Mathematical and Computational Biology*. 2015, pp. 185–205.

azonban a gyengülés maga bináris volt: az alany a tökéletesen védett állapotból a tökéletesen fogékonyba került át. Ez nyilván nem életszerű, hiszen a valóságban a védelem nem bináris, a kettő között vannak fokozatok. Ez nem csak modellezési, hanem orvosi kérdés is: ha valakinek gyengül az oltás adta védelme és emiatt mondjuk kanyarós lesz az oltás ellenére is, az várhatóan akkor sem ugyanolyan kanyaró lesz, mint egy betegséggel vagy oltással soha nem találkozott alany esetében, hanem egy enyhébb lefolyású – adott esetben akár klinikai tünetekkel nem, vagy alig járó – megbetegedés, hiszen attól még, mert az immunitása a megbetegedést nem tudta megakadályozni, nem nulla a jelentősége. (A kérdés azért is érdekes, mert egyes feltételezések szerint ez a mechanizmus is közrejátszik abban, hogy a kanyaró miért tud relatíve nagy átoltottságú populációkban is kitörni³¹.)

Megjegyzem, ugyanez már a primer értelmű hatásosságnál is megtárgyalható lett volna. Gondoljuk csak végig, ott ugyanez a kérdés felvethető lett volna: amikor azt mondjuk, hogy „80%-os” a primer hatásosság, az alatt mit értünk? Azt, hogy a beoltottak 80%-a tökéletesen immunis lesz, a többi pedig semmennyeire, vagy azt, hogy mindenki 80%-os erősséget nyer...? Mi eddig az előbbiért értettük ez alatt, de pusztán az egyszerűsítés kedvéért: az utóbbi is ugyanolyan értelmes lehetőség, csak épp ahoz már figyelembe kell venni a nem-bináris immunitást, tehát, hogy ha valakit beoltottunk, és védetté is vált, az sem jelenti, hogy lehetetlen, hogy elkapja a betegséget – csak csökkenti a kockázatát. Ez azonban a lényegen nem változtat: minden esetben *ugyanúgy* 80%-kal csökken az effektív reprodukciós szám az elemihez képest. Az mindegy,

- hogy a beoltottak 81%-a tökéletesen védett lesz, a többi pedig semmennyeire,
- vagy, hogy minden beoltott 81%-os erejű védelmet nyer (érte a fenti értelemben, tehát, hogy ennyivel csökken a megbetegedési kockázata, ha exponáljuk a kórokozónak),
- vagy, hogy az alanyok 90%-a 90% erejű védelmet nyer, a többi pedig semmennyt,

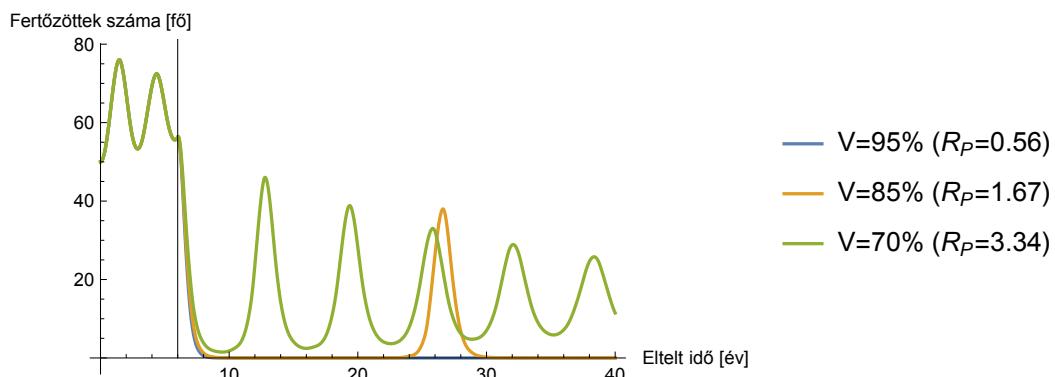
a lényeg, hogy minden esetben 100 embert exponálva a kórokozónak (elemi reprodukció) 81 fog ténylegesen megbetegedni (effektív reprodukció). Mondhatjuk például, hogy a védetté válás arányát egy $VE_{\text{primer,arány}}$ jelű tényezővel mérjük, a védelem erősséget pedig egy $VE_{\text{primer,erősség}}$ jelűvel (ennyivel csökken a megbetegedési kockázatom, ha be vagyok oltva és védetté váltam), ekkor a korábban definiált primer hatásosság: $VE_{\text{primer}} = VE_{\text{primer,arány}} \cdot VE_{\text{primer,erősség}}$; az $\frac{1 - \frac{1}{R_0}}{VE_{\text{primer}}}$ nyájimmunitás fenntartásához minimálisan szükséges átolttság pedig marad változatlan.

³¹J. Mossong, D. J. Nokes, W. J. Edmunds, M. J. Cox, S. Ratnam, et al. “Modeling the impact of subclinical measles transmission in vaccinated populations with waning immunity”. In: *American Journal of Epidemiology* 150.11 (1999), pp. 1238–1249. URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/150/11/1238.abstract>; J. Mossong, C. P. Muller. “Modelling measles re-emergence as a result of waning of immunity in vaccinated populations”. In: *Vaccine* 21.31 (2003), pp. 4597–4603. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/S0264-410X\(03\)00449-3](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00449-3). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X03004493>.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

Mindent egybevetve azt mondhatjuk, hogy a vakcináknak háromféle tökéletlenségiük lehet³²: mekkora aránya válik védetté a beoltottaknak (primer hatásosság egyik komponense, $VE_{\text{primer,arány}}$), a védettek milyen erősségű védelmet nyernek (primer hatásosság másik komponense, $VE_{\text{primer,erősség}}$) és végül az oltás adta védelem hogyan gyengül időben (szekunder hatásosság, $VE_{\text{szekunder}}$).

Visszatérve a dinamikus modellekre, egy másik, nagyon érdekes következmény, ami ilyen modellekből kiolvasható (azaz, ami az események *időbeli lefutásán* múlik), az az ún. vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”) effektus. Ezt a SIRV-modellen az 5.5. ábra mutatja.



5.5. ábra. A vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”) effektus: egy 11 körüli elemi reprodukciós számú betegség ellen a 6. évben oltási programot indítunk, primer és szekunder értelemben egyaránt tökéletes vakcinával; az ábra a későbbi történéseket mutatja három különböző átoltottság, 95%, 85% és 70% mellett (a zárójelben lévő számok az így kialakuló effektív reprodukciós számot mutatják)

Az ábra egy olyan SIRV-modellt mutat, melynek a paramétereit úgy állították be, hogy nagyjából megfeleljen a fejlett országok kanyaró-helyzetének. (Figyeljük meg, hogy milyen szépen hozza a védőoltás bevezetése előtti éraban, tehát az első 5 évben, a kanyaró valóságban is tapasztalt kétéves ciklusú ingadozását³³, melyről már itt is volt szó.) A 6. évben elindítunk egy oltási programot, primer és szekunder értelemben egyaránt tökéletes vakcinával. Az ábra három szcenárió esetén mutatja a későbbi történéseket (40 évre

³²A. R. Mclean, S. M. Blower. “Imperfect vaccines and herd immunity to HIV”. In: *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 253.1336 (1993), pp. 9–13. ISSN: 0962-8452. DOI: [10.1098/rspb.1993.0075](https://doi.org/10.1098/rspb.1993.0075). URL: <http://rsbl.royalsocietypublishing.org/content/253/1336/9>; F. M. G. Magpantay, M. A. Riolo, M. D. de Cellès, A. A. King, P. Rohani. “Epidemiological consequences of imperfect vaccines for immunizing infections”. In: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 74.6 (2014), pp. 1810–1830. DOI: [10.1137/140956695](https://doi.org/10.1137/140956695). URL: <http://pubs.siam.org/doi/abs/10.1137/140956695>; C. Farrington. “On vaccine efficacy and reproduction numbers”. In: *Mathematical Biosciences* 185.1 (2003), pp. 89–109. DOI: [10.1016/S0025-5564\(03\)00061-0](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(03)00061-0).

³³Az éles szemű megfigyelő minden bizonnal észreveszi, hogy a hullámzás kilengései mintha csökkennének. Ez nem véletlen: a SIRV-modellben egy idő után valóban elül ez a hullámzás, ami nem felel meg a valóságnak. A helyes leíráshoz a modellt módsítani kellene, a mostani jelenség vizsgálatához azonban erre nincs szükség, mert már azon az időtávon is látszik, amíg még ebben a modellben is tart a hullámzás.

előre), melyek közül kettőben semmi meglepő nincs. Ha az áltoltottság meghaladja a nyájimmunitás eléréséhez szükséges – itt 91% körüli – kritikus szintet (kék vonal), akkor az effektív reprodukciós szám 1 alá esik, a betegség az oltás bevezetése után gyorsan eltűnik, majd végleg meg is szűnik. Ha az áltoltottság lényegesen elmarad a szükségestől (zöld vonal, 3 feletti effektív reprodukciós szám), akkor az oltás nem tudja felszámolni a betegséget: a periodikus járványok ugyanúgy megmaradnak, legfeljebb kicsit ritkábban jönnek és egy alkalommal kevesebb embert érintenek. Mindkét következmény teljesen logikus, eddig tehát semmi meglepőt nem találtunk. Az igazán érdekes a harmadik szcenárió: ha az áltoltottság ugyan alacsonyabb, mint a szükséges – *de csak kicsit* (narancssárga vonal). Ebben az esetben ugyanis valami egészen meglepő történik: a betegség *látszólag* eltűnik, eleinte teljesen ugyanúgy, mint a sikeres felszámolás esetén, azonban egyszer csak, a szó legszorosabb értelmében *a semmiből*, minden előzmény nélkül, berobban egy járvány. Ami igazán megdöbbentő, hogy ez akár *évtizednyi* késleltetéssel is történhet! Mialatt megbetegedés nem fordul elő, minden szempontból úgy tűnhet, hogy a betegséget felszámoltuk, a kék és a narancssárga görbe gyakorlatilag egymáson fut. Ez a vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”) jelensége³⁴.

Mi a jelenség magyarázata? Az, hogy ha az effektív reprodukciós szám nagyobb ugyan 1-nél, de csak kicsivel, akkor igen lassan gyűlnek a fogékonyak, akik körében a járvány majd később berobbanhat. Ez alatt megbetegedés nem fordul elő, mert a fogékony halmaz nem elég nagy ahhoz, hogy önenntartó terjedés tudjon benne beindulni. Amint azonban eléri a kritikus méretet, szinte az egész populáció végig tud futni a járvány. A meglepő az, hogy mindehhez éves, évtizedes idő is kellhet!

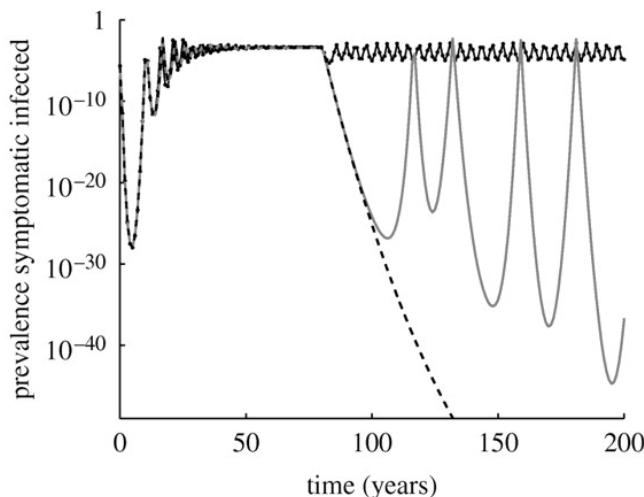
A dolog nem csak a SIRV-modell sajátja, ami miatt esetleg azt gondolhatnánk, hogy csak egy erre a modellre jellemző modellezési furcsaság. A korábban említett sokkal komplexebb modellben is *ugyanúgy* megjelenik ez a mézeshetek jelenség (5.6. ábra, itt az effektus nem az éppen rossz áltoltottság, hanem az éppen rossz szekunder hatásosság példáján van szemléltetve). Sőt, egészen meghökkentő módon itt több mint 50 év (!) elteltével robban ki a járvány, ennyi idő telik el, jórészt a tényleges felszámolástól megkülönböztethetetlen körülmények között, mígnem, látszólag „a semmiből”, előtér a betegség. Ez a példa is arra figyelmeztet, hogy csak azért, mert egy betegség régóta nem fordult elő, akár szó szerint semmennyeire, még nem lehetünk benne biztosak, hogy meg is szabadultunk tőle – rossz esetben kitörhet a járvány szinte minden előzmény nélküli is. Erre minden gondolnunk kell népegészségi szinten. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy teljesen eszközök nélkül vagyunk ezzel szemben: rendelkezésre állnak immunológiai eszközök egy alany fogékonysságának a felméréssére, márpédig ha ilyeneket elég sok, lehetőleg véletlenszerűen kiválasztott emberen alkalmazunk³⁵, akkor jó képet tudunk

³⁴Scherer, McLean, "Mathematical models of vaccination"; A. R. McLean, R. M. Anderson. "Measles in developing countries Part I. Epidemiological parameters and patterns". In: *Epidemiology & Infection* 100 (01 Feb. 1988), pp. 111–133. ISSN: 1469-4409. DOI: [10.1017/S0950268800065614](https://doi.org/10.1017/S0950268800065614). URL: http://journals.cambridge.org/article_S0950268800065614; A. R. Mclean, R. M. Anderson. "Measles in developing countries. Part II. The predicted impact of mass vaccination". In: *Epidemiology & Infection* 100 (03 June 1988), pp. 419–442. ISSN: 1469-4409. DOI: [10.1017/S0950268800067170](https://doi.org/10.1017/S0950268800067170). URL: http://journals.cambridge.org/article_S0950268800067170.

³⁵K. Osborne, J. Weinberg, E. Miller. "The European Sero-Epidemiology Network". In: *Eurosurveillance* 2.4 (1997), pp. 29–31. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1453>.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

kapni arról is, hogy a fogékonyak aránya hogyan alakul a lakosságon belül – szemben a szokásos járványügyi információgyűjtéssel, ami csak a megbetegedettekről szolgáltat információkat, ami a fentiek miatt kevés lehet. A fogékonyakra vonatkozó információ azonban mutatja e csoport létszámának esetleges halmozódását, és így előrejelezheti az ilyen járványt is, emiatt alkalmazása mindenképp kívánatos lenne.



5.6. ábra. A vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”) effektus az 5.4. ábrán már látott komplex modell esetében (az oltási program a 80. évben indul, az előtte látott szakasz a modell beállása az oltás nélküli egyensúlyra), a függőleges tengelyen a betegség előfordulásával, logaritmikus skálán; itt az átoltottság állandó, ám a védőoltás szekunder hatásossága eltérő – szaggatott vonal: nincs gyengülés (betegség felszámolása), pontozott vonal: 30 év elteltével bekövetkező gyengülés (túl rossz vakcina, felszámolás fel sem merül), halványabb szürke vonal: 80 év elteltével bekövetkező gyengülés (rossz, de csak éppenhogy rossz vakcina: mézeshetek effektus)

Ami az egészben a fantasztikus, hogy ilyen és ehhez hasonló modellekkel ezt a jelenséget már az *előtt* megjósolták, mielőtt bekövetkezett volna: a kutatók az 1980-as években rámutattak, hogy vannak olyan országok, tipikusan a fejlődő világban, ahol a paraméterek pont olyanok, hogy ez bekövetkezhet; *előre* megmondták, hogy hol állnak fenn ezek a feltételek, mikor fordulhat ilyen elő – majd ahogy megjósolták, be is következtek ezek a járványok!

Amit nagyon fontos látni, hogy ez a jelenség *nem* a védőoltás hibája. (Olyannyira, hogy a SIRV-modell példájában történetesen mind primer, mind szekunder értelemben tökéletes vakcina szerepelt!) Ez azon múlik, hogy az effektív reprodukciós szám nagyobb mint 1... de csak kicsivel. Hogy ez az átoltottság miatt van (mint a SIRV-modelles példánkban), a szekunder hatásosság miatt van (mint a komplexebb modelles példánkban), vagy valami

más miatt van, az ilyen szempontból irreleváns. Ez nem a vakcina jóságával függ össze, hanem a fogékonyak összegyűlésének első ránézésre meglepő dinamikájával. Ettől még a védőoltási program lehet hatásos, ez abból is jól látszik, hogy a megbetegedettek száma – természetesen – a mézeshetes példákban kevesebb, mintha azért nincs mézeshét-effektus, mert rosszabb a védőoltási program (a példáinkban: kisebb az áltoltottság, vagy gyengébb a szekunder hatásosság), a probléma tehát nem a megbetegedések száma, hanem azok váratlansága.

Térjünk most egy kicsit vissza a modelleink egyszerűsítő feltevéseire, a modellfeltevések valósághoz való közelítésére. Az egyik ilyen egyszerűsítő feltevés az volt, hogy a populáció struktúra *nélküli*, az alanyok *tökéletesen keverednek*. Mit jelent ez? A tökéletes keveredés következménye volt például, hogy azt mondhattuk: ha a lakosságnak *összességében* V hányada van beoltva, akkor egy adott fertőző beteg által a kórokozónak kitett emberek *közül is* épp V hányad lesz beoltva. Ez a valóságban nem így van, hiszen ha a megbetegedett fiatal, akkor nagyobb lesz az oltottak aránya (pláne egy nemrég bevezetett oltásból!) mintha idős lenne. Elképzelhető, hogy ha bizonyos iskolába jár, akkor kisebb lesz az oltottak aránya, mint máshol. Ha egy természetjáró klub tagja, akkor több lesz a kullancsterjesztette encephalitis ellen beoltottak aránya a környezetében mint egyébként. A tökéletes keveredés feltételezése ezeket zárja ki: azt mondja, hogy a populáció bármely tagja azonos valószínűsséggel kerül kapcsolatba bármely másikkal – mintha mindenki egy teljesen szabadon mozgó golyó lenne egy nagy urnában, amit jól összerázunk. A valóságban ez persze nem így van; a feltételezés azért használatos mégis, mert lényegesen megkönnyíti a vizsgálódásainkat.

Nézzük most meg, hogy milyen következményei lehetnek annak, ha – persze az elemzés bonyolítása árán – figyelembe vesszük ezeket a finomabb tényezőket is.

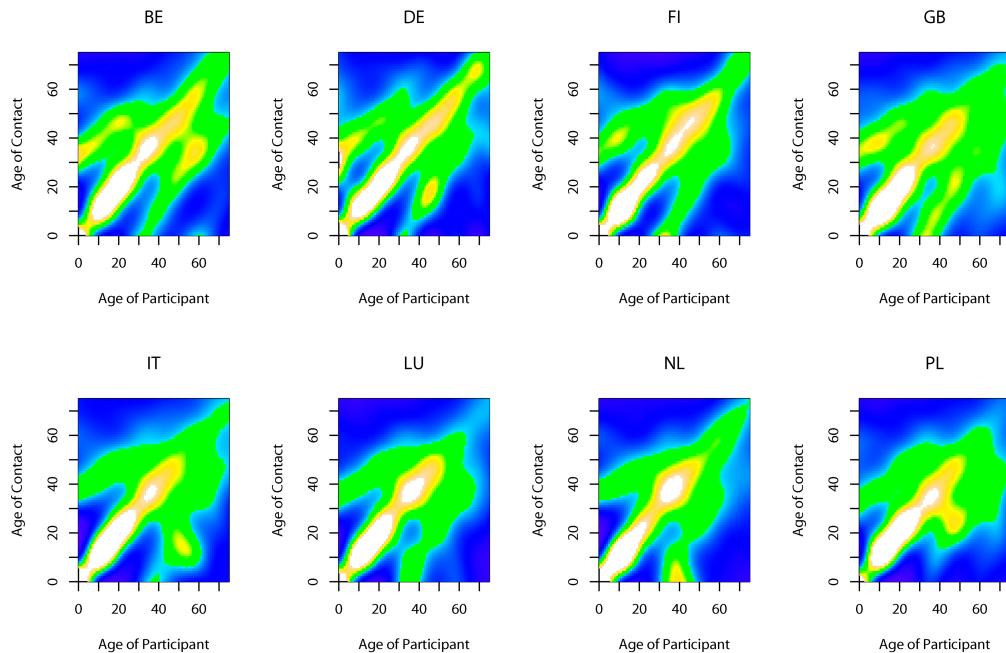
Az egyik fontos ilyen, tökéletes keveredést sértő, struktúra az *életkor struktúra*: nem igaz, hogy teljesen véletlenszerű, hogy egy adott életkorú ember milyen életkorú emberekkel kerül kapcsolatba. Érezhető, hogy egy óvodáskorú sokkal gyakrabban kerül óvodáskorúakkal kapcsolatba, mint tizenévesekkel. Az érdekesség kedvéért megjegyzem, hogy erre vonatkozóan is végeztek tudományos alaposságú felméréseket, egy ilyennek³⁶ mutatja az eredményeit az 5.7. ábra. Gyönyörűen látszik, hogy a legkiemelkedőbb a bal alsó sarok-jobb felső sarok átló (minden életkorban a saját életkorbelieinkkel érintkezünk a legtöbbet, bölcsődétől iskolán és munkahelyen át az idősek otthonáig), de nagyon látványos, ahogy 30 év környékén megjelenik egy 0 évesekkel való kiemelkedés, akiknek az életkora aztán együtt nő...

Az ábra szerinti adatokat matematikailag egy ún. mátrixba szokták összefogni, melyet WAIFW-mátrixnak³⁷ nevezünk (az angol 'ki kitől kapja meg a betegséget'-mátrix

³⁶J. Mossong, N. Hens, M. Jit, P. Beutels, K. Auranen, et al. "Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases". In: *PLoS Med* 5.3 (Mar. 2008), e74. doi: [10.1371/journal.pmed.0050074](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050074). URL: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/citation?id=10.1371%2Fjournal.pmed.0050074>.

³⁷R. M. Anderson, R. M. May. "Age-related changes in the rate of disease transmission: implications for the design of vaccination programmes". In: *Epidemiology & Infection* 94 (03 June 1985), pp. 365–436. ISSN: 1469-4409. doi: [10.1017/S002217240006160X](https://doi.org/10.1017/S002217240006160X). URL: http://journals.cambridge.org/article_S002217240006160X.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás



5.7. ábra. Érintkezési mintázatok életkor szerint különböző európai országokban: minél világosabb egy pont, annál gyakoribb a kontaktus a pont koordinátái szerinti életkorú emberek között

rövidítéséből). Hogy egész pontos legyek, a WAIFW-mátrixban az átvitelre jellemző ráták vannak – az egyes csoportok, például életkori kategóriák között időegység alatt mennyi betegség-átvitel történik –, amennyiben a megszokott értelmű reprodukciós számokat rakjuk egy mátrixba – egy adott csoportba eső alany hány másodlagos fertőzést generál egy másik csoportban, csupa fogékonyt feltételezve – akkor NGM-mátrixról³⁸ beszélünk (az angol 'következő generáció mátrix' rövidítéséből). Az érdekes az, hogy az NGM-mátrixból kiszámolható egy mátrixalgebrai művelettel³⁹, hogy egy ilyen strukturált populációban összességeben mi lesz a reprodukciós szám; egyfajta módon ki kell átlagolni a benne lévő, csoportok közötti reprodukciós számokat.

Az ilyen információk felhasználhatóak arra, hogy pontosítsuk a modelljeinket, például megbontva a halmazainkat ne egyszerűen fogékonyokról vagy épp fertőzöttekről beszéljük, hanem mondjuk 0-1 év közötti, 1-4 év közötti, 4-10 év közötti stb. fogékonyakról vagy fertőzöttekről. Ez értelemszerűen lényegesen megnöveli a modellezés bonyolultságát, de cserében a modell ilyen szempontból sokkal közelebb kerül a valósághoz – felhasználva az 5.7. ábrához hasonló empirikus adatokat – javítva ezzel a leíró erejét; a gyakorlatban

³⁸O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, J. A. J. Metz. "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations". In: *Journal of Mathematical Biology* 28.4 (1990), pp. 365–382. ISSN: 1432-1416. DOI: [10.1007/BF00178324](https://doi.org/10.1007/BF00178324). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00178324>.

³⁹A mátrix legnagyobb abszolútértékű sajátértéke lesz az érdekes, amit szokás a mátrix spektrális sugarának is nevezni.

számos ilyen modellt használnak⁴⁰.

Ide kapcsolódik egy fontos megállapítás a szekunder hatásosság, azaz az oltások adta védelem gyengülése kapcsán. Bizonyos betegségeknél kiemelt érdek fűződik egy meghatározott életkorú csoport megvédéséhez, erre a szamárköhögés a tipikus példa, ahol a legkisebbek megvédése a legfontosabb, mert ők vannak különösen nagy, az idősebbeket sokszorosan meghaladó kockázatnak kitéve. Amennyiben az oltásunk nem ad rendkívül hosszú távú védelmet – sajnos a szamárköhögés elleni oltás, különösen a ma használatos, kevesebb mellékhatást okozó, de ezzel együtt kevésbé robusztus immunitást adó változata félő, hogy ilyen – akkor az eddigiekből úgy tűnhet, hogy nem tudunk nyájimmunitást kialakítani. Itt jön azonban a segítségünkre az életkorai strukturálódás! Az egész populációban valóban elképzelhető, hogy nem tudunk nyájimmunitást kialakítani, de az 5.7. ábrán látott jelenség lehetővé teszi, hogy „lokálisan”, egy adott korcsoportban mégis csak létre tudjuk ezt hozni. Ha beoltjuk a kicsiket, de az oltás adta védelem gyorsan gyengül, akkor a tökéletesen keveredő modell szerint természetesen nem lesz nyájimmunitás, hiszen magasabb életkorra fogy a védelem, és a véletlenszerű keveredés miatt mindenki kapcsolatba fog kerülni magasabb életkorú – és így kevésbé vagy egyáltalán nem védett – emberekkel is. Csakhogy a valóságban nem ez történik! Nincs tökéletes keveredés, mint láttuk a kicsik elsősorban más kicsikkal fognak kapcsolatba kerülni – ám ők még gyengülő oltás adta védelem esetén is védettek lesznek, egyszerűen azért, mert ők sem rég kapták meg az oltást! Nagyon kicsiknél, újszülöttknél és csecsemőknél is hasonló a helyzet, annyi különbséggel, hogy ott nem az azonos életkorúak, hanem a szülők, testvérek, esetleg nagyszülők, nagynépek stb. jelentik a leggyakoribb kontaktust. És ez nem csak elméleti spekuláció: végeztek vizsgálatokat, melyek sziszifuszi munkával kinyomozták minden egyes csecsemőkötő szamárköhögéses esetet, hogy a beteg pontosan kitől kapta meg a kórokozót, e vizsgálatok azt találták, hogy a forrás vagy a szülők valamelyike, vagy testvér, de minden esetre közvetlen családtag az esetek legkevésbé kétharmad részében⁴¹. Azért mondtam, hogy hasonló a helyzet, mert ez a kör nagyon szűk, így ez ismét csak lehetőséget ad egyfajta „lokális” nyájimmunitás kialakítására, akár szekunder értelemben meglehetősen tökéletlen vakcinával is – ha az érintkező rokonokat a gyermek érkezése

⁴⁰C. Castillo-Chavez, V. Hethcote H. W. and Andreasen, S. A. Levin, W. M. Liu. “Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity”. In: *Journal of Mathematical Biology* 27.3 (1989), pp. 233–258. ISSN: 1432-1416. DOI: [10.1007/BF00275810](https://doi.org/10.1007/BF00275810). URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00275810>; D. Schenzle. “An age-structured model of pre- and post-vaccination measles transmission”. In: *Mathematical Medicine and Biology* 1.2 (1984), pp. 169–191. DOI: [10.1093/imammb/1.2.169](https://doi.org/10.1093/imammb/1.2.169). URL: <http://imammb.oxfordjournals.org/content/1/2/169.abstract>; D. H. Knipl, G. Röst. “Modelling the strategies for age specific vaccination scheduling during influenza pandemic outbreaks”. In: *Mathematical Biosciences and Engineering* 8.1 (2011), pp. 123–139. ISSN: 1551-0018. DOI: [10.3934/mbe.2011.8.123](https://doi.org/10.3934/mbe.2011.8.123). URL: <http://aims.psu.edu/journals/displayArticlesnew.jsp?paperID=5841>.

⁴¹A. M. Wendelboe, E. Njamkepo, A. Bourillon, D. D. Floret, J. Gaudelus, et al. “Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants”. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26.4 (2007), pp. 293–299. DOI: [10.1097/INF.0000258699.64164.6d](https://doi.org/10.1097/INF.0000258699.64164.6d). URL: http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2007/04000/Transmission_of_Bordetella_pertussis_to_Young.5.aspx; T. H. Skoff, C. Kenyon, N. Cocoros, J. Liko, L. Miller, et al. “Sources of infant pertussis infection in the United States”. In: *Pediatrics* 136.4 (2015), pp. 635–641. DOI: [10.1542/peds.2015-1120](https://doi.org/10.1542/peds.2015-1120). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/136/4/635.short>.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

előtt be-(vagy újra-)oltjuk. Ez egyes országokban olyan népszerű stratégiává vált, hogy külön nevet is kapott: „cocooning” (magyarul fészekimmunizálásnak szokták fordítani). Ilyen módokon tehát még egy szekunder értelemben nem túl jó védőoltással is elérhető, hogy legalább a kimondottan veszélyeztetett csoportban fenn tudjuk tartani – kellő átoltottsággal, persze – a nyájimmunitást, még akkor is, ha az egész lakosságra vonatkozóan ez nem lehetséges.

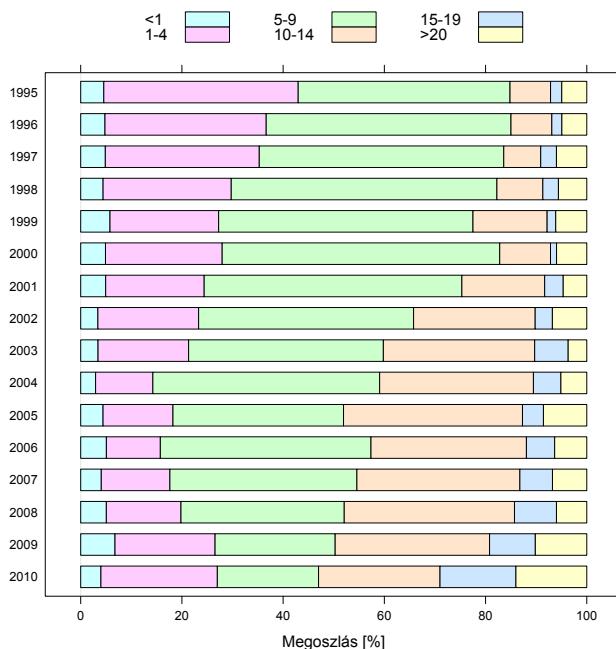
Ez a gondolat más helyzetekben is megjelenik, egy tipikus példa az idős embereket gondozó egészségügyi dolgozók influenza elleni oltása. Az e mögötti logika az, hogy egyfelől ezek az idősek vannak – már pusztán életkorukból fakadóan, de gyakran az ilyen korban már nem ritka betegségeikből adódóan is – kitéve a legnagyobb influenza-kockázatnak, másfelől viszont épp náluk megyünk a legkevesebbre az oltással, hiszen – pont az előbbiektől miatt – az ő immunrendszerük fog az oltásra is a legkevésbé reagálni. Mi a megoldás? Oltsuk be az őket gondozó egészségügyi dolgozókat! Náluk jobban fog hatni az oltás, hiszen fiatalabbak, egészségesebbek, és ha ezzel sikert érünk el, akkor indirekte megvédjük az időseket is, hiszen – megint csak „lokálisan”, csak ezúttal nem életkor szerint, hanem egy adott intézményben – ki tudunk nyájimmunitást alakítani. Emlékezzünk vissza ugyanis a nyájimmunitás definíciójára: az a védettség, ami nem a szó szoros értelmében vett (immunológiai) védettségből fakad, hanem abból, hogy nincs kitől megkapni a betegséget – pont ezt érjük el, ha az idősekkel érintkező személyek minden védettek, márpedig közülük is a leggyakoribb kontaktust a gondozók jelentik. Sajnos az influenza elleni oltás még a szamárköhögés elleninél is sokkal megbízhatatlanabb, így e stratégia tényleges gyakorlati működőképességére vonatkozó eredmények vegyesek⁴².

Van még egy, rendkívül érdekes (és népegészségügyileg is fontos) vetülete az oltási programoknak, ami a betegek életkor szerinti megoszlásával függ össze, ez pedig az oltási programok esetleges ún. *paradox hatása*. Ennek megértéséhez abból kell kiindulnunk, hogy egy oltási program elindítása megemeli a megbetegedéskori életkort. Ha azt az egyszerűsítést használjuk, hogy a lakosság korfája téglalap alakú – mindenki pontosan a születéskor várható élettartamig él, és akkor meghal – ami fejlett országokban nem nagyon rossz közelítés, akkor matematikailag levezethető⁴³, hogy a megbetegedéskori várható életkor $\frac{L}{R_P}$, ahol L a születéskor várható élettartam. Ha tehát elkezdünk oltani, és ezzel lecsökkentjük R_P -t, akkor a megbetegedéskor várható életkort megnöveljük. De hát ez intuitíve is teljesen logikus: ha oltunk, és emiatt gyérül a kórokozó cirkulációja, akkor több idő fog várhatóan eltelni, amíg egy megszületett gyermek először találkozik a

⁴²R. E. Thomas, T. Jefferson, T. J. Lasserson. "Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions". In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (2013). DOI: [10.1002/14651858.CD005187.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005187.pub4). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005187.pub4/abstract>; F. Ahmed, M. C. Lindley, N. Allred, C. M. Weinbaum, L. Grohskopf. "Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence". In: *Clinical Infectious Diseases* 58.1 (2014), pp. 50–57. DOI: [10.1093/cid/cit580](https://doi.org/10.1093/cid/cit580). URL: <http://cid.oxfordjournals.org/content/58/1/50.abstract>; M. R. Griffin. "Editorial commentary: influenza vaccination of healthcare workers: making the grade for action". In: *Clinical Infectious Diseases* 58.1 (2014), pp. 58–60. DOI: [10.1093/cid/cit590](https://doi.org/10.1093/cid/cit590). URL: <http://cid.oxfordjournals.org/content/58/1/58.short>.

⁴³Fine, "Herd Immunity: History, Theory, Practice".

fertőzéssel. Ezen elmélet helyességét a gyakorlati adatok⁴⁴ is alátámasztják (5.8 ábra).



5.8. ábra. Bárányhimplős esetek életkor szerinti megoszlása az Egyesült Államokban (Antelope Valley és West Philadelphia körzetek adatai)

Ez a jelenség semmilyen problémát nem okoz akkor, ha a betegség kockázata nem függ össze az életkorral, sőt, kimondottan jó is lehet abban az esetben, ha a kockázat életkorral csökken. Erre már szerepelt is nemrég egy példa, a szamárköhögés: ott nem csak, hogy nem baj, de kifejezetten jó hír a megbetegedések életkorának feltolódása, hiszen ez azt jelenti, hogy a legkockázatosabb életkorból kerülnek el a megbetegedések.

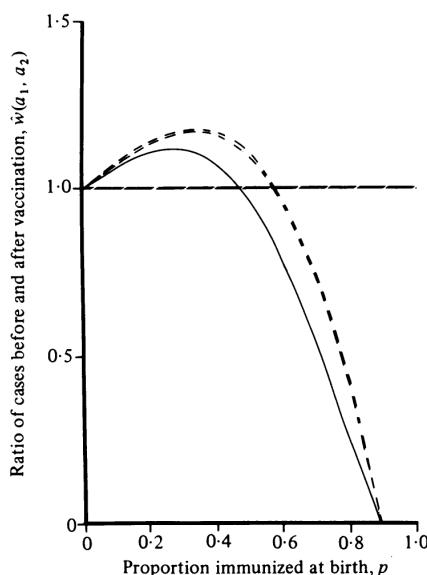
Baj lehet azonban akkor, ha a kockázat nő az életkor emelkedésével! Erre két klasszikus példa van: a bárányhimplő (melynek minden komplikációja sokkal-sokkal gyakoribb felnőttkorban) és a rubeola (mely a várandonos nők magzataira nézve jelent kockázatot, ugyanis a magzat veleszületett rubeola szindrómáját okozhatja). Nézzük meg a helyzetet a rubeola példáján! Ha beindítjuk az oltási programot, az csökkenti a megbetegedések várható számát, ám azok kockázatosabb életkorba, a gyermekvállalás felé tolódnak. Mi lesz az összesített hatás, azaz hogyan változik a veleszületett rubeola szindrómák száma?

⁴⁴J. Seward, B. Watson, C. Peterson, et al. “Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000”. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 287.5 (2002), pp. 606–611. doi: 10.1001/jama.287.5.606. URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=194613>; D. Guris, A. O. Jumaan, L. Mascola, B. M. Watson, J. X. Zhang, et al. “Changing varicella epidemiology in active surveillance sites—United States, 1995–2005”. In: *Journal of Infectious Diseases* 197.Supplement 2 (2008), S71–S75. doi: 10.1086/522156. URL: http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S71.abstract; S. R. Bialek, D. Perella, J. Zhang, L. Mascola, K. Viner, et al. “Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology”. In: *Pediatrics* 132.5 (2013), e1134–e1140.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

Bármilyen furcsa is lehet elsőre, de ezt nem lehet ránézésre megmondani! A dolog azon múlik, hogy melyik faktor az erősebb: a veleszületett rubeola szindrómák száma az össz-esetszám és a kockázatos életkorba esés arányának a szorzata, az oltás az előbbit csökkenti, az utóbbit növeli, így a dolog azon múlik, hogy melyik hatás lesz erősebb. Ezt nem lehet ránézésre megmondani, adott esetben az is elképzelhető, hogy bizonyos szerencsétlen paraméter-kombinációk mellett az utóbbi a nagyobb hatású, és így az oltási programmal végeredményben *megnöveljük* a megelőzni kívánt megbetegedések számát! Ezt hívjuk a vakcináció *paradox hatásának*.

A már látott epidemiológiai modellekkel ez a kérdés számszerűen is megvizsgálható⁴⁵. Az 5.9. ábra mutatja, hogy hogyan alakul a veleszületett rubeola szindrómás esetek száma az átoltottság függvényében (minden értelemben tökéletes vakcina mellett is!). Figyelem: az ábrán *nem* a rubeolás esetek várható száma van (az mindenépp csökken!), hanem a veleszületett rubeola szindrómás esetek száma!



5.9. ábra. Veleszületett rubeola szindrómás esetek száma (pontosabban szólva a 16 és 40 év közötti rubeolás esetek száma, de a veleszületett rubeola szindrómák száma ezzel jó korrelál) a rubeola elleni átoltottság függvényében az oltás bevezetése előtti állapothoz viszonyítva, tökéletes vakcinát tételezve fel (a különböző görbék ahhoz tartoznak, hogy mit feltételezünk a lakosság korfájának alakjáról), egy epidemiológiai modell alapján

Látható, hogy ha elég nagy arányban oltunk, akkor az össz-esetszám csökkenése nagyobb hatású, mint az esetek életkorának feltolódása, és így a veleszületett rubeolás esetek száma *is* csökken (a rubeolás eseteké ugye mindenépp). Külön felhívom a figyelmet arra, ami 85% környékén történik: ez a nyájimmunitás, amit korábban már alaposan

⁴⁵R. M. Anderson, R. M. May. "Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies". In: *Epidemiology & Infection* 90 (02 Apr. 1983), pp. 259–325. ISSN: 1469-4409. DOI: [10.1017/S002217240002893X](https://doi.org/10.1017/S002217240002893X). URL: http://journals.cambridge.org/article_S002217240002893X.

kiveséztünk – ezt a szintet elérve nem egyszerűen tovább csökken az esetszám, hanem *egzaktan nullába* áll, mivel ekkor már nem tud önfenntartó járvány kitörni.

Ami igazán érdekes, az a grafikon bal oldala: ha oltunk ugyan, de csak kicsit, akkor az életkor-eltolódás nagyobb hatású mint az esetszám csökkenése – azaz többet ártottunk, mint használtunk! Ez a vakcináció paradox hatása.

Az ábrán látottak bizonyos szempontból meglepőek, de bizonyos szempontból azért megnyugtatóak. Meglepő eleve, hogy egyáltalán létezik ez az effektus, sokan nem gondolnának erre. Nem véletlenül tárgyaltam ezt ebben a fejezetben: ez is egy olyan jelenség, ami csak akkor érthető meg, ha nem csak az oltás direkt (adott alanyra gyakorolt) hatását nézzük, hanem az indirekt hatását is – ez is azon múlik, csakúgy mint a nyájimmunitás, hogy az oltás nem csak az egyént, hanem az egész közösséget is befolyásolja. Meglepő az is, hogy ez nem valamiféle elhanyagolható apróság: a paradox hatás, tehát a magzati rubeolakárosodás szaporodása akár egészen 40-50%-os átoltottságig is jelentkezik! Ott kezd el az össz-esetszám csökkenése felülkerekedni, és kompenzálni az életkori eltolódás hatását. Másrészt viszont megnyugtató is ez az eredmény: ahoz képest ugyanis nem sok a 40-50%, amennyit el lehet érni a fejlett országok körülményei között az oltási programmal.

Itt érdemes egy fogalmat bevezetni: a *szelektív és univerzális oltási stratégia* fogalmát. A rubeola példáján szemléltetve: a fenti eredmények miatt a '70-es, '80-as években néhány ország csak a rubeolán természetes fertőzéstől át nem esett, serdülőkorú lányokat oltotta (szelektív oltási stratégia). Ez ugyanis elkerüli a fenti problémát: mivel fenntartja a rubeola természetes cirkulációját – a kisebb lányok és az összes férfi révén – így a megbetegedéskori életkor nem fog lényegesen feltolódni. Hátránya, hogy soha nem lehet vele elérni a veleszületett rubeola szindróma *teljes* felszámolását (hiszen minden lesz lány, aki az oltás előtt esik, nem tervezetten, teherbe, az oltás nem tökéletesen hatásos, így lesz aki oltás ellenére is védelem nélkül marad stb.). Ezt a teljeskörű védelmet csak úgy lehet elérni, ha a nyájimmunitást próbáljuk kialakítani – ahoz viszont nagy átoltottságra kell törekedni, mindenki oltását megcélozva (univerzális oltási stratégia). (Tehát fiúkat is oltva – igaz, hogy a betegségtől csak lányoknak lehet baja, de *elkapni* fiútól is lehet!) Így – és csak így –, tehát a cirkuláció felszámolásával érhető el a *valós nulla* szövődmény-előfordulás; pontosan ezért, mivel a fenti 40-50%-os átoltottság elérhető, szinte minden ország áttért évtizedekkel ezelőtt az univerzális stratégiára. Mivel rubeola ellen szerencsére – primer és szekunder értelemben egyaránt – igen hatásos vakcinával rendelkezünk, így a fejlett világon elsőprő sikert hoztak az univerzális stratégián alapuló oltási programok. (Magyarországon 1990 óta összesen nem fordult elő 10 veleszületett rubeola szindrómás eset.)

Ellentmondásosabb a helyzet a bárányhimplő esetében. Nem kis részt amiatt⁴⁶, mert

⁴⁶ A másik ok az övsömör és a bárányhimplő összefüggése: egyes feltételezések szerint, ez az ún. Hope-Simpson-hipotézis, az övsömör elleni védetségen jelentős szerepet játszik, hogy az idős lakosság vírus elleni sejtes immunitását „felfrissíti” a kisgyerek körében fenntartott cirkulációból adódó expozíciójuk a vírusnak. Ha ez így van, akkor a cirkuláció felszámolásával rosszat tehetünk az övsömör-helyzetnek. (Legalább rövid távon. A hosszú távú hatás attól is függ, hogy az oltóvírus mennyire hajlamos később övsömört kiváltani, összevetve a vad vírussal; ebben vannak bíztató közlések, de biztosan még nem tudható.) Hogy a hipotézis teoretikusan igaz-e, arról megeszlanak a vélemények; arról pedig egyelőre

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

jelenleg még nem ismert biztosan a védőoltás szekunder hatásossága, ebben a kérdésben nincs konszenzus. (Az, hogy a nagy átoltottságú helyeken hosszú évek óta szinte eltűnt a betegség, a mézeshetek-effektus miatt nem perdöntő, ráadásul még ezeken a helyeken is exponálódtak az oltottak természetes bárányhimplőnek is, frissítve az immunitásukat.) Az eldöntendő kérdés persze itt is ugyanaz: az univerzális stratégiával (és csak azzal) lehet elérni a valós nulla szövődményszámot, de kockázatot vállalunk, ha kiderül, hogy az oltás mégsem olyan jó szekunder értelemben, és visszatér a betegség – csak immár a sokkal kockázatosabb életkorúak körében. A szelektív stratégia csak a szövődmény-kockázatnak kitett csoportokat oltja (hogy ezzel levágja a szövődmények számának oroszlánrészét), a többiek körében meghagyja a cirkulációt. Sajnos mivel nem tudjuk teljesen biztosan megmondani előre, hogy ki van kitéve a szövődmények kockázatának, így ezzel a stratégiával soha nem fogunk tudni elérni nulla szövődmény-előfordulást, de cserében részesülünk a fenntartott cirkuláció előnyeiből (ideértve azt is, hogy az oltottak – tehát épp a legveszélyeztetettebbek – védelme is jobb lesz a természetes „frissítés” miatt). Ami viszont biztos, hogy a kettő között kell választani: vagy csak célrányosan a kockázati csoportokat oltjuk (azaz összességében keveseket), vagy lehetőleg mindenkit – de a kettő közötti megoldásokból baj lehet (mivel többet vesztünk az életkorai eloszlás eltolódásával, mint amennyit nyerünk az esetszám csökkenésével). Pontosan ezért van az, hogy a vonatkozó WHO-ajánlás⁴⁷ is azt mondja, hogy fejlett országokban a bárányhimplő elleni oltási kampányoknak vagy legfeljebb 30%-os vagy legalább 80%-os átoltottságra kell törekedniük. De hogy a kettő közül melyik a jobb, abban még az elméleti és gyakorlati szempontból legfelkészültebb népegészségügyi rendszereket működtető országokban sincs egyetértés: az Egyesült Államok univerzálisan olt, Anglia szelektíven⁴⁸.

Végezetül érdemes megjegyezni, hogy természetesen az életkorai – és egyéb – egyszerű struktúrák figyelembevétele sem jelenti az emberek közti kapcsolatok tökéletes leírását. Az, hogy ki kivel kerül kontaktusra, igen bonyolult a valóságban, van, aki sokakkal, van aki kevéssel, ennek szabályszerűségeire meglehetősen komplex vizsgálatokat folytattak. Ezt igyekszik megragadni az epidemiológia egy új, izgalmas ága, az ún. *gráf-modellek*, a hálózatelemzés eszköztárának az alkalmazása⁴⁹. Ezeket a modelleket úgy kell elképzelni, mintha minden embernek megfeleltetnénk egy pontot egy lapon, és két pontot (embert) akkor kötünk össze, ha kötöttük – az adott fertőzés átadására alkalmas – kontaktus van. Az ilyen, pontokból és a köztük húzódó élekből álló hálózatokat hívják a matematikában gráfnak.

nem születtek perdöntő epidemiológiai adatok, hogy ténylegesen látható-e bárányhimplő elleni oltásnak betudható növekedés az övsömör előfordulásában.

⁴⁷World Health Organization. “Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014”. In: *Weekly Epidemiological Record* 89.25 (2014), pp. 265–287. ISSN: 0049-8114. URL: <http://www.who.int/entity/wer/2014/wer8925.pdf>.

⁴⁸N. Sengupta, R. Booy, H. J. Schmitt, H. Peltola, P. Van-Damme, et al. “Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme?” In: *European Journal of Pediatrics* 167.1 (2007), pp. 47–55. ISSN: 1432-1076. DOI: [10.1007/s00431-007-0424-0](https://doi.org/10.1007/s00431-007-0424-0). URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-007-0424-0>.

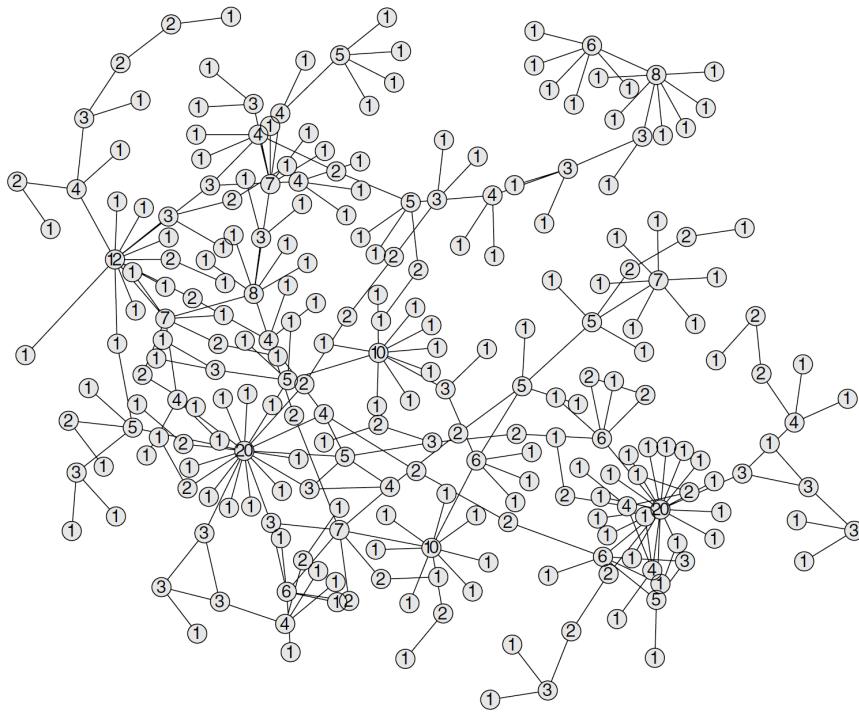
⁴⁹M. J. Keeling, K. T. Eames. “Networks and epidemic models”. In: *Journal of The Royal Society Interface* 2.4 (2005), pp. 295–307. ISSN: 1742-5689. DOI: [10.1098/rsif.2005.0051](https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0051). URL: [http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/2/4/295](https://rsif.royalsocietypublishing.org/content/2/4/295).

Ez elvi szinten elég kézenfekvő, ám egy ilyen gráf gyakorlati megkonstruálása, tehát az emberek közti tényleges kapcsolatok feltárása igen nehézkes. Hogyan gyűjtsük be ezeket az adatokat? Fel tudják egyáltalán idézni az emberek, hogy kivel kerültek kapcsolatba? El is akarják ezt nekünk mondani (gondoljunk a szexuális úton terjedő betegségekre is!) egy ilyen vizsgálatban? De még ha ezektől el is tekintünk a hálózat definíciója sem olyan egyszerű, mint gondolnánk. A problémák ott kezdődnek, hogy a valóságban nem beszélhetünk „a” hálózatról, ami alanyaink között van, hiszen – ahogy arról már korábban is volt szó – eltérő kontaktusok kellenek az eltérő betegségek átadásához – tehát adott, rögzített csoport tagjai között is annyi hálózatot rajzolhatunk, ahány betegséget vizsgálunk! Nyilván más hálózat fog tartozni egy szexuális úton terjedő és egy cseppfertőzéssel terjedő betegséghoz (azzal, hogy az előbbi részhalmaza lesz az utóbbinak), de még a cseppfertőzéssel terjedő betegségeknél sem mindegy, hogy kanyaróról vagy mumpszról van szó – a problémát természetesen az jelenti, hogy milyen szorosságú kapcsolat kell egy fertőzés átadásához. Mivel ez jellemzően még így is csak valószínűségi alapon mondható meg (sokszor nem fogjuk tudni megmondani biztosan, hogy egy kapcsolat alkalmas volt-e a betegség átadására), egy lehetséges megoldás a hálózat súlyozása. Ez azt jelenti, hogy minden ére felírjuk, hogy az adott kapcsolat mekkora valószínűséggel volt alkalmas a betegség átadására – minél szorosabb volt a kapcsolat, annál nagyobb lesz ez a súly. Ez ugyan az előbbi problémát megoldja, azonban rögtön generál egy másikat: így már ezeket a valószínűségeket is meg kell határozni. Ha már az is bizonytalan, hogy mennyire emlékszünk arra, hogy kivel kerültünk egyáltalán kapcsolatba, akkor az mennyire lesz biztos információ, hogy milyen szoros kapcsolatban voltunk? És egyáltalán, hogyan tudjuk ezt pontosan definiálni, hogyan tudhatnánk valaha is olyat mondani, hogy mondjuk egymástól 23,5 centiméterre volt a fejünk 2 perc 13 másodpercen keresztül, ami alatt az egyik fél köhögött, akkor 73,8% valószínűséggel jutott át ez a cseppfertőzéssel terjedő betegség...?

Egy szó mint száz, az ilyen hálózatok tényleges megkonstruálásának rengeteg problémája van, és az eredmény nagyon erősen fog műlni azon, hogy pontosan milyen definíciókat alkalmazunk az adatgyűjtés során. Mindazonáltal a gyakorlatban – épp az ilyen információ értékessége miatt – a nehézségek ellenére is számos vizsgálatot folytattak, mely a betegségek terjedését lehetővé tevő hálózatok feltárását irányozta. Alapvetően három módszer alkalmazása jöhет szóba: a megbetegedettek esetén a fertőzés forrásának és az adott beteg által megbetegített további személyeknek a felkutatása (ez a legegyszerűbben kivitelezhető, hiszen közel áll ahhoz, amit a népegészségi szervek amúgy is tesznek egy járvány kitörésekor, cserében nem tudja az egész hálózatot feltárnival, hiszen abban az összes átadásra *alkalmas* kapcsolat kellene, hogy szerepeljenek, itt pedig csak a ténylegeről lesz információ); a megbetegedett személy – lehetőleg a járvány kiindulópontja – összes kapcsolatának felkutatása, a közülük fertőzöttnek bizonyulók összes kapcsolatának felkutatása és így tovább (ez még mindig nem ad képet a teljes hálózatról, hiszen a nem fertőzöttek kapcsolati rendszeréről nem lesz információink, de azért a legfontosabb részkről jó képünk lesz, cserében jóval munkaigényesebb is, mint az előző megoldás); és végül a harmadik lehetőség, hogy az alanyainkat megkérjük, hogy vezessék naplót a kontaktusaikról (ez már teljes képet ad a hálózatról, eltekintve attól a nehézségtől, hogy a különböző alanyok naplóit hogyan tudjuk összekapcsolni, cserében bejön az összes

korábban felsorolt probléma).

Egy gyakorlati példát mutat egy ilyen módszerekkel feltárt hálózatra az 5.10. ábra⁵⁰.

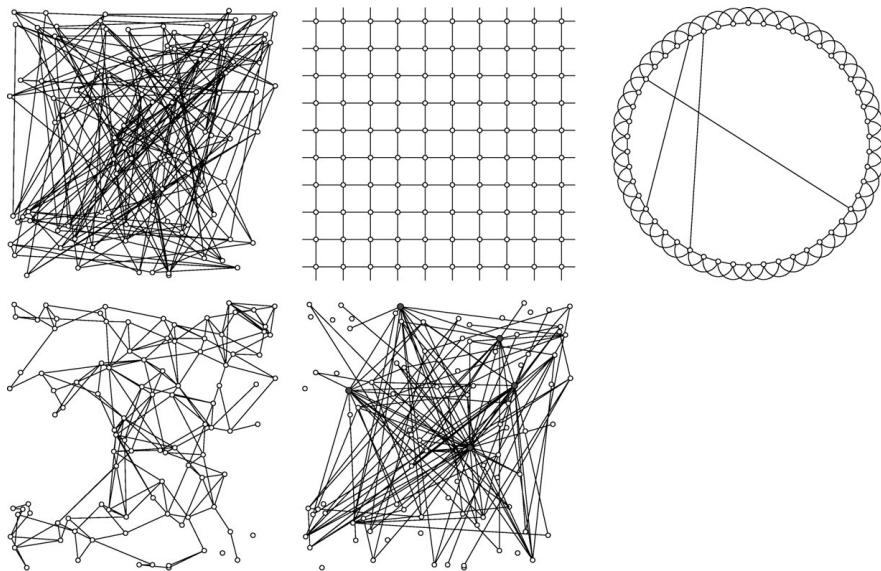


5.10. ábra. Az amerikai Colorado Springs városában kitört HIV/AIDS-járvány kapcsolati hálója (1980-as évek). minden pont egy személy, két személy össze van kötve, ha köztük fertőzés átadására alkalmas kapcsolat valósult meg (a pontokra írt számok a kontaktusok számát jelzik). A hálózat összeállítása a 'fertőzöttek kontaktusainak felkutatása, és a köztük fertőzöttnek bizonyulók kontaktusainak felkutatása és így tovább' metodikával történt, azaz a nem fertőzöttek kapcsolatairól nincs információink.

Nagyon érdekes kérdés, hogy ezek a hálózatok milyen tulajdonságokkal rendelkeznek – ha már egyszer megvan a hálózatunk, akkor ennek elemzésére jól ismert eszközökkel áll rendelkezésre, hiszen a hálózatelemzés tudománya sokkal korábban kifejlesztett egy komplett apparátust erre, „mindössze” át kell ezt emelni az epidemiológia területére. Az 5.10. ábrán például jól látszik, hogy van pár központi, sok kapcsolattal rendelkező ember és kisebb számú „távoli” kapcsolat. E jelenség lemérésére rendelkezésre állnak mutatók, melyeknek csak meg kell adnunk – alkalmas számszerű leírással – a hálózatot, és azonnal jellemzik, hogy mennyire áll fenn ez a tendencia. Hasonlóan elérhetők mutatók arra, hogy milyen útvonalak vannak az egyes emberek között, esetleg elkülöníthetők-e komponensek a gráfban, mennyire központi az egyes emberek szerepe és így tovább.

⁵⁰J. J. Potterat, L. Phillips-Plummer, S. Q. Muth, R. B. Rothenberg, D. E. Woodhouse, et al. "Risk network structure in the early epidemic phase of HIV transmission in Colorado Springs". In: *Sexually Transmitted Infections* 78.suppl 1 (2002), pp. i159–i163. doi: 10.1136/sti.78.suppl_1.i159. URL: http://sti.bmjjournals.com/content/78/suppl_1/i159.abstract.

A gráf-modellek alapuló epidemiológia másik fő csapásiránya a hálózatok idealizálása. Ha megnézünk számos valós hálózatot, akkor azt látjuk, hogy azok mind-mind különböznek egy sor partikuláris részletben, de egy idő után az is fel fog tűnni, hogy alapstruktúrájukban viszont vannak azonosak. Adódik tehát a gondolat, hogy próbálunk absztrahálni, azaz megtisztítani a hálózatokat a konkrét részletektől, és kikristályosítani bizonyos – ideális – alaptípusokat. Ilyenekre mutat példákat az 5.11. ábra.



5.11. ábra. Néhány példa az emberek közti kapcsolatokat leíró gráf-modellekre, balról jobbra haladva és a felső sorból indulva: teljesen véletlen gráf, szabályos rács, „kis világ” hatású gráf (szabályos rács, kiegészítve kis számú, de nagy távolságot átugró véletlen kapcsolattal, melyeknek köszönhetően kevés lépéssel elérhető bármelyik pontból indulva bármelyik másik pont), térbeli strukturálódású gráf (a fizikailag közel levő pontok között nagyobb valószínűséggel húzódik kapcsolat), skálafüggetlen gráf (a pontok kis részének sok kapcsolata van, nagy részének pedig kevés).

Ez azért nagyon hasznos, mert lehetővé teszi a kérdés matematikai tisztaságú kezelését, hiszen ezek az alaptípusok már pontosan ismertek, matematikai úton leírhatóak. Megtehetjük, hogy paramétereiket úgy állítjuk be, hogy a kiadódó hálózatok a valóságban látottakhoz hasonlítsanak, csak míg azok mögött nem tudjuk milyen modell van, ezknél igen, hiszen mi hoztuk őket létre, és így tulajdonságaik – elméleti vezetéssel vagy szimulációval – jól vizsgálhatóak.

Az előbb úgy fogalmaztam, hogy „nagyon érdekes kérdés, hogy ezek a hálózatok milyen tulajdonságokkal rendelkeznek” – a másik, nem kevésbé érdekes kérdés, hogy ezek a tulajdonságok milyen kapcsolatban vannak a kitörő járvány jellemzőivel! Az epidemiológia hálózatelemzésen alapuló ága arra is kísérletet tesz, hogy az emberek közötti kapcsolatokat leíró gráfok tulajdonságaival összefüggésbe hozzák az ilyenken terjedő

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

járványok jellemzőit⁵¹. Ha ezt megválaszoljuk, akkor sokkal valósághűbb ismereteket tudunk nyerni a járványokról, előrejelezni oltási programok hatását stb., azáltal, hogy az emberek közti kapcsolatokat realisztikusanabban rakjuk bele a modellbe.

Visszatérve a tökéletes keveredésre, egy másik tipikus sérülése ennek, hogy azt feltételezi, hogy a nem védettek egyenletesen oszlanak meg a védettek tengerében. Ha nem ez a helyzet, hanem térben koncentrálónak, akkor a fenti okfejtés felborul. Erre jó példa, hogy egyes nyugat-európai országokban annak ellenére ki tudnak törni kanyarójárványok, hogy az egész ország szintjén számolva egyáltalán nem rossz, 90% körüli vagy akár fölötti az MMR-átoltottság. Ha azonban jobban megnézzük – erre a kérdésre később (7.2.1. szakasz) még részletesen is kitérek –, akkor láthatjuk, hogy ezek a járványok tipikusan olyan helyeken törnek ki, például bizonyos iskolában, ahol *helyileg* (az adott iskola tanulói körében) jóval kisebb az áoltottság, azaz térben csoportosulnak a nem védett gyermekek.

Az eddigiek összefoglalva: a legtöbb védőoltással megelőzhető fertőző betegség, illetve védőoltás esetén van egy – a pontos körülményektől függő – értékű – minimális áoltottság, amit el kell érni ahhoz, hogy fennálljon a nyájimmunitás. Ha ez kialakul, akkor azok sem tudják a betegséget megkapni, akik nem védettek, mert nem lesz kitől.

Ez ma Magyarországon a helyzet a kanyaró, a rubeola stb. esetén – szemben például Németországgal, Franciaországgal vagy Svájccal. Ezért van az, hogy ma Magyarországon gyakorlatilag nincs kanyaró, rózsahimlő stb., noha természetesen nem védett mindenki ezekkel a betegségekkel szemben. Vannak és mindig lesznek olyan emberek, akiket a legnagyobb jóindulattal is lehetetlen megvédeni az oltással, vagy azért, mert nem vált ki kellő választ náluk az oltás (hiszen semelyik oltás nem 100%-os hatásosságú), vagy azért, mert nem adható nekik oltás. Ez utóbbi oka, hogy minden oltásnak léteznek kontraindikációi, melyek közül a legfontosabbak:

1. Várandós nő élő ágenst tartalmazó oltást tervezetten nem kaphat; élő ágenssel végzett immunizáció után lehetőség szerint 3 hónapig kerülni kell a teherbeesést. Bármilyen oltást is csak akkor kaphat várandós nő, ha a fertőzés kockázata kifejezetten és lényegesen magasabb, mint az oltás általában vett mellékhatás-kockázata (pl. veszettségre gyanús állat harapása esetén veszettség elleni oltás).
2. Hasonlóképp átmenetileg nem olthatók a lázas betegek.
3. Sok oltás beadása minimális életkorhoz kötött, az ennél fiatalabbak nem védhetők meg vakcinával.
4. Olyan személy, aki valamely oltásra súlyos nemkívánatos eseménnyel (pl. anafilaxiás reakció, encephalitis) reagált, később ugyanolyan oltóanyaggal nem oltható.
5. Olyan személy, aki az oltás bármely összetevőjével való korábbi érintkezésre súlyos túlerzékenységi (anafilaxiás) eseménnyel reagált, az adott oltóanyaggal nem oltható.

⁵¹M. E. J. Newman. “Spread of epidemic disease on networks”. In: *Phys. Rev. E* 66 (1 July 2002), p. 016128. DOI: [10.1103/PhysRevE.66.016128](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.66.016128). URL: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.66.016128>.

6. Immunhiányos betegek élő vakcinával általánosságban véve nem olthatóak, ugyanis a vakcinában lévő élő kórokozó elszaporodhatna a szervezetükben, és betegséget okozhatna. Ide tartoznak egyes immundeficiens betegek, illetve azok, akik valamely okból (pl. szerváltültetés) terápiásan immunszupprimáltak. Nem élő kórokozót tartalmazó oltást általánosságban kaphatnak, mert ott ez a biztonságossági probléma nem áll fenn, viszont ott meg sajnos a hatásossággal van baj: tipikus, hogy az immunrendszerük kevésbé tud reagálni az oltásra, így bár bajuk nem lesz tőle, de hatni sem hat megfelelően. Gyakori, hogy ilyen oltásokból még többet is adnak nekik, mint az egészségeseknek, de a kiváltott védelem sajnos így sem éri el azt, amire egészséges immunitású embernél képes az oltás.

Ők saját immunrendszerükön túlmenően csak a társadalom többi tagjára, a nyájimmunitásra számíthatnak! A felelősségünk az ő irányukban is fennáll.

Hadd hozzak egy – talán kevésbé közismert, de mellbevágó – példát a nyájimmunitásra. Ennek alanya a *Streptococcus pneumoniae* nevű baktérium, amelyik több csúnya betegséget is tud okozni (nevével ellentétben nem csak tüdőgyulladást, hanem agyhártyagyulladást, középfülgyulladást és sok egyebet); 2000 óta elérhető ellene védőoltás. Nézzük meg most⁵², hogy hogyan alakult az *S. pneumoniae* okozta agyhártyagyulladásos megbetegedések száma az Egyesült Államokban! A két évnél fiatalabbak körében az incidencia az oltás bevezetése előtti év 10 per 100 ezerjéről leesett 3,7 per 100 ezer körülire (mindössze 5 év alatt!), azaz 64%-kal csökkent. Eddig még nincs semmi érdekes, ez az oltás közvetlen hatása. Az igazán meglepő most jön: az oltás bevezetését követően a 65 év feletti korosztályban – akik tehát nem is részesülhettek oltásban – is hirtelen zuhanni kezdett az *S. pneumoniae* okozta meningitis incidenciája: ugyanez alatt az ötéves időszak alatt hirtelen 54%-kal csökkent! Hangsúlyozom: ők az oltás közelében nem jártak! Akkor vajon ez mitől van...? A válasz nagyon egyszerű: a védőoltás igen erősen lecsökkentette a *S. pneumoniae* baktérium hordozását a gyermekek körében, így bár az idősek magától a vakcinától természetesen semmilyen védelmet nem kaptak, de a védőoltásnak köszönhetően kevésbé volt *kitől* elkapniuk a betegséget! Végeredményben tehát a védőoltás nem csak azokat védte, akik megkapták, hanem az egész lakosságot. (Ebben az is szerepet játszik, hogy ennél a baktériumnál elég gyakori a tünetmentes hordozó állapot, azaz az emberek egy részéből kitenyészthető a *S. pneumoniae* anélkül, hogy bármi bajuk lenne. Aztán egyszer csak invázívá válik, és megöli a gazdáját. Vagy átugrik másra, és megöli azt. Ez teljesen kiszámíthatatlan; viszont a védőoltás kiürítette a betegségek ezeket a rezervoárjait, így védte meg a nem is oltott időseket is.)

És ez a tömeges vakcináció igazi értelme: bár nem olthatunk be mindenkit, és a kialakított védelem még a beoltottakban sem tökéletes, de szerencsére nem is kell annak lennie: ha elég sok embert be tudunk oltani ahoz, hogy még ezzel a bizonytalansággal együtt is meghaladjuk a kritikus áltoltottságot, akkor az össztársadalmi védelem ugyanúgy szinte tökéletes lesz, mintha mindenkit beoltanánk, és az egyéni védelmek tökéletesek

⁵²H. E. Hsu, K. A. Shutt, M. R. Moore, B. W. Beall, N. M. Bennett, et al. "Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis". In: *New England Journal of Medicine* 360.3 (2009), pp. 244–256. DOI: [10.1056/NEJMoa0800836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800836). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0800836>.

5. fejezet A közösségi (vagy nyáj-) immunitás

volnának.

És ez az, amit a védőoltás-ellenesek veszélyeztetnek. Itt tehát nem arról van szó, hogy „miért ne dönthetnék úgy, hogy nem oltatom be a gyermekemet, mást úgysem veszélyeztetek ezzel, legyen ez az én dolgom”, ugyanis egy ilyen döntés igenis veszélyeztethet másokat. Ez az okfejtés legfeljebb addig lehet igaz, bár ott sem tökéletesen, amíg az ilyen nem-oltásokkal együtt is felette vagyunk az össznépességi védelemhez szükséges szintnek. Viszont, ha valamiért – például a védőoltás-ellenesek terjesztette tévhitek és félrevezető közlések miatt... – az átoltottság e szint alá esik, akkor kitörnek a járványok (ahogy az Németországban, Svájcban, Franciaországban stb. ténylegesen meg is történt és történik). Ezek ugyan többségében oltatlanokat érintenének, de egyszerűen mivel egyetlen oltás sem 100%-os hatásosságú, oltottakat is, másrészről az oltatlanok egy része sem saját döntése miatt oltatlan, hanem „önhibáján kívül” nem oltható, mert beteg, fiatal stb. Az ő megbetegedéseikért a védőoltás-ellenesek lennének a felelősek, ezért nem hivatkozhatnak egyszerűen arra, hogy „ők nem befolyásolnak másokat, csak azt szeretnék, ha békén hagynák őket”. E kérdésekkel a kötelezőség kapcsán (13. fejezet) fogok még hosszabban foglalkozni.

6. fejezet

Járványügyi adatok és forrásaik

A szakirodalmi hivatkozásokat minden az adott írás tartalmazza; itt most az epidemiológiai (morbidity, mortalitási stb.) adatok forrásait gyűjtöm össze, hogy meglegyen minden ilyen egy helyen, országok szerinti bontásban.

Mindenhol megadom az eredeti forrásra mutató linket is; a blog megfelelő oldalán (http://vedooltas.blog.hu/2012/09/05/epidemiologiai_adatok_kiskonyvtara) a biztonság kedvéért hivatkozok egy általam lementett helyi másolatra is („tükör”), ha netán az eredeti forrás valamiért elérhetetlen volna.

6.1. Amerikai Egyesült Államok

Az Egyesült Államokra vonatkozó megbetegedési és halálozási adatok legjobb forrása a Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) című hetilap. Szerencsére nem kell 52-t végigolvasni egy egész éves kép megismeréséhez, ugyanis minden év végén megjelenik egy Summary of Notifiable Diseases című kiadás, amely az éves összesítéseket tartalmazza. Sőt, ezen kívül mindegyik ilyen Summary tartalmaz visszatekintést is, mostanában 20 év körüli időtávra. Összefoglalva, a legtöbb célra két MMWR elég: az 1993. évi Summary, amely 1944-1993-ra tartalmazza az adatokat, és a legfrissebb (ez még egy jó ideig tartalmazni fogja az 1993-tól kezdődő időszakot, hiszen például a legfrissebb 2010-es visszatekintése is 1979-től indul). A következő linken érhetőek el a Summary-k:

http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_nd/index.html

A következő kettőből rekonstruálható tehát minden 1944 és 2010 közötti adat:

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5953.pdf>

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm4253.pdf>

Ezek egyetlen problémája, hogy a táblázatok 10 évente meg vannak törve, és csak szöveges formában érhetők el, így továbbfeldolgozásra nem a legalkalmasabbak. Erre tekintettel én belefektettem egy kis munkát, és összemásolgattam minden 1993-ig egy Excel táblába, íme: <http://www.medstat.hu/vakcina/mmwr1.xls>. Ha valaki saját maga akar megnézni valamit, akkor ez már nagyon könnyen kezelhető, mindenféle programba beimportálható stb.

Az 1944 előtti adatok kicsit nehézkesebbek. A nagyon kezdeti időszakról a Public Health Reports ad információt, később a Vital Statistics, Special Reports nevű kiadvány tartalmazta a szükséges statisztikákat. Szerencsére az amerikai népszámlálási hivatal felvette ezeket a történeti statisztikák (Historical Statistics) sorozatba 18-as sorszámon, így végeredményben ezek is könnyen elérhetők bárki számára online:

6. fejezet Járványügyi adatok és forrásai

<http://www.census.gov/statab/hist/HS-18.pdf>

(Ez nem olyan részletezettségű, mint az MMWR, de a legtöbb feladathoz jó, különösen, mert egy sor betegség azért hiányzik, mert nem is volt jelentésköteles abban az időszakban.) A fent említett Excel tábla ([mmwr1.xls](#)) ezeket az adatokat is tartalmazza!

Ezekből a forrásokból tehát 1912-től a legtöbb fertőző betegség alakulásáról megbízható információkat szerezhetünk az Egyesült Államokra nézvést. Ez szinte páratlan lehetőség, különösen a hosszú visszatekintés miatt.

A dolog egyetlen korlátja, hogy mióta jelentéskötelesek az egyes betegségek, azaz mióta szerepelnek egyáltalán a kimutatásokban. Az alábbiakban látható, hogy az egyes fertőző betegségeket mikortól regisztrálták:

- Tuberkulózis: 1930
- Diftéria: 1912
- Pertussis: 1922
- Tetanus: 1947
- Mumpsz: 1968
- Kanyaró: 1912
- Rubeola: 1966
- Haemophilus influenzae b: 1991
- Poliomyelitis: 1912

6.2. Európa

Az európai adatok sokkal-sokkal vegyesebbek. Amit publikus forrásból találtam (sok országra vonatkozóan), az kb. 10-20 évre visszamenőleg megbízható, így elsősorban országok közötti keresztmetszeti összehasonlításra (és a trendek minimális vizsgálatára) alkalmas, nem hosszú idősoros elemzésre.

Az egyik legfontosabb forrás az EUVAC (ma már az ECDC része) által a népegészségügyileg fontos fertőző betegségekre készített ún. Surveillance Annual Reportok. Ezek betegségenként, tipikusan évi bontásban (de néha több évre összevonva) tartalmazzák a legfontosabb epidemiológiai adatokat. A fő hátrány, hogy meglehetősen változó az, hogy hány ország jelentett az EUVAC-nak adatokat, részben azért is, mert egészen meglepő hiányosságok vannak már az adatgyűjtésben is. (A pertussis például Németországban csak 5 megyében jelentésköteles, Svájcban és Franciaországban pedig egyáltalán nem az, csak meghatározott orvosok és egészségügyi intézmények, az ún. sentinel surveillance jelenti.)

A következő adatok érhetők el az EUVAC-ból:

- Kanyaró: [2001](#), [2002](#), [2003](#), [2004](#), [2005](#), [2006](#), [2007](#), [2008](#), [2009](#), [2010](#)
- Mumpsz: [2000-2007](#), [2008](#), [2009](#), [2010](#)
- Rubeola: [2000-2007](#), [2008](#), [2009](#), [2010](#)
- Szamárköhögés: [1998-2002](#), [2003-2007](#), [2008](#), [2009](#), [2010](#)

Ezen kívül az Európai Járványügyi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) által évente kiadott Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe jelentés tartalmaz releváns információkat (a fent fel nem sorolt

6.3. Egyesült Királyság

betegségekre is). Ezekben ugyanis külön rovat van a vakcinációval megelőzhető fertőző betegségekre; tipikusan pár évre visszamenőleg tartalmazzák az adatokat.

(Sajnos néha a fenti két forrás egymással, valamint a nemzeti adatokkal nem egyezik tökéletesen. Ez nyilván az eltérő esetdefinícióknak, adatrevízióknak stb. tudható be; itt kibukik, hogy nehezebb az élet, ha nem központilag van megszervezve a rendszer, mint az USA-ban. Ráadásul néhol nyers esetszám, néhol – lakosságszámra vetített – incidencia szerepel, egyszóval ezekkel az adatokkal több a kényelmetlenség.)

Végül pedig két betegségre, a kanyaróra és a rubeolára van nagyon részletes (havi) statisztikai adatszolgáltatása az ECDC-nek, a neve Measles and rubella monitoring.

6.3. Egyesült Királyság

A fentiek közül azért emelném ki az Egyesült Királyságot, mert a Health Protection Agency (HPA) jóvoltából az EUVAC-nál sokkal jobb (hosszabb idősorú, részletesebb) adatok is elérhetők; egészen az amerikaira hasonlító módon. Ezek a HPA honlapján az egyes betegségeknél találhatók meg, a következő linkről indulva:

<https://www.gov.uk/topic/health-protection/infectious-diseases>

(A betegségeken belül általában az Epidemiology pontra kell kattintani.)

A HPA-nak ráadásul van egy hetente jelentkező kiadványa is, ami még sokkal részletesebb adatokat tartalmaz, így az éppen vizsgált időszakba tartozókat átlapozva nagyon sokféle adatsor összerakható belőle. Ezt a kiadványt 1991 és 2006 között CDR Weekly-nek hívták, 2007 óta az elnevezése Health Protection Report. Az aktuális számok elérhetők ezen a linken: <https://www.gov.uk/government/collections/health-protection-report-latest-infection-reports> Az egyszerűség kedvéért – hogy ne kelljen sok számot kézzel letölteni – a régebbieket (az 1991 és 2015 közöttiek) mind letöltöttem és összecsomagoltam, így már ezek is kényelmesen elérhetők egy helyen, az alábbi linken: http://medstat.hu/vakcina/CDR_HPR__1991_2015.zip

6.4. Nemzetközi adatok

Végezetül pedig, jó nemzetközi adatokat lehet szerezni az Egészségügyi Világszervezet Centralized Information System for Infectious Diseases (CISID) rendszeréből. Ennek nagy előnye, hogy nem csak a szokásos epidemiológiai adatokat tartalmazza (esetszám, halálozások száma, lakosságra vetített adatok, laboratóriumilag megerősített esetek stb.), hanem átoltottságra vonatkozó statisztikákat is, továbbá sok más hasznos linket; mindezt 1980-tól napjainkig, a világ számos országára, melyek csoportosítva is lekérhetők (pl. WHO Európai Régiójának országait szeretném látni). Az elérhetősége:

<http://data.euro.who.int/cisid/>.

A fentiek közül az átoltottság⁵³ kiemelkedő jelentőségű, mert ez az adat más forrásokból

⁵³ A. Burton, R. Monasch, B. Lautenbach, M. Gacic-Dobo, M. Neill, et al. "WHO and UNICEF estimates of national infant immunization coverage: methods and processes". In: *Bulletin of the World Health Organization* 87.7 (2009), pp. 535–541. doi: [10.2471/BLT.08.053819](https://doi.org/10.2471/BLT.08.053819). URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/7/08-053819/en/>.

6. fejezet Járványügyi adatok és forrásai

nem, vagy csak nehezen érhető el (pl. az ECDC is ezt használja a saját elemzéseiben). Erre tekintettel – hogy ha valaki otthon akarna elemzéseket készíteni, akkor ne kelljen egyesével letöltenie a táblákat a CISID-ről – összeraktam egy Excel táblát, amely a WHO Európai Régiójának országaira tartalmazza az átoltottsági adatokat, egyelőre két típusból: kanyaró komponenst tartalmazó oltás (lényegében az MMR) és DTP. Innen tölthető le: http://medstat.hu/vakcina/CISID_Coverage_WHOEuropeanRegion.xls.

Néha még jól jöhet a WHO-HFA adatbázisa is; ennek elérhetősége: <http://data.euro.who.int/hfadb/>.

II. rész

Hatásosság, biztonság, minőség

7. fejezet

Hatásosság

Ebben a fejezetben a védőoltások *hatásosságának* a kérdéseivel foglalkozom. A védőoltások *közvetlen* célja, hogy csökkentsék a beoltott személy megbetegedési kockázatát adott fertőző betegségre vonatkozóan; közvetetten persze más hatást is elérnek (5. fejezet).

Ez a cél meghatározza a védőoltások – elvárt – főhatását, így ennek lemérésére a megfelelő mérőszám az lesz, hogy a védőoltás valóban csökkenti-e a megbetegedési kockázatot, és ha igen, akkor mennyivel. Ez utóbbi is fontos kérdés, hiszen a védőoltások sem 100%-os hatásosságúak (ahogy semmilyen gyógyszer sem az), így azt nem várhatjuk, hogy akit beoltottak, az semmiképp ne betegedjen meg – de azt elvárhatjuk, hogy lényegesen *kisebb eséllyel* betegedjen meg. Ennek vizsgálata lesz e fejezet fő feladata.

A magyar kötelező védőoltási rendben szereplő oltások mind jó hatásfokkal nyújtanak védelmet a megcélzott betegségek ellen; ebben a fejezetben ezt fogom alátámasztani. A következő érvek igazolják ezt az állítást:

1. A védőoltások által megcélzott fertőző betegségek a védőoltások bevezetése után drasztikusan visszaszorultak, sokszor nagyon rövid időn belül (7.1. alfejezet).
2. Sok fertőző betegség esetén a kevésbé szigorú oltási rendet alkalmazó országokban van több megbetegedés (akár nagyságrendileg is több!) a szigorúbb oltási rendű országokkal összevetve, adott esetben még akkor is, ha az előbbiek a gazdaságilag fejlettebbek, vagy előnyösebb társadalmi-szociális helyzetben vannak (7.2. alfejezet).
3. A manapság lezajló járványok aránytalan többségeben érintik az oltatlanokat (7.3. alfejezet).
4. Bizonyos védőoltások esetén pedig klinikai kísérletek adatai igazolják a hatásosságot (7.4. alfejezet).

Érdemes felfigyelni arra is, hogyan erősítik meg egymást is kölcsönösen ezek a bizonyítékok (pl. a kanyaró gyorsan eltűnt az ellene adott védőoltás bevezetése után és a fegyelmezettebb oltási rendű országokban még akkor is kevesebb kanyaró van, ha egyébként hátrányosabb helyzetűek és a kanyaró-járványokban elsősorban oltatlanok betegszenek meg).

7.1. Sok fertőző betegség visszaszorult vagy szinte eltűnt az ellene adott védőoltás bevezetése után

Ez a legkézenfekvőbb érv a védőoltások hatásossága mellett, nem véletlenül helyeztem az első helyre. Számos fertőző betegség esetszáma a védőoltás bevezetése után drasztikusan, akár több nagyságrendet átfogóan lecsökkent, sok esetben ráadásul nagyon rövid idő, akár néhány év alatt.

Erre a legnyilvánvalóbb példa a feketehimlő. Ezt az egykor rettegett betegséget, mely egyes becslések szerint csak a XX. században félmilliárd (!) embert ölt meg, sikerült teljes egészében kipusztítani (eradicálni): 1978. szeptember 11-e óta a világon senki nem betegedett meg feketehimlőben. Jelenleg a feketehimlőt okozó Variola major vírus – mint faj – összesen két helyen lelhető fel elvileg a Földön (reméljük gyakorlatilag is...), az amerikai CDC és az orosz VECTOR intézetekben. Remélem a védőoltás-ellenesek nem akarják előadni, hogy erre létezik valamilyen természetes, oltástól független magyarázat, ami miatt a feketehimlő egyszer csak úgy döntött, hogy hopp: noha több mint ezer éve velünk van, de most ennek vége, nem okoz több megbetegedést a Földön, és Dél-Amerikától Afrikán át a Távol-Keletig mindenholnan (beleértve azokat a helyeket is, ahol a viszonyok a középkori Európára hasonlítanak) fogja magát, és eltűnik...

Hadd hozzak pár konkrét, számszerűbb példát is a címben szereplő állításra. (Azért mondjam, hogy „számszerűbb”, mert a feketehimlő kipusztítása jórészt XIX. századi sztori, különösen a világ fejlettebb részén, ami persze általában véve jó hír, de ilyen szempontból rossz, mert olyan régről nincsenek igazán megbízható statisztikai adatok. „Szerencsére” a védőoltások többségét a XX. században vezették be, amikor már több ország folytatott megbízható adatgyűjtést a megbetegedések számára vonatkozóan.) Az ábrákon a megbetegedési adatokat incidencia formájában ábrázoltam, ami nem más, mint a megbetegedések száma adott évben, 100 ezer lakosra vetítve (hogy ilyen módon a lélekszám változásának, különbségeinek a hatását kiszűrjük).

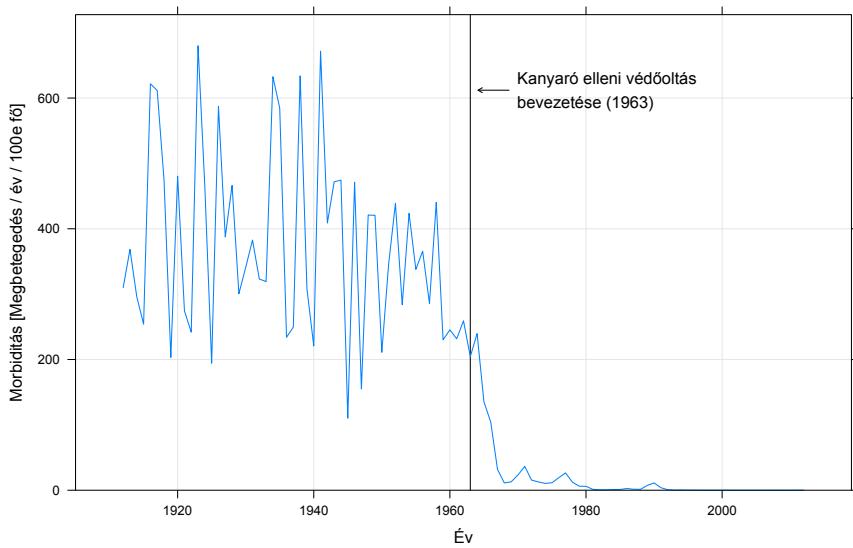
Az Egyesült Államokból 1912-től ismert a kanyaró éves incidenciája, ezt a 7.1. ábra mutatja.

A 7.2. ábra hasonlóképp a kanyaró gyakoriságát mutatja, Angliában és Walesben, 1940-től.

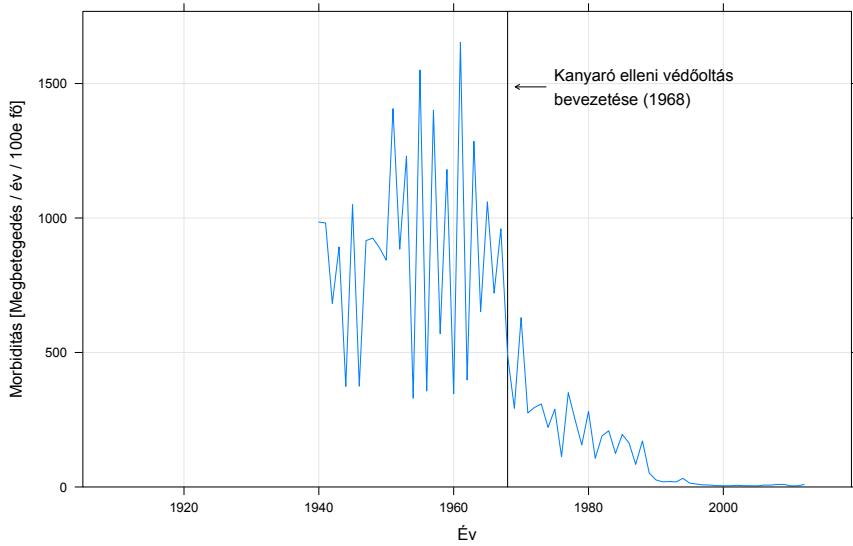
Ezek az adatsorok teljesen meggyőzően cáfolják azt a védőoltás-ellenes állítást is, hogy valójában a kanyaró már az oltások bevezetése előtt lényegesen visszaszorult. (Még rosszabb verzióban: az oltásoknak nem is volt hatásuk a visszaszorulásra. Ezzel a félrevezetéssel egy külön helyen (7.1.1. szakasz) részletesen is foglalkozom.) Tökéletesen látható, hogy az USA-ban 1912 és 1963 között (több mint fél évszázad!) az égvilágon semmilyen változás nem volt a kanyarós megbetegedések számában – az oltás bevezetése után viszont öt év elég volt ahhoz, hogy szó szerint töredékére csökkenjen a morbiditás.

Az érdekesség kedvéért érdemes azt is megfigyelni, hogy az oltás bevezetése előtt milyen ciklikusak voltak a megbetegedések. Még a ciklus hossza is leolvasható: látható, különösen az angol adatokon, hogy nagyjából két év a ciklushossz, azaz jobb és rosszabb évek váltják egymást. Ez a betegség-dinamika egyik legklasszikusabb eredménye, amit már 100 ével ezelőtt felismertek. A jelenség oka, hogy amikor sok megfertőzhető személy

7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után



7.1. ábra. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1912–2012



7.2. ábra. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1940–2012

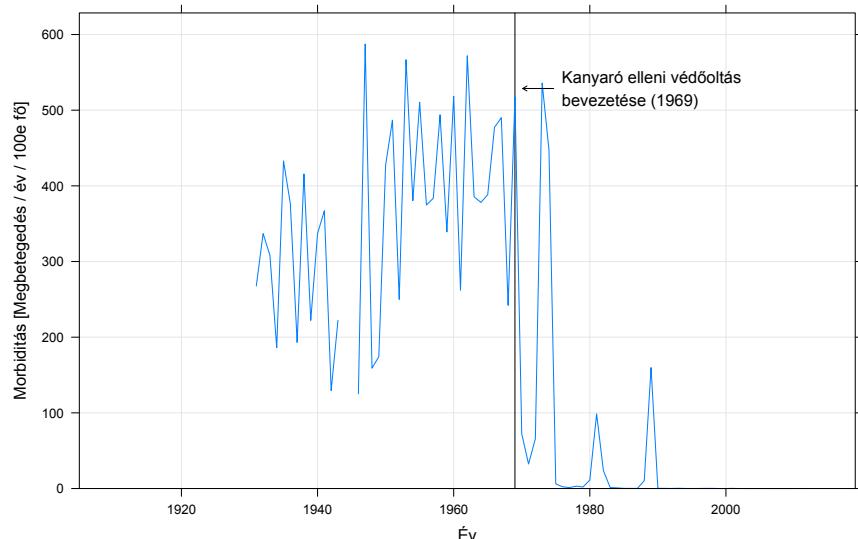
van, akkor a megbetegedések nagyon gyorsan (exponenciálisan) szaporodnak. Ez azonban nem tartható sokáig, mert a fertőzöttek körül egyre több immunis személy lesz, így egyre kevesebb embert tud egy fertőzött megbetegíteni. Emiatt lelassul a betegség terjedése:

7. fejezet Hatásosság

az újonnan megbetegedők száma csökken. Azonban ez sem tart sokáig: az újonnan születettek miatt egyre több és több fogékony ember gyűlik össze, aminek hatására újra berobbant a betegség, és az egész kezdődik előlről; kanyaró esetében kb. kétéves ciklusokban. (Az USA esetében azért nem ilyen tiszta a kép, mert akkora országról van szó, hogy léteztek – különösen a szóban forgó XX. század eleji években – olyan, egymástól szinte elválasztott lakosságcsoporthoz, amelyekben, épp az elválasztás miatt, jó részt egymástól függetlenül zajlottak ezek a ciklusok. Az országos átlagban ezek kisimították egymás hatását.)

Nagyon érdekes azt is megérkezni, hogy az USA-ban, ahol a kanyaró elleni oltást gyorsan, szinte mindenkit lefedően bevezették, ott lényegében azonnal megszűnt a betegség; ezzel szemben Angliában, ahol az MMR 1988-as bevezetéséig elég rossz volt az átoltottság az egykomponensű kanyaró oltásból – kezdetben 30% körüli, ami később is csak 70%-ig emelkedett –, a védőoltás nem tudta ilyen látványosan megszüntetni a betegséget. Jól látható, hogy csökkenő pályára helyezte ugyan a morbiditást, és lecsillapította a kilengéseket is, de maga a kétéves a mintázat, igaz kisebb „amplitúdóval”, de benne maradt a görbüben.

Végére hagytam a számunkra talán legérdekesebbet: a magyarországi adatokat! Ezt a 7.3. ábra mutatja.



7.3. ábra. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012

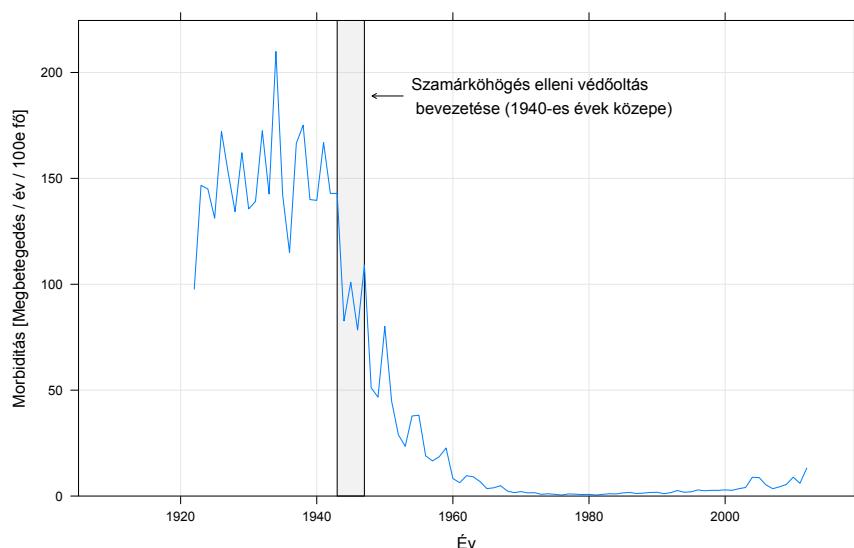
A fentiek után azt hiszem, ez már magáért beszél: az oltás bevezetése után – egy pár évvel későbbi fellángolástól eltekintve – szinte megszűnt a betegség. Ezt követően összesen két járvány tudott kitörni, de még ezek is lényegesen kisebbek voltak, mint az oltás előtti éra teljesen átlagos évei.

Egy érdekességre azért mégiscsak felhívjam a figyelmet, mégpedig az 1989/90-es

7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után

kanyarójárvány kapcsán. Védőoltás-ellenes körökben néha hallani, hogy „mekkora” kanyarójárvány volt, pedig már akkor is oltottunk. Én ezt az okfejtést soha nem értettem (az előtt sem, hogy láttam volna a fenti grafikont!), hiszen közismert, hogy azt a járványt elsősorban a nem megfelelő kezdeti oltási stratégia okozta. (1969-től 6 évig ún. kampányoltásokat végeztek, azaz minden évben, általában októberben, beoltottak minden 9-24 hónapos korú gyereket. Emiatt a – ma már egyébként nem használt Leningrad-16 – oltás nem tökéletes mivoltán túl külön problémát okozott a 9-12 hónapos korosztály: az élő gyengített oltóanyag hatásosságának feltétele, hogy az oltóvírus szaporodjon a szervezetben, ez azonban antitestek jelenlétében nem lehetséges, márpedig a csecsemők 10%-ában még 1 éves korban is kimutathatók az anyai antitestek, esetükben az oltás hatástalan volt.) Így tehát ez nem megerősíti, hanem épp ellenkezőleg, ordító módon cáfolja azt, amit sugallani próbálnak: a járvány kitöréséhez nem hogy az elég volt, hogy nem oltottunk, hanem már az is, hogy nem tökéletes kivitelezéssel oltottunk! A másik észrevétel, hogy az általuk „borzasztónak” lefestett járvány még a legrosszabb pontján sem volt *sehol sem* az oltás előtti éra nem hogy átlagos, de még a jobb éveihez képest sem... .

Visszatérve az Egyesült Államokra, érdemes a szamárköhögéses megbetegedéseket megnézni (7.4. ábra).

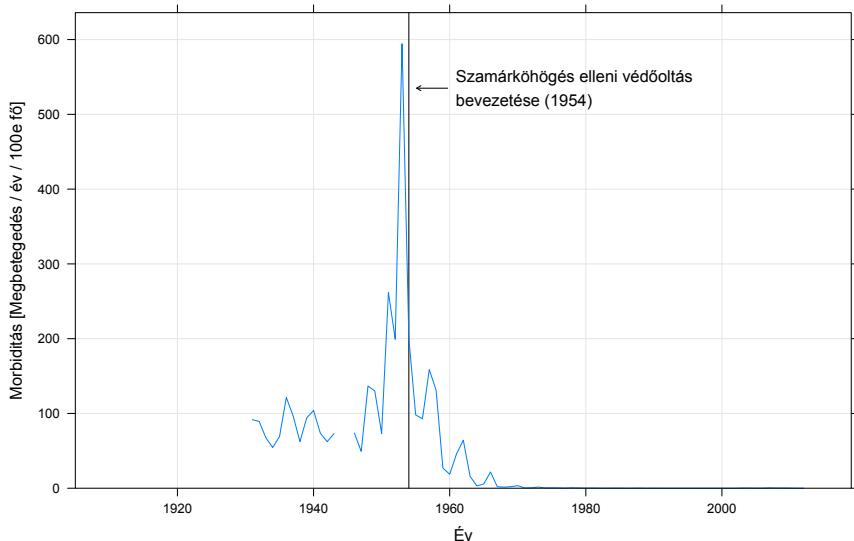


7.4. ábra. Pertussis (szamárköhögés) megbetegedések és a pertussis elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1922–2012

Ugyanezt Magyarországon a 7.5. ábra mutatja.

Ez utóbbi grafikon nem egyszerűen cáfolja, hogy a betegség már az oltás bevezetése előtt lecsengett volna, hanem konkrétan *az ellenkezőjét* mutatja: Magyarországon a pertussis elleni oltást éppen a betegség igen súlyos járványügyi helyzete alatt vezették be! (És esett itt is drámaian vissza az incidencia. Sajnos azonban a betegség megszűnéséről túlzás

7. fejezet Hatásosság



7.5. ábra. Pertussis (szamárköhögés) megbetegedések és a pertussis elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012

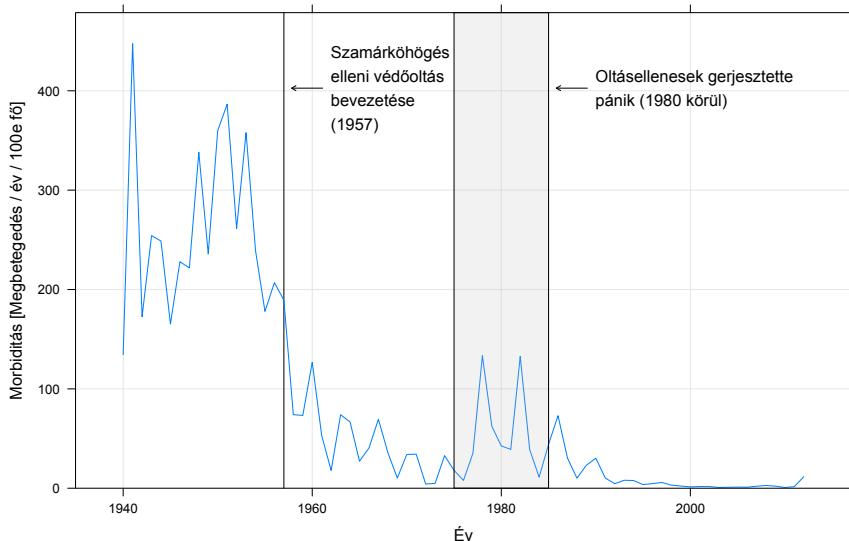
lenne beszélni, akár Magyarországon, akár az Egyesült Államokban: ennél az oltásnál, különösen az acelluláris változatánál, idővel érzékelhetően gyengül a védelem, így serdülő- és felnőttkori esetek előfordulhatnak. Ezek lefolyása azonban jóval enyhébb, sokszor csak az elhúzódó köhögés az egyetlen tünet, és nem is diagnosztizálják a betegséget, így a fő veszélyt inkább az jelenti, hogy egy még oltatlan csecsemő elkapja egy a környezetében lévő felnőttől a fertőzést. Éppen ezért javasolt a felnőttek, és különösen egy új jövevénnyel érintkező felnőttek, szülők, nagyszülők stb. időben történő újraoltása szamárköhögés ellen.)

Más szempontból tanulságos, de abból a szempontból nagyon is, ha a szamárköhögés alakulását az Egyesült Királyságban nézzük meg; ezt a 7.6. ábra mutatja.

Az ábra megértéshez tudni kell, hogy 1975-től kezdődően egy nagyon komoly vihar támadt a szamárköhögés ellen is védő oltás kapcsán Angliában, mert felvetődött a lehetőség, hogy neurológiai károsodást okozhat. Az akkor használt (teljes sejtes) oltóanyag valóban kevésbé volt biztonságos mint a mai, így legalábbis a felvetés totálisan értelmetlennek nem nevezhető, ám a védőoltás-ellenes mozgalmaknak köszönhetően nagyon hamar kialakult egy, a probléma valós súlyával már köszönőviszonyban sem lévő médiáhisztéria, aminek következtében az átoltottság egészen drámai módon (országosan 80%-ról 30%-ra, egyes területeken 10% alá!) leesett a '70-es évek végére⁵⁴. Az ábra szemléletesen mutatja ennek

⁵⁴G. Amirthalingam, S. Gupta, H. Campbell. "Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review". In: *Eurosurveillance* 18.38 (2013), p. 20587. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.38.20587. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20587>; J. P. Baker. "The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974–1986". In: *Vaccine* 21.25–26 (2003), pp. 4003–4010. ISSN: 0264-410X. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00302-5.

7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után



7.6. ábra. Pertussis (szamárköhögés) megbetegedések és a pertussis elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1940–2012

szomorú eredményét: két évben is akkora járvány tört ki, amire azt megelőzően csak a '60-as évek előtt, a védőoltás bevezetését megelőzően volt példa. Ez az eset tehát olyan szempontból nagyon fontos, hogy nem csak azt mutatja, hogy az oltás bevezetésével eltűnt a betegség, hanem azt is, hogy az elhagyásával újra visszatért!

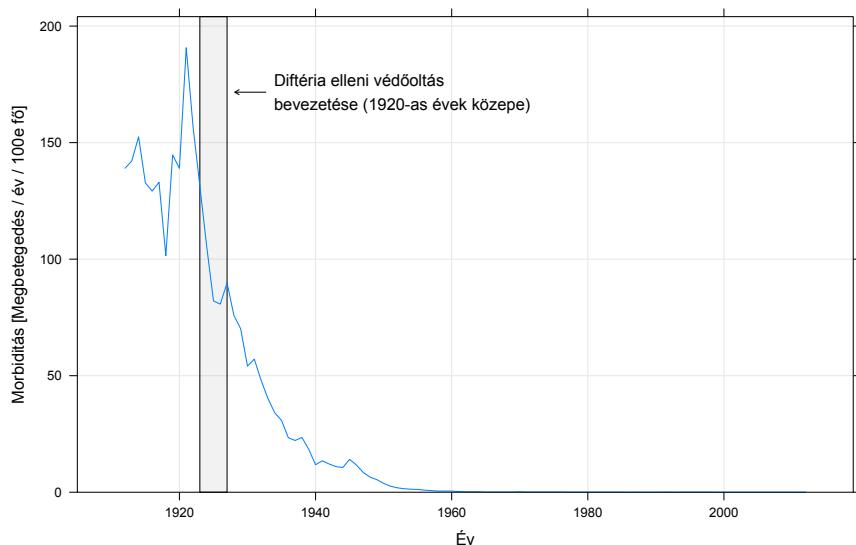
Nézzük most a diftériát az Egyesült Államokban (sajnos Magyarországon csak 1931 óta jelentésköteles a betegség, így nincs elég összehasonlítási alap az oltás előtti időszakból); ezt a 7.7. ábra mutatja.

Sajnos nem olyan jó, mint az előbbiek, különösen a kanyaró, mert nem sokkal a védőoltás bevezetése előtt tettek csak jelentéskötelessé a betegséget, de azért így is árulkodó a *Haemophilus influenzae b* adatsora (7.8. ábra) az Egyesült Királyságból (negyedéves adatsor; itt is érdemes egyébként megfigyelni a ciklicitást).

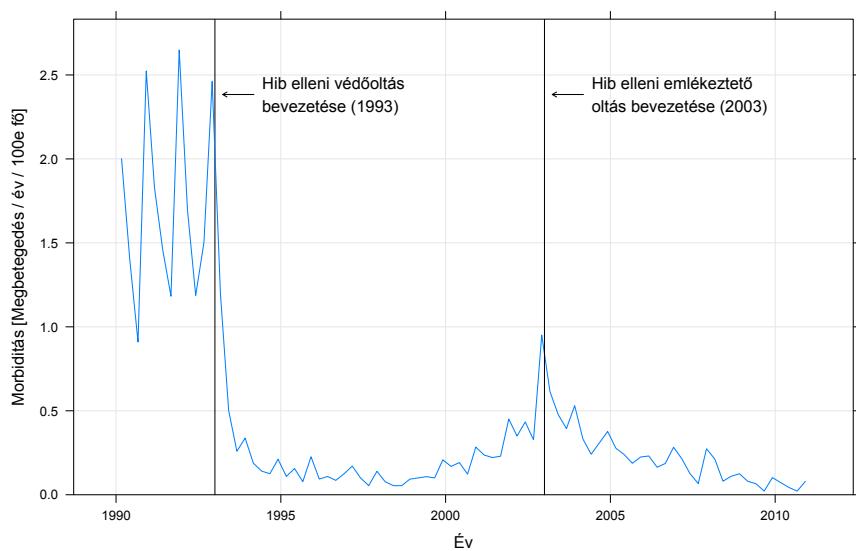
Ezzel nagyon sok szempontból rokon a *meningococcus C* adatsora, szintén az Egyesült Királyságból: ugyanabból az országból származik, hasonló időszakból, ugyanúgy negyedéves (sőt, helyenként havi) a frekvenciája; ezt mutatja a 7.9. ábra.

Ami azonban különösen érdekessé teszi, hogy az ábrán egy rokon kórokozó, a *meningococcus B* megbetegedéseinek adatait is feltüntettem – ez ellen, szemben a C-vel, egészen a legutóbbi időig nem sikerült védőoltást kifejleszteni. Egyfajta „kontrollcsoporthoz” mutatja tehát az 1999-es történeteket, hogy hogyan sikerült legalább a C okozta megbetegedéseket szinte felszámolni a védőoltással – miközben szó nincs arról, hogy akkor a meningococcusok általában visszaszorultak volna. (Az adatsorok összeállításánál mindenhol az aktuális időszaki jelentéseket vettet figyelembe, nem az éves kumulált

7. fejezet Hatásosság



7.7. ábra. Diftéria (torokgyík) megbetegedések és a diftéria elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1912–2012

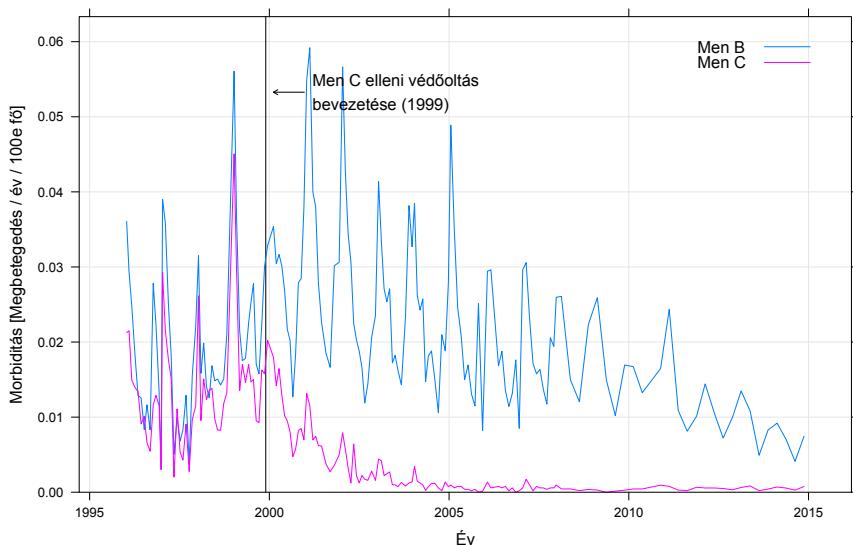


7.8. ábra. Haemophilus influenzae b (Hib) megbetegedések és a Hib elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1990–2010

adatot.)

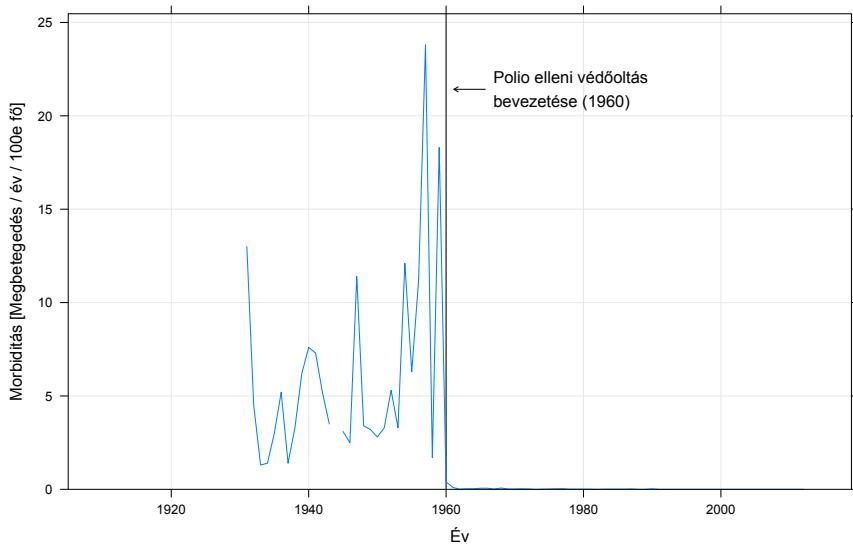
A végére hagytam az egyik legdrámaibb betegséget, melyről ráadásul még napjainkban is sokaknak, az idősebb korosztálynak lehet személyes tapasztalata hazánkban: a járványos

7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után



7.9. ábra. Meningococcus C és B (Men C és B) megbetegedések és a Men C elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1996–2014

gyermekbénulást. minden további kommentárt megelőzően először is nézzük meg, hogy alakult ennek a betegségnek az előfordulása Magyarországon (a 7.10. ábra).



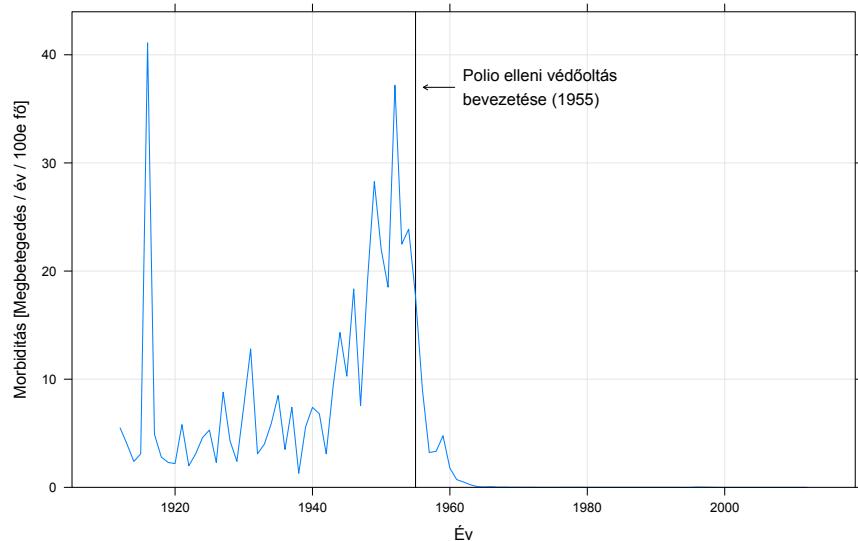
7.10. ábra. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012

7. fejezet Hatásosság

Az egyik feltűnő jelenség, ami azonnal látható, hogy a polio az oltás bevezetését megelőzően folyamatosan tört előre. Ez első ránézésre meglepő lehet: az ember azt várna, hogy egy fertőző betegség előfordulása az idő előrehaladtával – ezáltal a higiénia javulásával, a szociális viszonyok fejlődésével stb. – legalábbis ne nőjön. Persze, van, amelyiknél nem is javul a helyzet, mert ezek a tényezők nem hatnak rá, na de hogy kifejezetten romoljon? Hogy ez miért van így, az a polio egy legizgalmasabb kérdése, a lehetséges okokról a **betegségeket bemutató résznél** (3.8.5. szakasz) röviden szóltam.

A másik, ami nagyon látványos a fenti adatok alapján, az az oltás egészen mellbevágó hatásossága. Talán nincs még egy ilyen drámai hatású oltásra példa: a betegség – annak ellenére, hogy tehát felfutó fázisban volt! – szinte azonnal és szinte tökéletesen eltűnt. A görbe alig látszik a bevezetést jelző függőleges vonaltól és a vízszintes tengelytől.

A polio-s megbetegedések előfordulását az Egyesült Államokban a 7.11. ábra mutatja. (A tüske a század legelején nem valamiféle adathiba, bár elsőre úgy tűnhet: ez a rettenetes 1916-os new york-i polio-járvány megjelenése, amely szinte a semmiből csapott le, olyan pusztítást végezve, ami nem hogy az előtt volt ismeretlen, de azt követően is, és amely máig sok szempontból epidemiológiai rejtély⁵⁵.)

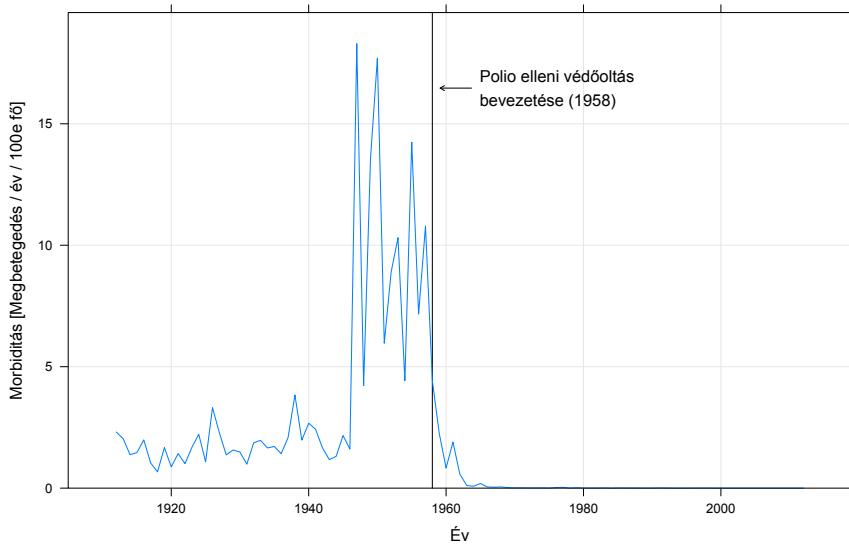


7.11. ábra. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás az Egyesült Államokban, 1912–2012

⁵⁵N. Nathanson, J. R. Martin. "The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance". In: *American Journal of Epidemiology* 110.6 (1979), pp. 672–692. URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/110/6/672.short>; B. Trevelyan, M. Smallman-Raynor, A. D. Cliff. "The spatial structure of epidemic emergence: geographical aspects of poliomyelitis in north-eastern USA, July–October 1916". In: *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 168.4 (2005), pp. 701–722. ISSN: 1467-985X. DOI: [10.1111/j.1467-985X.2005.00372.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2005.00372.x). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-985X.2005.00372.x/abstract>.

7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után

Az Egyesült Királyságbeli polio-adatokat a 7.12. ábra adja meg.



7.12. ábra. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1912–2012

Érdemes megfigyelni, hogy az előbb említett két jellemző hogyan jelenik meg ezeken a – teljesen más országokból származó – adatokon is.

(Azért választottam a fenti országokat, mert ezekre találtam jó minőségű, interneten elérhető adatokat is, a betegségeknél pedig azokat kerestem ki, amelyekre vonatkozóan a védőoltás bevezetése előtti időszakról is összevetést lehetővé tevő hosszú-ságú adatsor volt. Az adatok forrásáról az epidemiológiai kiskönyvtárnál (6. fejezet) írtam.)

Vajon a védőoltás-ellenesek mivel magyarázzák a fenti grafikonokat? Leginkább sem-mivel, a standard érv az szokott lenni, hogy a betegségek visszaszorulását a javuló életkörülmények, a jobb higiénia stb. okozta. Noha ezeknek természetesen valóban **van valamelyes szerepük** (7.1.1. szakasz), betegségtől függő mértékben, a fenti grafikonok meggyőzően cáfolják, hogy különösebben lényeges a hatásuk, legalábbis általánosságban. A feketehimlő ilyen szempontból is jó példa: 1977 óta senki nem betegedett meg természetes úton feketehimlőben, 1978 óta pedig egyáltalán senki. Ehhez érdemes azt is hozzátenni, hogy a feketehimlő még 1960 és 1969 között is több mint 2 millió (!) embert ölt meg... évente! Olyan országokban sincs már himlő, Fekete-Afrikában például, ahol egyébként a közegészségügyi viszonyok a középkori Európát idézik, ahol az éh- és szomjhalál minden napos, ahol egy ujjtörésbe bele lehet halni, mert szinte nincs orvosi ellátás, ahol a születéskor várható élettartam egyébként 35-40 év – de történetesen pont himlő *ott sincs!* Vajon miért? A jobb tápláltság és életkörülmények miatt?!

A fenti kérdésben szokott előjönni a védőoltás-elleneseknek az a tipikus hamisítása, amelynek során próbálják azt a látszatot kelteni, mintha a fentiek ellenkezője lenne igaz. Ehhez egy primitív trükköt használnak, amit a 7.1.1. szakaszban mutatok be

részletesebben is.

Végezetül már csak egyetlen – de nagyon fontos! – kérdés van hátra. Azok, akik kritikusabb szemmel követik az írásomat (remélem minél többen!), most nekem szegezhetik a kérdést: milyen alapon nevezem a fentieket bizonyítéknak, hiszen csak korrelációt írnak le (az oltások bevezetése és a betegségek visszaszorulása között), mire fel következtethetünk ebből okozati kapcsolatra?! Abból ugyanis, hogy két jelenség együtt jár, még nem következik (8.1.1. szakasz), hogy köztük okozati kapcsolat is van.

Ez egy abszolút jogos észrevétel! Pontosan emiatt, a fentieket nem is nevezném minden elődöntő bizonyítéknak... de azért a semminél jócskán erősebbek, több okból is:

- Nem egyszeri esetről van szó, két értelemben sem: a fenti ábrák mutatják, hogy ez a jelenség (a) különböző országokban (b) különböző védőoltások esetében is tapasztalható. Azt még csak-csak el lehet képzelni, hogy valami más hatás, és nem a védőoltás okozta az USA-ban a kanyarós megbetegedések számának drasztikus csökkenését 1963-tól és nem az az igazi ok, hogy az oltást is éppen akkor vezették be (ugye pont ez a *jelenségek együttjárásából nem következik az okozatiság* problémaköre, 8.1.1. szakasz), de azt már nehezebb elképzelni, hogy Angliában ugyanez 1968-tól történik meg – véletlenül pont akkor, amikor meg ott vezették be az oltást. Mindeközben viszont például a Hib-re nem hatott semmi, egészen 1993-ig, amikortól az is hirtelen visszaszorul – hogy hogy nem, pont attól az évtől, amikor bevezették az oltást... .
- A kanyaró tehát azért is jó példa, mert az 50 évnyi stagnálás, ami az USA-adatokon látható, lényegében minden szóba jövő egyéb befolyásoló hatás lényeges szerepét kizára – nem kell magyarázni, hogy ez alatt az 50 év alatt drámai átalakulásokon ment át a társadalom, hatalmasat fejlődött a higiénia, a tápláltság, az egészségügyi ellátás stb. A kanyaró morbiditás viszont *meg sem mocca*. Ez tehát kizára e tényezők, sőt, szinte általában bármilyen társadalmi-gazdasági tényező oki szerepét a kanyarós megbetegedések előfordulásának alakulásában. Azután jött az oltás, és egyszer csak... .
- A *jelenségek együttjárásából nem következik az okozatiság* (8.1.1. szakasz) elv mögött tehát az van, hogy nem tudhatjuk, nem valamilyen másik tényező vagy tényezők hatása van-e az együttmozgás mögött. Valóban, a megbetegedési adatokra számtalan más társadalmi, gazdasági és egyéb tényező hathat. Csakhogy! minden ilyen tényezőnek van egy „időállandója”, ami alatt megjelenik a hatása: ha holnaptól elindítok egy tévéreklámot, amelyben sportolásra buzdítom az embereket, nem várható, hogy már holnaputántól kevesebb szívinfarktus lesz az országban. A társadalmi változások tipikusan évek (ha nem évtizedek) alatt zajló folyamatok, illetve, ami még fontosabb: folyamatos átmenetet jelentenek. Nem hirtelen történnek, hanem fokozatosan. Ehhez képest a fenti grafikonokon valami ettől drasztikusan eltérő látható: hirtelen ugrás, néhány esetben szó szerint szinte abrupt átmenet. Nehéz elképzelni, hogy mi lehet az a másik társadalmi-gazdasági ok, amelyik ilyen hatást tud kifejteni. Kicsit pontosabban, két tényező emelhető ki: (a) a hatás nagysága, (b) a hatás azonnalisága. Ez talán az angliai Hib adatok

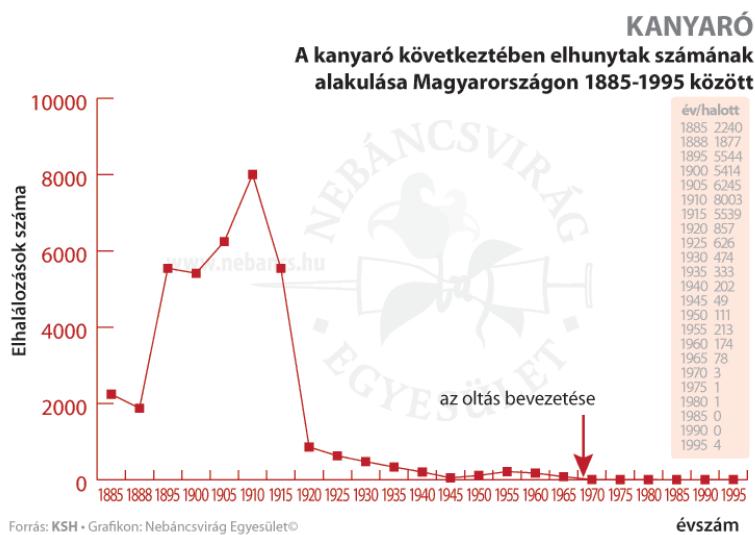
7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után

esetén a leglátványosabb: 1992 első negyedévében 216 megbetegedés volt, 1993 első negyedévében 153, 1994 első negyedévében pedig 24 (!) Hib megbetegedést regisztráltak. *Drasztikus csökkenés, egyetlen év alatt.*

Zárósként megjegyzem, hogy az ilyen jellegű vizsgálatokat szokták *longitudinális ecological* elemzésnek nevezni az epidemiológiában⁵⁶. Longitudinális, mert azt nézzük, hogy ugyanazon országon belül, de *különböző* időpontokban hogyan alakulnak a megbetegedések, tekintettel a védőoltás bevezetésére, és ecological jellegű, mert nem egyéni, hanem aggregált, jelen esetben ország szinten aggregált adatokat vizsgálunk.

7.1.1. Hogyan hitessük el, hogy az oltásoknak nincs szerepe a betegségek visszaszorulásában?

Ha valaki végigolvasta írásomat (7.1. alfejezet) arról, hogy egyes betegségek hogyan szorultak vissza az ellenük ható oltás bevezetése után, meglepődhet, amikor védőoltás-ellenes oldalakon ennek épp az ellenkezőjével találkozik. Néha még szépen grafikonokkal, nyilakkal is illusztrálva, mint én is tettem – csak éppen fordított előjelle! Mert bizony ilyet is lehet találni, amint azt egy hazai példa is mutatja a 7.13. ábrán.



7.13. ábra. A kanyaró magyarországi alakulásának szemléltetésére használt ábra egy védőoltás-ellenes szervezet honlapjáról

Nocsak, gondolhatja az egyszeri érdeklődő, most akkor mi van? Most akkor a kanyaró a védőoltás bevezetése előtt szorult vissza, vagy az után? Mert azért ez nem mindegy, sőt, nyugodtan mondhatjuk, hogy a kettő közül csak az egyik állhat fenn. Valaki tehát nem mond igazat; nem fogok nagy meglepetést okozni: a védőoltás-ellenesek azok.

⁵⁶D. Katz, D. Wild, J. Elmore, S. Lucan. *Jekel's epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN: 978-1-4557-0656-3.

Az indoklás nem bonyolult, tulajdonképpen csak egyetlen „ügyes” trükk van a dolog mögött. A védőoltásokat ugyebár azért adjuk, hogy emberek adott betegségen ne betegedjenek meg. Ez látszólag teljesen kézenfekvő, a kutya mégis itt lesz elásva. Ebből következik ugyanis, hogy a hatásosságuk mérőszáma az, hogy hányan betegszenek meg. Ez abszolút logikus, ha azért adnánk, hogy az alanyok nyelve bekéüljön, akkor a nyelvkékség lenne a helyes mérőszám. Így leírva kristálytisztának látszik, de valójában itt rejlik el a hamisítást a védőoltás-ellenesek: feltűnés nélkül (jó esetben csak nem hangsúlyozva, és ügyesen fogalmazva, rosszabb esetben egyenesen letagadva) ugyanis nem azt ábrázolják, hogy a körben hányan betegedtek meg (morbidity), hanem azt, hogy hányan haltak meg (mortality)! Ami nagyon nem ugyanaz, és természetesen a világban semmi értelme nincs a védőoltások hatásosságának mérőszámaként használni – akkor lenne, ha a védőoltásokat *specifikusan azért* adnánk, hogy az emberek ne haljanak meg! De erről szó nincs, a védőoltásokat természetesen *azért* adjuk, hogy az emberek *ne betegedjenek meg*. Az csak közvetett, a morbidity csökkenésén keresztül fellépő hatás, hogy így nyilván a halálozás is csökkenni fog. A védőoltás-ellenesek tehát egész egyszerűen nem azzal mérik le az oltás hatásosságát, amire az oltásnak hatnia kell! A dolognak annyi értelme van, mintha a nyelvkékségről közölnének grafikonokat, majd ezek alapján bejelentenék, hogy a védőoltásoknak nincs hatásuk...

Ezen a ponton rögtön világos lesz az is, hogy ezzel a hamisítással miért jön ki az, amit sugallani akarnak, hogy ti a védőoltásoknak nincs hatásuk. Az, hogy valaki megbetegszik-e, általában kevés dolog függvénye (a szerencsén túl) – a legtöbb betegségnél a szociális körülményeknek, egészségügyi ellátásnak stb. magára a megbetegedési kockázatra nincs túl nagy hatása. Ezzel szemben, az, hogy egy megbetegedett meghal-e, nagyon sok tényező függvénye; ezek közül elsőlegesen az egészségügyi ellátásnak van szerepe: ma már van lélegeztetőgép, EKG, röntgen, labordiagnosztika, intenzív osztály stb. stb., ezért a megbetegedettek közül akár a rosszabb állapotúakat is, akiket korábban elvitt volna a kór, meg lehet menteni. Na de mi köze ennek ahoz, hogy mennyire hatásos a védőoltás?!

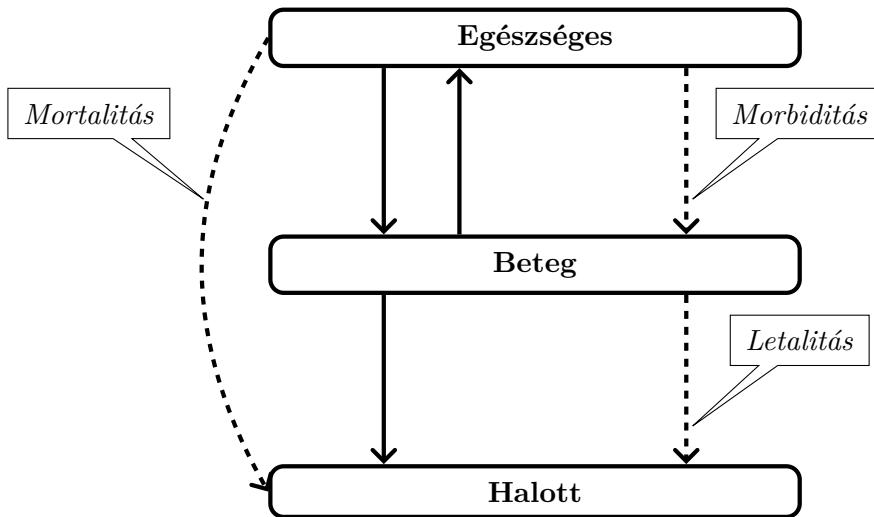
Azt meg csak a fentiek apró kiegészítéseként teszem hozzá, hogy a halálozási adatok használata nemcsak egyszerűen formálisan helytelen, hanem még értelmetlen is, hiszen a betegségekkel kapcsolatban nem a halálozás az egyetlen, ami számít; ld. a védőoltások szükségességénél (11. fejezet). A mortality használata csak akkor lenne jogos, ha a betegség halálozási aránya nem változna az időben, de mint láttuk, legtöbbször ennek épp az ellenkezője az igaz. Valójában tehát a mortality mint mutató használata mellett csak egyetlen érv szólhat, ez pedig az, hogy azt kevésbé befolyásolja a betegség felismerése és a jelentési fegyelem; de ennek szerencsére csak nagyon régi adatoknál, vagy nem egyértelműen diagnosztizálható, illetve nagyon enyhe betegségeknél lehet jelentősége.

A szűkebb értelemben vett válasz itt véget is érhet, de ha már itt tartunk, akkor talán érdekes egy-két dologról elmélkedni ennek kapcsán.

Kissé vázlatosan ábrát készíthetünk egy ember lehetséges három „állapotáról” (7.14. ábra).

A vastag nyilak az emberek lehetséges áramlását mutatják az egyes állapotok között, a szaggatott nyilakat csak azért húztam be, hogy az epidemiológusok által használt terminológiákat bemutassam: a *morbidity* az, hogy az egészségesek mekkora része betegszik meg (adott esetben rögzített hosszúságú időszakra vonatkoztatva, azaz rátaként;

7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után



7.14. ábra. A morbiditás, mortalitás és letalitás fogalmának szemléltetése

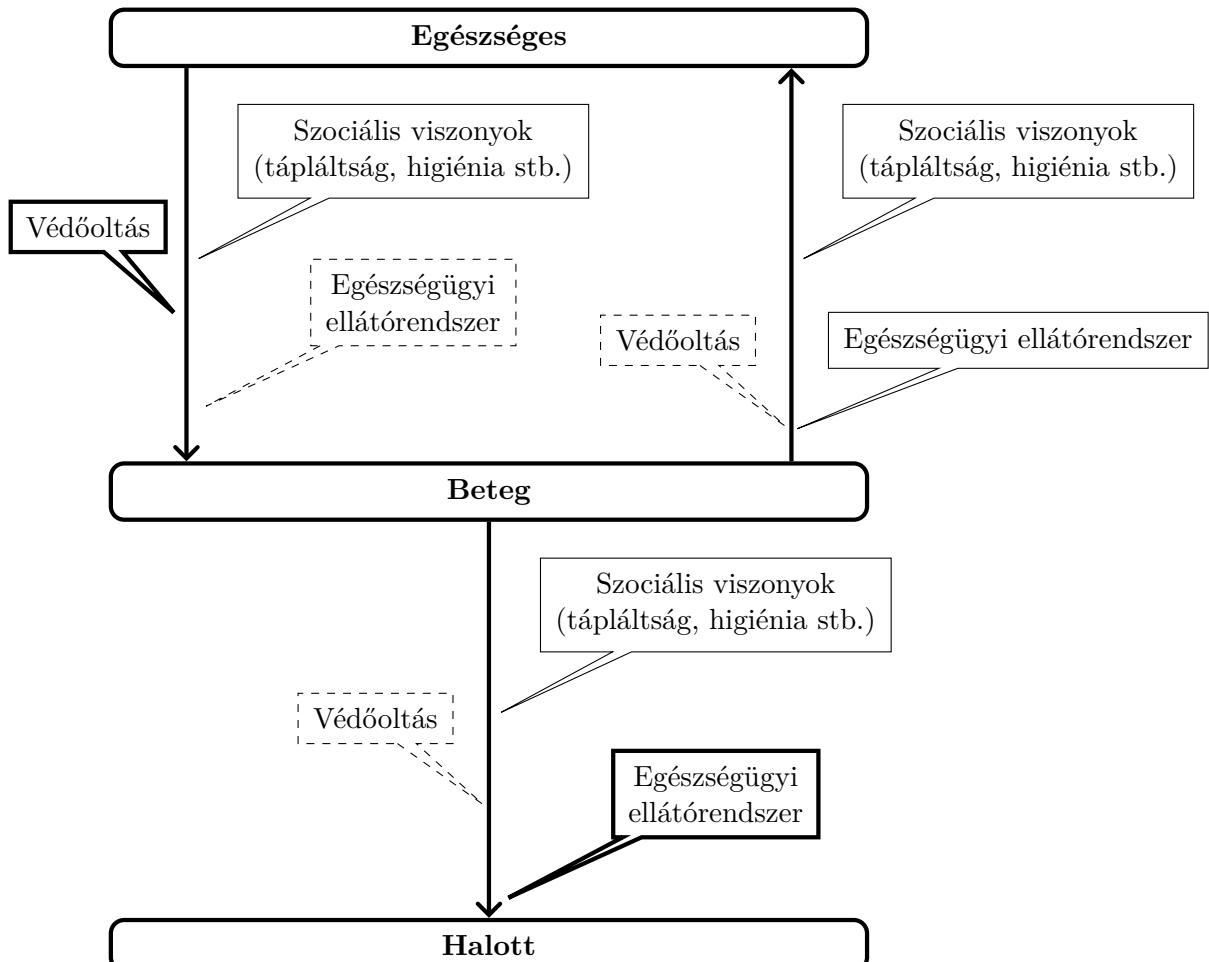
hasonlóan a többi is), a *letalitás* (angolban néha: fatalitás) az, hogy a betegek mekkora része hal meg, a *mortalitás* pedig a kettő eredménye: hogy az egészségesek mekkora része hal meg.

Ezt az ábrát használva azt is felrajzolhatjuk (7.15. ábra), hogy milyen tényezők hatnak az egyes „állapotváltozásokra”, és mi ezek fontossága (természetesen itt most csak a fertőző betegségekről beszélünk).

A dobozok vastagsága, ill. szaggatottsága mutatja az adott tényező fontosságát.

Például a védőoltásokat annak megakadályozására adjuk, hogy az emberek az 'Egészséges' rovatból a 'Beteg' rovatba kerüljenek (ugyebár...), amire a tények alapján tényleg képesek is, ezért ott vastaggal szerepel; de ha már egyszer valaki beteg, akkor a védőoltásnak csak alárendelt szerepe van abban, hogy elkerüli-e a halálozást, ezért a szaggatott vonallal rajzolt doboz. Azért van valamekkora szerepe, még ha alacsonyabb is: több betegségnél leírták, hogy egy oltott, ha meg is betegszik, jellemzően enyhébb lefolyású betegségen megy át, mintha nem is lett volna oltva; tipikusan ilyen a bárányhimplő. Ezzel szemben, a halálozás tekintetében az egészségügyi rendszer szerepe nagy, viszont a megbetegedésben a legtöbb fertőző betegségnél nincs túl nagy szerepe (és a gyógyulásnál sem mindegyiknél).

Ez az ábra nyilván csak nagy vonalakban mutatja a helyzetet, elsősorban azért, mert a pontos viszonyok betegségről betegségre változnak. (Lényegében tehát minden betegséghöz lehetne egy-egy ilyen ábrát készíteni!) Vegyük a vektor, például egyes ízeltlábjúak által terjesztett betegségeket, mint amilyen a ruhatetű terjesztette kiütéses tífusz, vagy a patkánybolhák által terjesztett pestis – az ilyen betegségek esetében a megbetegedésben tipikusan jelentős a szociális viszonyok szerepe: ha nem rohangálnak patkányok az utcán, akkor nyilván kevesebben kapják el a pestist... Hasonlóképp azoknál a betegségeknél (például hastífusz, vérhas, hepatitis A) amelyekben a kórokozó széklettel ürül, és széklettel szennyeződés útján terjed, ott a higiéniás viszonyok javulása



7.15. ábra. A morbiditásra, gyógyulásra és letalitásra ható tényezők, sematikusan

(csatornázás, jó minőségű ivóvíz, élelmiszer-ellenőrzés, kézmosás) valóban jelentősen visszaszorította ezeket a megbetegedéseket. A tipikus ellenpéldát a cseppfertőzéssel terjedő betegségek jelentik, ennek is egyik legjellemzőbb esete, amely egyúttal példa az ábrán mutatott adatoktól való eltérésre is: a kanyaró esetében a megbetegedésre lényegében semmi nem hat a védőoltáson kívül (sem az egészségügyi ellátás színvonala, sem általában a higiéniai viszonyok és életkorülmények). Ezt igazolják a megbetegedési adatok (7.1. alfejezet) is: noha az Egyesült Államokban 1912 és 1963 között (vagy Angliában 1940 és 1968 között) nyilván leírhatatlan fejlődésen ment keresztül mind az egészségügyi ellátás, mind általában a szociális körülmények, a kanyarós megbetegedések száma meg se moccant.

A végső tanulság tehát, hogy legyünk óvatosak az ilyen hamisítási kísérletekkel – ha egy adatsorral, ábrával próbálnak meggyőzni, akkor minden érdemes végiggondolni, hogy mit is látunk, és ennek mi köze a vizsgált kérdéshez.

7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében

(Az ebben a szakaszban bemutatott módszer meglehetősen általános védőoltás-ellenes körökben. A konkrét ábra azonban, amit citáltam, még két további, kifinomultnak aligha nevezhető további trükkkel is él. Az egyik egészen mellbevágó: „véletlenül” nem a lakosságszámra vetített incidenciát, hanem az esetek abszolút számát adja meg, és simán megteszí, hogy egy görbén ábrázolja a történelmi Magyarország és a Trianon utáni Magyarország esetszámait... Ez, azt hiszem nem igényel semmilyen további kommentárt, a másik ellenben már cselesebb: nagyon régről indítja az adatsort, hogy a több mint száz éves, extrém nagy adatok felnyomják a függőleges tengely skálázását. Mivel – nyilván ismét csak véletlenül – nem alkalmazza az ilyen esetekben szokásos logaritmikus skálázást, ami lehetővé tenné a nagyon eltérő nagyságrendek érzékelését, így olyan beosztást kap, amelyen néhány száz halálozás szinte észre sem vehető. Csakugyan, ha jobban megnézzük, akkor azt látjuk, hogy 1945 és 1965 között, amely intervallumban az adatsor vizuálisan szinte a nullába simulva fut, valójában 100 fölötti volt átlagban a halálesetek száma. Évente! Gondolunk csak bele, minden egyes évben 100 gyermek halála úgy tűnik fel ezen az ábrán mintha semmi lenne...)

7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében

Ha a betegségek védőoltások bevezetése utáni visszaszorulására (adott országban) azt mondta, hogy longitudinális vizsgálatot jelentenek, akkor ez most egy *keresztmetszeti* elemzés lesz: azt fogjuk vizsgálni, hogy *ugyanabban* az időpontban, de *különböző* országokban hogyan alakul a megbetegedések száma néhány nevezetes, védőoltással megelőzhető fertőző betegség vonatkozásában.

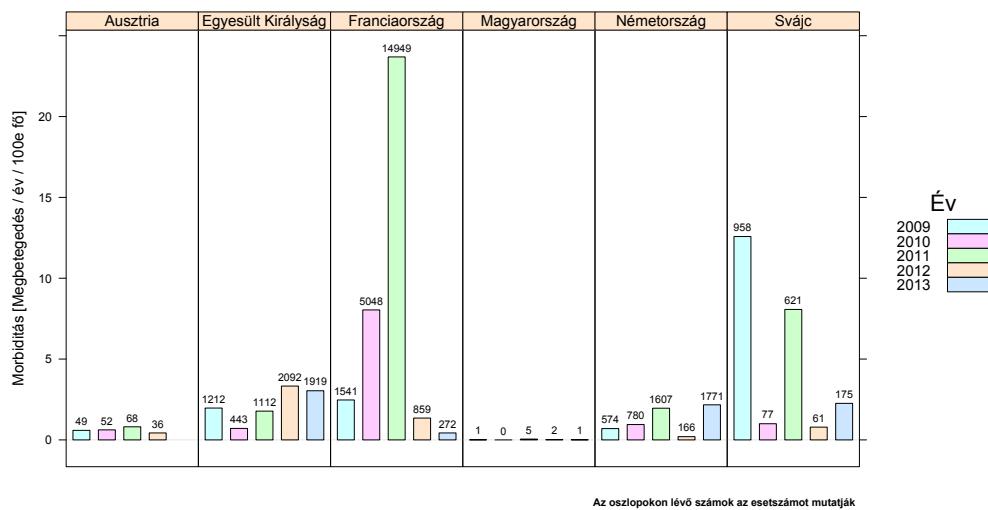
Az eredmények magukért fognak beszélni; úgyhogy először lássuk is őket, aztán következzen némi elemzés. A kiválasztott országok: Egyesült Királyság, Svájc, Németország, Franciaország, Ausztria (mint lazább oltási fegyelmű, de fejlett, nyugat-európai országok) és Magyarország; a választott betegségek pedig: kanyaró, mumpsz, szamárköhögés és rubeola. A választásom azért esett ezekre a betegségekre, mert érdemi esetszámban fordulnak elő európai országokban (szemben mondjuk a polio-val vagy a diftériával), így lényeges népegészségügyi jelentőségük van, de egyúttal az is igaz rájuk, hogy az előfordulásukra vonatkozóan megbízható adatok érhetők el (szemben mondjuk az invázív pneumococcalis megbetegedésekkel vagy a hepatitis B hordozással). A felnőttkori pertusiss és a mumpsz illetve rubeola enyhe gyermekkori esetei elképzelhető, hogy nem kerülnek diagnosztizálásra és így jelentésre, ezért az ezekhez tartozó számok alábecsültek lehetnek, viszont ennek az aránya nem várható, hogy lényegesen eltérjen az egyes országokban, így ez a jelenség az országok közti összehasonlítást nem befolyásolja.

Sajnos nem mindenki ország gyűjt adatokat minden betegségről, így ha egy grafikonon nem jelenik meg egy ország, akkor az azt jelenti, hogy az adott országban az adott betegségről nincsenek átfogó adatok. Mivel itt több országot kell összehasonlítani, így nagyon fontos, hogy egységes adatforrást használunk, én ezért mindenhol a CISID adatait (lásd az epidemiológiai kiskönyvtárnál, 6. fejezet) vettettem alapul. Ezek a teljes jelentett esetszámot (nem feltétlenül a laboratóriumilag megerősítetteket, ahogy az az ECDC

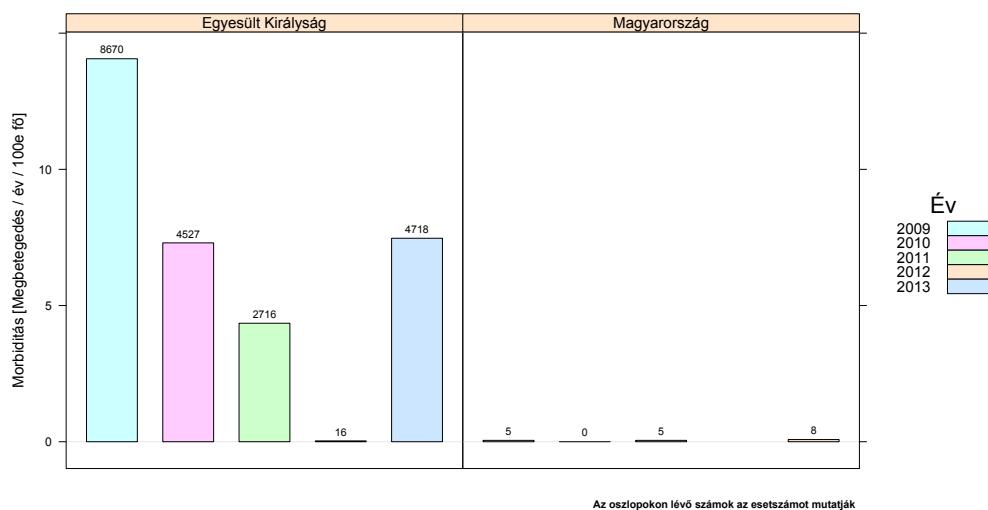
7. fejezet Hatásosság

publikációkban szokásos) tartalmazzák. A fontos persze nem is az, hogy konkrétan mit használunk, hanem az, hogy ez minden országra vonatkozóan azonos legyen; márpedig ezt a CISID megvalósítja.

Lássuk tehát az eredményeket! Az ábrákon az oszlop magassága a lakosságszámra vetített évi betegszámot jelenti, a fölé írt szám a megbetegedettek abszolút száma. A kanyarót a 7.16. ábra, a mumpszot a 7.17. ábra, a rubeolát a 7.18. ábra, a szamárköhögést pedig a 7.19. ábra mutatja.

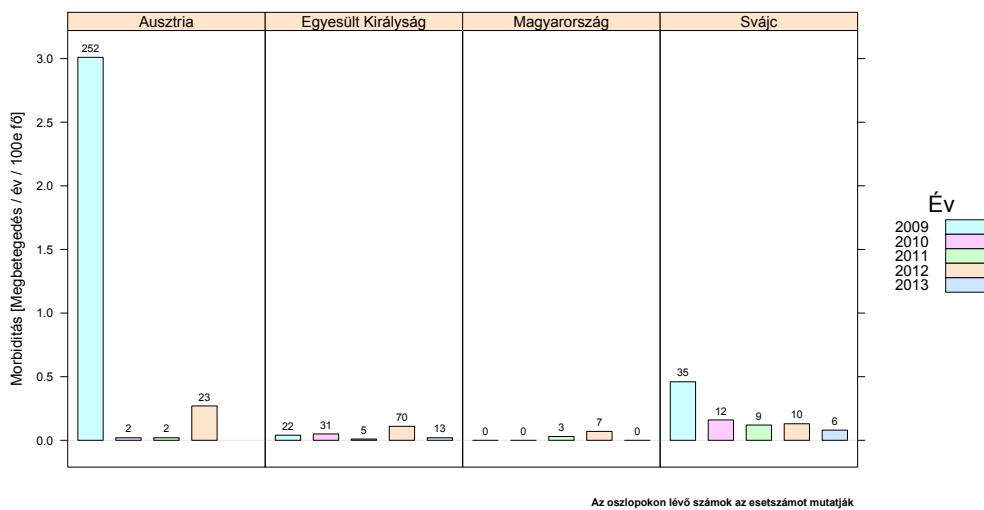


7.16. ábra. Kanyarós megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években

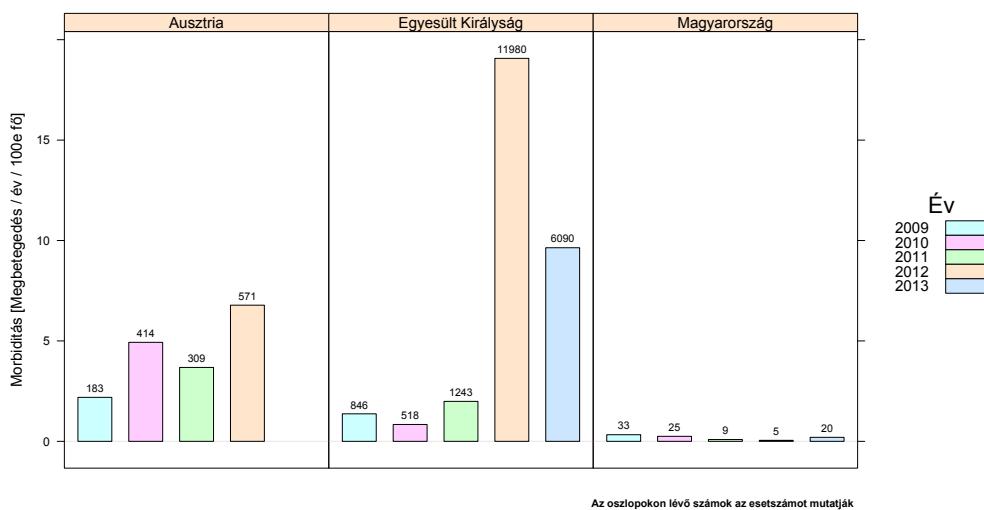


7.17. ábra. Mumpszos megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években

7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében



7.18. ábra. Rubeolás megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években



7.19. ábra. Pertussis-os megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években

A fentiek nem sok kommentárt igényelnek: Magyarország lényegében kenterbe veri az összes, összehasonlításban szereplő országot, az összes vizsgált betegség esetében.

Mielőtt a részletesebb értékelésbe belemelegyünk, érdemes – a mostani témaánktól függetlenül – megfigyelni, hogy az infektológiában mennyire nem lehet „elégedetten hátradölni”: Svájcban 2006-ban 71 kanyarós megbetegedés volt, egyetlen évre rá pedig 1040... Ilyen könnyen berobbant egy járvány, ha az áltoltottság nem éri el a megfelelő szintet a nyájimmunitás fenntartásához!

Ezeket az adatokat máshogy is vizualizálhatjuk: sok országot vizsgálva az oszlopdiagramok ugyan hamar áttekinthetetlenek lennének, de ilyenkor a térkép nagyon látványos ábrázolási módszer. Terjesszük ki tehát a vizsgálódásunk körét az összes európai országra, legalábbis azokra, amelyek gyűjtenek az adott betegségre adatokat, és ábrázoljuk az eredményt térképen! Ilyenkor persze minden évhez tartozna egy külön térkép; ezeket vagy megvizsgálhatjuk egyesével, vagy célszerűbben – különösen ha általánosabb érvényű tanulságok levonása a célunk – több évre vonatkozóan kiátlagolhatjuk. (Így ugyanis az egyes évek közötti véletlenszerű ingadozások hatása is lecsökken; persze túl sok évet sem célszerű használni, mert akkor az esetleges hosszabb távú tendenciák is egybemosódnak.) A következő térképek ezt valósítják meg, a 2009 és 2013 közötti 5 éves intervallumot használva. Amire nagyon fontos felhívni a figyelmet, hogy a színezés, mely a megbetegedésekkel jelzi, logaritmikus beosztású, azaz egy ugráshoz tízszer több (!) megbetegekedés tartozi, ahogy azt a térképek melletti skála is mutatja. A szürke szín azt jelzi, hogy az adott ország az adott betegséget nem jelentette (vagy legfeljebb egyszer az öt év alatt – a robusztusság kedvéért az ilyen eseteket szintén nem rajzoltam ki). Ha valamelyik országnál pontosan 0 volt az átlagos incidencia, ami logaritmikus színezésnél nem lenne kirajzolható, akkor azt a legkisebb pozitív incidencia felével helyettesítettem, hogy ilyen módon a kérdéses ország is ábrázolható legyen. A kanyarót a 7.20. ábra, a mumpszot a 7.21. ábra, a rubeolát a 7.22. ábra, a szamárköhögést pedig a 7.23. ábra mutatja.

(Itt érdemes megjegyezni, hogy az országok között pontos összehasonlításhoz igazából illene életkor és nem szerint standardizálni, de ehhez egyszerűbb lenne, de alapvető változást nyilván nem jelentene európai viszonyok között.)

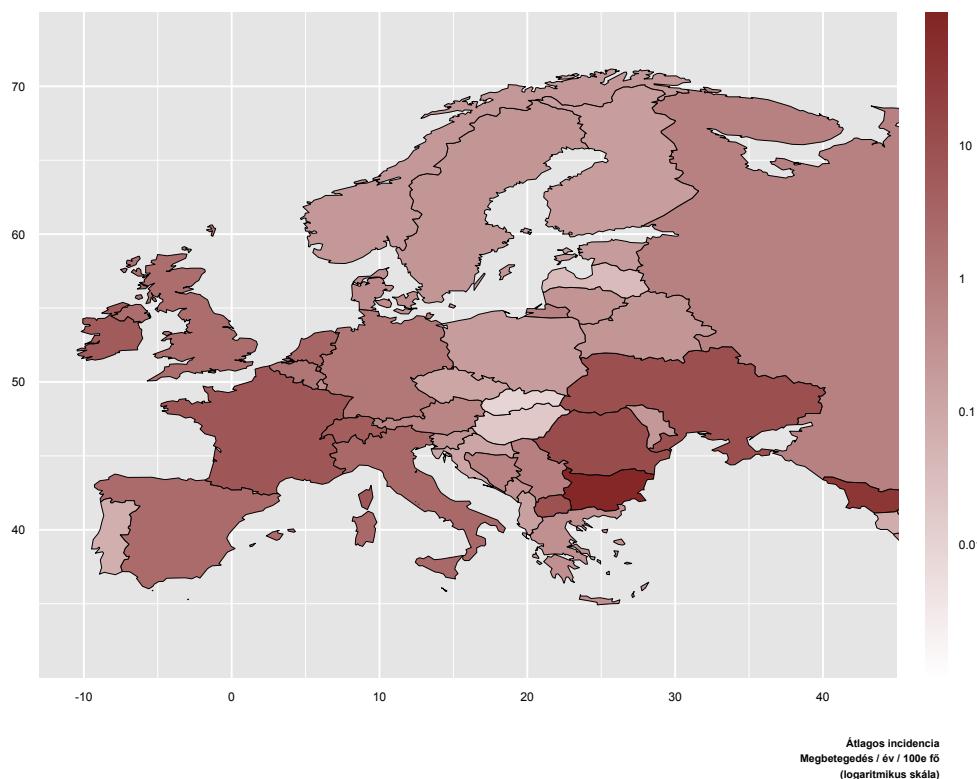
Érdekes megjegyezni, hogy a megbetegekedési adatokat csak lazább és szigorúbb oltási rendszerű országok között érdemes összehozni, a számszerű átoltottsággal nem – hogy miért, arról a következő szakaszban (7.2.1. szakasz) külön írok.

Mindezzel nyilván azt akarom sugallni, hogy ez a különbség a mi szigorúbb védőoltási rendszerünknek köszönhető. Ahogy az idősoros vizsgálat esetében, itt is teljesen jogos ellenvetés a jelenségek együttjárásából nem következik az okozatiság (8.1.1. szakasz) elvére történő hivatkozás: ezek korrelációs adatok, önmagában ebből nem következtethetünk arra, hogy a különbséget a védőoltási rendszerek eltérése okozza. Ez valóban így van!

Két tényezőt kell azonban megfontolni. Az egyik már ismert a longitudinális elemzésből: az az észrevétel, hogy a hatás a legkülönbözőbb időpontokban (években) és a legkülönbözőbb betegségeknél egyöntetűen jelentkezik. (Konkrétan: az összes fent szereplő év és betegség esetében...))

A másik valamivel több megfontolást igényel, de szintén könnyen átlátható. A jelenségek együttjárásából nem következik az okozatiság (8.1.1. szakasz) elve mögött az van, hogy két változó hiába mozog együtt, nem tudhatjuk, hogy valójában mik az igazi oki tényezők, elképzelhető például, hogy egy harmadik tényező okozza mindenkitől (és ez még a legegyszerűbb eset). Pontosan emiatt, itt sem mondhatunk többet: nem tudhatjuk, hogy a különbség oka valójában nem valamilyen más eltérés-e az országok között (ami közvetlenül, vagy akár szövevényesebb formában, az átoltottságot is befolyásolja). Elvileg ugyan minden további nélkül elképzelhető ez, de gondolunk csak jobban bele: szándékosan olyan országokat választottam összehasonlításként, amelyek gazdasági fejlettségen,

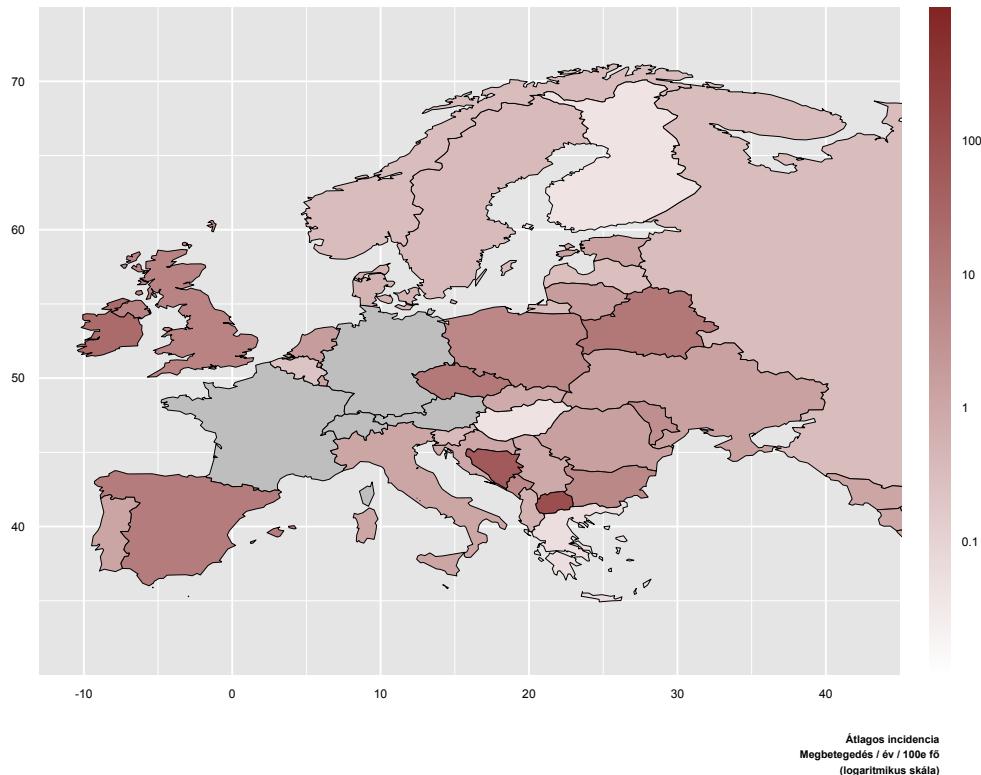
7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében



7.20. ábra. Kanyaró járványügyi helyzete Európában, 2008–2012

higiéniás viszonyokban stb. megelőzik Magyarországot, némelyik sokkal. Emiatt egyrészt általában is furcsa, ha valamilyen egészségügyi mutatót tekintve mi állunk jobban, különösen, ha ennyire drasztikusan, hiszen e tényezők általában jobb egészségi állapotottal, kisebb morbiditással járnak együtt. Tehát bár *elvileg* valóban nagyon sok olyan tényezőben lehetne különbség az országok között (az oltási rendszeren kívül), amelyeket a jobb magyar statisztikák valódi okaként jelölhetnének meg, de ezek túlnyomó többségét *gyakorlatilag* semlegesíti az a tény, hogy fejlettebb országokat választottam összehasonlításnak, ahol ezek a tényezők éppen hogy javítanák a megbetegedési statisztikákat, és nem rontanák.

Feltétlenül megállapíthatjuk tehát, hogy ezek a tények azokat a védőoltás-ellenes állításokat teljesen egyértelműen cáfolják, miszerint a betegségek visszaszorulásában a megfelelő tápláltság, a jó higiénia és a jó szociális körülmények a meghatározóak. (Miközben valamekkora – betegségtől függő mértékű – szerepük (7.1.1. szakasz) természetesen tényleg van.) Tényleg azt kellene gondolnunk, hogy Svájcban azért több tízszeres, ha nem épp százszoros például a kanyaró morbiditása, mert az ottani gyerekek rosszabbul tápláltak, mint a magyarok, egyébként is rosszabb szociális körülmények között élnek, és persze



7.21. ábra. Mumpsz járványügyi helyzete Európában, 2008–2012

a svájci higiéniás viszonyok is legendás mértékű elmaradásban vannak a magyarországihoz képest...?! Hát persze.

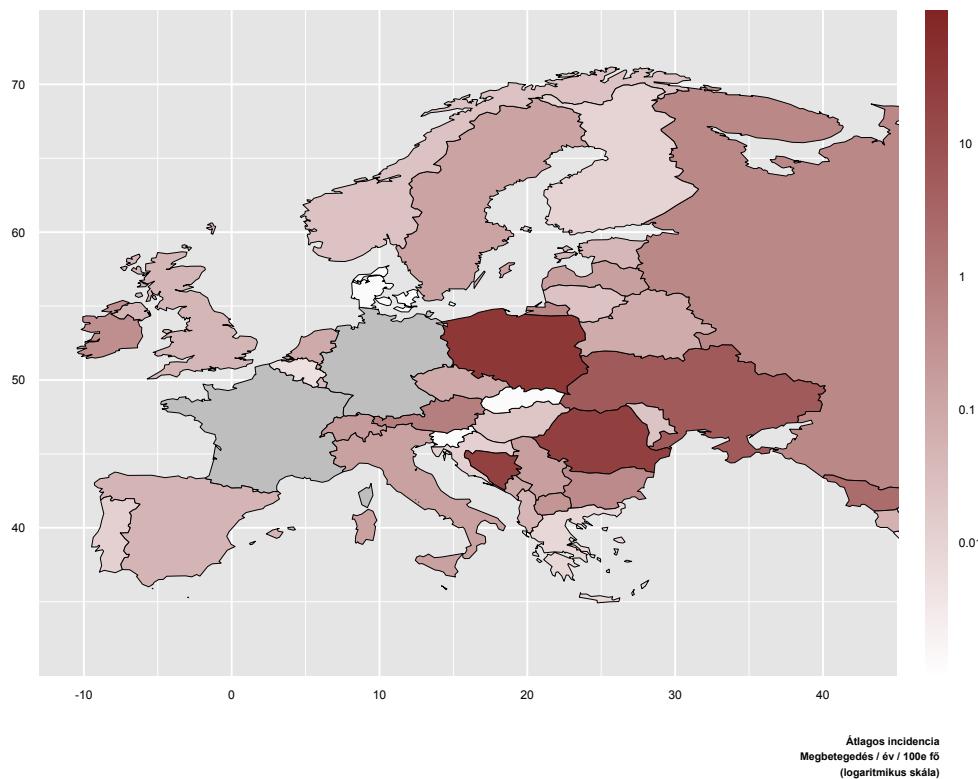
Az összehasonlítás kedvéért megjegyzem, hogy az ilyen jellegű vizsgálatokat szokták keresztmetszeti *ecological* elemzésnek nevezni az epidemiológiában⁵⁷. Keresztmetszeti, mert azt nézzük, hogy *ugyanazon* időpontonban, de *különböző* országokban hogyan alakulnak a megbetegedések, tekintettel az oltottságra, és *ecological* jellegű, mert nem egyéni, hanem aggregált, jelen esetben ország szinten aggregált adatokat vizsgálunk.

7.2.1. Miért van Nyugat-Európában a magas áltoltottságú országokban is sokkal több fertőző megbetegedés mint hazánkban?

Védőoltás-ellenes körökben gyakran hallani, hogy Nyugat-Európában – ahol tehát nincs, vagy nem ilyen szigorú az oltási kötelezettség – ugyanúgy magas az áltoltottság, mint nálunk. Értsd: tulajdonképpen szükség sincs a szigorú kötelezésre, ez lényeges konzek-

⁵⁷Katz, Wild, Elmore, Lucan, *Jekel's epidemiology, biostatistics and preventive medicine*.

7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében



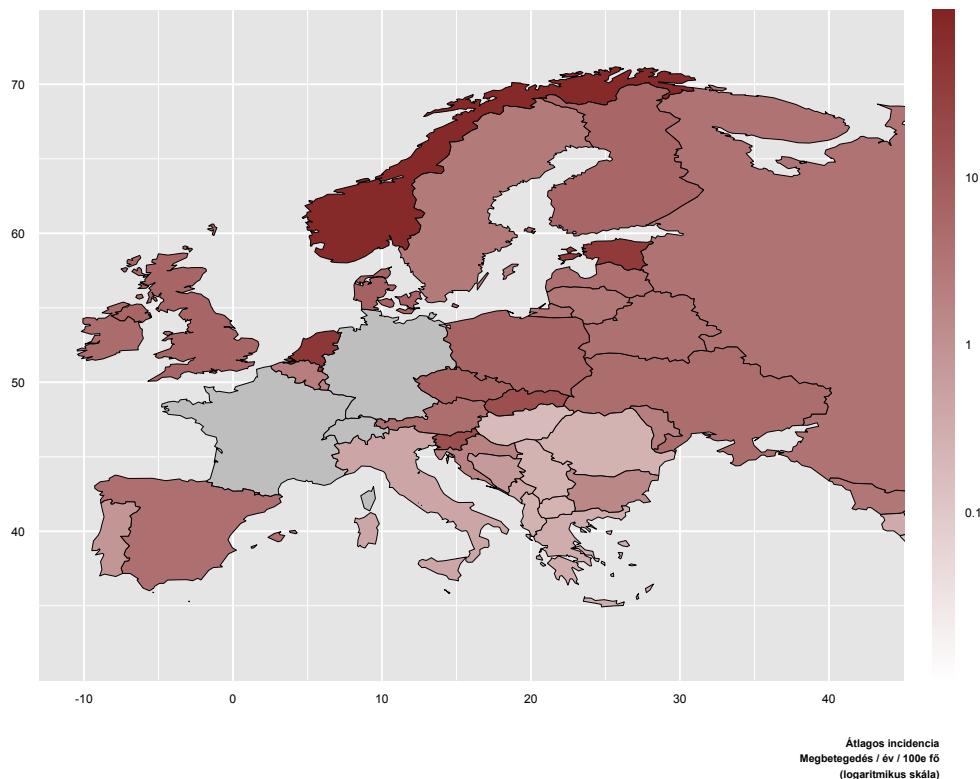
7.22. ábra. Rubeola járványügyi helyzete Európában, 2008–2012

vencia nélkül elhagyható lenne, hiszen a védelem szempontjából úgyis az áltoltottság számít, nem az, hogy kötelezően vagy választhatóan adják-e be az oltást. Csakugyan, ha megnézzük – akár épp ugyanabban a CISID adatbázisban, amiből az előbbi alfejezet adatai is kikerültek – akkor azt látjuk, hogy a legtöbb nyugat-európai országban tényleg 90% körüli vagy akár fölötti például az MMR-rel való áltoltottság. (Bár azért valójában vannak kivételek, például Ausztria vagy Franciaország.)

Ez első ránézésre igencsak furcsa lehet – a védelem szempontjából természetesen tényleg az oltás beadása számít, akkor viszont, ha az áltoltottság így áll, hogyan lehet mégis ennyivel rosszabb a járványügyi helyzet Nyugat-Európában?

A magyarázat egyik része, hogy az áltoltottság és az esetszám közti összefüggés nem lineáris. A nyájimmunitási határ – akár számszerűen is meg lehet határozni, hogy milyen áltoltottságot kell elérni ahhoz, hogy fennálljon a nyájimmunitás – ilyen értelemben éles: ha kicsit alá megyünk, akkor nem „kicsit” lesz több megbetegedés, hanem egyáltalán, ki tudnak törni járványok, márpedig ha ez bekövetkezik, akkor akár sokan is megbetegedhetnek – míg, ha fennáll a nyájimmunitás, erre nem kerülhet sor.

7. fejezet Hatásosság



7.23. ábra. Szamárköhögés járványügyi helyzete Európában, 2008–2012

Van azonban egy másik magyarázat is, ami manapság ennél is fontosabb. Erre hamar rájöhetünk, ha beleolvasgatunk, akár hasraütés-szerűen, a nagyobb európai járványok leírásaiba (ezeket a Eurosurveillance rendszeresen közli), következzen pár példa a kanyaró kapcsán:

- Hollandia, 2013: „1 226 eset fordult elő... a megbetegedettek 96,5%-a oltatlan volt... az oltatlanok 93,6% ortodox protestáns nézeteit jelölte meg az oltatlanság okaként”⁵⁸;
- Spanyolország, 2012: „109 eset került jelentésre... 66 egyáltalán nem részesült oltásban, a teljes oltási sorozatot minden össze 2 fő kapta meg... a járvány kitörésére egy olyan környéken került sor, ahol a romák jelentik a legnagyobb létszámú

⁵⁸ M. Knol, A. Urbanus, E. Swart, L. Mollema, W. Ruijs, et al. “Large ongoing measles outbreak in a religious community in the Netherlands since May 2013”. In: *Eurosurveillance* 18.36 (2013), pii-20580. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.36.20580. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20580>.

7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében

kisebbséget, akik közül sokan visszautasítják az oltást kulturális okokból”⁵⁹;

- Ausztria, 2008: „a jelenlegi járvány 202 embert érintett Ausztriában... a közös kapcsolódási pont köztük egy salzburgi antropozófiai iskola és óvoda volt... az ide járó gyerekek túlhyomó többsége nincsen oltva”⁶⁰;
- Svájc, 2011: „219 esetet jelentettek... a túlhyomó többségük (81%) egyáltalán nem volt oltva... a helyszínen gyűjtött adatok szerint az oltás visszautasításának a fő oka a mellékhatásoktól való félelem, és az a meggyőződés volt, hogy a természetes betegségen átesés jobban szolgálja a gyermek egészségét, mint az oltás [megj.: a 219-ből végeredményben csakugyan mindenki feléült, csak épp 11 gyerek tüdőgyulladást kapott a kanyaró miatt, 3 egyéb alsó légúti megbetegedést, 1 agyvelőgyulladást, 1 szaruhártya-gyulladást, összesen 17-et kellett hospitalizálni, köztük egynek az életét intenzív osztályon mentették meg, ahová akut légzési elégtelenséggel került – FT]”⁶¹;
- Egyesült Királyság, 2013: „több mint ezer esetet (n=1073) jelentettek... a megérősített eseteknek mindössze 12%-a kapta meg a teljes oltási sorozatot... a többség vagy csecsemő volt, aki még túl fiatal volt ahhoz, hogy oltást kaphasson, vagy 10 és 19 év közötti gyermek, akiknek a szülei az MMR-oltás és az autizmus közti megalapozatlan kapcsolatról szóló híresztelések miatt nem oltatta be a gyermekét”⁶²;
- és így tovább, és így tovább...

Már ennyiből is sejthető, hogy miről van szó, de ez még egyértelműbbé tehető, ha a fenti oltottsági adatok mellé tesszük az országos áltoltottságokat MMR-ből: Hollandia 2013-ban 96% 1 oltásból, 92% 2 oltásból; Spanyolország 2012-ben 97% és 90%; Ausztria 2008-ban 83% és 62%; Svájc 2011-ben 92% és 82%; Egyesült Királyság 2013-ban 95% és 91%. Természetesen a pontos elemzéshez a megelőző évek adataira is szükség lenne, de a lényeg már ebből is világosan látható: sok esetben az országos áltoltottság nem is rossz, annyira legalábbis semmiképp, mint a járványok kitörésének a helyén.

⁵⁹ J. D. de los Reyes, M. A. Jiménez, J. N. Gracia, E. A. Echabe, P. G. Puente, et al. “Ongoing measles outbreak in Elche, Spain, 29 January to 9 March 2012”. In: *Eurosurveillance* 17 (2012), p. 20119. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20119>.

⁶⁰ D. Schmid, H. Holzmann, S. Abele, S. Kasper, S. König, et al. “An ongoing multi-state outbreak of measles linked to non-immune anthroposophic communities in Austria, Germany, and Norway, March-April 2008”. In: *Eurosurveillance* 13.16 (2008). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18838>.

⁶¹ E. Delaporte, C. Wyler Lazarevic, A. C. M. Iten, P. Sudre. “Large measles outbreak in Geneva, Switzerland, January to August 2011: descriptive epidemiology and demonstration of quarantine effectiveness”. In: *Eurosurveillance* 18.6 (2013). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20395>.

⁶² M. Pegorie, K. Shankar, W. Welfare, R. Wilson, C. Khiroya, et al. “Measles outbreak in Greater Manchester, England, October 2012 to September 2013: epidemiology and control”. In: *Eurosurveillance* 19.49 (2014), p. 20982. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.49.20982. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20982>.

Így már világos, hogy mi a probléma: a járványok nem azért törtek ki, mert az (országos) áoltottság alacsony volt, hanem azért, mert – a fenti leírásokból kivilágló, nagyon eltérő okokból, de – *lokálisan* alacsony volt!

Emlékezzünk vissza: a nyájimmunitási határról **szóló okfejtésnél** (5. szakasz) is megemlítettem, hogy mindenkor érvényes, ha az oltatlanok egyenletesen el vannak keveredve az oltottak között. Mint látjuk, a problémát épp az jelenti, amikor ez nem valósul meg. A konkrét okok nem fontosak számunkra, csak maga a jelenség: ott törtek ki a járványok, ahol az oltatlanok valamilyen oknál fogva *térben csoportosultak* (klasztereződtek). Az országos áoltottság ugyan nem rossz, vagy épp kifejezetten jó, de helyileg, például egy iskolai diákjainak körében rossz. A nem kötelező oltási rendszerekben tehát sokszor nem önmagában az okozza a problémát, hogy az áoltottság rossz, hanem az, hogy az oltást visszautasító szülők térben is koncentrálódnak!

Ezek miatt tehát az – országosan számolt – áoltottság nem túl jó mutató. Jobban belegondolva ez józan éssel is világos: ha egy 10 darab, egyenként 1 millió lakosú megyéből álló ország minden megyéjében 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 semmennye sem, akkor akár 1 millió beteg is lehet – holott az országos áoltottság minden esetben *pontosan ugyanúgy 90%*! Épp emiatt sok járványügyi adatszolgáltató rendszer az áoltottság mellett külön is megadja, hogy az ország területi egységeinek mekkora része teljesít egy adott minimális, például 80%-os áoltottságot, hogy ezzel is enyhítsék a fenti problémát.

7.3. A járványok aránytalan többségeben érintik az oltatlanokat

Az oltások hatásossága melletti következő fontos érvet annak vizsgálata szolgáltatja, hogy napjaink járványai hogyan érintik az oltottakat és az oltatlanokat. Ez teljesen kézenfekvő: ha a védőoltás azt ígéri, hogy jó esélyel megvéd a betegségtől, akkor elvárhatjuk, hogy az oltottak lényegesen kisebb arányban betegedjenek meg. (Különösen, ha az oltottságtól eltekintve más tulajdonságaikban nem térnek el szisztematikusan az oltatlanoktól.) Ezt ráadásul igen könnyű valódi járványok tényadatai alapján megvizsgálni: egyszerűen meg kell nézni, hogy a megbetegedettek között hány oltott, és hány oltatlan volt.

A dolognak egy trükkje azért van, amit picit végig kell gondolni, mielőtt ész nélkül nekiesünk a számításoknak. Első ránézésre ugyanis nagyon sokan azt mondanák, hogy ha egy járvány során megbetegedett 100 oltott és 100 oltatlan, akkor az oltás hatástalan volt. (Hiszen a megbetegedettek között ugyanolyan volt az oltottak és az oltatlanok aránya.) Ez azonban nem feltétlenül igaz! Tegyük fel ugyanis, hogy az áoltottság 90%. Hogy könnyebben átlátható legyen, mondok konkrét számokat: van 9000 oltottunk (közülük került ki a 100 oltott beteg) és 1000 oltatlanunk (közülük került ki a 100 oltatlan beteg). Máris látszik, hogy a védőoltás ugyancsak hatásos: ha az ember oltott volt, akkor $100/9000 = 1,11\%$ esélye volt, hogy megbetegedjen; viszont ha oltatlan volt, akkor $100/900 = 11,1\%$! Tehát hiába van szám szerint ugyanannyi oltott és oltatlan megbetegedett, valójában 10-szer akkora a megbetegedés kockázata az oltatlanok

7.3. A járványok aránytalan többségeben érintik az oltatlanokat

körében! Ezt majd úgy fogjuk kifejezni, hogy a vakcina hatásossága 90%-os, hiszen ennyivel csökkenti a rizikót az a tény, ha oltva vagyok – erre hamarosan visszatérök. Ugyanebben a helyzetben, ha a vakcina csak 80%-os hatásosságú, akkor már egyenesen több oltott lenne a betegek között – holott az oltás nagyon is hatott.

Látható, hogy a kutya ott van elásva, hogy a lakosság nagyobb része oltott, ezért közülük könnyebben kerül ki „darabra” több beteg: például, ha a fenti szituációban az oltás *tényleg* nem hatna, akkor nem az lenne a várható, hogy *ugyanannyi* oltott és oltatlan betegszik meg, hanem épp ellenkezőleg: azt várunk, hogy a megbetegedettek 90%-a oltott legyen! (Hiszen ekkor arányosan érintette a betegség a populációt, *függetlenül* az oltástól, azaz: az oltás teljesen hatástalan volt.) *Minden* olyan eset, amikor az oltottak aránya *kisebb* a megbetegedettek között, mint 90%, arra utal, hogy az oltás hatásos. (Ha pedig nagyobb volna, akkor az oltás kimondottan káros.)

A fenti gondolat nyomán nem csak azt határozhatjuk meg, hogy mikor hatásos az oltás és mikor nem, hanem ezt könnyen lemérhetjük *számszerűen* is: meghatározhatjuk nem csak azt, hogy hatásos-e, de azt is, hogy *mennyire* hatásos. Az irodalomban általában vakcina hatásosságnak (*vaccine effectiveness*, VE) nevezik az erre szolgáló mérőszámot, a definíciója teljesen megfelel a józan észnek: a vakcina hatásosság azt mutatja meg, hogy ha az ember be van oltva, akkor mennyit csökken annak a kockázata, hogy elkapja azt a betegséget amely ellen az oltást kapta, ahoz képest, mintha nem lenne beoltva. Precízen: a vakcina hatásosság az oltott és az oltatlan csoportokban mért megbetegedési kockázatok hányadosa, amit relatív kockázatnak nevezünk (Pontosabban szólva, hogy az előbbi mondat definíciójának megfeleljünk: 1 mínusz ez a hányados, azaz 1 mínusz relatív kockázat), tehát:

$$VE = 1 - RR = 1 - \frac{AR_V}{AR_U},$$

ahol RR a relatív kockázat, AR_V az oltott, AR_U a nem oltott személyek megbetegedési kockázata, ebben a kontextusban szokásos angol elnevezése az attack rate (amit a megbetegedettek arányával becsülhetünk).

A fenti példában 1,11% a megbetegedési kockázat az oltott csoportban, 11,1% az oltatlanban, így $VE = 1 - 1,11/11,11 = 90\%$. Tehát, ha oltott vagyok, 90%-kal kisebb az esélyem, hogy elkapjam a betegséget.

A valóságban természetesen a VE meghatározása kapcsán nagyon sok gyakorlati kérdés merül fel, de a lényeget ez az egyszerűsített modell is jól fogja demonstrálni.

7.3.1. Aggregált adatok használata: a Farrington-féle screening eljárás

Ezekből már látható, hogy ha van információnk arról, hogy egy adott populációban mekkora az átoltottság valamely védföldtóból, továbbá tudjuk, hogy az általa megelőzendő betegséget elkapók közül hány volt oltott és hány oltatlan, akkor már ki tudjuk számolni a vakcina hatásosságát. A szükséges formula, amely a fenti definícióból közvetlenül levezethető:

$$VE = \frac{\frac{PCV}{PPV} - 1}{PCV - 1},$$

ahol PPV az átoltottság, PCV pedig az oltottak aránya a betegek között.

7. fejezet Hatásosság

Ezzel meg is vagyunk: az epidemiológiai adatbázisok (6. fejezet) tartalmazzák a szükséges adatokat, tehát az oltottak és oltatlanok számát a betegek között (ebből megvan a PCV), és az átoltottságot (PPV). Ettől kezdve semmi akadálya, hogy kiszámoljuk a VE-t! E módszer neve: (Farrington-féle) screening eljárás⁶³.

Ennek a bizonyítóereje nagyobb, mint az előző két fejezetben látott módszereké (a keresztmetszeti és longitudinális ecological vizsgálatoké), hiszen már közvetlenül igyekszik oltottak és oltatlanok kockázatát összevetni. Továbbra is igaz azonban, hogy aggregált adatokat használ, ami még mindig korlátozza a módszer erejét, mivel az ilyenek vannak a confounding problémájának (8.1.1. szakasz) a legjobban kitéve.

Országos, éves adatok alapján számolt vakcina hatásosság

Először is, megvizsgálhatjuk a kérdést egy egész országra és egy egész évre vonatkozó adatok alapján. Például az előző vizsgálatunkban (7.2. alfejezet) említett európai országok kanyaró helyzetére a következő adatokat találjuk. (Magyarország nem szerepel a listán, hiszen megbetegedés híján nyilván nincs mit számolni. Amelyik év, illetve ország hiányzik, ott adathiba volt, ezért nem szerepeltettem.) Az Egyesült Királyság adatait a 7.1. táblázat mutatja.

7.1. táblázat. Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, az Egyesült Királyságban

Év	Oltott	Részben v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes átoltottság	PCV	VE
2005	4	70	4	78	75,4%	5,4%	98,1%
2006	48	725	0	773	75,1%	6,2%	97,8%
2007	51	953	0	1004	74,4%	5,1%	98,2%
2008	81	1314	11	1406	75,0%	5,8%	97,9%
2009	69	1097	0	1166	79,0%	5,9%	98,3%
2010	34	360	3	397	87,0%	8,6%	98,6%

Az első öt oszlop az EUVAC adatait tartalmazza, az átoltottság a CISID adatbázisból származik; az utolsó két oszlop adatait a többiből számoltam. Az átoltottságnál azért írtam „teljes” átoltottságról, mert csak a kétszer vakcináltakat vettetem átoltottnak, összhangban azzal, hogy oltottnak is csak a kétszer vakcináltakat vettetem. (Ennél pontosabb vizsgálathoz nem csak az oltási és a megbetegedési, de az életkorai viszonyokat is figyelembe kellene venni. Ez nem lehetetlen, de jóval részletesebb adatokra volna szükség, és a lényegen a bonyolultsága ellenére sem változtatna.)

⁶³C. P. Farrington. “Estimation of vaccine effectiveness using the screening method”. In: *International Journal of Epidemiology* 22.4 (1993), pp. 742–746. DOI: [10.1093/ije/22.4.742](https://doi.org/10.1093/ije/22.4.742). URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/22/4/742.abstract>.

7.3. A járványok aránytalan többsége érintik az oltatlanokat

Svájc adatait a 7.2. táblázat, Németország adatait a 7.3. táblázat, Ausztria adatait pedig a 7.4. táblázat mutatja.

7.2. táblázat. Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, Svájcban

Év	Oltott	Részben v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes általános oltottság	PCV	VE
2006	7	52	12	71	70,0%	11,9%	94,2%
2007	57	888	95	1040	70,0%	6,0%	97,2%
2008	118	1697	247	2062	71,0%	6,5%	97,2%
2009	68	795	129	992	71,0%	7,9%	96,5%
2010	10	52	18	80	81,0%	16,1%	95,5%

7.3. táblázat. Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, Németországban

Év	Oltott	Részben v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes általános oltottság	PCV	VE
2005	80	662	36	778	65,7%	10,8%	93,7%
2006	239	1866	202	2307	76,6%	11,3%	96,1%
2007	47	476	48	571	83,2%	9,0%	98,0%
2008	35	801	79	915	88,6%	4,2%	99,4%
2009	26	489	57	572	91,4%	5,1%	99,5%
2010	23	715	49	787	90,0%	3,1%	99,6%

7.4. táblázat. Kanyarós betegek oltottsági státusza és az ez alapján számolható vakcina hatásosság évenként, Ausztriában

Év	Oltott	Részben v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes általános oltottság	PCV	VE
2005	3	4	2	9	91,0%	42,9%	92,6%
2006	4	14	3	21	61,0%	22,2%	81,7%
2007	6	7	7	20	56,0%	46,2%	32,7%
2008	53	363	11	427	62,0%	12,7%	91,1%
2009	2	27	18	47	64,0%	6,9%	95,8%

Azt hiszem, az eredmények nem igényelnek túl sok további kommentárt: két kivételtől eltekintve *mindegyik országban* és *mindegyik évben* 90% feletti (!) volt a vakcina hatásossága, de legtöbbször a 95%-ot is meghaladta. Ennyivel kisebb a kockázata, hogy valaki megbetegszik a kanyaróban, ha oltva van MMR-rel. (Természetesen ezeket a VE értékeket nem szabad túl komolyan, tizedes pontossággal venni: egy igazi VE meghatározáshoz még rengeteg egyéb dolgot kellene figyelembe venni, de demonstrációnak, a nagyságrendek szemléltetéséhez ez is megfelelő.)

Ez – amellett, hogy számszerű eredményt szolgáltat – azért erősebb bizonyíték a védelmű hatásossága mellett, mert egyrészt ugyanazon ország ugyanazon évben vett adatait használja fel, ellentétben a két előbbi elemzéssel, így az időbeli és az országok közötti egyéb eltérések nem befolyásolják, másrészt nem aggregált, hanem egyéni szintű adatokat használ (tehát nem ecological jellegű vizsgálat); ezek miatt sokkal kevésbé van kitéve a jelenségek együttjárásából nem következik az okozatiság (8.1.1. szakasz) miatti fenntartásoknak. Problémát csak az okozhatna, ha az oltatlanok és az oltottak szisztematikusan eltérnének (egyfajta „szelekciós torzításként”), azaz ha nem véletlenszerű, hanem más, adott esetben a megbetegedési valószínűséget szintén befolyásoló tényezőktől függenne az, hogy ki kap oltást. Noha ez teljes mértékben nem zárható ki, de eppenséggel az oltást megtagadók kerülnek ki jellemzően a magasabb szocioökonómiai státuszú, egyébként is egészségtudatosabb szegmensből (tőlük keletebbre, ahol néha hozzáférhetőségi problémák is vannak, ez nem feltétlenül van így, de nyugaton egyértelműen igen), ahol a megbetegedési ráták is alacsonyabbak általában! Vagyis könnyen előfordulhat, hogy ezzel a módszerrel még alá is becsüljük az oltás hatásosságát.

Egy járvány alapján számolt vakcina hatásosság

Az országos, éves adatok használatának problémája lehet, hogy nem homogén adatokat mos egybe, mégpedig azáltal, hogy egy egész évet használ (amelynek során akár több járvány is lehet, vagy ellenkezőleg, az is előfordulhat, hogy az évhatalr „kettévág” egy járványt), és egy egész ország adataival számol (amin belül eltérő csoportosulások is lehetnek). Ezen segíthetünk azzal, ha ehelyett egyetlen konkrét járványt vizsgálunk meg – ez mind időben, mind téren jobban lokalizált, így remélhetjük, hogy az érintett csoportok között valóban csak a vakcináció tényében van eltérés.

A számítás természetesen ugyanúgy végzendő, az egyetlen különbség, hogy az átoltottságot és az oltottak betegek közötti arányát nem országos szinten, hanem minden téren, minden időben a járványra szűkítetten kell értelmezni.

Mivel ilyen vizsgálat akár minden egyes járványra külön-külön is elvégezhető, így ilyeneket végeláthatatlan sokszor végeznek a közegészségügyi szervek. Csak egyetlen példát kiragadva, pusztán az illusztráció kedvéért: Atti és mtsai⁶⁴ egy 2002 tavaszán Olaszországban lezajlott kanyarójárványt vizsgáltak. A járványban érintett személyek átoltottsága 65% volt, a járványban megbetegedettek között (látható a különbség az előző

⁶⁴M. L. Ciofi Degli Atti, S. Salmaso, R. Pizzuti. “Epidemic measles in the Campania region of Italy leads to 13 cases of encephalitis and 3 deaths”. In: *Eurosurveillance* 6.27 (2002), p. 1933. URL: <http://www.eurosurveillance.org/Viewarticle.aspx?articleId=1933>.

7.3. A járványok aránytalan többségeben érintik az oltatlanokat

ponthoz képest!) az oltottak aránya 6% volt, így az MMR hatásossága a kanyaró ellen 95%-nak adódott.

7.3.2. Egyedi adatok használata: a kohorsz és az eset-kontroll vizsgálatok

Az összes eddig látott, oltások hatásosságának vizsgálatára szolgáló módszer – longitudinális és keresztmetszeti ecological vizsgálatok, screening eljárás – aggregált adatokon alapultak. Különböző mértékben ugyan, de összességében ezek vannak a legtöbb torzításnak, többek között a *confounding problémájának* (8.1.1. szakasz) kitéve. Fontos hangsúlyozni, hogy ez nem azt jelenti, hogy „rosszak” lennének, de a bizonyítóerejük kisebb, nem véletlen, hogy mindegyik rész végén hosszabb megbeszélést szántam e problémakör megtárgyalására.

A bizonyítőről tudjuk növelni, ha nem aggregált, hanem egyedi adatokat használunk: *egyes emberek* megbetegedési illetve oltottsági adatait.

Mielőtt továbbmegyünk ebbe az irányba, érdemes e ponton egy lépést tenni hátra, és előbb az összes módszert kontextusba helyezni, áttekinteni, hogy hol van a helyük a vizsgálómódszerek körében. A szemléletesség kedvéért ezzel eddig nem foglalkoztam és csak az eredményekre fókusztaltam, nem a módszerekre, de most már érdemes a „nagy képre” is kitérni. Jelesül: az összes említett módszer, a már bemutatott, aggregált adatokon alapuló eljárások és az egyedi adatokon alapuló, most részletezendő módszerek egyaránt, az ún. *megfigyeléses vizsgálatok* csoportjába tartoznak. Ez azt jelenti, hogy bár a jellegük nagyon különböző, de az összes vizsgálat egyezik abban, hogy nem befolyásolják a kutatást végzők, hogy ki kap oltást és ki nem.

Lépjünk akkor most egyet hátra, és nézzük a kontextust! A klinikai vizsgálatok végeredményben és nagyon leegyszerűsítve mind arról szólnak, hogy összehasonlítunk valamilyen kezelésben részesülő, és ilyen kezelésben nem részesülő (vagy másféle kezelésben részesülő) csoportot valamilyen meghatározott végpont, vagy végpontok szerint, és akkor mondjuk, hogy a kezelésnek van hatása a végpontra, ha a csoportok eltérnek a végpont szerint (és ez az eltérés túlmutat a véletlen ingadozáson, de ennek a vizsgálatára vannak jól bevált módszerek a biostatisztikában).

Konkretizálva: ha egy védőoltás hatásosságát akarjuk ilyen módon vizsgálni, akkor nézhetjük például azt, hogy az adott oltásban részesülő és nem részesülő személyek közül hányan betegednek meg az oltással megelőzni kívánt betegségen. Értelemszerűen akkor mondjuk, hogy a védőoltás hatásos, ha az oltottak körében kisebb a megbetegedés valószínűsége. Ez számszerűsíthető is: ez lesz a *VE* vakcina hatásosság.

Visszatérve az alapvető logikára: ha találunk különbséget – mégpedig a véletlen ingadozáson túlmutató különbséget – a csoportok között a végpontban, például az oltottak között kevesebb a beteg, akkor mondhatjuk, hogy az az *oltás hatása* volt? Sajnos nem ilyen egyszerű a helyzet. Ez akkor lenne igaz (és csak akkor), ha a csoportok *kizárálag* az oltásbab részesülés tényében térnének el. Akkor valóban jogos a következtetés, de ha ez nem így van, és a csoportok más tulajdonságukban is eltérhetnek, onnantól nem lehetünk benne biztosak, hogy ha találunk is különbséget, az minek tudható be: az oltottságnak, a csoportok közti egyéb eltérésnek, vagy ezek valamelyen keverékének...?

Azt, hogy a csoportok között a beavatkozás tényén kívül *semmilyen* különbség ne

7. fejezet Hatásosság

legyen, egyetlen egy módon lehet *garantálni* (törekedni rá sokféleképp lehet, fogok is ezzel foglalkozni, de *biztosan* elérni csak egyféléképp): ha az alanyainkat véletlenszerűen soroljuk kezelt és nem kezelt, például oltott és nem oltott csoportokba. (Valójában a „kezelésben részesülés tudata” még így is el fog térti, ami a placebo-effektus miatt nem mindegy, ezért az az optimális, ha az alanyok arról sem tudnak, hogy melyik csoportba tartoznak, azaz a nem kezelteket is látszólag kezelésben kell részesíteni – de ezek már részletkérdések.) Így, és csak így, garantálható, hogy a csoportok között *semmilyen* tényezőben se legyens szisztematikus eltérés. Az összes jellemzőjükben, férfi/nő arányban, életkorban összetételben, szocioökonómiai státusz szerint stb. stb., azaz *minden* jellemzőben (nem csak abban, amit fontosnak tartunk, vagy egyáltalán eszünkbe jut!) *azonosak*. Ekkor, és csak ekkor, tudhatjuk, hogy ha véletlen ingadozáson túlmutató különbséget találunk a csoportok között, az tényleg a kezelés hatása.

Igen ám, de az azt jelenti, hogy nekünk kell, szándékos, aktív tevékenységgel befolyásolni, hogy ki részesül kezelésben, például ki kap oltást (majd utána kivárnai a végpontok kialakulását, azaz a betegségek bekövetkezését). Az ilyen klinikai vizsgálatokat, ahol a kutatók aktívan befolyásolják a kezelésben részesülést, szokás *klinikai kísérletnek* nevezni. Az előbbiek miatt ez a nagyobb bizonyítóerejű kutatási módszer, ám számos hátránya is van, amelyek miatt nem alkalmazható minden esetben; ezekről a *klinikai kísérleteknél* ([7.4. alfejezet](#)) fogok részletesebben beszélni.

Ha nem áll módunkban kísérletet végezni, akkor marad az a lehetőség, hogy hagyjuk, hogy az alanyok tegyék – maguktól! – amit tennének, például van aki kap oltást, van aki nem, mi csak passzíve feljegyezzük ezt, együtt a végponttal (tehát, hogy ki betegedett meg). Az ilyen klinikai vizsgálatokat szokták *megfigyeléses vizsgálatnak* nevezni. A fő problémájuk azonnal adódik a fentiekből: ebben az esetben soha nem lehetünk biztosak abban, hogy a csoportok tényleg csak a kezelés, példánkban az oltottság tényében térnek-e el egymástól. Mi van, ha az oltottaknak más az életkoruk? A nemi összetételük? A szocioökonómiai státuszuk? A társbetegségeik? Márpedig ha így van, akkor onnantól nem tudhatjuk biztosan, hogy a végpontban talált különbség minek tudható be: az oltásnak, vagy az életkor, nem, szocioökonómiai stb. különbségnek...?

Mert mi van, ha az oltásnak valójában semmi hatása nincs a megbetegedési kockázatra, viszont a nemnek igen, mondjuk a fiúknak – *önmagában* a nemükből adódóan – kisebb a kockázatuk, és az oltást történetesen inkább fiúk kapják meg? Ez ugyan nyilván egy fiktív példa, de a problémát jól mutatja: ebben a helyzetben, ha pusztán a megbetegedési arányokat hasonlítjuk össze oltott és oltatlan csoportok között, vidáman kimutatjuk az oltás jótékony hatását – holott valójában semmi nincs neki. Persze minden előfordulhat fordítva is: ha a fiúk kockázata nagyobb, akkor meg károsnak (vagy kevésbé jótékonyak) mérjük az oltást. Ezt a jelenséget szokás angolból átvett szóval *confoundingnak* nevezni (mert az angol terminológiában a ’confounder’ a harmadik változó, ami egyszerre hat a végpontra és a kezelésben részesülés tényére, és emiatt félrevíhet minket, ha a figyelmen kívül hagyásával hasonlítjuk össze a végpontot és a kezelésben részesülést). E kérdéssel később még ([8.1.1. szakasz](#)) részletesebben is foglalkozni.

Ez a fő problémája a megfigyeléses vizsgálatoknak: a confounding, amolyan Damoklész kardjaként, mindig a fejünk felett lebeg.

Nagyon fontos, hogy ha tudjuk, hogy mi viselkedik confounderként egy adott helyzetben

7.3. A járványok aránytalan többségeben érintik az oltatlanokat

(akár csak potenciálisan), és le is tudjuk azt mérni, akkor a fenti hatás – statisztikai úton – kiszűrhető. A példánkban: ha eszünkbe jut, hogy az alany neme confounder lehet, és feljegyezzük azt, akkor mód van arra, hogy kiszűrjük a torzítást, azaz: képesek leszünk mégis az oltottság és a megbetegedés közti *valódi* hatást feltérképezni – annak ellenére is, hogy csak megfigyeléses adataink vannak! Ehhez azonban tudnunk kell, hogy mi a confounder (és kell tudnunk mérni is – épp a szocioökonómiai státusznál ez nem biztos, hogy olyan egyszerű). A kísérleteknek épp az az ereje, hogy *automatikusan* védelmet jelentenek minden confounder ellen – azok ellen is, amiket nem tudunk mérni, sőt, azok ellen is, amelyekről eszünkbe sem jut (vagy nem tudunk rólá), hogy confounderek.

Az (egyedi adatokon alapuló) megfigyeléses vizsgálatoknak két alapvető típusuk van: a kohorsz vizsgálat és az eset-kontroll (case-control) vizsgálat.

A *kohorsz vizsgálat* lényege, hogy vesszük az emberek egy, lehetőleg minél jobban hasonlító, és így várakozásaink szerint minél több tulajdonságukban homogén csoportját, ez lesz a kohorsz (például egy iskola, óvoda, adott város lakosai, egy háztartás stb.), amelynek tagjai közül néhányan részesülnek kezelésben mások pedig nem (de ezt ugyebár nem mi határozzuk meg), és megfigyeljük, hogy az egyes csoportok hogyan alakulnak a végpont szerint. Például: feljegyezzük, hogy ki oltatja be magát, utána várunk, és megnézzük, hogy hány beteg lett a beoltott, illetve a be nem oltott csoportokban. Egy kohorsz vizsgálatban akkor mondhatjuk, hogy egy oltás hatásos, ha az oltott csoportban kevesebb a megbetegedett.

Elfogadott, hogy a megfigyeléses vizsgálatok közül általánosságban a kohorsz a magasabb értékű. Az ismert és lemért confounderek kiszűrhetőek, a többi ellen a csoportok – remélhető – homogenitása nyújt védelmet.

A megfigyeléses vizsgálatok másik fő módszere az *eset-kontroll (case-control) vizsgálat*. Amíg a kohorsz időben előremenő, addig az eset-kontroll időben *visszafelé* néző: nem azzal foglalkozik, hogy a kezelésben részesülök és nem részesülök később hogyan alakulnak megbetegedési szempontból, hanem azzal, hogy a már megbetegedettek és nem megbetegedettek a *múltban* hogyan alakultak kezelési szempontból. A technikai megvalósítás ennek megfelelően úgy néz ki, hogy fogjuk az eseteket (tehát akik megbetegedtek a vizsgált betegségen), keresünk hozzájuk kontrollokat (azaz olyan személyeket, akik ugyan nem betegek, de lehetőleg minden szempontból hasonlítanak az esetekre, például ugyanolyan neműek, életkorúak, lakhelyűek stb., attól függően is persze, hogy az adott megbetegedés szempontjából mi fontos, tehát melyek a potenciális confounderek), majd megnézzük, hogy a két csoportban mekkora az oltottak aránya. Egy eset-kontroll vizsgálatban akkor mondhatjuk, hogy egy oltás hatásos, ha a megbetegedettek csoportjában kevesebb volt az oltott.

Nyilvánvaló, hogy a kettő végeredményben ugyanaz: ha az oltás hatásos, azt úgy is megfogalmazhatjuk, hogy az oltott csoportban kevesebb lesz a megbetegedett, és úgy is, hogy megbetegedett csoportban kevesebb volt az oltott. Sőt, még a *VE* is ugyanúgy kiszámolható mindkettőből (bár eset-kontrollnál csak egy közelítéssel, erre mindenkit kitérek).

Jól látható, hogy minden két módszer igyekszik enyhíteni azt a problémát, ami abból adódik, hogy megfigyeléses jellegűek, azaz, hogy a csoportok nem feltétlenül csak az oltottság tényében térnek el. Noha ez teljes mértékben nem küszöbölhető ki (ahhoz

7. fejezet Hatásosság

kísérletre volna szükség), lépések lehetőek, hogy csökkentsük ennek a valószínűségét, azaz, hogy – az oltottságtól eltekintve – minél homogénebbé tegyük a csoportokat: a kohorsz vizsgálat hasonló tulajdonsággal bíró alanyokat követ, az eset-kontroll pedig a már lezajlott események alapján megfigyelt esetekhez válogat hasonló tulajdonságú kontrollokat.

Az eset-kontroll igen nagy előnye, hogy egyszerűbben, kevesebb szervezéssel és olcsóbban megvalósítható, illetve – ami a gyakorlatban sokszor még fontosabb – gyorsabban szolgáltat eredményt. (A kohorsznál *ki kell várnunk*, amíg kialakul a végpont, az eset-kontrollnál elég a már meglévő adatbázisokkal számolunk az éppen diagnosztizáltak alapján.) Az eset-kontrollnak azonban van egy neuralgikus pontja is: az, hogy mennyire jó kontrollokat választunk az esetekhez. További probléma, hogy míg kohorsznál a *VE* kényelmesen, a már bemutatott definíció alapján a relatív rizikóból számolható, addig eset-kontrollnál erre nincs mód, hiszen a relatív rizikót mi sem tudjuk (hiszen nem tudhatjuk, hogy az esetek és a kontrollok mekkora nagyságú háttérpopulációból vett minták, azaz nincsen nevezőnk a relatív rizikó számolásához). Szerencsére ha a betegség a lakosság nem túl nagy részét érinti, akkor a relatív rizikó kielégítően közelíthető az ún. esélyhányadossal, így a gyakorlatban az eset-kontroll vizsgálatokból is számolható *VE* a legtöbb esetben.

A kohorsz és az eset-kontroll vizsgálatok jelentik a megfigyeléses vizsgálatok legmagasabb bizonyítóerejű variánsait⁶⁵, ugyanis nem aggregált, hanem egyedi adatokon alapulnak. Megfigyelésesek, ezért bizonyítóerőben a kísérletek még így is megelőzik őket, de azoknak megint más problémáik lehetnek; erről a kísérleteknél (7.4. alfejezet) beszélek részletesebben.

Egyedi adatokon alapuló megfigyeléses vizsgálatok tömegével készülnek a védőoltásokra, olyannyira, hogy pusztán a módszertanra vonatkozó szakirodalom is tekintélyes⁶⁶. Hogy csak egyetlen példát hozzak: Uzicanin és mtsa 2011-es összefoglaló cikkükben⁶⁷ összegyűjtötték a kanyaró elleni oltás hatásosságára vonatkozó klinikai vizsgálatokat. Szám szerint 116 (azaz *száztizenhat*) ilyet találtak, és ez csak az egyedi adatokon alapuló vizsgálatok száma. Ahhoz képest, hogy a védőoltás-ellenesek néha azt mondják, hogy „klinikai vizsgálatokat nem végeznek a védőoltásokra”, nem is rossz! Hangsúlyozom, hogy ez *mind „field trial”*, tehát terepen végzett, konkrét klinikai végpontot (azaz megbetegedést) kereső, oltatlanokat oltattakkal összevető vizsgálat.

Zárásként, csak hogy illusztráljam a kohorsz és az eset-kontroll vizsgálatokat konkrét

⁶⁵Katz, Wild, Elmore, Lucan, *Jekel's epidemiology, biostatistics and preventive medicine*.

⁶⁶W. A. Orenstein, R. H. Bernier, T. J. Dondero, A. R. Hinman, J. S. Marks, et al. “Field evaluation of vaccine efficacy”. In: *Bulletin of the World Health Organization* 63.6 (1985), pp. 1055–1068. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536484/>; W. A. Orenstein, R. H. Bernier, A. R. Hinman. “Assessing vaccine efficacy in the field: further observations”. In: *Epidemiologic Reviews* 10.1 (1988), pp. 212–241. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/content/10/1/212.short>; R. T. Chen, W. A. Orenstein. “Epidemiologic methods in immunization programs”. In: *Epidemiologic Reviews* 18.2 (1996), pp. 99–117. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/content/18/2/99.short>; S. Torvaldsen, P. B. McIntyre. “Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness”. In: *Communicable Diseases Intelligence* 26.3 (2002), pp. 451–457. URL: <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=511798489353134;res=IELHEA>.

⁶⁷A. Uzicanin, L. Zimmerman. “Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: a review of published literature”. In: *Journal of Infectious Diseases* 204.suppl 1 (2011), S133–S149. DOI: 10.1093/infdis/jir102. URL: http://jid.oxfordjournals.org/content/204/suppl_1/S133.abstract.

7.3. A járványok aránytalan többsége érintik az oltatlanokat

példákkal, kiragadok – hasraütés-szerűen – néhány valós vizsgálatot, hogy lássuk, hogyan néznek ki ezek a gyakorlatban.

A kohorsz kutatások egyik tipikus példája az egy háztartásban élők vizsgálata, amit 'household contact' vizsgálatnak szokás nevezni. A módszer lényege, hogy megnézzük, hogy ki volt az első megbetegedett egy adott háztartásban, megvárjuk, amíg lezajlanak az esetleges fertőzések, és utána számolunk: hány háztartástag volt oltott és hány oltatlan, hány betegedett meg és hány nem. Ebben az elrendezésben az is nagyon jó, hogy az egy háztartáson belül élők általában meglehetősen homogének, így kevésbé kell a confounding miatt (8.1.1. szakasz) aggódnunk, tehát, hogy a különbségeket valójában nem a vakcináció, hanem valamilyen egyéb, háztartástagok közti különbség adjá. Cserében ilyenkor viszont felmerül a kérdés, hogy a vizsgált konkrét háztartások mennyire felelnek meg – összetételekben – az össz-populációnak, tehát, hogy a kapott eredmények általánosíthatóak-e az egész lakosságra (szelekciós torzítás).

Nézzünk erre példát! Schmitt és mtsai⁶⁸ Németország 6, magas pertussis incidenciájú területét vizsgálták a '90-es évek elején; a vizsgálat időtartama alatt 453 háztartásban tört ki pertussis. Az index eseteknek (akik először betegedtek meg adott háztartáson belül) 173 nem oltott és 112 oltott kontaktszemélyük (további háztartástag) volt. A 173 nem oltott kontaktszemélyből 96 betegedett meg szamárköhögésben, a 112 oltottból 7; ez alapján a vakcina hatásossága $VE = 1 - \frac{7/112}{96/112} = 88,7\%$. A szerzők nem korrigálták számszerűen ezt az értéket a potenciális confounderekre tekintettel, de azt megvizsgálták, hogy eltérnek-e az oltott és az oltatlan csoportok között, és azt találták – megnyugtató módon –, hogy a legtöbb esetben nincs különbség. Az általánosíthatóság kérdését azzal vizsgálták, hogy leellenőrizték, hogy a mintájukba bekerült háztartásokban az áltoltottság megfelel-e a terület egészében feljegyzett áltoltottságnak (igen: 31,1% és 28,7%).

A kohorsz persze definiálható bővebben is: Snijders és mtsai⁶⁹ egy iskolások körében Hollandiában 2008-ban kitört mumpsz-járvány kivizsgálásakor nemcsak a háztartási kontaktusokat derítették fel, hanem az iskolai társakat is. Eredményei szerint a 351 oltatlan iskolásból 183 betegedett meg (52%), a 484 egy dózis MMR-rel oltott közül 13 (2,7%), a 301 két dózis MMR-rel oltott közül 7 (2,3%). Ez alapján az egy dózis MMR hatásossága a mumpsz ellen $1 - \frac{13/484}{183/351} = 95\%$, a két dózisé hasonlóan számolva 96%. A tanulmány külön érdekessége, hogy ezt követően ezeket az értékeket számszerűen is korrigálja a confounding kiszűrése végett: emlékezzünk vissza, ezek a számok ki vannak téve annak a problémának, hogy a csoportok nem biztos, hogy csak az áltoltottságban térnek el. Mi van, ha – példának okáért – az oltottak más életkorúak és az életkor önmagában védelmet (vagy pont fordítva, nagyobb kockázatot) jelent a betegséggel szemben? Ha így van, akkor ezt mi belemértük a fenti értékekbe! Éppen ezért a kutatás

⁶⁸H. Schmitt, C. von König, A. Neiss, et al. "Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure". In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 275.1 (1996), pp. 37–41. DOI: 10.1001/jama.1996.03530250041024. URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=393535>.

⁶⁹B. E. Snijders, A. van Lier, J. van de Kassteele, E. B. Fanoy, W. L. Ruijs, et al. "Mumps vaccine effectiveness in primary schools and households, the Netherlands, 2008". In: *Vaccine* 30.19 (2012), pp. 2999–3002. ISSN: 0264-410X. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.035. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12002186>.

7. fejezet Hatásosság

második lépésben figyelembe veszi az életkort, valamint, hogy az alany háztartásában a megbetegedése előtt milyen volt a mumpsz-helyzet (potenciális confounderek) és ezek hatását kiszűri. Az így kapott korrigált VE 92% egy dózis, és 93% két dózis esetén. Ez kitűnő illusztráció tehát arra is, hogy hogyan lehet a confoundereket kiszűrni.

Csak hogy az újabb példa egy újabb betegséget is érintsen, az eset-kontroll vizsgálatokra a kanyaró kapcsán hoznék példát: Velicko és mtsai⁷⁰ 2006-ban folytattak ilyen elrendezésű vizsgálatot Ukrajnában. Kutatásuk során minden kanyarós esethez 4, hozzá hasonlító, de nem kanyarós kontrollt társítottak. A társítás alapja az életkor és az iskolai osztály volt, azaz e két tényező, mint potenciális confounder ellen védekeztek. (Az utóbbi azért is érdekes, mert a szocioökonómiai státusznak is jó mérője.) Ilyen módon az összehasonlítást nem torzíthatja az, hogy a csoportok például életkorú összetételükben eltérnek, hiszen abban a tekintetben a módszerből adódóan ki lesznek egyensúlyozva. Ezt követően megnézték, hogy a két csoport tagjai milyen arányban kaptak oltást: a 146 esetből 16 volt oltatlan, az 568 kontrollból 6. Ránézésre is látványos, hogy a négyeszer akkora létszámú kontrollcsoportban harmadannyi oltatlan volt; a fenti korrekciók figyelembevételével az oltás számszerű hatásossága: $VE = 91,8\%$.

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

A védőoltás-ellenesek egyik visszatérő állítása, hogy a védőoltások hatásosságáról nincsenek megfelelő klinikai vizsgálatok. Kérdés persze, hogy pontosan mit értünk „klinikai vizsgálat” alatt, én hajlok arra a definícióra, hogy a klinikai kimenetekkel foglalkozó vizsgálatokat – innen kezdve viszont nyilvánvaló, hogy ez az állítás nem igaz, hiszen az összes eddigi alfejezetben én is olyan eredményeket mutattam be, amelyeknek nagyon is klinikai (és nem például laboratóriumi) volt a végpontjuk. Csak hogy ezeknek a nagyságrendjét érzékeltessem, a Cochrane Collaboration MMR-ről szóló szisztematikus áttekintése⁷¹ a következő klinikai vizsgálatokat tartalmazza:

- 5 randomizált, kontrollált kísérlet,
- 2 kontrollált kísérlet,
- 27 kohorsz vizsgálat,
- 17 eset-kontroll vizsgálat,
- 5 idősoros vizsgálat,
- 2 ecological vizsgálat,

⁷⁰I. Velicko, L. L. Müller, R. Pebody, B. Geronne, C. Aidyralieva, et al. “Nationwide measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness”. In: *Vaccine* 26.52 (2008), pp. 6980–6985. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2008.09.012](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.09.012). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X08012267>.

⁷¹V. Demicheli, A. Rivetti, M. G. Debalini, C. Di Pietrantonj. “Vaccines for measles, mumps and rubella in children”. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2012). DOI: [10.1002/14651858.CD004407.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub3). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004407.pub3/abstract>.

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

- 6 önkontrollos esetsorozat-vizsgálat,

amelyek együttesen 14,7 millió (!) gyermekre terjedtek ki. Szóval, ennyit arról, hogy „de hát nincsenek klinikai vizsgálatok!”...

Az első két kutatási elrendezésről ebben az alfejezetben lesz szó, a második kettőről az előzőben volt (7.3. alfejezet), az idősoros és ecological vizsgálat megnevezések longitudinális (7.1. alfejezet) és keresztmetszeti (7.2. alfejezet) ecological vizsgálatokat fednek. Az önkontrollos esetsorozat módszeréről a biztonsági vizsgálatok között (8.2. alfejezet) lesz szó.

Természetesen az egyes módszerek bizonyító ereje eltérő, ahogy azt az adott részeknél részletesen is megtárgyaltam. Ez nem azt jelenti, hogy van ami „rossz” és van ami „jó”: ez egy folytonos skála, ahol van ami jobb, és van, ami rosszabb – a fontos, hogy amikor értékeljük őket, ezt vegyük figyelembe. A másik fontos szempont, hogy minden a bizonyítékok összességét tekintük, ne egy-egy vizsgálat eredményét.

Visszatérve a kiindulópontra: ha kicsit jóindulatúbb akarok lenni, akkor feltételezem, hogy a védőoltás-ellenesek igazából azt akarják mondani, hogy a védőoltások esetében nincsenek klinikai kísérletek. Igaznak ugyan ez sem igaz (ezt már a fenti lista is mutatja az MMR-ről, és fogjuk még ennél részletesebben is látni), de mondjuk úgy, hogy *némi* igazság van benne: valóban jóval kevesebb ilyen vizsgálat van *egyes* vakcináakra. Valószínű azonban, hogy ha legalább 30 másodperct rászánnának, hogy az e fölötti látványos felháborodáson túl el is gondolkozzanak a szituációt, akkor ők is rájönnének, hogy mi erre a magyarázat. Hogy miért nincsenek ilyen kísérletek? Etikai okokból. Ez különösen igaz a hatásosság tesztelésére. Hiszen hogyan lehetne – például – az MMR-oltás hatásosságát tesztelni a kanyaró megelőzésében? *Elvileg* nagyon egyszerűen: veszünk mondjuk kétezer gyermeket, véletlenszerűen két csoportba soroljuk őket (randomizáció), felük MMR-oltást kap, felük MMR-oltásnak látszó injekciót, ami minden szempontból ugyanaz, mint az igazi MMR, de nincs benne gyengített kanyaró (placebo kontroll), de úgy, hogy sem a gyerek, sem az orvos nem tudja, hogy mit kap illetve ad (kettős vakság), majd hátradőlünk, és megfigyeljük, hogy a két csoportban hány kanyarós megbetegedés lesz. Eddig minden szép és jó, és ilyet valóban lehet elvi szinten követelni, de ha e ponton hajlandóak volnának már említett 30 másodperces gondolkodásra, akkor rájönnének, hogy mi lenne egy ilyen kísérlet kimenete ma Magyarországon (*előre borítékolható módon!*): az oltott csoportban lenne 0 megbetegedés... ezzel szemben viszont a kontrollcsoportban 0 megbetegedés lenne. Hiszen ma Magyarországon nincsen kanyaró, a nyájimmunitás (5. fejezet) miatt az ország egész területén mindenki védett *oltottságtól függetlenül*, így sem az oltott csoport, sem a kontrollcsoport nem tudná kitől megkapni a betegséget. Ezzel az eredménnyel aztán sokra mennénk... A probléma egyetlen megoldási lehetősége az lenne, ha a – valódi és placebo – oltások beadása után *szándékosan megfertőznénk* kanyaróval minden a kétezer gyermeket, majd utána megfigyelnénk, hogy mi történik. Annyiban igazuk van a védőoltás-elleneseknek, hogy ez *tisztán* biostatisztikai szempontból *valóban* egy nagy bizonyító erejű vizsgálat lenne, de nem akarom elhinni, hogy nem látják, mi ezzel az etikai probléma...

A teljesség kedvéért hozzá kell tenni, hogy a fentiek a klinikai végpontú vizsgálatokra vonatkoznak. Ha megelégszünk valamilyen protektivitást előrejelző, helyettesítő immuno-

7. fejezet Hatásosság

lógiai markerrel is (3.4. alfejezet), akkor természetesen már végezhető kísérlet is! (Hiszen ilyenkor a végpont egy veszélytelen és egyszerű vérvétellel kimérhető.) Ilyet ténylegesen is végeznek, mégpedig a törzskönyvezés során; a továbbiakban azért nem foglalkozom ezekkel a kísérletekkel, mert igyekszem csak klinikai eredményekre hivatkozni.

Ha csak biztonságosságot akarunk tesztelni, akkor némileg enyhébb a helyzet, hiszen ott bioetikai gondot „csak” az jelent, hogy egy ismerten hatásos kezelést megtagadunk gyermekektől (de legalább nem törünk szándékosa az életükre, ahogy a védőoltás-ellenesek szeretnék, csak azért, hogy a kérésüknek megfelelő vizsgálat legyen egy olyan dolgról, amit ilyen vizsgálat nélkül is tudunk...). Erre tipikusan az a válaszuk, hogy nincs gond, mert ők „felajánlják” a gyermeküket a vizsgálat számára mint kontrollcsoport, de ez csak azt illusztrálja, hogy igazából még azt sem értik, amit követelnek: a randomizált vizsgálatoknak épp az a lényege, hogy véletlenszerűen dől el, ki tartozik a kontroll- és ki a kezelt csoportba, nem lehet adott csoportba „küldeni” gyereket... Ha ezt megtennénk, akkor *pontosan* az az előnye veszne el a randomizált vizsgálatoknak, ami miatt nagy a bizonyító erejük (amire, ironikus módon, ők is hivatkoznak, amikor ilyeneket követelnek), jelesül, hogy a kezelt és a kontrollcsoportok csak és kizárolag a kezelés tényében térnek el, minden más szempontból homogének. (Annál is inkább így van ez, mert a védőoltás-ellenesek nagyon is nem-reprezentatív mintát jelentenek például szocioökonómiai státusz, iskolai végzettség, életmód vagy épp egészségtudatosság szempontjából, tehát pont egy sor olyan szempontból, amelyekről pozitíve ismert, hogy befolyásolják a megbetegedési kockázatokat.) Valójában még további problémák is vannak, de ezekkel már a megfelelő résznél, a biztonsággal kapcsolatos kérdések között (8.2. alfejezet) szeretnék foglalkozni.

Összességében véve, a fenti etikai okok miatt sokszor valóban nem lehet randomizált kontrollált kísérletekkel szerezni információkat. Szerencsére ez semmiféle problémát nem jelent, mert sok vizsgálatból a kérdések ugyanúgy megválaszolhatók – igaz ugyan, hogy ezek a vizsgálatok önmagukban alacsonyabb értékűek, de cserébe több különféle megközelítésű végezhető belőlük. A józanság talaján maradva, azt hiszem mindenki egyetért abban, hogy az MMR-oltás hatásosságának bizonyítására inkább végezzünk több gondosan szervezett megfigyeléses vizsgálatot, mint hogy gyerekeket kezdjünk el szándékosa megfertőzni kanyaróval!

Az érdekesség kedvéért megjegyzem, hogy ez a helyzet egyáltalán nem szokatlan az orvostudományban. Hadd hozzak erre egy kissé extrém, de legjobb tudomásom szerint abszolút valós példát: tudomásom szerint nincsen randomizált kontrollált kísérleti eredmény, amely alátámasztaná, hogy vakbélgyulladásban a vakbélmültet hatásos beavatkozás volna (a beavatkozás nélküli kiváráshoz képest). Pedig igazán nem lenne nehéz szerezni ilyen – nagy bizonyító erejű – bizonyítékot az appendectomy mellett: randomizálni kellene kétezer vakbélgyulladást, ezret megműteni, ezret nem, majd megvárni míg az előző csoporthóból 999 vidáman távozik két nap múlva, az utóbbi csoporthóból pedig az utolsó is meghal vérmérgezésben perforált vakbéllel. Ennyi! Mindössze ennyit kellene tenni, hogy legyen magas szintű bizonyítékunk. Akkor a védőoltás-ellenesek szerint egy ilyen kísérletet is tényleg végre kellene hajtani...?

Tehát, el kell fogadnunk a tényt, hogy egy sor nyilvánvalóan működő beavatkozásról *nincs* randomizált, kontrollált kísérletes eredmény, egyszerűen etikai megfontolásokból. (Itt természetesen a „nyilvánvalóan működő” nem azt jelenti, hogy valaki kijelentette,

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

hogy így van, és kész, hanem tipikusan éppen azt, hogy alacsonyabb szintű evidenciából is perdöntő mennyiség áll rendelkezésre – ahogy ez a helyzet az appendectomy hatásosságát illetően is.)

Ez a példa egy általánosabb dologra is rámutat: tipikusan azokra a beavatkozásokra nincs randomizált, kontrollált kísérletes bizonyíték, amelyeket a bizonyítékokon alapuló orvoslás érása előtt kezdtek el használni, így a működőképességről még az előtt sikerült meggyőződni, hogy megteremtődött volna az ilyen bizonyítékok iránti elvárás. Ma már elképzelhetetlen volna egy gyógyszert törzskönyvezni ilyen kísérletek nélkül, az Aspirin törzskönyvezésekor még azt sem tudták, mit jelent ez.

Ebből viszont még egy vicces dolog következik: az, hogy a védőoltás-elleneseknek még ezzel együtt *sincs* igazuk abban, hogy nincsenek klinikai kísérletek a védőoltások hatásosságára vonatkozóan! Ez ugyanis természetesen csak a klasszikus vakcináakra igaz. Amikor a múlt század elején bevezették a diftéria elleni oltást, akkor senki nem állt neki randomizált kontrollált kísérleteket végezni, most meg már – a fent kifejtett okokból – ez elvileg is lehetetlen lenne.

De természetesen az újonnan bevezetett vakcináknál ilyen akadály nincs – és azokra *tényleg* végeznek is kísérleteket!

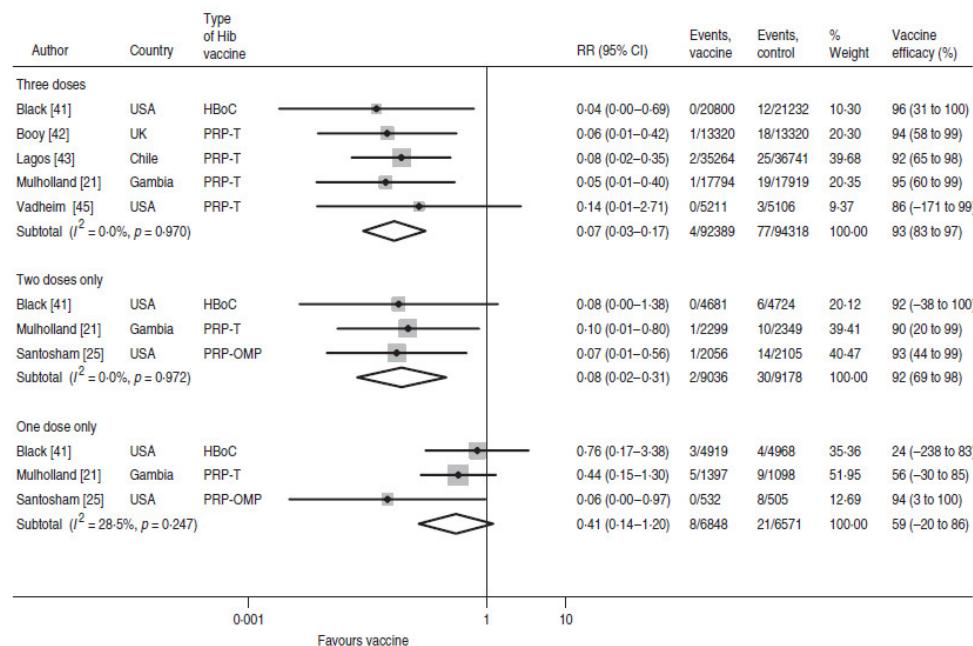
Erre a legkézenfekvőbb példa a *Haemophilus influenzae b* (Hib) oltás, mely a kötelező oltások közül az egyik legújabb, 1990 környékén fejlesztették ki a ma használatos változatát. Hogy végeztek-e klinikai kísérletet a hatásosságának igazolására? Rossz hírem van a védőoltás-elleneseknek: Griffiths és mtsai 2012-es összegző cikkükben⁷² 8 (azaz nyolc) különböző, egymástól függetlenül végrehajtott, klinikai végpontú (Hib, Hib meningitis, Hib pneumonia stb.), placebo kontrollált, randomizált, prospektív, terepen végrehajtott kísérlet eredményeit gyűjtötték össze. A kísérletek 4 földrészen zajlottak, összesen több mint 300 ezer (!) gyermek bevonásával. A legfontosabb eredményeket tartalmazó ábrát – csak hogy lássuk hogyan néz ki egy ilyen eredményközlés – kiemelném a közleményből⁷³ (7.24. ábra).

Az ábra egy tipikus metaanalízis eredményközését mutatja. Mindegyik sor egy konkrét kísérletet jelent, amit az irodalmi hivatkozás, az ország, és a felhasznált vakcina pontos típusa azonosít. Itt még arra is láthatunk példát, amikor a kutatások több alkategóriára vannak megbontva (jelen esetben a beadott oltások száma szerint). minden kutatás eredményét, azaz a védőoltás hatásosságát az invázív Hib megbetegedés ellen, egy vonal közli: a közepén lévő pont a legjobb becslés a hatásosságra, a vonal pedig azt a tartományt, az ún. 95%-os konfidenciaintervallumot mutatja, ahová nagy megbízhatósággal esik a hatásosság (figyelembe véve, hogy a pont által mutatott érték is csak becslés, amit terhel a mintavételi ingadozás; a konfidenciaintervallum erre ad nagy megbízhatóságú limitet). A mellette lévő oszlop számszerűen is közli ezeket az eredményeket. A hatásosság mérőszáma itt még nem az általunk definiált vakcina hatásosság (VE), hanem az ún. relatív kockázat,

⁷² U. K. Griffiths, A. Clark, B. Gessner, A. Miners, C. Sanderson, et al. “Dose-specific efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials”. In: *Epidemiology & Infection* 140 (08 2012), pp. 1343–1355. ISSN: 1469-4409. DOI: [10.1017/S0950268812000957](https://doi.org/10.1017/S0950268812000957). URL: http://journals.cambridge.org/article_S0950268812000957.

⁷³ Griffiths, Clark, Gessner, Miners, Sanderson, et al., “Dose-specific efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials”.

7. fejezet Hatásosság



7.24. ábra. A Hib-vakcina hatásosságára vonatkozó placebo kontrollált, randomizált, prospektív klinikai kísérletek eredményeinek összefoglalása (metaanalízis)

ami azt mutatja, hogy az oltott csoporthanyszáma az invazív Hib megbetegedés kockázata az oltatlanénak. Itt tehát az 1 érték jelzi a hatástaralanságot – ezt az ábrán ezt függőleges vonallal meg is jelölték! – az 1-nél nagyobb értékek az oltás káros, az 1-nál kisebb értékek az oltás hasznos mivoltát jelzik e végpont tekintetében. (Az ábra skálázása nem lineáris: a bal szélén már az ezredrészre csökkent kockázat van.) A következő két oszlop megadja a kockázat számításához felhasznált nyers adatokat, például a második kísérletben a 13 320 oltott között 1 invazív Hib megbetegedés fordult elő, a 13 320 kontrollcsoporthoz viszont 18. (Egyszerű osztással meggyőződhetünk róla, hogy ez valóban azt jelenti, hogy az oltott csoport kockázata 0,06-szorosa az oltatlanénak.) A jobb szélső oszlop adja meg az általunk is definiált vakcina hatásosságát: a 0,06-szoros kockázat magyarázatban azt jelenti, hogy az oltás 94%-kal csökkentette a megbetegedési kockázatot. Zárójelben az erre az értékre adható 95%-os konfidenciáintervallum szerepel. Itt egy metaanalízisről van szó, azaz a szerzők nem csak közlik az egyes tanulmányok eredményeit, hanem azokat össze is kombinálják, hogy egy nagy – a külön-külön vett tanulmányoknál megbízhatóbb – becsléshez jussanak a hatásosságra. Az utolsó előtti oszlop azt mutatja, hogy ennek során az egyes tanulmányok milyen súlytalannak lettek, az összegzősor pedig erre a kombinációra vonatkozik. A zárójelbe írt I^2 statisztika mutatja, hogy mekkora a heterogenitás a kombinálandó tanulmányokban, azaz mennyire jogos a kombináció. A hatásosságot itt grafikusan egy rombusz szemlélteti; látható, hogy pl. három dózisnál a tanulmányok gyakorlatilag teljesen homogének, a kombinált vakcina hatásosság 93% (és még a konfidenciáintervallum alsó széle is 83%-nál van).

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

Egyébként a Hib védőoltásra vonatkozó kísérletek olyan kiterjedtek, hogy már meta-analízisból is több van⁷⁴... És ezt egészítik ki *természetesen* a megfigyeléses vizsgálatok is; egy 2012-es összegző cikk⁷⁵ összesen 31 (!) megfigyeléses vizsgálatot gyűjtött össze a Hib vakcináról (18 eset-kontroll, 9 kohorsz, 4 egyéb elrendezésű). Ezügyben lásd még O'Loughlin és mtsai közleményét⁷⁶ is.

Hasonlóan több tízezer alanyt bevonó (klinikai végpontú, randomizált, kontrollált, kettős vak) vizsgálatok egész sora érhető el a többi – újabb – vakcinára is, például a pneumococcus ellenire⁷⁷ vagy a szamárköhögés ellen nem túl rég kifejlesztett acelluláris oltóanyagra⁷⁸.

Bizonyos esetekben azonban még a klasszikus vakcináknak is vannak hatásosságot igazoló klinikai kísérleteik (visszanézve az MMR-oltásnál közölt listát, rögtön látható, hogy az sem kivétel ez alól!), különösen akkor, ha a bevezetéskor sem volt nyilvánvaló, hogy az oltás tényleg működik. Erre két példát hoznék, az egyiket inkább csak a történelmi érdekesség kedvéért, de a másik még manapság is képezi viták tárgyat.

A történelmi példát azért említem meg, mert történetesen az orvostudományban valaha végzett *legnagyobb* klinikai kísérlet pont egy vakcina kipróbálása volt: a járványos gyermekbénulás elleni oltás hatásosságának amerikai vizsgálata 1954/55-ben. Itt a legfőbb problémát az jelentette, hogy a polio, bár rettegett betegség volt, de meglehetősen ritka: az incidenciája 50 per 100 ezer körül volt abban az időben az USA-ban, nagyon jelentős ingadozással. Ez azt jelenti, hogy ha 10 ezer oltott, és 10 ezer oltatlan gyermeket vonunk be a kutatásba (ez már egy hatalmas vizsgálat!), akkor azt várjuk, hogy az oltatlan csoportban 5, az oltottban – 70% körüli hatásossággal számolva – 1-2 megbetegedés lesz. Az abszolút különbség mindenkor 3-4 megbetegedés, ami semmire nem elég, a kiküszöbölhetetlen befolyásoló tényezők, a természetes ingadozás ennél sokszor nagyobb eltérést is okozhat. Sokkal nagyobb mintára van szükség! Végül 1,8 millió (nem tévedés: 1,8 millió!) gyermeket vontak be a kísérletbe. A kísérletet 100 millió (!) amerikai

⁷⁴C. Obonyo, J. Lau. “Efficacy of Haemophilus influenzae type b vaccination of children: a meta-analysis”. In: *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25.2 (2006), pp. 90–97. ISSN: 0934-9723. DOI: [10.1007/s10096-006-0092-4](https://doi.org/10.1007/s10096-006-0092-4). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-006-0092-4>.

⁷⁵C. Jackson, A. Mann, P. Mangtani, P. Fine. *Systematic review of observational data on effectiveness of Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccines to allow optimization of vaccination schedules*. 2012.

⁷⁶R. E. O’Loughlin, K. Edmond, P. Mangtani, A. L. Cohen, S. Shetty, et al. “Methodology and measurement of the effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccine: systematic review”. In: *Vaccine* 28.38 (2010), pp. 6128–6136. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2010.06.107](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.107). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10009485>.

⁷⁷M. G. Lucero, V. E. Dulalia, L. T. Nillos, G. Williams, R. A. N. Parreno, et al. “Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age”. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2009), p. CD004977. DOI: [10.1002/14651858.CD004977.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004977.pub2). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004977.pub2/abstract>; A. C. Fortanier, R. P. Venekamp, C. W. Boonacker, E. Hak, A. G. Schilder, et al. “Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media”. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2014). DOI: [10.1002/14651858.CD001480.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001480.pub4). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001480.pub4/abstract>.

⁷⁸L. Zhang, S. Prietsch, I. Axelsson, S. A. Halperin. “Acellular vaccines for preventing whooping cough in children”. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (2014). DOI: [10.1002/14651858.CD001478.pub6](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001478.pub6). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001478.pub6/abstract>.

7. fejezet Hatásosság

támogatta pénzadománnyal, a végrehajtásban több százezer önkéntes, és több mint húszezer orvos vett részt; egy 1954-es közvélemény-kutatás tanúsága szerint⁷⁹ több ember tudott róla, hogy a polio vakcina hatásosságát felmérő kísérlet zajlik az országban, mint ahányan meg tudták mondani az elnök teljes nevét... Így vált lehetővé, hogy 1955. április 12-én a Thomas Francis, a kísérlet vezetője megtehesse azt a bejelentést, amelyre az egész világ várt: a kiértékelést arról, hogy működik-e a polio elleni védőoltás.

Érdekességgé vált megjegyzem, hogy a kísérlet tervezésekor éles vita alakult ki⁸⁰ arról, hogy hogyan állokálják a gyermeket, tehát, hogy ki kerüljön a kezelt-, és ki a kontrollcsoportba. Biostatisztikai szempontból természetesen a randomizáció a legjobb, de már akkor sokan kardoskodtak ez ellen, mégpedig éppen az etikai problémák miatt: a randomizált placebo-kontrollált elrendezés azt jelenti, hogy néhányan hiába jelentkeznek az oltásért, valójában hatástalan injekciót kapnak. Éppen ezért sokan (jórészt a klinikusok⁸¹) az ún. megfigyelt kontrollálás módszerét preferálták volna, azaz, hogy placebo-csoport nincs, a kontrollálást az jelenti, hogy bizonyos osztályba járó gyermeket nem oltanak egyáltalán semmivel, de ennek ellenére megfigyelik őket, hogy megkapják-e a betegséget. Ez a módszer jóval kisebb etikai problémát jelent, hiszen bár így is lesz persze, aki nem kap oltást, de legalább az nem fordulhat elő, hogy valaki *szeretne* a gyermekének oltást beadatni, de az mégsem kap. A módszer hátránya, hogy így már nem lesz homogén a kezelt- és a kontrollcsoport, hiszen az oltásra önként jelentkezők nem tekinthetők reprezentatív mintának. Ezt csak a randomizálás, a véletlenszerű besorolás tudja megoldani. Végül, kompromisszumos megoldásként, mindenkit módszert alkalmaztak: 11 állam 84 tesztkörzete randomizált, placebo-kontrollált, 33 állam 127 tesztkörzete megfigyelt kontrollos kísérletet folytatott le. Érdekesség, hogy a kísérlet végeredményeként nemcsak az derült ki, hogy az oltás hatásos (ezt mindenki tudja ma is), de az is, hogy valóban megjelent a fenti torzítás, sőt, ez számszerűen is kimutatható volt a két elrendezés között!

A másik példa, ami ma is releváns, a BCG oltás (7.4.1. szakasz). Ez arra az esetre példa, amikor az oltás nem „nyilvánvalóan hatásos”, ezért nem csak megfigyelés, de kísérletes eredményeink is vannak a hatásosságára vonatkozóan. Azért írok erről az egiről külön szakaszban, mert még ma is aktívan folynak róla viták (és nem mellesleg számos hamis védőoltás-ellenes állításnak is tárgya ez). Mivel a Mycobacterium tuberculosis elleni védettségnek nem létezik megbízható laboratóriumi vagy szerológiai markere, így már csak ezért is „rá vagyunk utalva” a klinikai végpontra.

7.4.1. A BCG-oltás hatásossága a klinikai kísérletek fényében

A BCG egy meglehetősen ellentmondásos oltás, amellyel kapcsolatban számos félreértéssel találkozhatunk.

⁷⁹P. Offit. *The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis*. YALE University Press, 2007. ISBN: 978-0-300-12605-1.

⁸⁰M. Meldrum. “‘a calculated risk’: the Salk polio vaccine field trials of 1954”. In: *British Medical Journal* 317.7167 (1998), pp. 1233–1236. DOI: [10.1136/bmj.317.7167.1233](https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1233). URL: <http://www.bmjjournals.com/content/317/7167/1233>.

⁸¹Például maga Salk, aki a randomizált, placebo-kontrollált megközelítésről azt mondta: „kísérletnek csodálatos, amitől egy epidemiológus elájul örömében, de egy emberbarát beleborzong”.

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

Az első problémát annak tisztázása jelenti, hogy pontosan mi ellen védi a BCG. A többség valószínűleg rávágná: a tuberkulózissal szemben. (Röviden: TBC vagy TB.) Ez azonban nem teljesen pontos, a TBC ugyanis elég sok formát tud ölteni. Klasszikusan szokás bél- és tüdő TBC-ről beszélni, az előbbinél a kórokozó a szájon keresztül jut be, főleg TBC-s tehén tejével, ma már azonban ez szerencsére extrém ritka a fejlett világban, többek között a tej pasztörizálásának köszönhetően. Ennek megfelelően a továbbiakban ha TBC-t említek, mindenhol a tüdő TBC-re (pulmonalis TBC-re) gondolok, mely formánál a kórokozó a légutakon keresztül jut be.

A TBC kórokozója a *Mycobacterium tuberculosis*. A kórokozó leggyakrabban egy TBC-s beteg köhögése során ürülő nyálcsappekkel jut be a szervezetbe. A légutakon keresztül eléri a tüdőszövetet, ahol a szöveti makrofágok bekebelezik és megpróbálják elpusztítani. (A makrofág a veleszületett immunrendszer igen fontos sejtípusa, számos funkciója közül az egyik leglényegesebb az, hogy a szervezetbe jutó idegen anyagokat, például a kórokozó baktériumokat bekebelezik.) A mycobacteriumok, különösen a TBC kórokozója azonban ellenáll ennek, és csak akkor adja meg magát, ha a makrofágok segítséget kapnak a specifikus immunrendszer sejtjeitől, nevezetesen a segítő T sejtek től (T helper, vagy Th sejtek). A TBC elleni immunválaszban a Th1 sejtek, azaz a celluláris immunválasz a meghatározó: a TBC egy nevezetes példa arra, amikor egy kórokozó elleni védekezésben – ideértve a védőoltás által kiváltott immunválaszt is – az antitesteknek szinte nincs is szerepük.

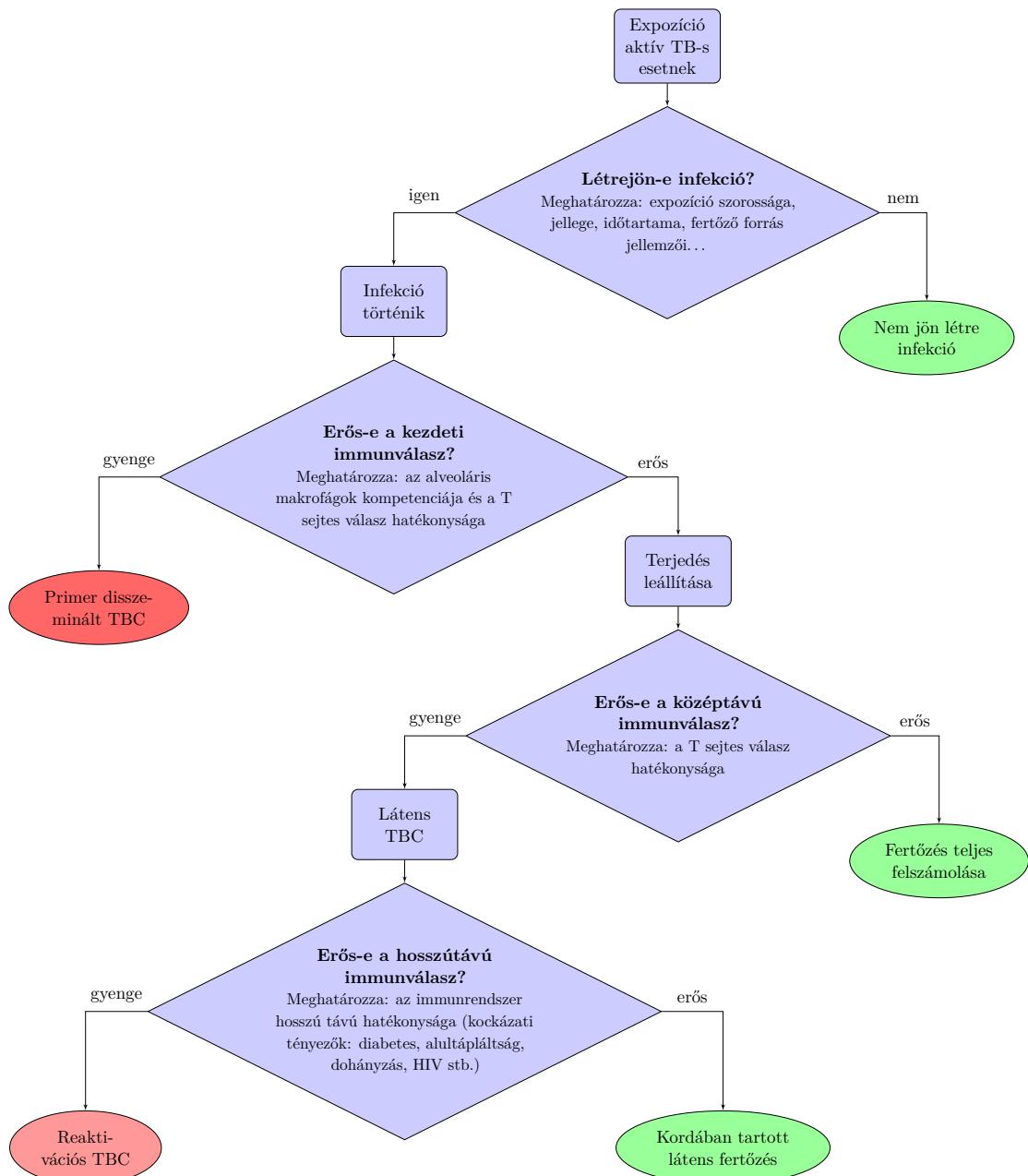
A Th1 immunválasz segítségével a mycobacteriumok nagy része elpusztul vagy ártalmatlanítódik olyan módon, hogy a mycobacteriumot hordozó makrofágok körül kialakuló krónikus gyulladás elhatárolja őket a környezettől. Az ezekben a gókokban megmaradó kórokozókat a Th1 sejtek tartják állandó ellenőrzés alatt, elég erős immunválasz esetén előbb-utóbb elpusztítva őket, de ha erre nem is kerül sor (látens TBC), akkor is igaz, hogy ha véletlenül újból szaporodni kezdenének (reaktiváció), akkor a Th1 sejtek azonnal intézkednek a szaporodás leállításáról.

A TBC legveszélyesebb formája, ha – a fentiekkel szemben – a baktérium szóródni kezd a szervezetben. Ez elsősorban primer (elsődleges) fertőzésben jöhet létre, a fertőzés korai időszakában, amikor még nincsenek a kórokozóra elkötelezett Th sejtek (a hatékony T-sejtes immunválasz kialakulása legalább 1-2 hetet vesz igénybe!), vagy szóródhat a mycobacterium a T sejtekkel érintő veleszületett (pl. súlyos kombinált immundefektus) vagy szerzett (pl. AIDS) immundefektusban, amikor elmarad a makrofágokat segítő Th sejtes immunválasz. Mivel ilyenkor a baktérium szaporodása alig korlátozott, szétszóródhat a tüdőben (miliáris TB), bejuthat a véráramba és más szervet is károsíthat: agyhártyát (TB meningitis, meningitis tuberculosa vagy más szóval meningitis basilaris), a csontokat, csigolyákat, vesét, mellékvesét, az ivarszerveket és más szerveket is. Ez a folyamat tehát a primer fertőzéshez kapcsolódik, általában csecsemő- és kisdedkori fertőzésben. Második lehetőség a szóródásra a látens fertőzés fellángolása, amely általában szerzett immunhiányos állapotokat kísér. Ez lehet az AIDS, de akár csak krónikus táplálkozási hiány, vagy más okból leromlott általános állapot is.

Mindezeket összefoglalóan mutatja⁸² a 7.25. ábra.

⁸²S. Ahmad. “Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection”.

7. fejezet Hatásosság



7.25. ábra. A TBC károkozójával való érintkezés és lehetséges kimenetelei, folyamatábra-szerűen

Összefoglalva a fentieket, a köznyelv TBC alatt legtöbbször a nem szóródó, pulmonalis TBC-t érti, mely főképp felnőttek esetén népegészségügyi probléma. A legveszélyesebb,

In: *Clinical and Developmental Immunology* 2011 (2010), p. 814943. DOI: [10.1155/2011/814943](https://doi.org/10.1155/2011/814943). URL: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2011/814943/>.

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

szóródással járó formák (miliáris TB, TB meningitis) elsősorban kisgyerekeket és immunológiaileg károsodott személyeket betegítenek meg. Ezek – a felnőttek pulmonális TB-je, a gyermekkorai miliáris TB és a gyermekkorai TB meningitis – jelentik a három legfőbb népegészségügyi kérdést, melynél a BCG védőoltástól eredményt várhatunk.

A fentieket azért kell szétválasztani, mert a tapasztalatok szerint a BCG hatásossága jelentősen eltér az egyes formákat illetően, ezért én is e szerint haladva fogom ismertetni az eredményeket.

A különbség oka egyébként dióhéjban a következő. A BCG oltás specifikus Th1 immunválaszt vált ki, amelynek köszönhetően hosszú életű Th memóriasejtek alakulnak ki. A fertőzést (a kórokozó bejutását és a szaporodás megkezdését) nem akadályozza meg, de a memóriasejtek gyors aktiválódása gátolja a Mycobacterium tuberculosis szaporodását és szóródását; ezzel kivédi a primer fertőzés súlyos következményeit. Mivel a kórokozó reaktiválódása vagy az ismételt infekció csak akkor okoz betegséget, ha a T-sejtes védekezés csökken (ezzel együtt csökken az oltás következtében kialakuló védettség is) ezért a reaktiválódáshoz kapcsolódó betegség ellen nem nyújt védelmet a BCG oltás.

Ennek fényében nem meglepő, hogy a három említett formából kettő esetében nincs sok kérdés: a BCG egyértelműen jó hatásossággal, megbízhatóan véd a gyermekkorai miliáris TB és a TB meningitis ellen ép immunválaszú személyekben; ezt számos, egymástól függetlenül elvégzett vizsgálat megerősítette. Az itt következő ismertetések során használom a hatásosság klinikai vizsgálatai kapcsán **bevezetett** (7.4. alfejezet) fogalmakat a különböző vizsgálati elrendezésekre.

Rodrigues és mtsai⁸³ 5 randomizált kontrollált vizsgálatot és 8 eset-kontroll vizsgálatot elemeztek együtt; azt találták, hogy nincs lényeges heterogenitás az eredményekben, a BCG átlagos hatásossága miliáris TB és TB meningitis ellen 80% (86% a randomizált kontrollált vizsgálatokban (95%-os CI: 65%-95%) és 75% az eset-kontroll vizsgálatokban (95% CI: 61%-84%)).

Colditz és mtsai kifejezetten újszülöttkre és gyermekekre vizsgálták⁸⁴ a kérdést. 5 tanulmány egyesítése alapján azt találták, hogy TB meningitis ellen a BCG hatásossága 64% (95%-os CI: 30%-82%), 3 tanulmány egyesítése alapján a miliáris TB ellen a hatásossága 78% (95%-os CI: 58%-88%).

Trunz és mtsai egy sokkal frissebb metaanalízisükben⁸⁵ az előbbiekre építve, de azokat újabb tanulmányokkal bővítve végeztek elemzést. Arra a megállapításra jutottak, hogy a BCG hatásossága a TB meningitis ellen, immár 14 tanulmány együttes vizsgálata alapján,

⁸³L. C. Rodrigues, V. K. Diwan, J. G. Wheeler. “Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis”. In: *International Journal of Epidemiology* 22.6 (1993), pp. 1154–1158. DOI: [10.1093/ije/22.6.1154](https://doi.org/10.1093/ije/22.6.1154). URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/22/6/1154.abstract>.

⁸⁴G. A. Colditz, C. S. Berkey, F. Mosteller, T. F. Brewer, M. E. Wilson, et al. “The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature”. In: *Pediatrics* 96.1 (1995), pp. 29–35. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/96/1/29.abstract>.

⁸⁵B. B. Trunz, P. E. M. Fine, C. Dye. “Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness”. In: *The Lancet* 367.9517 (2006), pp. 1173–1180. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606685073>.

7. fejezet Hatásosság

73% (95%-os CI: 67%-79%), a miliáris TB ellen, 4 tanulmány alapján, 77% (95%-os CI: 58%-87%).

Összefoglalva, a rendelkezésre álló erős bizonyítékok alapján nyugodtan kijelenthető, hogy a BCG-oltás jó védelmet nyújt a gyermekkorban miliáris TB és a TB meningitis ellen.

Kiegészítésként megjegyzem, hogy a BCG, bár kevésbé stabilan, de védelmet nyújt a gyermekkorban TB (mármint a pulmonális) ellen is. (Igaz, ez jóval kisebb népegészségügyi probléma.) Colditz és mtsai szerint⁸⁶ a BCG hatásossága erre 4 randomizált kontrollált vizsgálatból becsülve 74% (95%-os CI: 62%-83%), 9 eset-kontroll vizsgálatból becsülve 52% (95%-os CI: 38%-64%).

Ennél összetettebb a helyzet a felnőttkori (pulmonális) TB-t illetően. Itt jön elő a BCG-vakcina egyik legklasszikusabb jellemzője: az, hogy a különböző tanulmányok olyan drasztikusan eltérő hatásosságokról számoltak be, hogy azokat szintetizálni is nagyon nehéz. Ez a jelenség tényleg extrém mértékű: a különböző tanulmányokban a hatásosság lényegében a 0%-tól⁸⁷ 80% felettig⁸⁸ terjed. Ebben a vonatkozásban tehát nem is igazán az a kérdés, hogy most akkor végül is mennyi a BCG hatásossága a felnőttkori pulmonális TB ellen (azért majd erre is visszatérünk), hanem az, hogy miért ennyire különbözőek az eredmények. Erre számos magyarázat jelent meg⁸⁹; a téma még nincs lezárt, de ez ügyben ténynek tekinthető, hogy a vakcina hatásossága az Egyenlítőtől távolodva nő (mi tehát jó helyzetben vagyunk); elfogadott, hogy a variabilitás nagyjából 40%-át magyarázza az, hogy milyen szélességi fokon végezték el a vizsgálatot.

Hogy mégis mondjak azért valami konkrétumot (de ismétlem, ezt óvatosan kell kezelni, ilyen heterogenitás mellett kérdéses, hogy mennyi értelme van egyáltalán metaanalízist végezni), Colditz és mtsai azt találták⁹⁰, hogy a randomizált kontrollált vizsgálatokban a BCG hatásossága a felnőttkori tüdő TBC ellen 49% (95%-os CI: 34%-70%) 15 vizsgálat alapján, az eset-kontroll elrendezésű kutatásokban pedig 50% (95%-os CI: 39%-64%) 10 vizsgálat alapján.

A BCG-oltás hatásosságának vonatkozásában figyelemreméltó konkrét példát jelentenek

⁸⁶Colditz, Berkey, Mosteller, Brewer, Wilson, et al., “The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature”.

⁸⁷Tuberculosis Prevention Trial. “Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention: first report”. In: *Bulletin of the World Health Organization* 57.5 (1979), pp. 819–827. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2395884/>.

⁸⁸H. M. Vandiviere, M. Dworski, I. G. Melvin, K. A. Watson, J. Begley. “Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin and isoniazid-resistant Bacillus Calmette-Guérin with and without isoniazid chemoprophylaxis from day of vaccination. II. Field trial in man.” In: *American Review of Respiratory Disease* 108.2 (1973), pp. 301–313. ISSN: 0003-0805. URL: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1973.108.2.301>.

⁸⁹P. Fine. “Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity”. In: *The Lancet* 346.8986 (1995), pp. 1339–1345. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(95\)92348-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92348-9). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695923489>; P. E. Fine, I. A. Carneiro, J. B. Milstien, C. J. Clements. “Issues relating to the use of BCG in immunization programmes”. In: *Department of vaccines and biologicals. WHO/V&B/99.23* (1999).

⁹⁰G. Colditz, T. Brewer, C. Berkey, et al. “Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature”. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 271.9 (1994), pp. 698–702. DOI: [10.1001/jama.1994.03510330076038](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510330076038). URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=366365>.

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

a '80-as évek svéd adatai. Svédországban 1975 áprilisában hagyták abba az újszülöttek általános BCG-vakcinációját, és térték át a rizikócsoporthoz célzott oltásra⁹¹. Ennek következtében a 95% feletti BCG-átoltottság 1982-re leesett 1,8%-ra, majd utána azért növelni tudták, hogy kompenzálják az extrém alacsony áltoltottságot, és a '80-as évek végére elértek a 13,7%-ot. Összességében ilyen módon lehetőség nyílt arra, hogy magas, alacsony és közepes BCG-átoltottság mellett is tapasztalatokat szerezzünk (ráadásul egyetlen országban, relatíve rövid idő alatt, miközben a többi körülmény sem változott nagyon sokat). Mindezek alatt a gyermekkorú TBC incidenciája (100 ezer főre) a következőképp alakult:

- az univerzális újszülött-vakcináció érjában születettekre: 0,8,
- az ezt követő, extrém alacsony áltoltottság idejében születettekre: 3,9 (pedig ez időben később volt! – noha Svédország életszínvonala, hogy a klasszikus védőoltásellenes állításra uraljak, nem esett tizedére a '80-as évek közepén...),
- végül pedig a közepes áltoltottságnál: 2,9.

Ezek az adatak a svéd szülők gyermekire vonatkoznak, bevándorlóknál (akik sokkal rosszabb szociális körülmények között éltek) ugyanezek a számok: 2,6 - 39,4 - 13,2 rendre.

Egészen hasonló eset történt a mai Csehország területén a '80-as évek végén: 1986. április elsejétől kezdődően meghatározott körzetekben nem oltották be a gyerekeket BCG-vel (csak ha a szülők ezt kifejezetten kérték, ha nem volt várható az együttműködésük a későbbi szorosabb utánkövetésben vagy ha TBC-s beteggel érintkezhettek). Nagyon szisztematikus kutatásról van szó, részint mert az idetartozó gyerekeket később a szokásosnál is szigorúbban vizsgálták TBC-re, részint mert a többi régióban teljesen változatlanul folytatták az oltási programot, hogy egyfajta „kontrollcsoportként” funkcionáljon, amihez az eredményeket hasonlítani lehet, így tudományosan megalapozott következtetéseket levonva a TBC-kockázatra és a BCG-oltás kockázat-haszon mérlegére vonatkozóan. A kutatás elindítását követő történésekéről Trnka, Daňková és mtsai egy többrézes cikk-sorozatukban nagyon részletesen beszámoltak⁹². Ezek szerint az intézkedés bevezetése utáni első 6 évben mintegy 150 ezer gyerek született, akik nem kaptak BCG-oltást, ők

⁹¹V. Romanus, A. Svensson, H. O. Hallander. “The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989”. In: *Tubercle and Lung Disease* 73.3 (1992), pp. 150–161. ISSN: 0962-8479. DOI: [10.1016/0962-8479\(92\)90149-E](https://doi.org/10.1016/0962-8479(92)90149-E). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096284799290149E>.

⁹²L. Trnka, D. Daňková, E. Švandová. “Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination: 1. risk of tuberculosis infection and disease”. In: *Tubercle and Lung Disease* 74.3 (1993), pp. 167–172. ISSN: 0962-8479. DOI: [10.1016/0962-8479\(93\)90006-J](https://doi.org/10.1016/0962-8479(93)90006-J); L. Trnka, D. Daňková, E. Švandová. “Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination: 2. cost and benefit of mass BCG vaccination”. In: *Tubercle and Lung Disease* 74.4 (1993), pp. 288–292. ISSN: 0962-8479. DOI: [10.1016/0962-8479\(93\)90056-4](https://doi.org/10.1016/0962-8479(93)90056-4). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0962847993900564>; D. Daňková, L. Trnka, E. Švandová. “Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination: 3. transmission of tubercle bacilli in an unvaccinated population”. In: *Tubercle and Lung Disease* 75.4 (1994), pp. 266–270. ISSN: 0962-8479. DOI: [10.1016/0962-8479\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90131-7). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0962847994901317>; L. Trnka, D. Daňková, E. Švandová. “Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination: 4. protective effect of

7. fejezet Hatásosság

összesen 435 ezer emberévé utánkövetést adtak, ami alatt 31 TBC-s megbetegedés fordult elő köztük, így tehát az oltatlanok körében a kockázat 7,1/100e fő/év volt. Mindez alatt, a többi régióban, kb. 600 ezer gyerek született akiket beoltottak, ők összesen kicsit több mint 2 millió emberévé utánkövetést adtak, mialatt 24 TBC-s megbetegedés fordult elő köztük, így tehát az ő körükben a kockázat 1,2/100e fő/év volt. Ez alapján a vakcina hatásossága $1-1,2/7,1=83,1\%$ a kisgyermekkorú TBC ellen. (Valójában a szerzők csak 80%-ot adnak meg, ugyanis, hogy tökéletesen korrektek legyenek, az oltott csoportban az oltás által okozott betegségeket is úgy vették, mint TBC-s megbetegedés.) A valós hatásosság minden bizonnal még ennél is jobb, hiszen ez nem egy randomizált kísérlet volt: az oltottak között felülreprezentáltak a nagyobb rizikójúak (hiszen őket még az oltásból amúgy kimaradó régiókban is beoltották).

Összefoglalva a fentieket: a BCG a rendelkezésre álló empirikus bizonyítékok alapján jó hatásfokú, megbízható védelmet nyújt a gyermekkorú miliáris TB és a TB meningitis ellen, viszont ingadozó hatásosságút a felnőttkori pulmonalis TB ellen. Nylván senki nem áll neki mindenkit tízévente újraoltani, mondván, hogy ettől majd nem lesz TBC-s (ezért is törölték el 2002-ben a BCG revakcinációt Magyarországon, tudományosan nem volt kellően alátámasztható a hatásossága), de annak nagyon is lehet létjogosultsága, hogy az újszülöttek kapjanak egy BCG-t, ami persze csak egy ideig hat, de az számukra pont a legkritikusabb időszak, amelynek idejére megvédi őket a TBC súlyosabb gyermekkorú formáitól.

Végezetül annyit, hogy a WHO hivatalos ajánlásában⁹³ a következő oltási stratégia szerepel: mindenkit oltani az endémiás országokban, illetve ahol magas a TBC incidenciája; a kis incidenciájú országok választHATják („may choose to”) a csak nagy rizikójú csoportokra fókusztált oltást, az univerzális vakcináció helyett. Sajnos Magyarország nem felel meg azoknak a feltételeknek, amelyek a WHO ajánlásában a fókusztált oltásra való áttéréshez szükségesek. (Pl. a kenetpozitív incidencia tartósan 5 per 100 ezer alatt kellene legyen, ehhez képest nálunk rosszabb években ennek a kétszeresét regisztrálják. Azért használják az összes, tehát nem csak gyermekkorú TB-s eset számára vonatkozó mutatót, mert ez könnyen mérhetően jellemzi azt, hogy egy csecsemő, kisgyermek mekkora eséllyel van kitéve a kórokozónak.) Reménykedjünk, hogy egy kedvezőbb járványügyi helyzetnek köszönhetően nemsokára Magyarországon is eltörölhető lesz az univerzális vakcináció, és csak a veszélyeztetett környezetbe született újszülötteket fogják oltani.

A végén hadd térik ki egy mondat erejéig az olyan jellegű, gyakran hallható védőoltás-ellenes állításokra, hogy „de hát a németeknél már nem is oltanak vele”. A tény maga igaz, de azt hiszem, ennek oka a fenti tények fényében már nem igényel túl sok további magyarázatot: szó nincs arról, hogy a németek szerint nem hat az oltás, egyszerűen arról van szó, hogy náluk olyan jó a TBC-helyzet, hogy értékelésük szerint az oltás kockázata (a mellékhatások révén) meghaladja a tőle várt előnyöket (különösen a felnőttkori pulmonalis TB tekintetében, ahol bizonytalanabb a hatásossága is). A fent említett

BCG vaccination against the mycobacterium avium intracellulare complex”. In: *Tubercle and Lung Disease* 75.5 (1994), pp. 348–352. ISSN: 0962-8479. DOI: [10.1016/0962-8479\(94\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90080-9). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0962847994900809>.

⁹³World Health Organization. “BCG vaccine. WHO position paper.” In: *Weekly Epidemiological Record* 79.4 (2004), pp. 27–38. ISSN: 0049-8114. URL: <http://www.who.int/entity/wer/2004/en/wer7904.pdf>.

7.4. A védőoltások hatásosságát igazoló klinikai kísérletek

számszerű kritériumokat a németek teljesítik, mi nem. Olyat egyébként a németek sem állítanak sehol sem, hogy a BCG ne hatna, sőt, a Robert Koch Institut hivatalos honlapja⁹⁴ számszerűen is tartalmazza még a felnőttkori TB-re vonatkozó hatásosságot is. (Történetesen ráadásul épp 50%-ot ír, amit én is megadtam, micsoda véletlen.) Ez tehát semmiféle ellentmondásban nincs a fenti tényekkel, épp ellenkezőleg, tökéletesen megfelel azoknak. Biztos vagyok benne, hogy Magyarországon az orvosok lennének a legboldogabbak, ha holnaptól nálunk sem kellene BCG-vel oltani...

A „németeknél már nem is oltanak vele” manipuláció durvább (nevezzük nevén: nyílt hazugság) változata, hogy „Európában már nem is ajánlott sehol a BCG”, sőt – illet is olvastam! –, Európában máshol már betiltották, nem is kapható stb. A fentiek fényében nem meglepő, hogy ez sem igaz (Pontosabban szólva, ez még kevésbé igaz): az, hogy, hol ajánlott és hol nem, lényegében követi a járványügyi helyzetet. Szerencsére az internet révén az „Európában már sehol nem ajánlott” hazugságnak egy pillanat alatt utána lehet járni: akár a WHO-nál leadott nemzeti immunizációs tervekből⁹⁵, akár az európai védőoltási rendszereket összegző Eurosurveillance publikációból⁹⁶, akár az – egyébként remek ötletet jelentő – BCG World Atlas-ból⁹⁷ kiderül, hogy a BCG-oltás mindenki számára kötelező (tehát nem egyszerűen ajánlott!) Albániában, Bosznia-Hercegovinában, Bulgáriában, Fehéroroszországban, Horvátországban, Macedóniában, Magyarországon, Moldovában, Montenegróban, Lengyelországban, Lettországban, Romániában, Szerbiában és Ukrajnában, rizikócsoportok számára kötelező Csehországban és Franciaországban, mindenki számára ajánlott Észtországban, Görögországban, Írországban, Litvániában, Máltán és Portugáliában, rizikócsoportok számára ajánlott Cipruson, Finnországban, Olaszországban, Luxemburgban, Hollandiában, Norvégiában, Szlovéniában, Svédországban és az Egyesült Királyságban. Valóban, e ponton megtörök, és töredemesen bevallom, hogy az összes többi európai országban tényleg nincs ajánlás rá – így már is érhető, hogy ezt a szituációt a védőoltás-ellenesek röviden úgy foglalták össze, hogy „sehol sem” ajánlott...

⁹⁴ Robert Koch Institute. FAQ: Kann gegen Tuberkulose in Deutschland noch geimpft werden und welche Möglichkeiten gibt es, wenn die Impfung für einen Auslandsaufenthalt gefordert wird? <http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Tuberkulose/FAQ01.html?nn=2375460>. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 29.] 2012. URL: <http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Tuberkulose/FAQ01.html?nn=2375460>.

⁹⁵ World Health Organization. WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm. [Online; hozzáférés dátuma: 2013. 03. 17.] 2013. URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm.

⁹⁶ M. Haverkate, F. D'Ancona, C. Giambi, K. Johansen, P. Lopalco, et al. “Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes”. In: *Eurosurveillance* 17.22 (2012). URL: <http://www.eurosurveillance.org/Viewarticle.aspx?articleId=20183>.

⁹⁷ A. Zwerling, M. A. Behr, V. Aman, T. F. Brewer, D. Menzies, et al. “The BCG world atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices”. In: *PLoS Medicine* 8.3 (2011), e1001012. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001012](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001012). URL: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001012>.

8. fejezet

Biztonság

Miután tisztáztuk, hogy a védőoltások elérik a főhatásukat, következik a második kérdés: a *biztonság*. Hiába éri el ugyanis egy gyógyszer a főhatását, ha közben a mellékhatások kockázata, ami figyelembe veszi bekövetkezésük valószínűségét és súlyosságát, elfogadhatatlanul nagy. minden gyógyszer alkalmazása mérlegelés a kettő (várható haszon és kockázat) között.

Mint minden gyógyszernek, így a védőoltásoknak is lehetnek mellékhatásaiak. (Hiszen, ahogy a klasszikus gyógyszerészmondás tartja: az egyetlen típusú gyógyszer, amelynek nincs mellékhatása, az amelynek főhatása sincs...) E mellékhatásokat illetően semmi-féle titok nincsen, a védőoltások alkalmazási előirata részletesen (becsült bekövetkezési valószínűséggel együtt) tartalmazza azokat.

Abban egyetértés van, hogy ezek szinte elhanyagolhatók (olyan értelemben, hogy az említésre méltó gyakorisággal bekövetkezők nem súlyosak, a súlyosabbak nagyon ritkák, az igazán súlyos, maradandó károsodással járók pedig olyan ritkán fordulnak elő, hogy azokhoz képest szinte az oltóhelyre elutazás is kockázatosabb...). Ennél fogva a mérlegelés szinte minden esetben egyértelmű végeredménnyel zárul.

A kérdés tehát már csak az, hogy ezek az adatok megfelelnek-e a valóságnak. A védőoltás-ellenesek ezt szokták tagadni; ebben a fejezetben tematikusan csoportosítva cífolom állításaikat. Négy fontos pontra koncentrálok. Elsőként néhány nevezetes általános érvelési hibát (8.1. alfejezet) tekintek át, amelyek lépten-nyomon megjelennek a védőoltás-ellenesek okfejtéseiben. Ezután foglalkozom azzal a kérdéssel, hogy – ezen hibás okfejtésekkel szemben – milyen módszerekkel lehet valóságosan, megbízhatóan vizsgálni (8.2. alfejezet) az oltások mellékhatásait. Ezt követően néhány konkrét gyanúsítással (8.3. alfejezet) foglalkozom, végül egy gyakran terjesztett félrevezetést vizsgálok meg közelebbről, miszerint veszélyes összetevők vannak a védőoltásokban (8.4. alfejezet).

8.1. Általános érvelési hibák

Számos esetben látom, hogy a védőoltás-ellenesek legerősebb „érvei” valójában klasszikus, bevezető statisztika kurzusokon is oktatott gondolkodási hibák szép példái. Itt ezeket mutatom be, természetesen mindenütt a védőoltások szemszögéből. A következő témákat fogom tárgyalni:

1. A korreláció nem implikál kauzalitást elve (8.1.1. szakasz), tehát az a statisztikai alapelve, hogy két dolog együttjárásából nem következik az, hogy az egyik okozza a másikat.

2. Mi a különbség az „után” és a „következtében” között? (8.1.2. szakasz).

8.1.1. A korreláció nem implikál kauzalitást

A címben foglalt irányelv nevezetessége (azon túl, hogy milyen sok latin szót tudtam egymás után rakni benne), hogy az orvosi statisztika talán legfontosabb alapelve. Egyúttal az, amit a legtöbbször figyelmen kívül hagynak... Ennek minden bizonnyal az az oka, hogy a gyakorlati esetekben úgy tud előjönni, hogy egyáltalán nem nyilvánvaló, mivel is kerültünk szembe (miközben a fogalmakat és a gondolatmenetet letisztítva világos lesz, miről van szó valójában). Emiatt olykor szinte csábít, hogy beleessünk ebbe a csapdába.

Formális definíció helyett kezdjük két példával. Mindkettő tankönyvi alappélda erre az elvre; az első nyilvánvaló lesz, sőt, kimondottan sarkított, amire mindenki rávágja, hogy világos hol a hiba, a másik tökéletesen ugyanarra a kaptafára illik, mint az első – mégis, ennek már sokan hinnének.

Vágunk tehát bele! Az első példát egy statisztika könyvben olvastam, és ha jól emlékszem, ott azt állították, hogy ezt a vizsgálatot komolyan megcsinálták (amit kicsit nehéz elhinni, de még ha nem is, példának akkor is jó). Szóval, a sztori szerint egy amerikai államban a '70-es években készítettek egy kimutatást arról, hogy mennyi az egyes tűzesetekhez kiküldött tűzoltók száma, és mennyi az ott esett anyagi kár. Év végén összesítették az adatokat, és az derült ki, hogy a kettő között van statisztikai kapcsolat, sőt, kimondottan erős, pozitív irányú kapcsolat van: a több tűzoltó kiküldése várhatóan nagyobb kárral jár együtt. (Ha a történet maga csak anekdota is, ez nyilván egy igazi vizsgálatban is így adódna.) Konklúzió: a legjobb, ha a tüzekhez egyáltalán nem is küldünk tűzoltókat, hiszen láthatóan csak rontanak a helyzeten!

Ahogy írtam is, ez részben inkább egy vicc, hiszen mindenki kapásból rávágja: persze, de valójában nem a tűzoltók *miatt* nagyobb az anyagi kár; a jelenség oka, hogy van egy harmadik tényező (jelesül: a tűz nagysága), ami *egyszerre* növeli a kiküldött tűzoltók és az anyagi kár nagyságát. Végeredményben azt kapjuk, hogy e két változó maga is együtt fog mozogni – holott valójában egyik sem okozza a másikat, mindkettő egy harmadik okozata. Ha azonban egy vizsgálatba mégis izoláltan csak ezt a két változót vonjuk be, akkor viszont ezt *elnézhetjük*, és azt hihetjük, hogy köztük az együttmozgás hátterében ok-okozati viszony van. Ez a korreláció egy precíz vizsgálatban (értsd: amelybe bevonjuk a tűz nagyságát is, mint változót – ezt úgy szokták szépen mondani, hogy kontrollálunk a tűz nagyságára) azonnal eltűnne.

Azok számára, akik azt gondolják, hogy illet nem lehet „elnézni”, jöjjön a második tankönyvi példa⁹⁸. Több vizsgálat azt találta, hogy azoknak a nőknek a körében, akik menopauza utáni hormonpótlásos kezelésben (HRT) részesültek, kisebb a szívkoszorúér-betegségek előfordulása, mint az olyan nőknél, akik nem kaptak ilyen terápiát. És nem is kis különbségről beszélünk: nemelyik kutatás szerint *feleakkora* a rizikó a HRT kezelést kapott nők körében az ilyenben soha nem részesültekhez képest. Ez a kezelés tehát védő

⁹⁸D. A. Lawlor, G. Davey Smith, S. Ebrahim. “Commentary: the hormone replacement-coronary heart disease conundrum: is this the death of observational epidemiology?” In: *International Journal of Epidemiology* 33.3 (2004), pp. 464–467. doi: 10.1093/ije/dyh124. URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/33/3/464.short>.

hatású a szívkoszorúér-betegségek szempontjából, érdemes alkalmazni, hogy elkerüljük az ilyen betegségeket. Ugye?

Szerintem már ennyi alapján is sokan elhinnék ezt a két mondatot (persze ha előzmények nélkül írom ki valahová), akkor meg különösen, ha esetleg szép diagramot készíték, amelyen egy jó nagy oszlop mutatja a HRT-ben nem részesülők körében a szívkoszorúér-betegség előfordulását, és egy egészen alacsony a HRT-t kapóknál ugyanezt. Különösen, ha emellel csillagogó-villogó weboldalt rakok, esetleg a szívkoszorúér-betegségen szenvedő hölggyek szívbemarkoló vallomásaival, természetesen szenvedő arcot mutató fényképekkel, mellette a HRT-ben részesülő nők emelik mosolyogva fel a gyógyszert stb. stb. mindenki el tudja képzelní.

Mi itt a gond? Mindössze annyi, hogy a fenti összefüggés nem létezik. Sőt: egész konkrétan az ellenkezője igaz. (Ezt a 'korreláció nem implikál kauzalitást' problémára érzéketlen módszerrel, randomizált kontrollált kísérletekkel egyértelműen bebizonyították később.) A HRT *éppen hogy növeli* a szívkoszorúér-betegségek valószínűségét! Akkor meg hogyan jöttek ki a korai eredmények...? Nagyon egyszerűen. (Persze így utólag nézve...) A legfontosabb ok, hogy a HRT-ben részesülő nők tendenciájában magasabb szocioökonómiai státuszú csoportból kerültek ki – márpedig a magasabb szocioökonómiai státusz *önmagában*, tehát most függetlenül az egész HRT dologtól, *csökkenti* a szívkoszorúér-betegségek rizikóját. (Hiszen az ide tartozó emberek tendenciájában egészségesebben táplálkoznak, járnak sportolni stb.)

Végeredményben tehát az igazi helyzet az, hogy a két változónk felett van egy harmadik (a társadalmi-gazdasági helyzet), amely egyszerre hat mindkettőre: a HRT-vel való kezelés valószínűségére pozitívan, a szívkoszorúér-betegség kockázatára negatívan. Ezek a hatások olyan erősek, hogy ha csak a két változót vizsgáljuk, akkor köztük is negatív kapcsolatot találunk, mert ez a hatás nem csak hogy eltüntette, de egyenesen az ellentétre írta át köztük lévő – valódi – hatást. (Mert az jóval kisebb nagyságú volt; bőven el tudta fedni a fenti hatás.) Természetesen egy korrekt vizsgálatban, tehát olyanban, amiben beugrik, hogy a szocioökonómiai státusznak lehet jelentősége, és ezért bevonjuk változóként, azaz kontrollálunk rá, ez a dolog azonnal kiderül, és meghatározható a HRT-nek a szívkoszorúér-betegség rizikójára gyakorolt valódi hatása. Hangsúlyozom tehát, hogy nem arról van szó, hogy az eredeti – szocioökonómiai státusz figyelembe nem vevő – vizsgálatok rosszak voltak, meghamisította az eredményt a HRT-lobbi, nem vizsgáltak meg elég nőt stb. A jelenség mechanizmusából adódik, hogy ilyen vizsgálattal, bármilyen nagy mintán, bármilyen pontosan és jól végezzük is el, *lehetetlen* megmondani, hogy mi a valós helyzet, hiszen a szocioökonómiai státusz intrinzik módon elrontja az eredményt, úgyhogy amíg arra nem kontrollálunk, addig szükségséggel fals képet kapunk.

A probléma az, hogy azt senki nem mondja meg nekünk előre, hogy adott feladatban milyen változóra kell kontrollálni, mi befolyásolhatja ilyen úton az eredményt! Az ilyen változókat szokás egyébként confoundernek (zavaró változó) nevezni, a jelenséget magát pedig confoundingnak. Így utólag érhető, hogy itt miért a szocioökonómiai státusz a zavaró változó, de ezt előre néha nehéz kitalálni. (Valószínűleg kevesen kiáltottak fel írásom elején, hogy hohó, de hát kontrollálni kellett volna a szocioökonómiai státuszra!) A gond, hogy van végtelen sok változónk; vajon melyiket kell figyelembe venni confounder-ként? Ezt néha nem olyan könnyű kitalálni, mint a tűzoltós példában!

De egy általános tanulság azért megfogalmazható: abból, hogy két jelenség együttjár (több tűzoltós tűznél nagyobb a kár, HRT-ben részesülőknek kisebb a szívkoszorúér-betegség kockázata) ne következtessünk arra, hogy közöttük ok-okozati (kauzális) viszony is van! Még az is lehet, hogy a valódi ok-okozati viszony éppen azzal ellentétes, amit látunk, csak épp confounder változók ezt elfedik.

És akkor ezzel megérkeztünk a 'korreláció nem implikál kauzalitást' definíciójához: az a statisztikai alapelv, miszerint két jelenség együttjárásából nem következik, hogy az egyik okozza a másikat. Lehet (most persze a véletlen egybeesésen túl!), hogy a másik okozza az egyiket, lehet, hogy valamilyen harmadik hatás okozza mindenkitőt, mint az előbbi példákban, lehet, hogy a hatások valamilyen egészen kusza rendszerében pont így szerepel mindenkitőt, és lehet, hogy valamilyen módon mindenkitőt hat a másikra. (Tipikusan ez utóbbira példa a GDP és az egészségi állapot: amellett is lehet meggyőzően érvelni, hogy az egészségesebb társadalom hatékonyabban és többet termel, például mert kevesebbet tölt betegállományban, de amellett is, hogy a hatékonyabb és többet termelő társadalom egészségesebb, például mert jobb egészségügyi rendszert tud működtetni. A valóságban nyilván nem arról van szó, hogy az egyik álláspont igaz, a másik meg nem: a két hatás egyszerre, kölcsönösen áll fenn, összefonónak, egyiket sem nevezhetjük vegytisztán oknak.)

Ez a problémakör nem csak a védőoltások biztonságosságának a vizsgálatát nehezíti, hanem a hatásosságét is, természetesen. Olyannyira, hogy az ott ismertetett eredmények végén mindenhol külön részt szántam ennek megbeszélésére: hiszen abból, hogy az oltás bevezetése után *eltűnt a betegség* (**7.1. alfejezet**), *önmagában* nem következik az oltás hatásossága (mi van, ha más is módosult, azaz ha az összehasonlított időszakok nem csak az oltottságban térnek el, és ez az egyéb eltérés hat a megbetegedési kockázatra is?), abból, hogy a fegyelmezetteben oltó országokban *rittább a betegség* (**7.2. alfejezet**), *önmagában* nem következik az oltás hatásossága (mi van, ha másban is eltérnek az országok, nem csak az oltottságban, és ez az egyéb eltérés hat a megbetegedési kockázatra is?), sőt, még az egyedi adatokat használó megfigyeléses vizsgálatokat is érinti ez, például abból, hogy az oltott csoportban *kevesebb a beteg* (**7.3. alfejezet**), *önmagában* nem következik az oltás hatásossága (mi van, ha az oltottak másban is eltérnek az oltatlanoktól, nem csak az oltottságban, és ez az egyéb eltérés hat a megbetegedési kockázatra is?). Természetesen az említett diszkussziók mindenütt kitertek arra, hogy ebben a konkrét példában miért lehetünk mégis csak biztosabbak az összefüggésben, de ettől még a jelenség fennáll (és egyedül a *kísérleteknél* (**7.4. alfejezet**) nem kell emiatt aggódnunk).

Igazán forróvá azonban a biztonságosság kapcsán válik a kérdés: a védőoltás-ellenesek egyik legkedveltebb hivatkozási alapja (itt persze már nincsen diszkusszió...) a vakcinák biztonságossága kapcsán *tankönyvi példa* a 'korreláció nem implikál kauzalitást' elvének megsértésére. Megjegyzik, hogy mostanában egyre több oltást kapnak a gyerekek és mostanában egyre több autista/rákos/asztmás/cukorbeteg stb. gyerek van, tehát az oltásoknak szerepük van ezeknek a betegségeknek a kialakulásában. Mi ezzel a kijelentéssel a baj? Az, hogy pontosan ugyanannyira igaz, mint amennyire a „több tűzoltót küldünk és nagyobb a kár”-ból következik, hogy a tűzoltóknak szerepük van a kárban! Hajszálpontosan ugyanannyira. A korreláció nem implikál kauzalitást. Ezen elv miatt tehát ez *önmagában* nem bizonyít semmit. (Természetesen nem is cáfolja, mint ahogy

elvileg a tűzoltóknak is lehetne tényleg szerepük. Tehát nem arról van szó, hogy ez kizára az összefüggést, hanem arról, hogy nem mond róla semmit. Bizonyos esetekben elvégeztek olyan vizsgálatokat, amelyek viszont pro/kontra is tudnak nyilatkozni, ezek a védőoltás-ellenesek lényeges állításait rendre megcáfolták. A későbbi részekben (8.3. alfejezet) több ilyet is be fogok mutatni.)

Ez az elv tehát néha olyan, hogy első ránézésre csábító a csapda, csak *jobban belegen-dolva* jön rá az ember, hogy ezzel áll szemben, és óvatosnak kell lennie. Sajnos itt is igaz a dolog másik fele is: szép görbe arról, hogyan van egyre több autista, rajta szép görbe arról, hogyan kapnak egyre több oltást a gyerekek – hát ki ne gondolna arra, hogy ejnye, kell itt lenni valami összefüggésnek...!

A formális magyarázatot, hogy ez miért nincs így, már láttuk; most hadd hozzak egy kicsit könnyedebb, informális indoklást is.

Van tehát két görbénk (átoltottság és autizmus), mindenki közelebb közelít a következőre. Ugyanez az érv kicsit pörígasabb megfogalmazásban: „hát mostanában sok az autista (/allergiás/asztmás/krónikus beteg/stb.) gyerek, és mostanában oltanak ennyire, akkor biztos ez az oka!”. Ugyanez az érv még pörígasabb megfogalmazásban: az MMR bemutatása után fapofával leírni, hogy „Megjegyzendő, hogy az utóbbi négy évtizedben megtízszerződött az autizmus előfordulása az Egyesült Államokban. Ma 110 emberre jut egy autista.” (Ez konkrét példa egy magyar védőoltás-ellenes szervezetből.) Ugye milyen csábító a csapda?

Most akkor jöjjön az a rész, hogy „*jobban belegen-dolva*”! Jobban belegen-dolva ugyanis észrevehető, hogy ezek az okfejtések a két görbe semmilyen más tulajdonságára nem hivatkoznak azon kívül, hogy mindenki nő az utóbbi időben. Vagy nem is hivatkoznak explicite a görbéről, csak annyit mondanak, hogy „mostanában sok az oltás és sok a megbetegedés is”. Ebből következik, hogy az egyik okozza a másikat?! Hát kérem, akkor nekem van pár további gyanúsítottam, hogy mi okozza az autizmus terjedését. A nyári olimpián résztvevő sportolók⁹⁹ (különösen gyanúsak a nők!), a ciprusi posta által időben továbbított levelek¹⁰⁰ vagy épp az amerikai felsőoktatási alkalmazottak¹⁰¹...? Direkt olyan statisztikákat választottam, melyek kivétel nélkül dinamikus növekedést mutattak az elmúlt 5-10-20 évben; az autizmus görbéire rakva ezek is jól együttmozognak.

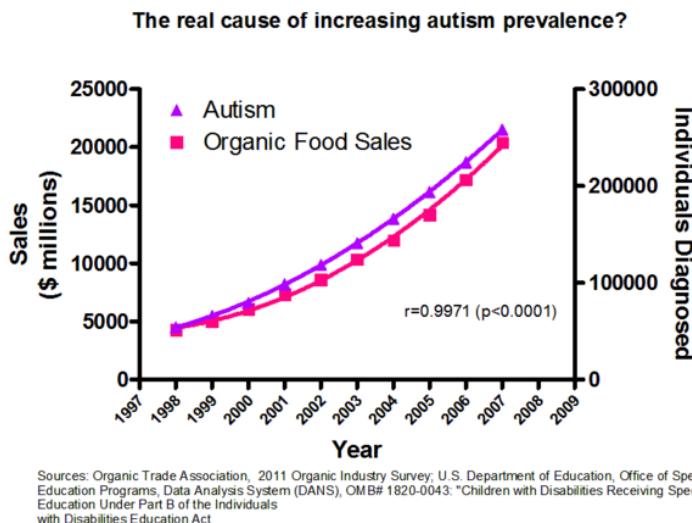
Mindez azonban semmi! Nemrég találtam az interneten a 8.1. ábrát, lila görbe az autizmussal diagnosztizáltak száma az Egyesült Államokban, rózsaszín a bioélelmiszerek forgalma ugyanott.

Ha elfogadjuk, hogy a „mostanában többet oltunk és mostanában több az autista” egy bármilyen szinten megfelelő érv, akkor nyugodtan kijelenthető, hogy a fenti ábra

⁹⁹International Olympic Committee. *Factsheet: The Games of the Olympiad*. http://www.olympic.org/Documents/Reference_documents_Factsheets/The_Olympic_Summer_Games.pdf. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 29.] 2012. URL: http://www.olympic.org/Documents/Reference_documents_Factsheets/The_Olympic_Summer_Games.pdf.

¹⁰⁰Eurostat. *post_ps_qs*. http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=post_ps_qs&lang=en. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 29.] 2012. URL: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=post_ps_qs&lang=en.

¹⁰¹United States Census Bureau. *Statistical Abstract of the United States*. United States Census Bureau, 2012, p. 188.



8.1. ábra. Az autizmus és a bioélelmiszerek fogyasztásának „összefüggése” – avagy megvan az autizmus terjedésének valódi oka?

egyenesen azt bizonyítja, hogy lezárható az autizmus okainak kutatása, megvan a végleges válasz: a bioélelmiszerek!

A védőoltás-ellenesek ez az érvelése tehát ennyire vehető komolyan.

Megjegyzem,azzal az erővel, amit az oltások veszélyességét a fenti módon hirdetők művelnek, éppenséggel azt is mondhatnánk, hogy *bármilyen* két növekedő idősor esetén kapcsolat van a két jellemző között (hiszen ha mindenkorral növekszik, akkor az is igaz, hogy „időben egybeesik” a növekedésük!). Mi is pontosan a kapcsolat a ciprusi posta által időben továbbított levelek aránya és az amerikai felsőoktatási alkalmazottak száma között? Holott – a védőoltás-ellenesek stílusában – most bejelenthetném, hogy mennyire megnőtt az amerikai felsőoktatásban alkalmazottak száma, majd utána sejtelmesen hozzátehetném, hogy „megjegyzendő, hogy az utóbbi évtizedben majdnem megduplázódott a ciprusi posta által időben továbbított levelek aránya. Ma már 10 levélből 9 időben a címzettekhez ér.” Na ne nevettessük egymást. A korreláció nem implikál kauzalitást.

Nem mellékess hozzátenni, hogy a gyermekkorú krónikus betegségekre vonatkozó magyar grafikonok (van olyan védőoltás-ellenes szervezet, ami tucatjával traktálja az olvasókat ilyenekből...) még a fenti, ’korreláció nem implikál kauzalitást’ elvét figyelmen kívül hagyó szemléletében is önellentmondásosak. Hiszen ezeken azt láthatjuk, hogy – sajnos! – egy sor betegség vonatkozásában 1999 és 2009 között is lényegesen romlott a helyzet, miközben a legtöbb oltásnál *egyáltalán nem változott* az általános állapot az időszak alatt, illetve a megelőző 5-10 évben, így e grafikonok *pont hogy kizárnák* e szemléletben az oltás szerepét a növekedésben... Hasonlóan érdemes azon is elgondolkodni, hogy ez nem csak ilyen módon – azaz longitudinálisan – áll fenn, hanem keresztmetszetben is. Európa nagyobb részén az oltási naptárak ma már többé-kevésbé egységesek (sőt, a

védőoltás-ellenesek által állandóan citált Németországban például *kimondottan bővebb* is mint nálunk), az átoltottságok szintén magasak a legtöbb oltásból. (Ezt nem csak elismerik a védőoltás-ellenesek, de gyakran kifejezetten hivatkoznak is rá a kötelezőséggel kapcsolatos vitákban.) Innen kezdve viszont a megbetegedési különbségek, mert sajnos csakugyan van, amiben lényegesen rosszabb a magyar helyzet, *pont hogy nem* vezethetőek vissza az oltásokra. Hangsúlyozom ezekkel az észrevételekkel kapcsolatban, hogy mivel nem egyes embereket hasonlítanak össze, tehát ecological jellegűek, így a bizonyítóerejük csekély; szemléltetni inkább azt akartam, hogy még ha el is tekintünk ettől (ahogy a védőoltás-ellenesek szokták...), a logika *még akkor is* megbicsaklik.

Visszatérve a görbékre, az együttmozgások nyomozásánál már csak az a komikusabb, amikor látjuk az autizmus „növekedését” egy görbén, mellette egy kis nyíl, hogy aszongya „MMR oltás bevezetése (1978)”. Természetesen ott, ahol az autisták száma állítólag „egyszer csak” nőni kezd. Ugye milyen csábító a csapda?

És akkor megint csak: jöjjön a „jobban belegondolva” rész! Jobban belegondolva, az ilyen grafikonok *semmi másával* nem indokolják az MMR-oltás hatását az autizmust illetően, mint azzal, hogy 1978-ben vezették be, ami, az ezt bizonyítékként használók szerint, a grafikon egy lényeges pontján – értsd: ahol elkezd emelkedni – van. Na rendben, de ha ez így van, akkor elvileg *pontosan ugyanilyen gyanús* minden más esemény is, ami 1978-ban történt! Hiszen, megismétlem, az ábra az oltás semmilyen más tulajdonságára nem hivatkozik, csak arra, hogy 1978-ban vezették be. Akkor nem lehet, hogy az autizmus terjedéséért II. János Pál pápa beiktatása felel (1978. október 16.)? Esetleg a magyar korona hazaszállítása (1978. január 6.)? Netán a Venyera-11 Vénusz-szonda indítása (1978. szeptember 9.)? Ezek az események ugyanis *tökéletesen ekvivalensek* az oltás bevezetésével az egyetlen olyan szempontból, amit az ilyen grafikonok megemlítenek, jelesül, hogy 1978-ban történtek. Az nem válasz erre, hogy de hát ezeknek „nyilván” nincs közük az autizmushoz, hiszen az oltás esetén is *éppen* az a kérdés, hogy van-e hozzá köze, márpédig az nem rossz, ha a bizonyítandó állítást nem tesszük fel előfeltevésként a bizonyítás során...

Ezek a példák akár viccesnek is tűnhetnek, de máriss rettentő sokak számára hihetővé válnak, ha valamilyen értelmes(nek tűnő) biológiai magyarázatot rakunk mögé. Egyetlen példa: egy – nem általánosan elfogadott, ezt gyorsan hangsúlyozom – teória szerint¹⁰² az autizmus és a velőcsőzáródási rendellenességek nem függetlenek egymástól. Ez már első hallásra is meglepő lehet, a magyarázat – ezen iskolai híve szerint – ott kezdődik, hogy amennyiben a várandós anya folát-ellátottsága nem megfelelő, úgy megnő a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulása. Ebben eddig semmi meglepő nincs, ez egy fél évszázados megfigyelés, annak is több évtizede, hogy pontosan emiatt a várandósoknak javasolni kezdték a folsav emelt bevitelét (tipikusan vitaminkészítmények formájában), sőt, egyes országokban – például az Egyesült Államokban – kötelezően folsavat adnak bizonyos, várandósok által gyakran fogyasztott ételekhez is. Az alacsony folát-ellátottságnak azonban nem csak az elégtelen folsav bevitel lehet az oka, egy másik potenciális probléma a

¹⁰²E. J. Rogers. “Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? a closer look at a possible link”. In: *Medical Hypotheses* 71.3 (2008), pp. 406–410. ISSN: 0306-9877. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.04.013. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987708001631>.

8. fejezet Biztonság

folát-ciklusban nagyon fontos szerepet játszó MTHFR nevű enzimet kódoló gén egy bizonyos mutációja. Aki ilyennel rendelkezik, annál ezen enzim aktivitása csökkent, aminek több negatív konzekvenciája lehet. Ezek közül az egyik, hogy a vérében magasabb lesz a homociszteinnek nevezett aminosav szintje – annak a termelődését meghatározó ciklus ugyanis összefügg a folát-ciklussal – ami többek között megnöveli a vetélés kockázatát. Ez nem csak csökkent, de normális folát-ellátottságnál is jelentkezik, ha azonban kifejezetten megemeljük a folsav-bevitelt, akkor a probléma eltűnik. És mi ebben a probléma, kérdezhetnénk, hiszen ez kifejezetten jó? És egyáltalán, hogy jön ide az autizmus? Az imént azt írtam, hogy az MTHFR ezen mutációjának „több negatív konzekvenciája lehet” – nos a csavar az a történetben, hogy ezen iskola hívei szerint ezek egyike épp az autizmus! Tehát, aki hordozza ezt a mutációt, az egyúttal nagyobb valószínűséggel válik autistává is. Márpedig ha ez csakugyan így van, akkor összerakva a történetet azt látjuk, hogy normális folsav-bevitelnél az autizmus nagyobb kockázatának kitett magzatok nagyobb valószínűséggel abortálódnak, de ha megemeljük a folsav-bevitelt, akkor elfedjük ezt a hatást! Még egyszerűbben megfogalmazva: a folsav-bevitel növelésével azt is elérjük, hogy a korábban elvető magzatok immár megszületnek – csak épp autistán. Azaz a velőcsőzáródási rendellenességek visszaszorítása az autizmus elősegítése árán történt, ezért nem független a kettő egymástól. És a poén (gondolom sokan sejtik mi fog jönni): mikor került sor a várandonás nők folsav bevitelének megemelésére, mikor jöttek ki az ezt célzó ajánlások? Természetesen épp akkor, amikor az autizmust is egyre gyakrabban diagnosztizálták!

Mielőtt bárki rohan eldobni a vitaminjait, ismét hangsúlyozom, hogy ez egy nem általánosan elfogadott elmélet, a legtöbb vizsgálat nem erősítette meg, sőt, sok tanulmány kifejezetten cáfolta. De most nem akarok ebbe belemenni, mert nem ez a lényeg, hanem az, hogy ha ezen figyelmeztetés nélkül adom elő a történetet, ugye milyen meggyőző lett volna? Vajon hányan hitték volna el? Pláne ha még mellékelek is pár grafikont a növekvő folsav-bevitel és az autizmus előfordulásának együttmozgásáról... Akkor most mégsem az oltások a hibásak? – kérdezhetném. (Persze, mert az oltások számának bővülése és a folsav-bevitel emelkedése természetesen egymással is együttmozog.) Ez a két változás – és a milliónyi egyéb, ami ugyanebben az időszakban történt! – *megkülönböztethetetlen* egymástól ilyen szempontból. Az mindegy, hogy milyen hangzatos biológiai körítést találok ki hozzá, ha csak az időpontokra hivatkozok, akkor a bizonyítóereje *pontosan ugyanannyi* az oltás-teóriának, a folsav-teóriának és annak, hogy az autizmus terjedésének az oka a Vénusz-szonda kilövése!

Megismétlem: mindenek nem azt jelentik, hogy ilyen összefüggés nincs, csak azt, hogy ezekből az adatokból, grafikonokból *önmagukban* semmit, vagy szinte semmit nem tudunk meg arról, hogy van-e ilyen összefüggés. (Mellesleg egyébként nincs, de már a kérdés vizsgálatához is más módszerekre van szükség; erről még részletesen [fogok](#) később (8.2. alfejezet) beszélne.)

Végezetül pedig azzal zárnám ezt a részt, hogy nem győzőm hangsúlyozni ennek az elvnek a fontosságát és jelentőségét. Ha valaki csak egy alapelvet jegyez meg a biostatisztikából, akkor az az legyen, hogy korrelációs jellegű adatokból nem lehet okozati viszonyokra következtetni.

8.1.2. Mi a különbség az „után” és a „következtében” között...?

Ez a pont tulajdonképpen a korreláció nem implikál kauzalitást (8.1.1. szakasz) egy újabb körüljárása lesz – ám más, de a gyakorlatban nagyon is fontos szempontok alapján.

A mellékhatások megítélésekor, ez általában is így van minden gyógyszernél, állandó problémát jelent annak eldöntése, hogy egy adott, gyógyszerbevitelt követő – nemkíváatos – esemény a gyógyszer *miatt* következett-e be (mert nyilván csak ekkor nevezhetjük egyáltalán „mellékhatásnak”, hiszen különben már a „hatás” szó használata sem jogos), vagy csak véletlenül lépett fel pont a gyógyszer bevitele után. Különösen, ha ez az esemény nem az alany halálozása volt (azaz egyrészt nincs mód felboncolni, másrészt a motiváció is kisebb, hogy nagyon alaposan utánajárunk az esetnek), akkor nagyon nehéz, néha pedig egyenesen lehetetlen feladat *egyes esetekben* nyilatkozni arról, hogy volt-e ok-okozati összefüggés a gyógyszer bevitele és az esemény között. Bevettettem egy aszpirint és három órára rá megfájdult a fejem – ugyan ki a fene tudja megmondani (és hogyan?), hogy az aszpirin váltotta ki a fejfájásomat, vagy az akkor is bekövetkezett volna, ha be sem veszem...? Sokszor az ilyen kérdések egyetlen megbízható vizsgálati módszere az időgép alkalmazása: visszamegyünk az időben, nem vesszük be a gyógyszert, és megnézzük mi történik. Ha viszont véletlenül pont nincs kéznél időgép, akkor egyetlen lehetőség marad: *epidemiológiai adatokra* támaszkodni. Például egy kontrollált klinikai kísérletre, ahol alanyokat (lehetőleg elég nagy számú) lehetőleg véletlenszerűen két csoportba sorolunk úgy, hogy az egyik aszpirint kap, a másik ugyanolyan tablettaát aszpirin nélkül (lehetőleg úgy, hogy sem az orvosok, sem a betegek nem tudják, hogy ki mit kap), majd feljegyezzük, hogy az egyes csoportokban milyen arányban jelentkezett fejfájás. Ez a legjobb módszer; csak sajnos a konkrét esetek megválasztásában nem segít – legalábbis közvetlenül. Közvetetten nyilván igen, mert ha a fenti kísérletek azt az eredményt hozták, hogy a gyógyszert kapó csoportban nem gyakoribb a fejfájás, akkor joggal mondhatom, hogy minden bizonnal *konkrétan* az én fejfájásom *sem* a gyógyszer miatt volt. Ez viszont egy fontos gondolat! Sókar kevésbé hajlandóak elfogadni egy ilyen okfejtést, pedig az előzőek értelmében teljesen racionális, és gyakran csak ilyenekre lehet támaszkodni egy olyan kérdés megválasztásában, hogy vajon adott eseményt a gyógyszer okozott-e.

A problémát épp az jelenti, hogy ilyen események, a fejfájástól a halálozásig minden, természetesen bekövetkeznek gyógyszerbevitel *nélkül is*, így egyes, konkrét esetekben nehéz elkülöníteni a véletlen egybeesést az okozásigtól. Bizonyos esetekben lehetséges ugyan orvosi alapon eldönten a kérdést (pl. a kanyaró oltás után jelentkező agyvelőgyulladásról kiderül, hogy kullancsterjesztette encephalitis – ez egy konkrét magyarországi eset), ám erre sokszor nem lehet számítani. Ettől még tény, hogy az epidemiológiai adatokon kívül érdemes lehet a kérdést orvosi szempontból is megvizsgálni, olyan szemmel, hogy egyáltalán elközelhető-e, hogy a vakcina adott hatást váltszon ki, létezhet-e mechanizmus, ami révén az oltás beadása egyáltalán tud olyan mellékhatást okozni, mint amit vizsgálunk. Ezt a kérdést szokták *biológiai plauzibilitásnak* nevezni, az ilyen vizsgálatokat pedig – megkülönböztetésül az epidemiológiai vizsgálatoktól – mechanisztkus vizsgálatnak. Ezzel a továbbiakban nem foglalkozom, mert orvosi szakismereteket igénylő kérdésről van szó. Az egyetlen nem-orvosi jellegű fogódkodót az időbeli egybeesés (szép szóval: temporális

8. fejezet Biztonság

asszociáció) szorossága jelentheti: sokkal gyanúsabb a helyzet, ha az aspirin bevétele után negyedóraval fájdult meg a fejem, mint ha két hétre rá.

De még ezzel együtt is: korreláció nem implikál kauzalitást (8.1.1. szakasz) elve – erre az esetre alkalmazva – épp azt mondja ki, hogy az, hogy az esemény a gyógyszer bevitele után következett be, önmagában nem igazolja, hogy az egy mellékhatás (azaz hogy a gyógyszer okozta is). Ezt az – általában is megfogalmazható – logikai tévedést szokás „post hoc ergo propter hoc” („utána volt tehát miatta volt”) típusú következtetési hibának nevezni.

Ez a probléma különösen gyakran kerülhet elő olyan készítményeknél, melyeket széleskörben alkalmaznak, hiszen ez a véletlen egybeesések valószínűségét is megnöveli. Márpedig a védőoltásokra ez a feltétel ugyancsak megvalósul. Kissé extrém példaként azt mondhatom, hogy ha 1 hónapos intervallumot tekintünk „gyanúsnak”, akkor minden magyar gyermek minden első élethónapban bekövetkezett nemkívánatos eseményéért lehetne a BCG-oltást okolni...

Részben emiatt is ez a kérdéskör számos manipulációra ad lehetőséget, amit a védőoltás-ellenesek – természetesen – ki is használnak. Itt néhány ilyet szeretnék kicsit részletesebben is megnézni több a védőoltásokkal kapcsolatos konkrét példán keresztül.

Mielőtt igazából belevágunk, könnyedebb hangvételű felvezetésként hadd kezdjek egy – félvalós – párbeszéddel, amely köztem (FT) és egy védőoltás-ellenes (VE) között zajlott:

VE: [Gúnyosan] Na jó, de akkor ha ezeket nem hiszed el, hadd kérdezzelek meg: szerinted mennyi annak a valószínűsége, hogy valaki meghal a DTP-oltás beadása után?

FT: 100%.

VE: Na ugye, megm... ööö... hogy mit mondtál?

FT: Azt, hogy 100%.

VE: Tessék?? Hány százalék?

FT: 100.

VE: Huh. Hát... Szóval megtörtél! Bevallod?!

FT: Igen, álláspontom szerint 100% a halálozás valószínűsége a DTP-oltás után.

VE: És hát... ez pontosan amúgy mire alapozva jött ki?

FT: Nagyon egyszerű. A tudomány jelenlegi állása szerint (előbb vagy utóbb) de minden ember meghal. A halálozás valószínűsége tehát minden emberre nézve 100%. Jelenlegi ismereteink szerint ez alól a DTP-oltottak csoportja sem képez kivételt – így annak a valószínűsége, hogy valaki a DTP-oltásban részesülés után meg fog halni, 100%...

Nem tudom megállni, hogy le ne írjak egy másik esetet is, amibe nemrég futottam bele. Interneten láttam egy védőoltás-ellenes képet, ami azt állította, hogy az egyik HPV elleni védőoltás esetében már a vakcina klinikai kísérlete során is 21-en haltak bele az oltásba. Amikor ezt láttam, fogtam magam, és megkerestem az oltás tájékoztatóját (ami volt vagy 30 másodperc – filozófiai kérdés: vajon ezt hányan tették meg a képet megnézők közül? hányan háborodtak fel anélkül, hogy akár csak megpróbálták volna az állítást ellenőrizni?)

8.1. Általános érvelési hibák

és közülük hányan küldték tovább minden ismerősüknek...?), és – figyelem! – kiderült, hogy az állítás tökéletesen helytálló. Valóban így történt, az oltott csoportban pontosan 21 haláleset fordult elő, feketén-fehéren ez volt leírva a hivatalos tájékoztatóban is.

...esetleg talán csak annyival érdemes a fenti információt árnyalni, hogy ha tovább olvasunk, akkor az is kiderül, hogy mibe haltak bele. Íme a három leggyakoribb halálok: 1) gépjármű-baleset 2) kábítószer-túladagolás/szándékos önártalom 3) lőfegyver okozta sérülés...

Remélem ezek a példák is jól mutatják, hogy *mennyire nem mindegy*, hogy egy esemény a védőoltás beadása *után* történik, vagy a védőoltás beadásának *következtében* történik...

Vágunk akkor bele!

Időbeli egybeesés és ok-okozatiság

Első konkrét példánk a HPV-oltáshoz kapcsolódik. (Ez ugyan nem életkorhoz kötött kötelező oltás, de mostani mondánivalóm illusztrációjaként tökéletesen megfelel.) Ennek kapcsán ugyanis kering a neten egy lista, amelyet egyes védőoltás-ellenes oldalak úgy mutatnak be, mint az oltás mellékhatásainak „hivatalos” felsorolását. Íme:

Abortion/Stillbirth/Miscarriage, Addison's Disease, Adrenal failure, Adrenal issues, Allergies, Anxiety/Panic attacks, Appetite loss, Arthritis, Asthma attacks, Autistic - like symptoms, Autoimmune Disease (Lupus / Mixed Connective Tissue Disease), Back pain, Bacterial Vaginosis, Bladder issues, Bleeding gums, Blindness, Bloated, Blood Sugar Issues, Bloody stools, Brain fog, Brain Inflammation, Brain lesions, Bronchitis, Cervical cancer, Chemical sensitivity, Chest pains, Convulsions, Chronic Fatigue Syndrome, Constipation, Cytomegalovirus (CMV), Death, Degenerative disk disease, Dehydration, Depression, Diabetes, Diarrhea, Dizziness, Dyslexia, Dysplasia, Early Onset of Menopause, Enlarged fallopian tubes, Enlarged liver, Epstein Barr Virus (EBV), Extreme pain in the tailbone area , Fainting, Fatigue, Fertility problems, Fever, Fever blisters, Fibromyalgia, Food allergies, Gallbladder issues, Genital Warts, Gray film on teeth, Guillain-Barre Syndrome, Hair growth in strange places, Hair loss, Hallucinations, Hand / Leg Weakness, Hashimoto's Disease, Head pressure, Headache, Hearing loss (Permanent), Hearing loss (Temporary), Hearing sensitivity, Heart Palpitations, Heart arrhythmia, High levels of metals in blood: aluminum, mercury Hot / Cold Intolerance, HPV, Infertility, Insomnia, Itching, IUD discomfort, Joint pain, Kidney Failure, Kidney issues, Knee pain, Leaky Gut Syndrome, Light sensitivity, Lip spots, Liver Failure, Loss of bladder control, Lupus, Memory Loss (long-term), Memory Loss (short-term), Menstrual cycle changes, Metallic taste in mouth, Migraines, Miscarriage, Mood Swings, Moles (Increase in number of), Mononucleosis, Multiple Sclerosis (MS), MS-like symptoms, Muscle aches, Muscle spasms, Muscle tension, Nausea, Neurological reactions to fungal metabolites, Neurological symptoms , Night sweats, Non-Hodgkin's Lymphoma, Numbness, Other types of cancer, Ovarian failure, Paleness, Paralysis, Pancreatitis, PCOS (Poly-Cystic Ovarian Syndrome), Pelvic Inflammatory Disease (PID), Pelvic pain, Personality changes, Pins / Needles in Extremities, Pleural effusion, Pneumonia, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (Orthostatic Intolerance), Random twitching of extremities Rash, Raynaud's Phenomenon (loss of blood circulation to hands and/or feet), Regression, Rheumatoid arthritis, Ruptured ovarian cysts, Seizures, Sensitivity to commercially processed citric acid, MSG, sulfur and other additives, Severe nerve pain syndrome, Shortness of breath, Sleep Apnea, Slurred speech, Smell sensitivity, Sore throat, Sound sensitivity w/ Anxiety, Stomach ache, Stomach pain, Sudden drops in blood pressure, Swelling / Edema, Swollen lymph nodes, Thyroid Issues, Thrombosis Toothaches/Teeth Changes, Tremors: hand and/or leg, Uterine spasms, Urinary Tract Infection (UTI), Vision changes - long term, Vision loss (Permanent), Vision loss (Temporary), Vision Problems - abnormal pupillary function / dilation, Vomiting blood, Weight gain or loss (20 – 30 lbs.)

Azt gondolom, hogy akadémiai tagság nélkül, pusztán józan paraszti ésszel is adódik két kérdés a derék védőoltás-ellenesekhez, akik fapofával kirakják ezt, mint a „mellékhatások” (ráadásul „hivatalos”) listája:

1. Nem gyanús egy egész leheletnyit, hogy ugyanaz a szer képes lényegében az összes szervrendszerünkben a legkülönfélebb, egymással semmilyen hasonlóságot nem mutató jelenségeket kiváltani...? Egy hangyányit sem furcsa, hogy egyszerre okozhat vakságot, pánikrohamot, fényérzékenységet, kiütéseket, személyiségváltozást,

húgyúti fertőzést, fogfájást, elmosott beszédet, vérhányást, diszlexiát, hátfájást, korai menopauzát, szürke (nem is más színű!) bevonatot a fogakon és puffadást?! Ezt mind?! Ugyanaz a szer?! Hát könyörgöm. Ha *szándékosan* kellene gyártani valamit, ami ezeket mind tudja okozni, az is lehetetlen lenne... Ismétlem, ennek a csillagászati abszurditása szerintem józan paraszti ésszel is tökéletesen belátható; inkább az a felfoghatatlan számomra, hogy bárki komolyan vesz egy ilyen listát, és a felénél nem röhögi el magát.

2. Egész picit sem furcsa a védőoltás-elleneseknek, hogy a listán szerepelnek egymással *teljesen ellentétes* hatások is?! Egyszerre okozhat súlyvesztést és súlynövedést, hasmenést és székrekedést? Ez sem gyanús egy egész kicsit sem?

Gondolom a fentiek fényében nem árulok el nagy meglepetést: ez természetesen *nem* a HPV-oltás mellékhatásainak a listája. Aki illet állít, az egész egyszerűen hazudik.

A valóságban ez a lista azt tartalmazza, hogy milyen eseményeket jelentettek a HPV-oltás *után*. (Ráadásul egy önkéntes, a bejelentéseket nem ellenőrző jelentőrendszeren, a VAERS-en keresztül. Ez tovább árnyalja a képet, hiszen az egész most következő okfejtésem akkor is helytálló, ha az ilyen jelentések teljesen hitelesek, de itt ráadásul ez is megkérdőjelezhető: jelentést akár a beteg is beküldhet, mindenféle ellenőrzés nélkül. Ennek elég jól látható az eredménye a listán, gondolok az olyan leírásokra, mint „véletlenszerű rangatázás a végtagokban”, „vegyi érzékenység”, „agyi köd”, de a személyes kedvencem az „érzékenység a kereskedelmileg feldolgozott citromsavra” (a nem-kereskedelmileg feldolgozott citromsavra tehát nyilván nem tesz érzékenyebbe a HPV-oltás, ügyes!). Márpedig az, hogy egyesek szerint a HPV-oltás, mint általában minden oltás, a halálozásig bezárólag kb. akármit okozhat, nem jelenthet semmiféle újdonságot azoknak, akik valaha láttak védőoltás-ellenes weboldalt... Ilyen szempontból tehát a listán nem sok meglepetés van.

A kérdés tehát, hogy ezek közül melyik az, amelyik *valóban* mellékhatásnak nevezhető. Nem azt mondjam, hogy egyik se, csak azt, hogy erről a fenti lista *semmit* nem mond – még akár az is lehet, hogy az összes valóban mellékhatás, de ez a fajta adatgyűjtés ezt *akkor sem* bizonyítja. Ilyen események, hasmenéstől a halálozásig, ugyanis bekövetkeznek akkor is, ha az ember nem HPV-oltást kapott éppen (ezt talán senki nem vitatja...), innentől kezdve pedig nem tudhatjuk, hogy a fentiekből melyik az, ami amúgy is bekövetkezett volna, és melyik az, ami valóban ok-okozati kapcsolatba hozható az oltással.

Hiszen ne feledjük: az oltásnak (vagy egyáltalán: bármilyen beavatkozásnak) *nem* akkor van kockázata, ha utána bekövetkeznek nemkívánatos események, hanem akkor, ha *több* következik be, mint amennyi az oltás nélkül bekövetkezett volna! Nem a kockázat a kérdés, hanem az – esetleges – kockázat *növekedés*.

Itt érünk el ahoz a ponthoz, ahol – ismét – kibukik, hogy miért vannak a védőoltás-ellenesek manipulációi komoly lépésselőnyben az igazsággal szemben a média mai szemlélete mellett. Mert mi lenne a racionális reakció a fenti listára? Természetesen nem az, hogy dobjuk ki a kukába, mert nem ér semmit! (Nyilván, különben nem működtetnék a VAERS-t...) Egy ilyen adatgyűjtés egyáltalán nem felesleges, sőt, nagyon is szükséges – mégpedig „tippadó” adatbázisként! Az oltás utáni nemkívánatos eseményeket igenis szükséges a lehető legalaposabban, átlátható módon gyűjteni (ez az ún. posztmarketing

vizsgálat, avagy farmakovigilancia, „fázis-IV”), hiszen a törzskönyvezés során ki nem derült, esetleges *valódi* mellékhatások *gyanúját* ez vetheti fel. Amennyiben ilyen felmerül, akkor az – például a fejfájós esetben említett kontrollált kísérlettel, vagy más, alkalmas módon, ahogy arról még lesz szó – célirányosan vizsgálható, hogy eldöntsük, valóban mellékhatásról van-e szó. E kérdésekkről a védőoltások biztonságának **valódi vizsgálati módszerei** (8.2. alfejezet) kapcsán fogok részletesebben beszélni. Na de ezt követelik a védőoltás-ellenesek a listát látva? Ugyan már, sokkal egyszerűbb célra használják ezt: az emberek ijesztgetésére. Rosszabb verziójában: lehet menni turnézni a tévébe, rádióba, mutogatni, hogy Pistike agyi ködöt kapott, vért hány és érzékeny lett a kereskedelmileg feldolgozott citromsavra az oltás következtében. Ezzel a stratégiával rettenetesen nehéz felvenni a versenyt. Kínos alapossággal be lehet mutatni Pistike szerencsétlen életét, sírdogáló anyuka stb., és a végén csak annyit kell mondani: minden a védőoltás beadása után 3 nappal történt. A hatás – sajnos – szinte garantálható; tudják is ezt az érzelmekre appelláló manipulátorok.

Pedig aránylag könnyen belátható ennek a hozzáállásnak („utána volt, tehát miatta volt”) az abszurditása. Mondok egy kevésbé drámai példát: a listán szerepel a súlygyarapodás. Namármost, valószínűleg mindenki egyetért, hogy ez az esemény hébe-hóba, de előfordul az emberrel akkor is, ha éppen nem kapott HPV-oltást. Kérdés ennek a valószínűsége, igen szolidan ez mondjuk legyen 1 ezrelék / fő / hó. (Tehát minden embernek minden hónapban 1 ezrelék valószínűséggel fog a súlya – általa már nemkívánatosnak minősített módon – gyarapodni. Hölgyolvasók valószínűleg még kevesellnek is ezt a számot.) Hangsúlyozom, ez a súlygyarapodás kockázata HPV-oltás *nélkül*; az ún. baseline rizikó vagy háttérráta, tehát az esemény „magától” (beavatkozás nélkül) történő bekövetkezésének valószínűsége. Igen ám, de ez másként megfogalmazva azt jelenti, hogy ha veszek 1000 embert, akkor köztük 1 hónap múlva várhatóan 1-et találni fogok, akinek nőtt a súlya – mindenféle HPV-oltás nélkül. Tízezer ember között ez már 10. Ha viszont én most ezt a tízezer embert beoltom a HPV-vakcinával, akkor természetesen nem tudom megmondani (időgép hiányában), hogy hánynak gyarapodott *volna* a súlya oltás nélkül az oltás követő 1 hónapon belül... de azt meg tudom mondani, hogy *várhatóan* 10-nek. Ha tehát az oltást követő hónapban (megint csaljunk a védőoltás-ellenesek javára, és szabjuk meg ilyen szűken az intervallumot) 10 bejelentés érkezik súlygyarapodásról, akkor az tökéletesen *megfelel* annak a helyzetnek, hogy az oltásnak *nincs hatása* a súlygyarapodás rizikójára. Talán már mindenki érti a fonákságot, amit a védőoltás-ellenesek kihasználnak: ha mondjuk ez a szám ténylegesen 5 a 10 helyett, akkor lehet turnéztatni a tévében 5 embert, hogy ők bezzeg az oltás hatására így jártak – miközben ez a helyzet, ha jobban megnézzük, a valóságban azt jelenti, hogy az oltás *véd* a súlygyarapodás ellen! Hiszen a várható 10 helyett csak 5 ilyen eset volt. De ezzel a mai médiában nagyon nehéz harcolni, hiszen ha egy oltásból sokat adnak be (az ominózus HPV-oltásból a világon már több mint 100 milliót!), akkor bármilyen marginális valószínűségű eseményből tekintélyes számú alany lesz *még akkor is*, ha a valóságban nincs többletrizikó (tehát csak „véletlen egybeesések” történtek, a szónak a fenti értelmében). Ez az, amik sokak számára – egyénileg szerintem teljesen érthető módon – nehezen emészthető: „itt van a beteg gyerekem, úgyhogy ne gyere nekem ezzel a véletlen egybeeséssel, mégis mennyi ennek a valószínűsége?!”. És csakugyan, az ilyen véletlen egybeesés (tehát a háttérrátába

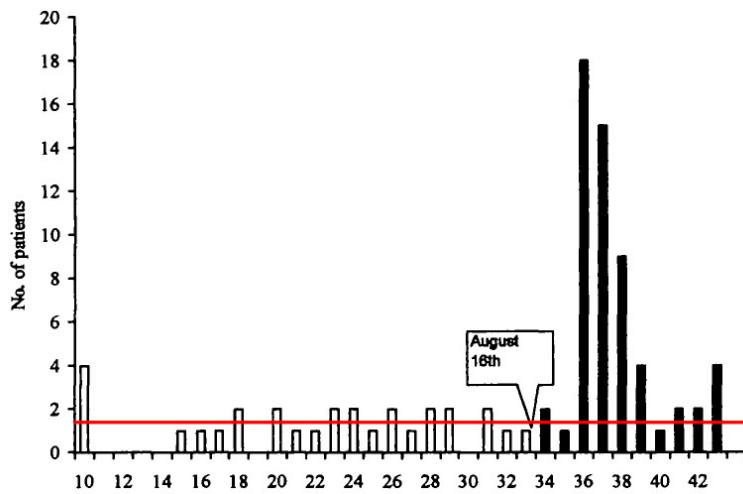
tartozó esemény előfordulása épp az oltás után) lehet igen valószínűtlen is, pláne ha a betegség általában is ritka, vagy ha nagyon szoros az időbeli egybeesés – épp ezért mondtam, hogy a logika érthető. A probléma, amit ez az okfejtés figyelmen kívül hagy, hogy viszont nagyon sok oltást is adunk be, márpedig nagyon sok megfigyelésből nagyon kis valószínűségű esemény is elő fog fordulni. Ha ezt valaki nem hajlandó elfogadni, az olyan, mintha azt mondaná, hogy nem hiszi el, hogy a lottóötöst megnyerte valaki, hiszen ennek igen kicsi az esélye (pedig ennek aztán tényleg nagyon kicsi, kevesebb mint 1 per 40 millió!). Valóban, az, hogy én megnyerem a lottóötöst tényleg nagyon valószínűtlen, de hogy *valaki* megnyeri, már egyáltalán nem az! – épp azért, mert nagyon sokan lottóznak. És csakugyan, rendszeresen el is viszik a főnyereményt, a győztes pedig joggal mondhatná, hogy „itt van ez a rengeteg pénz, úgyhogy ne gyere nekem ezzel a véletlenséggel, mégis mennyi ennek a valószínűsége?!”…

Ez lehetőséget ad turnézni a tévéstudiókban akkor is, ha a védőoltás a valóságban nem növeli, vagy – extrém esetben – akár kimondottan csökkenti a szóban forgó esemény kockázatát. Ki fog ugyanis utána számolni a fentieknek az átlag tévénézők közül...? Holott jól látható, visszatérve az előbbi példára, hogy amíg a védőoltás-ellenesek nem tudnak minden ezer oltott után 1 súlygyarapodást felmutatni (*egyetlen* hónapon belül, természetesen, ha nagyobb intervallumot nézünk, akkor még többet!), addig a védőoltás nem növelte ennek a rizikóját! Csak hát ezt nehéz a mai média viszonyai mellett bemutatni: enyhén szólva is hatásosabb a stúdióban tíz, gyermek – például – rákja miatt sírdogáló szülő, mint egy olyan megjegyzés, hogy már elnézést, de amíg nem találnak húszat, addig az oltás *pont hogy csökkentette* a rák kockázatát... Kellően sok oltás után még a ritka eseményekből is bőven lesz „oltáskárosodott” gyerek – a háttérnek meg ugyan ki fog utánagondolni. (Most arról nem is beszélve, hogy a VAERS egy passzív jelentőrendszer, így a bejelentett események gyakorisága – mivel ismeretlen nagyságú háttérpopulációból származnak – meg sem határozható.) A dolognak egyébként az a gyomorforgató része etikai szempontból, hogy míg nekem, értelemszerűen, eszembe sem jutna, hogy ezeket a tragédiákat mondjuk kisebbítsem (magától értetődő, hogy például egy gyermekrák leírhatatlan tragédia a családnak, *akármi* (!) is okozta), addig a védőoltás-ellenesek egy része láthatóan tizedmásodpercnyi gondolkodás nélkül csinál az ilyen esetekből cirkuszi látványosságot (elsősorban épp a tragédiát átélték megalázva!), csak azért, hogy kihasználják ezt önös céljaikra.

A fenti számok, 1 ezrelékkel meg 10 beteggel nyilván csak illusztratívak voltak, de meg lehet ezeket, tehát a háttérrátát, valódi adatok alapján, pontosan is határozni. Az oltásbiztonságról szóló részben (8.2.3. szakasz) mutatom be részletesebben ennek a módszerét, a lényeg most a végeredmény, egy példát említve: hogy 1 millió oltás beadása után 4,94 esetben várható 1-es típusú cukorbeteg fellépése az oltás beadását követő egy héten belül *ha* az oltás és a betegség között nincs összefüggés. Ennyi a véletlen egybeesések száma, ilyen értelemben; és ez a 4,94 már nem illusztratív szám, hanem egy adott ország adatai alapján kiszámolt pontos érték. Ha ennél több fordul elő, akkor felmerül, hogy az oltás okozza a betegséget, ha ennél kevesebb, akkor felmerül, hogy az oltás *véd* ellene – miközben még így is van kit mutogatni a weboldalon (és nem hazugság!), mint aki az oltás beadása után egy héten belül cukorbeteg lett, ugyan már, senki ne magyarázza, hogy itt nincs összefüggés... .

8.1. Általános érvelési hibák

Zárásként hadd mutassak még egy, meglehetősen látványos demonstrációt a háttéráta problematikájára. A 8.2. ábrát az oltásbiztonságról szóló részben (8.2.3. szakasz) fogom részletesen ismertetni, most elég róla annyit tudni, hogy egy bizonyos betegség előfordulását mutatja (a piros vonallal egyelőre ne törődjünk) az év egyes heteiben egy nagyvárosban. A 33. és 34. hetén a város gyermekait beoltották egy vakcinával, jó részüköt ráadásul egyetlen napon, az ábrán külön is megjelölt augusztus 16-án.



8.2. ábra. Egy betegség előfordulása az év egyes heteiben egy nagyvárosban; a 33. és 34. hetén oltási kampánnal (a piros vonal a becsülhető háttérrátát jelöli)

Az ábra erős bizonyíték amellett, hogy az oltás tényleg okozza a betegséget, de most nem is ez az igazán fontos. Ha megnézzük az oltás beadása előtti, az ábrán fehér oszlopokkal jelölt adatokat, akkor azt látjuk, hogy a betegség abban az időszakban, tehát az oltás *hiányában* is előfordult – ez tehát nem más, mint a háttérráta. Hogy jobban látható legyen, piros vonallal be is jelöltem. Igen ám, de gondoljuk csak végig: ez azt jelenti, hogy miközben ez az oltás nagyon is okozta a betegséget, miközben nem is kevés eset fordult elő, még a következő heti (!) betegáradatban *is* volt, aki *nem* az oltástól betegedett meg! (Ugyebár aki a piros vonal alatt van!) Amit valószínűleg – és ezt meg is értem – nem lenne könnyű elmagyarázni az érintettek szüleinek, pedig az ábra félreérthetetlenül mutatja mi a helyzet.

Megfordítva, ha az oltásnak semmilyen köze nem lenne a betegséghez, akkor a fekete oszlopok is ugyanúgy a piros vonal körül ingadoznának. A piros vonal körül, *nem* a nullában! Újra visszaérünk ugyanoda: ebben az esetben is lenne megbetegedés, akár közvetlenül az oltás után is, pedig az oltásnak köze nem volt a betegséghez – és ez most biztos, hiszen láttuk a helyzetet abból az időszakból, amikor még csak be sem adták az oltást. De tényleg ugyanoda érünk vissza: mennyi esély van elmagyarázni egy ilyen ábrát, és a mögötte lévő megfontolásokat, amikor a másik oldalon az oltás után kórházba került gyerekek képeit mutogatják...

Visszatérve az alapkérdésre, a korábbi okfejtés azért volt különösen egyértelmű, mert az mindenféle mélyebb megfontolás nélkül, bárki számára érzékelhető, hogy a „súlygyarapodás” egyáltalán nem olyan ritka esemény, így elég könnyen érezhető, hogy mi a különbség az „után” és a „következetében” között. Nem kell azonban magyaráznom, hogy ez milyen hatásos taktika a súlygyarapodásnál drámaibb esetekben, ahol ráadásul ez a különbség sem olyan egyértelmű. Erre szolgál részletesebb példával a következő eset.

Egy konkrét (és tipikus...) példa

Nemrég olvastam egy védőoltás-ellenes honlapon, hogy a gyártó cég „kiszivárgott” „bizalmas” dokumentumai¹⁰³ szerint a vizsgált kétéves periódusban 36 csecsemő halt meg röviddel az Infanrix hexa nevű védőoltás beadását követően. Irgalom atyja ne hagyj el! Micsoda elképesztő tömeggyilkosság! – mondhatja az egyszeri olvasó; mi azonban gondolkozunk egy kicsit.

(Az egész hír egyébként David Icke weboldalán jelent meg, aki szerint a Földet emberi formát öltött alakváltó hüllők irányítják – nem viccelek! aki nem hiszi nézze meg az illető weboldalát! –; a cikk szerzője Christina England, aki abban utazik többek között, hogy saját gyermeküket megölő szülőket próbál felmentetni arra hivatkozva, hogy a gyermek séreléseit vakcinák okozták (!), és nem a bántalmazás. Sajnos ez sem vicc. Láthatjuk tehát, hogy morálisan és intellektuálisan is rendkívül kifinomult társasággal van dolgunk, de legalább mi tartuk magunkat a korrekt vitamódszerekhez, és ne genetikusan érveljünk, hanem nézzük magát az állítást.)

Az első kérdés, hogy egyáltalán hiteles-e ez a hír. Ezt nem álltam neki tételesen ellenőrizni, elfogadom, hogy az – annál is inkább, mert mint majd hamarosan látni fogjuk, ezek a számok nem aggodalomra adnak okot, hanem épp ellenkezőleg, kimondottan megnyugtatóak.

(Természetesen már itt, tehát a hír forrásának megadásánál is jön a szokásos összeesküvés-elmélet mánia, illetve a modern médiához passzoló, ezt sajnos jól csinálják, bombaszikus címadás: „bizalmas” „kiszivárgott” dokumentumok, hű. No hát, elárulom, hogy a szupertitkos kiszivárgott dokumentum nem más, mint az Infanrix ún. PSUR-ja (Periodic Safety Update Report, nagyból időszakos biztonsági felülvizsgálati jelentés) amelyet minden centralizáltan törzskönyvezett gyógyszerre hat havonta el kell készítenie a gyártónak, és be kell küldenie az európai gyógyszerhatóságnak. A PSUR-nak tartalmaznia kell a vizsgált időszakban történt, gyógyszerbiztonságilag releváns fejleményeket, részletes értékeléssel, szükség esetén intézkedési javaslattal és így tovább. Egyébként ezeket az Infanrix-es PSUR-okat feltétlenül érdemes mindenkinet megnéznie! Több mint 1200 oldalnyi (!) hiheitlen részletekkel általa minden jelentett nemkívánatos eseménynek, rengeteg statisztika, kiértékelés, „nyomozások” a felmerült gyanús halmozódások vonatkozásában... Úgyhogy én személy szerint nagyon örülök annak, hogy ez a szupertitkos dokumentum „kiszivárgott”, így a jövőben lesz hová irányítani a védőoltás-elleneseket, amikor azzal

¹⁰³GlaxoSmithKline. *Infanrix hexa Summary Bridging Report*. <http://ddata.over-blog.com/3/27/09/71/2012-2013/confid.pdf>. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 30.] 2011. URL: <http://ddata.over-blog.com/3/27/09/71/2012-2013/confid.pdf>.

8.1. Általános érvelési hibák

jönnek, hogy a mellékhatásokkal a kutya sem törődik, a gyártók letagadják a hatóság előtt, stb.)

Szóval, ott tartunk, hogy két év alatt 36 gyermek meghalt röviddel a védőoltás beadását követően. Gyanús ez? A doleg ott kezdődik, hogy a cikk szerzője szerint azért az, mert eszerint minden hónapra másfél halálozás jut. Erre már nehéz mit mondani: eszerint akkor a kockázat nem attól függ, hogy hány beadott vakcinára jutott 36 halálozás, hanem attól, hogy azokat mennyi idő alatt adták be? Akkor a szerző szerint ha ugyanezeket az oltásokat tizedannyi idő alatt adnának be, akkor tízszer rosszabb lenne a vakcina statisztikája? (Ha meg 100 év alatt, akkor szinte tökéletessé válna?) Nem semmi...

Tehát – természetesen... – ezt a számot a beadott vakcinák számához kell viszonyítani. A dokumentum ezt is pontosan tartalmazza: az utolsó PSUR időpontjáig (azaz 2000. október 23. és 2011. október 22. között) összesen 72 931 338 dózist adtak el¹⁰⁴. Ebben az időszakban a jelentett halálozások száma 74 volt, ami más szóval azt jelenti, hogy a halálozás kockázata jó közelítéssel 0,1 per 100 ezer oltás. (Még más szóval, kb. minden 1 milliomodik oltásra jutott egy halálozás. Az összehasonlítás kedvéért, nemzetközi felmérések szerint nagyjából ugyanakkor halálozási kockázata van 15 km kerékpározásnak, vagy fél liter bor megivásának...)

Így márás máshogy hangzik a doleg, de a kutya valójában nem is itt van elásva! Én ugyanis nem egyszerűen azt akarom állítani, hogy ez a kockázat kicsi – erre még mindig lehetne, bár az előzőek fényében félig-meddig manipulatív módon, azt mondani, hogy azt az egy szülőt ez nem vigasztalja. Itt azonban többről van szó, és aki végigolvasta az eddigieket, az minden bizonytalaj sejtí is, hogy mi fog következni. Ez a számítás ugyanis még mindig nem korrekt, hiszen azzal, hogy egyszerűen ráosztottuk a halálozások számát a beadott oltások számára, azt mondtuk, hogy kivétel nélkül minden halálozást a vakcina okozott – ezt talán még a legelszántabb védőoltás-ellenes sem gondolja komolyan, már pusztán azért sem, mert csecsemők halnak meg Infanrix hexa oltás *nélkül* is. (Megint csak: a halálozásnak van egy háttérkockázata.) Ezeket a halálozásokat nyilván nem számíthatjuk bele az oltás kockázatába: minket nem a kockázat, hanem az oltás miatti *többletkockázat*, az ún. oltásnak *tulajdonítható* kockázat (angol irodalomban: attributable risk) érdekel. Az ezt figyelembe nem vevő számítás az emberek manipulálására ugyan kitűnő (36 vagy épp 74 csecsemőhalál, ennél aligha kell drámaibb!), de a valósághoz nem sok köze van.

A kérdés már csak az, hogy mégis, hogyan tudjuk elkülöníteni az esetleges vakcina *következtében* fellépő halálozásokat a vakcina *után* fellépő halálozásoktól. (Kiegészítésként teszem hozzá, hogy most kizárolag az epidemiológiai adatok oldaláról közelítek, azzal nem is foglalkozom, hogy mechanizmusát tekintve mennyire hihető egy adott halálozásról, hogy köze volt az oltáshoz – pedig ez adott esetben nagyon nem mindegy: ha a gyermeket a védőoltás beadása utáni napon elgázolja egy autó, akkor van okunk feltételezni, hogy ez csak az oltás *után*, de nem annak *következtében* történt. (Bár elnémzve egyes védőoltás-elleneseket, ennek nyilvánvalóságában sem vagyok teljesen biztos...)) Én most azonban ezzel nem foglalkozom, minden egyes jelentett halálozást, akár még ezt is, ha volt ilyen, potenciálisan a védőoltás által okozottnak veszek, azaz: nem vizsgálom a

¹⁰⁴GlaxoSmithKline, *Infanrix hexa Summary Bridging Report*, p. 4.

biológiai plauzibilitását annak, hogy az oltás egyáltalán halált tud-e okozni.) A megoldás kézenfekvő: próbáljuk meghatározni ezt a háttérrátát!

Jelenleg a csecsemőhalandóságban a világ élvonalába tartozó országok 2-4 per 1000 élveszületés halandósagnál tartanak, újszülöttkori halandóságban (28 nap alatti halálozási rátá) pedig 0,5-3 per 1000 körül¹⁰⁵. Számoljunk tehát 3 per 1000 csecsemőhalandósággal, és 2 per 1000 újszülöttkori halandósággal – ez nagyjából ma a világon a legjobb amit el lehet érni, így jó összehasonlítási alap lesz, nem érhet az a vág, hogy szándékosan magas értéket választottam... Összevetve a kettőt, azt kapjuk, hogy annak a kockázata, hogy egy élve született csecsemő 1 hónapos és 1 éves kora között meghal, nagyjából $1/1000$. (Azért ezt a korosztályt választottam, mert az Infanrix hexa-k túlnyomó többségének a beadására ebben az intervallumban kerül sor szinte minden országban. Azért lehet csak ilyen óvatosan fogalmazni, mert az egyes országok immunizációs tervei, így a beadott oltások darabszáma és ütemezése eltérhet egymástól.) Ez más szóval azt jelenti, hogy közelítésünk szerint Infanrix hexa *nélkül* egy csecsemő minden egyes nap $(1/1000) / (365 - 28) = 2,97 \cdot 10^{-6}$ valószínűséggel¹⁰⁶ hal meg 1 hónapos és 1 éves kora között. (Az egyszerűség kedvéért feltételeztem, hogy ezen az intervallumon belül konstans rátájú a halálozás.) És ne felejtsük el, hogy ez a közelítés igencsak kedvez a védőoltás-elleneseknek, hiszen a csecsemőhalandóság elkerülésében világélvonalban lévő országok átlagát vettem a számításhoz alapul.

Ez valóban roppant kicsi szám, és első ránézésre a védőoltás-elleneseket erősíti meg: ha az oltás beadása utáni napon meghal egy gyermek, az tényleg rendkívül kis valószínűségű esemény, úgyhogy joggal lehet „gyanús”. Mi ebben a mondatban a hiba? Az, hogy kimaradt egy szó: ha az oltás beadása utáni napon meghal egy gyermek, az *önmagában* tényleg rendkívül kis valószínűségű esemény. Valóban, ha 1 oltást adunk be, akkor a halálozások várható száma $2,97 \cdot 10^{-6}$, ha ehhez képest 1 lesz, az felettesebb gyanús. Igen ám, de ha 2 oltást adunk be, akkor a halálozások várható száma már $2 \cdot 2,97 \cdot 10^{-6}$, ha 10-et akkor $2,97 \cdot 10^{-5}$ és így tovább. És ezen a ponton emlékezzünk vissza arra, hogy az Infanrix hexa-ból több mint 70 milliót (!) adtak el! Ez tehát azt jelenti, hogy a beadás utáni napon várható halálozások száma *annak feltételezése mellett, hogy az oltásnak semmilyen hatása nincs a halálozásra* $70 \cdot 10^6 \cdot 2,97 \cdot 10^{-6} = 207,7$! Tehát ha a védőoltás-ellenes oldalon lobogtatott papíron szereplő összes halálozás kivétel nélkül az oltás beadását követő egy napon belül történt volna, még akkor is elmondható, hogy a 74 halálozás nem hogy több, hanem épp ellenkezőleg: kevesebb annál, mint amit akkor várunk, ha az oltásnak semmilyen hatása nem volna a halálozásra! Ha az oltás valóban növelné a halálozást, akkor az ott kezdődne, hogy nem 74, hanem *több mint 208* esetet kellett volna látnunk... a legelső napon! Ha az oltást követő második napi halálozásokat

¹⁰⁵Unicef et al. “Levels and trends in child mortality”. In: New York: UNICEF (2013).

¹⁰⁶Ha teljesen precízek akarunk lenni, akkor a hosszabb intervallumra ismert valószínűségből nem lehet egyszerű osztással megkapni a rövidebb intervallumra vonatkozót. (Fordított irányban gondolkodva azonnal belátható: ha valami egy nap alatt 50% valószínűsséggel következik be, az két nap alatt nem 100% valószínűsséggel fog bekövetkezni.) A pontos az lett volna, ha az ún. rátát – a halálozás pillanatnyi kockázatát – kiszámoljuk, majd abból határozzuk meg a kockázatot, ami eszerint $1 - (1 - 1/1000)^{1/(365-28)}$ lett volna. Ilyen kis valószínűségeknél azonban a két módszer eltérése nagyon csekély, ebben az esetben konkrétan annyira, hogy a fenti pontosság erejéig teljesen ugyanazt az eredményt kapjuk.

is számoljuk, akkor a gyanú felvetéséhez szükséges halálozások száma 416, ha egy egész hétköznapot a gyanús periódus akkor 1456 és így tovább. Természetesen itt be kell kalkulálnunk az esetleges „underreporting”-ot (azaz, hogy nem minden esetet jelentenek), de egyrészt egy olyan drasztikus eseményre, mint az oltást követő napon történő halálozás, ez vélhetően csekély, másrészt látszik, hogy még ezzel együtt is többszörös a különbség, úgyhogy ennek – és persze a szokásos mintavételi ingadozásnak, hiszen itt egy mintáról van szó – bőven van hely. És ismétlem: mindezt a gyermekhalandóságban világérvonalbeli országok adataihoz viszonyítva. (Másként megfogalmazva ugyanezt: az adatok szerint az Infanrix hexa oltást követő nap halálozási kockázata – minden országból összevonva! – még a világ ilyen szempontból vezető országainak szintjét *sem* éri el.)

Természetesen a fentiekből magukat a numerikus végeredményeket nem szabad túl komolyan venni, ezért nem is akarom kijelenteni, hogy az oltás látványosan csökkenti a halálozás kockázatát, de az alapvető helyzetet jól mutatja (és nem akartam technikai részletekkel bonyolítani a gondolatmenetet).

Összefoglalva: ezek az adatok nem ijesztőek, hanem *kimondottan megnyugtatóak!*

Két dolog látható ebből. Az egyik, hogy a fenti számolás jól láthatóan a temporális asszociáció szorosságát is figyelembe vette, magyaráról arra sem hivatkozhatnak a védőoltásellenesek, hogy „de hát ez egy napon belül történt!”. Másrészt látszik, hogy a baseline kockázat maga valóban nagyon kicsi... viszont rengeteg oltást is adtak be. (Egy kicsit visszajutottunk oda, amit az elején mondtam: ha nem 207, csak 206 haláleset van, az azt jelenti, hogy az oltás nemhogy bajt nem okoz, hanem épp ellenkezőleg, véd a halálozás ellen – de mégis, ki az, aki ilyenekre gondolna, ha a tévében egymás után látna 206 (!) síró anyukát, akik elmesélnék, hogyan halt meg az oltás másnapján a kicsi csecsemőjük... ezért is mondtam, hogy ezzel nehéz felvenni a versenyt.)

Egy még konkrétabb példa

Most egy az előzőhöz rendkívül hasonló példát szeretném mutatni, csak még „közelebbről” megvizsgálva.

Ott venném fel újra a fonalat, hogy gyerekek halnak meg védőoltásuktól függetlenül is, tehát a védőoltások veszélyességére nem következtethetünk önmagában abból a tényből, hogy egy gyerek a védőoltás után valahány nappal meghalt. Viszont ezen a nyomvonalon kicsit tovább is lehetünk, és lehetünk más érdekes észrevételeket is. Az eset, amit most közelebbről meg fogok vizsgálni, arról szól, hogy egy másfél éves belga gyermek meghalt az MMR oltása után. Az erről beszámoló védőoltás-ellenes oldal minden szükséges eszközt felvonultat: drámai cím (nem „meghalt az MMR-oltás után” vagy ilyesmi, még csak nem is „meghalt a következtében”, nem, dehog: „az MMR oltás gyermeket ölt [!]”, így), fénykép a gyerekről, hogy mindenki közel érezze magához a tragédiáját stb.

Vizsgáljuk azonban meg közelebbről a történetet! Az igazán érdekes ugyanis, hogy a szerzője semmilyen orvosi kapcsolatot nem állított fel az oltás és a halálozás között, egész konkrétan egyetlen szót nem vesztegett arra, hogy pontosan miért „állt meg a szíve” az oltás után. Az egyetlen és kizártlagos ok, amire az oltás meggyanúsítását alapozta (és ebben persze nem fogta vissza magát...), az az időbeli közelség. Hát akkor piszkáljuk meg ezt egy kicsit!

A konkrét esetben 9 nappal az oltás után következett be a tragédia. Azt fogjuk megvizsgálni, hogy valóban „gyanús” egybeesésnek minősül-e a 9 nap múlva történő halálozás. Vajon jogos ez alapján olyanokat írni, hogy az oltás „ölte meg” a gyereket...?

A módszerünk nagyon egyszerű lesz: kiszámoljuk, hogy azon feltételezés mellett, hogy az MMR és a halálozás között *nincs* összefüggés, mekkora a valószínűsége annak, hogy valaki az oltástól számított 9 napon belül meghal. Nyilván nem nulla, ez a kulcsgondolat, hiszen ha van egyáltalán halálozás 12 hónapos kor környékén, márpedig van, akkor az a pusztta vakvéletlennek köszönhetően is bekövetkezhet a 9 napos időablakon belül. Ha ez a valószínűség nagyon alacsony, akkor valóban elgondolkodtatónak kellene lennünk az eset, ha nem, akkor nincs okunk feltételezni, hogy a fenti esemény a véletlen egybeesésen túl máson is múlt volna. Hangsúlyozom, hogy a következőkben nem nyilatkozom arról, hogy hihető-e az ilyen összefüggés – egyszerűen kiszámolom, hogy ha nincs ilyen összefüggés, akkor mi várható (ha-akkor!); hiszen ha ez egybeesik a konkrét eset adataival, akkor nincs okunk összefüggést feltételezni.

Belgiumban az MMR-t 12 hónapos korban adják¹⁰⁷. Annak a valószínűsége, hogy egy olyan gyermek esetében, aki 1 és 2 éves kora között hal meg, ez a halálozás *teljesen véletlenül* az oltást követő 9 napon belülre esik, nyilván $9 / 365 = 0,0247$. (Hiszen ha függetlenek egymástól, akkor a halálozás nem „sűrűsödik” az oltás beadását követő 9 napban bármely más 9 naphoz képest. Ha viszont az oltásnak valóban van ilyen hatása, akkor nagyobb ez a valószínűség.) Az egyszerűség kedvéért itt is azt feltételezem, hogy 1 és 2 éves kor között a halálozás intenzitása állandó, amivel történetesen az oltás *ellen* csalok, a valóságban ugyanis ez csökkenő tendenciájú, így *természetes és várt*, hogy 1 éves kor környékén, beleértve az 1 év és 1 év plusz 9 nap közti ablakot is, több halálozás van, mint más 9 napokban.

Belgium legfrissebb hivatalos mortalitási táblázatából¹⁰⁸ látható, hogy 1 és 2 éves életkor között 37 halálozás van évente. Ez azt jelenti, hogy a teljesen véletlen egybeesések várható száma $0,0247 \cdot 37 = 0,91$. (Annak a valószínűsége, hogy egyetlen ilyen egybeesés sincs, nyilván $(1 - 0,0247)^{37} = 0,397$. Annak a valószínűsége, hogy 1 egybeesés van, tehát, hogy az oltás utáni 9 napon belül egy haláleset következik be mindenféle összefüggés nélkül: $37 \cdot 0,0247 \cdot (1 - 0,0247)^{36} = 0,371$; annak, hogy 2: $(37 \cdot 36/2) \cdot 0,0247^2 \cdot (1 - 0,0247)^{35} = 0,169$ és így tovább.)

Összefoglalva: ha az oltás nem növeli a halálozás valószínűségét, akkor évi átlag 0,91 esetben várhatjuk, hogy az oltás beadását követően (9 napon belül), de attól teljesen függetlenül, pusztta véletlen egybeesésből, meghal egy gyerek. Ha az oltásnak van halálozási valószínűséget növelő hatása, akkor ez a szám nagyobb. Annak az esélye, hogy egyetlen ilyen eset sincs egy évben, 40%, annak, hogy 1 vagy annál több van, 60%, ha feltesszük, hogy az oltás nincs semmilyen hatással a halálozásra.

Következésképp évi 1 ilyen eset *tökéletesen megfelel* annak, amit akkor várhatunk, ha

¹⁰⁷P. V. Damme, T. Lernout, B. Swennen, H. Theeten. *Summary report on immunization programs in Belgium*. http://venice.cineca.org/documents/belgium_ip.pdf. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 30.] 2012. URL: http://venice.cineca.org/documents/belgium_ip.pdf.

¹⁰⁸Statistics Belgium. *Table de Mortalité*. http://statbel.fgov.be/fr/binaries/TM_BE_2009_FR_tcm326-115827.xls. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 30.] 2009. URL: http://statbel.fgov.be/fr/binaries/TM_BE_2009_FR_tcm326-115827.xls.

az oltások és a halálozás között *semmilyen összefüggés nincs.*

Ezt a példát azért szeretem egyébként különösen, mert jól mutatja, hogy miért fontos a kritikus gondolkodásmód, egyszerűbben megfogalmazva: hogy végiggondoljuk, amit olvasunk. Amikor először láttam ezt a cikket, elgondolkadtam, utánanéztem és a fentire jutottam. Ami a legfontosabb, hogy ehhez semmilyen szupertitkos eszköz nem kellett: Google, negyedóra-félórás egy kis józan ész. Ennek ellenére büszke voltam, hogy ez eszembe jutott, főként azért, mert láthatóan senki más nem gondolkozott el a többi olvasó közül ilyenken – mindenki átkozta az MMR-t. Pontosan ahogy a védőoltás-ellenesek azt meg is terveztek...

Záró gondolatok (az anekdotikus bizonyítékokról)

Számtalan szor utaltam már rá a korábbiakban is, hogy az ezzel a kérdéskörrel kapcsolatos problémák nem is igazán tudományosak, sokkal inkább pszichológiaiak.

Az oltás után meghaló, megbetegedő gyermeket történeteinek a médiában történő megjelenése szükségképp egy torzított kép: akinek a gyerekével a világban semmi nem történt az oltás után, nem fog betelefonálni a rádióműsorra vagy weboldalon hozzászólni, hogy ezt elmondja, minden esetre sokkal kevésbé, mint akinek baja lett. Így aztán aki a média hírei alapján próbálja ezt megbecsülni, egy egészen *eltorzított arányt* fog látni, hiszen olyan hírt nem fog olvasni a címlapon, hogy „Pistikével semmi különös nem történt az oltás után”, de az, hogy „Pistike (2) az intenzív osztályon az oltása után! Megrázó képek!” nagyon is címlapra esélyes. Ezért az előbbi esetekről szinte soha nem kap hírt, az utóbbiakról ellenben sokkal inkább.

Márpedig, mint azt remélem az előbbiekbén sikerült kellően alátámasztanom, az arányok jelentik a kérdést. A kérdés nem az, hogy van-e aki oltás után lesz beteg (nyilván igen), hanem az, hogy *több* van-e, mint anélkül lenne. Példát tehát minden lehet hozni ilyenre, és *pontosan emiatt* nem megyünk sokra ezekkel az egyedi példákkal. Ez az *anekdoticus bizonyítékok* igazi problémája: nem is elsősorban az, amit az anekdota szó sugall, hogy ti, igaz-e egyáltalán, persze, sokszor az is kérdés, de a legnagyobb gond, hogy – még ha igaz is – nem tudunk ez alapján arányt számolni. Ahhoz ismernünk kellene az összes esetet, mégpedig *minden* kimenetre vonatkozóan – csak hogy az anekdoták (nagyon) nem ugyanolyan arányban terjednek el az egyes kimenetek esetén...

Az, hogy valaki – például – autista lett egy oltás után, *egyenileg* természetesen megrendítő dráma és én mélyeségesen együtt is érzek a családdal, de ez *epidemiológiailag* nem sokat jelent. A konkrét családnak ez persze valószínűleg édesmindegy, de a népegészségügynek nem az. Ha azt kérdezik, hogy én személy szerint együttérzék-e egy ilyen családdal, akkor a válaszom természetesen az, hogy maximálisan (mint ahogy valószínűleg minden ember ugyanezt válaszolná, hiszen az együttérzés nem annak szól, hogy oltástól, genetikától, valamilyen még ismeretlen toxintól vagy épp a csillagok szerencsétlen állásától lett autista a gyerek), de mint az oltás biztonságossága kapcsán felhozott érv, nem tudom elfogadni. Ugyanúgy, mint ahogy azt sem tekintem érvnek ellenétes előjellel, hogy én meg nem lettem autista! Erről ugyanis nem lehet „személyes tapasztalatok”, egyes példák alapján dönten. Aki tehát gyerekeket mutogat azzal, hogy íme ők is egy oltás után lettek autisták (/haltak meg /stb.), az valójában nem érvel, hanem egyszerűen manipulálni akar – ez

ugyanis nem érv, csak akkor lenne az, ha valaki azt állította volna, hogy az oltottak között nincs autista... csakhogy ilyet senki nem mondott. Az ilyen ember tehát valójában nem a mutogatott betegek érdekeit szolgálja, épp ellenkezőleg: gátlástalanul kihasználja tragédiájukat egyéni céljai elérésére (amelyek, nem mellesleg, végeredményben éppen ahhoz vezetnének, hogy még több beteg legyen).

Végül megjegyzem, hogy a fentiek szerintem olyannyira nyilvánvalóak, hogy ezeket valószínűleg a védőoltás-ellenesek is tudják, és egész más miatt ragaszkodnak mégis az ilyen példák perverz részletességgű, fényképekkel illusztrált alapos bemutatásához. Pontosan tudják, hogy az emberek érzékenyek a gyermekhalálokra és súlyos betegségekre, ha pedig ezt megfelelő körítéssel tállaják (könnyeikkal küszködő szülöök a YouTube-videón, kép a gyerekről, amint vidáman játszik a nagy piros labdával, majd kép a gyerekről, amint csövek lógnak ki belőle az intenzív osztályon, utána kép a temetésről fekete keretben stb., stb.), akkor olyan érzelmeket tudnak felkorlácsolni az olvasókban, hogy azokat – immár a racionalitás teljes kikapcsolása után – szinte bármi ellen tudják fordítani. Például a védőoltások ellen. Nem kell sok: pár mondatban felvázolni, hogy ez egy héttel egy oltás megkapása után történt, és kész is. Ez egy gyomorforgató, primitív – de sajnos nagyon is hatásos – manipuláció, ami azért különösen visszataszító számomra, mert ilyenkor a védőoltás-ellenesek (teljesen tudatosan) a gyermek fájdalmát, egy család fájdalmát nem enyhíteni akarják, hanem egész egyszerűen csatasorba állítják céljaik elérésére.

Szóval: gyomorforgató, primitív manipuláció, de sajnos működik. Ráadásul nagyon nehéz ellene védekezni, hiszen arról nem lehet látványos anyagokat összerakni, hogy Pisti megkappa az oltást, aztán egy hét múlva... nem történt semmi. Arról könnyű látványos videót készíteni, hogy Pisti hogyan halt meg valamiben, arról már jóval nehezebb, hogy hogyan *nem* halt meg valamiben (mondjuk kanyaróban).

(A dolog annál is inkább felháborító, mert ha valaki esetleg elpisszenti magát, hogy kanyaróban is halnak meg emberek, még napjainkban is, akkor persze abban a tizedmásodpercben a nyakába kapja a védőoltás-ellenesektől, hogy ne riogasson ilyen halálesetekkel, micsoda túlkapás ilyen ritkaságokat kiragadni, felháborító...)

Tehát bár nehéz ez ellen védekezni, de hiszek abban, hogy nem lehetetlen. Ismertetterjesztéssel, felvilágosítással el lehet érni, hogy minél kevesebb embert tudjanak félrevezetni. Az igazság terjesztése sajnos szerintem ugyan hátrányban van a valótlan-ságok terjesztésével szemben, de hiszek abban, hogy hosszú távon az igazságnak kell felülkerekednie.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

Az általános érvelési hibákról szóló részben (8.1. alfejezet) igen hosszasan tárgyaltam, hogy mely módszerek nem alkalmasak egy védőoltás biztonságosságának megítélésére (bármilyen csábítónak is hangozzanak alaposabb végiggondolás nélkül). Ez azonban csak a történet fele: adódik a kérdés, hogy akkor viszont melyek azok a módszerek, amelyekkel szakmailag helyesen, gondolkodási hibák nélkül lehet megvizsgálni egy oltás biztonságosságát? Mivel semelyik védőoltás sem tökéletesen biztonságos – mint ahogy

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

egyetlen orvosi technológia sem az – így e módszerek szerepe, mert természetesen vannak ilyenek, igen nagy. Az oltások mellékhatásainak *valós*, megbízható, rendszerében a laikusok számára is átlátható követése minden népegészségügyi rendszer elemi érdeke. (Nem mellesleg azért is, mert ez elsőrendűen fontos a bizalom fenntartása érdekében – szomorúan tapasztalom, hogy a magyar oltásbiztonsági rendszer sok szempontból én is úgy látom, hogy nem tud megfelelni ennek az elvárásnak.)

Az első és legfontosabb, hogy néhány alapfogalmat tisztázzunk – tapasztalataim szerint a legtöbb félreérítés abból adódik az oltásbiztonság kapcsán, hogy nagyon sokan nem gondolják végig, hogy egyrészt mi az oltásbiztonság célja, másrészt, hogy annak elérésére milyen eszközök állnak rendelkezésre.

Az oltásbiztonsági rendszereknek két *alapvető célja* képzelhető el, összhangban azzal, hogy az oltások mellékhatásai is két, jellegükben eltérő csoportra bonthatók. Az egyik esetben a mellékhatás magára az oltásra jellemző, azaz tökéletes minőségű gyártás, tökéletes tárolás és szakszerű beadás esetén is előfordulhatnak. Például ismert és elfogadott, hogy a tetanusz toxoid tartalmazó oltások az esetek nagyon kis részében a felkarban húzódó egyik ideg gyulladását (ún. brachialis neuritist) okoznak. Ez nem az oltóanyag hibája, vagy a beadásé, egész egyszerűen a tetanusz toxoid intrinzik módon hordozza annak az esélyét, hogy kiválthatja – még ha nagyon ritkán is – ezt az ideggyulladást. A másik kategória, amikor a mellékhatás nem az oltásra általában, hanem csak annak egy folytájára, gyártási tételere (ún. sarzsra) vagy éppen a beadó orvosra jellemző, például mert a vakcina szennyeződött a gyártás során, nem megfelelő hőmérsékleten tárolták, rossz technikával adták be stb. (E kérdésekkel a minőségbiztosítás kapcsán – 9. fejezet – még fogok beszélni.) Erre, legalábbis a drámai kimenetelű eseteire, szerencsére inkább csak történeti példákat lehet hozni. Egy nevezetes ilyen Jim a ló története¹⁰⁹, őt a századfordulón használták diftéria antitoxin termeltetésére az Egyesült Államokban, amikor még nem létezett diftéria toxoid (3.8.2. szakasz). Sajnos Jim 1901-ben megbetegedett tetanuszban, ám a betegség lappangási ideje alatt is vettek tőle vért antitoxin készítésére. Az ebből előállított oltással oltott gyermekek közül 13 elhunyt tetanuszban. (A dolog történeti érdekessége, hogy ez a tragédia vezetett Amerikában az ottani gyógyszerhatóság létrehozásához.)

Ennek megfelelően az oltásbiztonsági rendszereknek *három kihívásra* kell választ adniuk, három feladatot kell megoldaniuk.

1. Az első célt tekintve az egyik feladat az, hogy – a mérleg „kockázat” oldalán – adatokat szolgáltasson a megbízható, hiteles *kockázat/haszon mérlegeléshez*, amit az oltások alkalmazása kapcsán el kell végezni. Például a tetanusz toxoid tartalmú oltások alkalmazásánál elvégzett kockázat/haszon mérlegelésnek része a brachialis neuritis kockázata a kockázat oldalon. Történetesen ugyan ez a mellékhatás olyan ritka (1-2 eset per millió beadott oltás vagy az alatt), hogy nem nagyon van min gondolkodni, de elméletileg, ha holnaptól minden második gyerek brachialis

¹⁰⁹ M. B. Liu, K. Davis. “Lessons from a horse named Jim and other events in history affecting the regulation of clinical research”. In: *A Clinical Trials Manual from the Duke Clinical Research Institute*. Wiley-Blackwell, 2010, pp. 1–11. ISBN: 978-1-4443-1521-9. DOI: [10.1002/9781444315219.ch1](https://doi.org/10.1002/9781444315219.ch1). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444315219.ch1/summary>.

neuritist kapna a tetanusz elleni oltásától, akkor megváltozhatna a helyzet. Ehhez az oltásbiztonsági vizsgálatoknak kell információkat szolgáltatniuk.

2. Szintén az első célhoz tartozik, de kicsit más jellegű egy másik fontos és érzékeny kérdés is: a *további olthatóság eldöntése* egyes nemkívánatos események fellépése esetén, azaz a kockázat/haszon elemzés nem globális, hanem adott egyénre vonatkozó elvégzése. Itt az oltásbiztonsági rendszerek feladata az ilyen esetek megtalálása. Ezt követi először is annak eldöntése, hogy a nemkívánatos esemény valóban mellékhatás-e – ennek nehézségeiről az „után” és a „következtében” különbségeiről szóló részben (8.1.2. szakasz) már részletesebben is szóltam. Ha erre nemleges a válasz, akkor a nemkívánatos esemény a további olthatóságot nyilván nem befolyásolja, de ha igen a válasz, akkor is kérdés a további olthatóság megítélése. Bizonyos mellékhatások ugyanis véletlenszerűnek tekinthető módon lépnek fel, így egy ilyen mellékhatás elszenvedése adott oltásnál nem befolyásolja a további olthatóságot, hiszen a véletlenszerűség egyúttal azt is jelenti, hogy a későbbi oltásnál a fellépés valószínűségét nem módosítja a korábbi esemény. (Azaz ugyanannyi a rizikója mint a legelső oltásnál, márpédig azt beadtuk.) Más eseményeknél viszont, ilyen például az oltás kiváltotta anafilaxiás reakció, tudható, vagy legalábbis erősen feltételezhető, hogy a mellékhatás bekövetkezése nem véletlenszerű, hanem egyéni érzékenység is szerepet játszik benne: ilyen esetekben az azonos típusú oltóanyaggal való ismételt oltástól el kell tekinteni, hiszen nagy lenne annak a valószínűsége, hogy a mellékhatás is újfent fellép. E kérdés megítélése természetesen orvosi – vakcinológusi – szakkérdés, így a továbbiakban nem foglalkozom vele, itt talán csak annyit érdemes megjegyezni, hogy a dolog a fentiekből látható módon az esemény véletlenszerű vagy egyéni érzékenységen múló mivoltával függ össze, nem pedig a súlyosságával. (Ez így leírva világos, ám ettől még hallani olyat, hogy „később is oltották szegény gyereket, pedig milyen rosszul volt utána”. E kijelentésnek nincs sok teteje, hiszen nem sokra megyünk vele anélkül, hogy tudnánk, hogy a rosszulléte egyszeri balszerencse, vagy egyéni jellemző következménye volt-e – vannak súlyos, ránézésre akár egészen ijesztő mellékhatások, amelyekkel kapcsolatban mégis igazolódott¹¹⁰, hogy a további oltások veszélytelenül, pontosabban szólva megnövekedett veszély nélkül beadhatók.) A kérdést tovább bonyolítja, hogy több betegség esetében – sajnos – nem csak az oltás beadásának, de az oltás be *nem* adásának is emelkedett a kockázata (mert a rosszabb általános állapotú szervezet többek között a fertőző betegségekkel szemben is védtelenebb). Ezek összetett, de orvosi tudást igénylő kérdések, így a továbbiakban ezzel a feladattal nem foglalkozom.
3. A második cél vonatkozásában egy feladata van az oltásbiztonsági rendszereknek: gyorsan észlelni az *ismert mellékhatás-profiltól eltérőt*, és minél hamarabb reagálni (kideríteni, hogy történt-e szennyeződés, tárolási vagy beadási hiba stb., az érintett sarzsokat visszavonni, ha szükséges, és így tovább).

¹¹⁰M. Gold, H. Goodwin, S. Botham, M. Burgess, M. Nash, et al. “Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service”. In: *Archives of Disease in Childhood* 83.2 (2000), pp. 128–131. DOI: [10.1136/adc.83.2.128](https://doi.org/10.1136/adc.83.2.128). URL: <http://adc.bmjjournals.com/content/83/2/128.abstract>.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

Nagyon fontos, hogy a fenti három feladatot elkülönítsük egymástól, sok félreértes ugyanis a fentiek összemosásából adódik.

Amit világosan kell látni, hogy a legelső feladathoz gyakorlatilag felesleges is lenne nekünk, Magyarországon adatokat gyűjteni. Persze, tudom, hogy elvileg léteznek genetikai különbségek az országok között stb., de gyakorlatban azért nem várható, hogy ugyanaz az oltás, ha ugyanolyan minőségű, ugyanúgy helyesen adják be stb. lényegesen más mellékhatásokat okozna a német emberekben, mint a magyar emberekben. Ebben a kérdésben tehát bátran támaszkodhatunk a német (vagy épp angol, francia, amerikai stb.) adatokra, sőt, általában nincs is más lehetőségünk. Ennek az egyik nagyon praktikus oka, hogy egy sor oltásbiztonsági vizsgálat meglehetősen drága, így nemcsak szükség, de mellesleg esély sincs a magyarországi elvégzésre, a másik, némileg „szakmaibb” ok, hogy különösen a ritka mellékhatások felderítéséhez sok oltás beadására van szükség, ebben pedig egyszerűen megbízhatóbbak a nagyobb országok adatai. (Az Egyesült Államokban egyetlen év alatt annyi MMR-oltást adnak be, mint nálunk mintegy fél évszázad alatt összesen! Vagyis egy év alatt kétszer annyi adatot tudnak összegyűjteni, mint mi az MMR alkalmazásának teljes története alatt...) Kicsit később (8.2.1. szakasz) részletesen is meg fogom mutatni, hogy egy Magyarország méretű országban miért elvileg lehetetlen pusztán a saját adataink alapján egy ritka mellékhatásról nagy megbízhatósággal eldöntenи, hogy az oltással okozati összefüggésbe hozható-e. Tehát bár hangsúlyoztam – és továbbra is hangsúlyozom –, hogy megbízható és hiteles oltásbiztonsági rendszer működtetése minden ország elemi érdeke, ami alól természetesen Magyarország sem kivétel, azt azért látni kell, hogy ez egy hozzánk hasonló országban elsősorban a fenti 2. és 3. célt tudja szolgálni (és kell szolgálnia).

Az oltásbiztonság módszerei szerteágazóak, rengeteg eljárás létezik. (Itt most kizárolag az empirikus, tehát konkrét megbetegedések adatain alapuló eljárásokkal foglalkozni. Természetesen más megközelítések, például elméleti spekulációk, állatmodellek használata stb. is elképzelhető, ezek jellemzően orvosi-biológiai megfontolásokat igényelnek.) Számos módszer hasonlít, vagy lényegében egyezik a **hatásosság vizsgálatánál** (7. fejezet) látott módszerekkel, ami nem is meglepő, hiszen a kérdés hasonlóan fogalmazható meg, csak éppen a vizsgált végpont nem valamilyen betegséggel szembeni védettség, hanem valami-lyen mellékhatás fellépése. A könnyebb áttekinthetőség érdekében célszerű a módszereket két dimenzió mentén csoportosítani:

Kísérletes/megfigyeléses Azokat a vizsgálatokat, ahol a vizsgálatot végző szándékosan befolyásolja, hogy az alanyok kapjanak, vagy épp ne kapjanak oltást, kísérletes (experimentális) vizsgálatnak szokás nevezni. Ahol a kutató csak megfigyeli az oltás utáni történéseket, de azt, hogy valaki kap-e oltást, nem irányítja, hagyja, hogy minden alakuljon úgy, ahogy magától alakulna, megfigyeléses (obszervációs) vizsgálatnak szokás nevezni. (Teljes összhangban a **hatásosságnál** látott (7. fejezet) definícióval.)

Aktív/passzív Amennyiben a kutató (vagy az oltásbiztonsági rendszer) erőfeszítést fejt ki, hogy összegyűjtse a vizsgált mellékhatás(ok)a)t, például egy megfigyeléses vizsgálat esetében a kórházi dokumentációkból, népegészségügyi adatbázisokból kigyűjtí

az adott betegségenben szenvedők adatait, ezt összekapcsolja az immunizációs feljegyzésekkel stb., egy kísérletes vizsgálatnál megvizsgál minden kísérleti alanyt, akkor aktív módszerről szokás beszélni. Ha a rendszer nem végez erőfeszítést az esetkeresésre, csak begyűjtíti a mások által hozzá eljuttatott eseteket, akkor passzív rendszerről beszélünk. (Ezt a csoportosítást világosan meg kell különböztetni az előzőtől: ott az oltások beadásának aktív irányításáról volt szó, itt viszont az esetek (mellékhatások) aktív begyűjtéséről.)

A fenti két dimenzió összesen négy kombinációt tesz lehetővé, ezek közül egy, a passzív, kísérletes vizsgálat természetesen értelmetlen (egy klinikai kísérletben minden meg tudjuk vizsgálni az alanyainkat). Maradt három valós lehetőség, a következőkben ezeket mutatom be részletesebben is¹¹¹.

8.2.1. Aktív, kísérletes oltásbiztonsági vizsgálatok

Az ilyen módszerek lényege, hogy emberek egy csoportját – a kísérleti alanyokat –, szándékosan beoltjuk (vagy épp nem) a vizsgált oltással, utána pedig meghatározott ideig mindegyiktől összegyűjtjük (kérdőívvvel, orvosi vizsgálattal) a tapasztalt nemkívánatos eseményeket. Mivel egyfelől ilyen vizsgálatot szinte csak a törzskönyvezés alatt lehet végezni, másfelől pedig a törzskönyvezés alatt legtöbbször ilyen vizsgálatot végeznek, ezért ezt a kategóriát nyugodtan lehetett volna a törzskönyvezés alatti oltásbiztonsági módszereknek is nevezni.

A számos konkrét fenti elvet követő módszer közül a legfontosabb (legnagyobb bizonyító erejű), és a gyakorlatban is legtöbbször alkalmazott eljárás az ún. *randomizált kontrollált kísérlet*. Ennek lényege a legegyszerűbb esetben az, hogy a kísérleti alanyokat két csoportra osztjuk, az egyik kap oltást (kezelt csoport), a másik nem (kontrollcsoport), majd a két csoport között összehasonlítjuk az egyes nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát. Akkor mondjuk, hogy egy adott nemkívánatos esemény csakugyan mellékhatás, azaz, valóban az oltás okozta és nem csak véletlen egybeesésből lépett fel az oltás után, ha a kezelt csoportban az előfordulási gyakorisága szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoportban.

A „szignifikáns” szó itt arra utal, hogy a különbségnek elég nagynak kell lennie ahhoz, hogy meghaladja a véletlen ingadozások szintjét. Itt ugyanis egy mintával, azaz emberek egy véges méretű csoportjával dolgozunk, ami azt okozza, hogy minden mintából kiszámolt jellemző – így a nemkívánatos események aránya is – két dologtól fog függeni: attól, hogy mi annak a valódi (úgy is szoktuk mondani: sokasági) értéke, és attól, hogy épp milyen mintát választottunk. Hangsúlyozom, hogy itt nem arról van szó, hogy „rosszul”, például nem reprezentatív módon választunk mintát: tökéletesen véletlenszerű mintavételnél is igaz, hogy minden vizsgált jellemző mintáról mintára változik, ezt hívják mintavételi ingadozásnak. Példának okáért, tökéletesen véletlen mintavételnél is előfordulhat, hogy egy, az ország lakosainak átlagos testtömegére vonatkozó, 30 elemű mintát használó vizsgálatba épp az ország 30 legkönnyebb vagy épp a 30 legnehezebb emberét választjuk

¹¹¹J. Talbot, J. Aronson. *Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice*. Wiley, 2011. ISBN: 978-0-470-98634-9.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

be. Szerencsére ennek valószínűsége rendkívül csekély, és éppen ez teszi lehetővé, hogy ha teljesen biztosan nem is, de tetszőlegesen nagy megbízhatósággal nyilatkozzunk arról, hogy ez a mintavételi ingadozás mekkora hibát okozhat. Ez lehetővé teszi annak eldöntését, hogy a két csoport között valamely nemkívánatos esemény arányában tapasztalt különbség annyira kicsi-e, hogy betudható ennek a mintavételi ingadozásnak (nem szignifikáns különbség), vagy annyira nagy, hogy már túlmutat ezen, és fel kell tételeznünk, hogy valós – sokasági – különbség van a háttérében (szignifikáns különbség). E kérdés eldöntésére jól ismert statisztikai módszertan, az ún. hipotézisvizsgálat áll rendelkezésre.

Azért, hogy ennek a kísérleti elrendezésnek a bizonyító ereje nagy legyen, a módszer számos biztosítékot épít be:

- Az alanyokról nem emberi döntés alapján – sem nem a saját, sem nem a kísérletvezető döntése alapján –, hanem teljesen véletlenszerű módon, például egy számítógép véletlenszám-generátorával határozzák meg, hogy kapnak-e kezelést. Ez a randomizáció. Ennek hatalmas a szerepe: ez biztosítja, hogy a két csoport között semmilyen szisztematikus eltérés nincs (eltekintve persze attól, hogy az egyik kap kezelést, a másik nem). Lényegében ez adja a módszernek azt az erejét, amellyel semelyik másik módszer nem tud közvetlenül versenyezni: ez a tulajdonság teszi azt lehetővé, hogy a csoportok között tapasztalt különbséget a kezelés *hatásának* tudjuk be. Hiszen ha a csoportok minden jellemzőjükben azonosak, csak a kezelés tényében nem, akkor a csoportok között tapasztalt eltérés is a kezelésnek tudható be. minden más módszernél beleütközünk a **korreláció nem implikál kauzalitást** (8.1.1. szakasz) problémájába: nem tudhatjuk, hogy ha találunk is különbséget, az minek tudható be: a kezelésnek, a csoportok eltérő összetételenek, vagy a kettő valamilyen keverékének? Csak és kizárolag a kísérletes megközelítés teszi lehetővé, hogy ezt a problémát direkte megoldjuk, hiszen ahhoz, hogy a csoportok között biztosan ne legyen különbség, szükségképpen nekünk kell irányítanunk az oltottságot – ezt valósítja meg a randomizáció. Természetesen a többi módszernél is van mód ennek a problémának a kezelésére, még lesz is erről szó, de azok csak akkor használhatóak, ha tudjuk milyen egyéb eltérések vannak vagy lehetnek, és azokat le is tudjuk mérni. Ez a kérdéskör teljesen analóg a **hatásosságnál megtárgyalt** (7. fejezet) helyzettel.
- Az eljárást azért nevezik kontrolláltnak, mert van „ellenpróba”, azaz olyan csoport, amelyik nem részesül a vizsgált kezelésben. Ez többféleképp is megvalósítható, a legnagyobb értékű az ún. placeboval való kontrollálás, azaz, amikor valójában a nem kezelt csoport is kap kezelést, csak épp ez látszólagos kezelés: olyan oltás, amely minden részletében tökéletesen egyezik a kezelt csoportnak adott valódi oltással... csak éppen hiányzik belőle a hatóanyag. Erre azért van szükség, mert nagyon régóta ismert – ez az ún. placebo-effektus –, hogy az a tény, hogy valaki kezelés alatt áll, *önmagában* képes egészségügyi hatást kifejteni. Éppen emiatt, ha a kontrollcsoport egyáltalán nem kapna kezelést, akkor márás sérülne az az elv, hogy a két csoport semmilyen jellemzőjében nem tér el a kezelés tényén kívül. Amennyiben nem megengedhető, hogy a kontrollcsoport ne kapjon semmilyen kezelést, és van már ismert biztonsági profilú hasonló gyógyszer, akkor elfogadható az a megoldás

is, ha azzal végzik a kontrollálást. (Hiszen ekkor is ugyanúgy teljesülni fog, hogy mindenki csoport azonosan érzi magát kezelés alatt állónak; de arra törekedni kell, hogy a kontrolláló szer a fentiek szellemében hasonlítson a vizsgált szerhez.)

- Pontosan az előbbi miatt arról is gondoskodni kell, hogy a betegek ne tudjanak arról, hogy a kezelt- vagy a kontrollcsoportba tartoznak-e, sőt, jellemzően még azt is biztosítják, hogy a kezelőorvos se legyen ennek tudatában (például a beadott oltást csak kóddal jelölik, így sem az orvos, sem a beteg nem tudhatja, hogy igazi vagy placebo oltásról van-e szó), hogy még az is teljesen kizárt legyen, hogy ő befolyásolja a beteget, akár szándéktalanul is. Ez utóbbi esetben szokás kettős vak vizsgálattól beszélni. Mindezek eredményeképp a betegek biztosan teljes bizonytalanságban vannak azt illetően, hogy valódi kezelést kapnak-e, mégpedig – és ez az igazán fontos! – mindenki csoporthoz *egységesen*, ezért garantálható, hogy a kezelés tényének tudata szerint nincs eltérés a két csoport között.

Ennek a módszernek van a legnagyobb bizonyító ereje, hiszen bár közvetett módon a többi módszer is szolgáltat információt az ok-okozati viszonyokról, de direkt módon egyedül ez. Adódik a kérdés, hogy ha ilyen egyszerű a helyzet, akkor egyáltalán mi szükség van más módszerekre? A válasz az, hogy a randomizált kontrollált kísérleteknek sajnos számos hátrányuk is van.

Először is, jellegükön belül adódóan alkalmatlanok a felvezetésben említett harmadik feladat megvalósítására: a törzskönyvezés során jól használhatóak egy elméleti kockázat-oldal felállítására (ami természetesen rendkívül fontos feladat, a gyógyszer alkalmazási kereteinek megválasztására!), de az ettől való esetleges eltérések gyors detektálására nyilván nem képesek.

A második probléma, hogy a törzskönyvezéskor kísérlet ugyan jó egy standardizált alkalmazási helyzet vizsgálatára, de amennyiben a valós életben tapasztalható végtelen számú speciális esetben esetleg másként viselkedik a vakcina, azt nem fogjuk észrevenni. Például közhismert, hogy a vakcina beadása után beadott más injekció megnöveli az OPV oltás esetében az *oltási polio* (3.8.5. szakasz) előfordulási valószínűségét, de egy ilyet nyilván lehetetlen a törzskönyvezéskor vizsgálatban észrevenni: ugyan ki fog az alanyoknak csak úgy injekciókat beadogatni „hátha van valamelyen hatása” alapon? Ezzel az erővel azt is kipróbálhatnánk, hogy álljanak fejen az oltás után, hátha az hoz elő valamelyen mellékhatást... Az ilyen esetekben fellépő problémák csak a törzskönyvezés után derülhetnek ki, azokból az adatokból, amelyeket például az oltás után – bármi okból is, de – fejen álló emberek körében tapasztalt mellékhatás-csoportosulásról begyűjtünk a nemsokára megtárgyalandó módszerekkel. Hasonlóképp csak a törzskönyvezés után derülhet ki, ha létezik olyan részcsoporthoz az embereknek, amelyben – valamelyen speciális tulajdonságuk miatt – lényegesen eltérő az oltás mellékhatásprofilja. (Hiszen gyakorlatilag végtelen sok csoportosítás képzelhető el – életkörülmények, egyéb betegségek és sok más szempont szerint – így lehetetlen az oltást mindegyikre kipróbálni.) Márpedig ezek a kérdések nagyon is fontosak, hogy az indikációs/kontraindikációs kört a legmegelapozottabban lehessen kialakítani.

A harmadik probléma, hogy jelentős a szervezésigényük, annak minden konzekvenciájával együtt: drágák, rengeteg embert igényelnek, számos technikai nehézséget vet fel a

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

megszervezésük.

A negyedik, és sok szempontból talán legnagyobb probléma, hogy a randomizált kontrollált kísérletek mind időben, mind a résztvevők számában korlátozottak. A mintaméret nem csak anyagi okok miatt nem növelhető: egy ponton túl technikailag is lehetetlenne válik a szervezés (a gyakorlatban már néhányszor ezer fő kísérlet is igen nagynak számít, néhányszor tízezer fő fölé pedig praktikusan lehetetlen menni). Hasonló vonatkozik a kísérlet hosszára is: a vizsgálatból a protokoll megsértése (pl. az esedékes ellenőrzés elmulasztása – „ó, kinek van kedve emiatt a fél évvel ezelőtti vacak miatt pont holnap bemenni”) miatti kimaradás, az ún. kihullás már pár hónapos kísérleteknél is komoly fejtörést tud okozni, így néhány hónap, legjobb esetben egy-két év fölé gyakorlatilag lehetetlen kísérletes megközelítéssel bemenni. Ehhez más módszerekre lesz szükség.

Az időbeli korlát behatárolja, hogy mekkora késleltetéssel jelentkező mellékhatásokat észlelhettünk. A mintaméretre vonatkozó korlát azt limitálja, hogy milyen nagyságú hatást (azaz mekkora különbséget a nemkívánatos esemény gyakoriságában a kezelt- és a kontrollcsoport között) tudunk kimutatni.

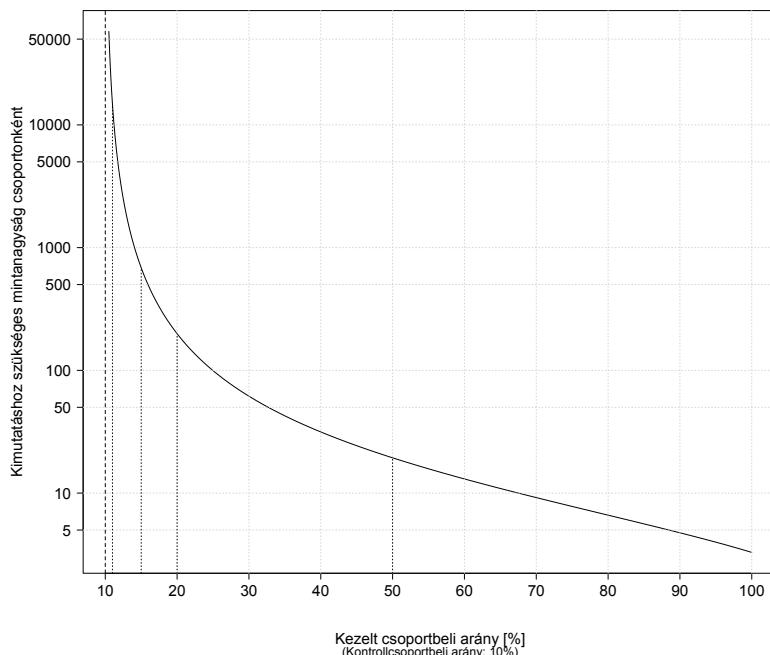
Az előbbi állítás nyilvánvaló, de az utóbbihoz talán érdemes egy kis magyarázatot fűzni. A mintavételi ingadozás nagysága annál nagyobb, minél kisebb a minta. Ebből következik, hogy kis minta esetén még nagyobb különbségeknél sem feltétlenül tudjuk kijelenti, hogy az nem csak a véletlen ingadozás következtében lépett fel; de minél nagyobb a mintánk, annál kisebb különbséget is tudunk detektálni (azaz nagy megbízhatósággal észre fogjuk őket venni mintából, mert ki fogjuk tudni jelenteni, hogy túl nagy az eltérés aholhoz, hogy az a véletlen ingadozásnak betudható legyen). Ahogy a régi statisztikus mondás is tartja: „kis különbséghöz nagy minta kell, nagy különbséghöz elég a kis minta is”. Ez más szóval azt jelenti, hogy minél kisebb a valódi különbség, annál nagyobb mintán lehet csak észrevenni.

A 8.3. ábra azt mutatja – az áttekinthetőség kedvéért ún. féllogaritmikus módon, azaz a függőleges tengely skálázását logaritmikussá téve –, hogy ha egy nemkívánatos esemény előfordulási gyakorisága 10% a kontrollcsoportban, akkor adott, 10%-nál *nagyobb* előfordulási valószínűségű – tehát *valóban* mellékhatásnak minősülő – nemkívánatos esemény nagy megbízhatóságú¹¹² kimutatásához mekkora minta kell *csoportonként*.

Ez tökéletesen szemlélteti azt a gyakorlatban, amiről a fent elméletben beszéltem: ha egy mellékhatás olyan drasztikus, hogy a kontrollcsoportbeli 10%-os előfordulást ötszörösére, 50%-ra emeli, akkor az már egy nagyon kicsi, csoportonként néhány tucatnyi alanyból álló mintán is észrevehető. Visszont ha csak 20% az előfordulási arány a kezelt csoportban, akkor már nagyjából 2×200 kísérleti alanyra lesz szükség a kimutatáshoz (ami továbbra sem probléma), ha 15%, akkor körülbelül 2×700 főre (ami azért már nem kis kísérlet), de ha csak 11%-ra emeli a kockázatot, azaz minden összes 1% pont az abszolút kockázatnövekedés az oltás következtében, akkor már 2×15 ezer főre lenne szükség (ami nagyjából az elvégezhetőség határa). Ha a vizsgált nemkívánatos esemény ugyan valóban mellékhatás, de az abszolút kockázatnövekedés 1% pont alatti, akkor az randomizált, kontrollált kísérlettel *gyakorlatilag* kimutathatatlan.

Érthető módon még rosszabb a helyzet akkor, ha a vizsgált esemény – a fenti példával

¹¹² 5%-os szignifikanciaszinten végzett próba, 80%-os elvárt erő.



8.3. ábra. Adott, 10%-nál nagyobb előfordulási gyakoriságú mellékhatás nagy megbízhatóságú kimutatásához szükséges mintanagyság (csoportonként), amennyiben a mellékhatás előfordulási gyakorisága 10% a kontrollcsoportban

elltentében – ráadásul még ritka is. Ezt a fenti számítás alapján is be lehet mutatni (például ha a kontrollcsoportban nem 10, hanem 0,1% az előfordulási arány, akkor még az ötszörös kockázatnövekedés kimutatásához is majdnem $2 \times 3\,000$ (!) fő kell – hiába is nagy a relatív kockázatnövekedés, abszolút értelemben így is csak fél százalék, még a kezelt csoportban is), de erre nézzünk most inkább egy konkrét illusztrációt. Vegyük példának a tipikusan gyermekkorban jelentkező 1-es típusú cukorbetegséget – ez egyrészt a ritka betegségre is példa, másrészt olyan szempontból is jó, hogy valóban kapcsolatba hozták (8.3.3. szakasz) az oltásokkal. Tegyük fel, hogy ki akarjuk deríteni kísérletes módon, hogy összefüggésbe hozható-e a védőoltásokkal! Mi lesz a baj? Magyarországon a 0-14 éves korosztályban évi mintegy 200-300 új esetet körismezünk ebből a betegségből. (Persze nem egyenletes eloszlással az egyes életkorokban, de ettől most tekintsünk el, a lényeget nem befolyásolja.) Ez azt jelenti, hogy 100 ezer ilyen korú gyermekre kb. 13 új eset jut évente. Tegyük fel, hogy végünk egy kísérletet 1000 oltott és 1000 kontroll gyermekkel. (Ez már nem kicsi kísérlet!) Tételezzük fel azt az extrém esetet, hogy minden cukorbetegséget védőoltás okoz. (Ami persze amúgy nyilván abszurd, hiszen az 1-es típusú diabetes a világ egyik legkorábban leírt betegsége, egyértelműen azonosítható forrásokkal Kr. e. 1500-ból.) De még ebben az egészen abszurd szélső esetben is azt várjuk, hogy a kezelt csoportban 0,13 megbetegedés, a kontrollban 0,00 megbetegedés lesz. Magyaráz: jó eséllyel egyik csoportban sem lesz egyetlen cukorbeteg sem. Hát ezzel sokra mentünk... Rendben, akkor emeljük a mintaméretet! Legyen 10 000 – 10 000. (Ez már hatalmas

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

vizsgálat!) Ekkor még ebben az – ismétlem: abszurditásig szélsőséges – helyzetben is azt várjuk, hogy az esetek száma 1 és 0 lesz. Ez még nyilván minden kevés, hiszen nem fogjuk tudni, hogy az az 1 főnyi különbség most valódi hatás, vagy egyszerűen a véletlen ingadozás miatt volt, azaz jó eséllyel nem lesz szignifikáns a különbség (kicsi a teszt ereje). Legyen a mintaméret 100 000 – 100 000! Ekkor már jók vagyunk: a kezelt csoportban lesz kb. egy tucat diabetes-es, a kontrollban egy sem. Ezt már észrevesszük. Na de álljunk meg egy pillanatra! 100 ezer kezelt és 100 ezer kontroll gyerek?! Magyarországon 2012-ben összesen nem volt 100 ezer éveszületés! Ha minden Magyarországon született gyermeket be is tudnánk vonni egy ilyen vizsgálatba (mint ahogy nyilván nem tudjuk, már csak azért sem, mert a gyerekek felét azért nem lehet oltatlanul hagyni), még akkor sem lenne meg a szükséges mintanagyság *fele* sem egy év alatt! Márpedig több időt nem lehet várni, már csak a diabetes előfordulási gyakoriságának változása miatt sem. A fentiekből az is látszik, hogy az sem lenne megoldás, ha Amerikában vagy hasonló helyen akarnánk a kísérletet végrehajtani. (Amennyiben az utánkövetést két évre nyújtjuk, megduplázódik ugyan a különbség, de mint a fentiekből is látszik, érdemi változást ez sem fog hozni.) És persze ne feledjük, hogy idáig végig azzal a szélsőséges feltevéssel éltünk, hogy minden cukorbetegséget a védőoltás okoz! Ha szolidabban – és a realitásokhoz közeledve... – azt feltételezzük, hogy azért a kontrollcsoportban is lenne diabetes, akkor még rosszabb a helyzet. Ha mondjuk – még minden elég extrém módon – azt feltételezzük, hogy az oltás 50%-kal növeli meg a cukorbetegség kockázatát, akkor is 5–8 lenne a cukorbetegek számának várható megoszlása az oltott és oltatlan csoportok között. ($8/5=1,6$: kicsivel még 50%-nál is nagyobb kockázatnövekedés.) Igen ám, de ez 3 betegnyi különbség – még két éves követéssel is csak 6 – mégint csak jó eséllyel kimutathatatlan! Tehát, a valóságban, lehet, hogy még a 100 + 100 ezer fő is kevés... Ezért mondtam, hogy bizonyos mellékhatások kísérletes kivizsgálása nem azért hiányzik, mert nincs meg rá a szándék, hanem azért, mert *lehetetlen* ilyen vizsgálatot végrehajtani.

Egy fontos általános tanulság, hogy az epidemiológiában nincs olyan, hogy „biztos” meg „kizárt”. Ez a 8.3. ábra mögötti matematikai számítások, szignifikanciaszint, elvárt erő, és minden hasonló nélkül, pusztán józan éssel is könnyen belátható. Teljesen véletlenszerűen kiválasztott 10 embert megnézünk az utcán, és nem találunk közöttük kék szeműt. Mondhatjuk, hogy akkor kék szemű emberek nem is léteznek? Nem, dehogyan, mondáná bárki mindenféle matematika nélkül is, lehet, hogy léteznek, de kevesebb mint minden tizedik ember ilyen. Sőt, valójában még ez sem igaz! Lehet, hogy minden tizediknél több ilyen, csak pont úgy jött ki a véletlen ingadozás abban, hogy melyik embereket választottuk ki (mindenféle csalás és torzítás nélkül, egyszerűen a vakszerencse folytán), hogy *pont* nem volt köztük kék szemű. Akár az is lehet, hogy minden második ember kék szemű, mi mégis, pusztta véletlen – a mintavételi ingadozás – folytán épp 10 olyat nézünk meg, aki nem kék szemű. (Pontosan úgy, ahogy rulettben is ki lehet egymás után 10-szer a feketét pörgetni.) Ehhez már kell némi matematika, de kiszámítható, hogy ha minden második ember kék szemű, akkor annak a valószínűsége, hogy 10-ből mégsem találunk egyet sem, pusztán a mintavételi ingadozás miatt, nagyjából 0,1%¹¹³.

¹¹³Ez nem ugyanaz, mint annak a valószínűsége, hogy minden második ember kék szemű, feltéve, hogy 10-ből nem találtunk egyet sem. Ez az orvosi statisztikában egy nagyon gyakori félreértés, de a mostani

8. fejezet Biztonság

Ennél is gyakoribb kékszeműség esetén még kevésbé lesz valószínű ez a minta (ti. a 0 a 10-ből). Ezt úgy szokás megfogalmazni, hogy – ha 10-ből nem találunk egyet sem – akkor 99,9% megbízhatósággal kijelenthető, hogy nem lehet 50%, vagy annál is több a kék szeműek aránya. Kiszámolható, hogy ha megelégsünk 99%-os megbízhatósággal ebben az értelemben – tehát, hogy melyik az a legnagyobb aránya a kék szeműeknek, ami mellett legalább 1%-os valószínűsége van annak, hogy a 10 megfigyeltből nem lesz kék szemű –, akkor 36,9%-os felső korlátot kapunk. Ha „csak” 95%-os megbízhatóságot várunk el (a gyakorlatban ez a legtipikusabb), akkor 25,9% a felső korlát. Úgy is szokás mondani, hogy ha 10-ből 0 kék szeműt találunk, akkor a 0%-tól 25,9%-ig terjedő arányai a kékszeműségnek kompatibilisek a megfigyelésünkkel (95%-os megbízhatósági szinten). Látható tehát, hogy a megbízhatóság és a kapott felső korlát között fordított kapcsolat van – ami teljesen megfelel a józan észnek is: biztosabban csak óvatosabb állítást lehet tenni. Ha viszont 100 embert figyelünk meg, és még mindig nem találunk köztük kék szeműt, akkor azt mondhatjuk, hogy 50%-os kékszeműségi arány mellett szinte kizárt lenne, hogy ez történjen (egész pontosan $7,9 \cdot 10^{-29}\%$ a valószínűsége); a 99%-os megbízhatóság melletti felső korlát ez esetben már csak 4,5%. Látható tehát, hogy ekkor adott kékszeműségi arány valószínűsége kisebb, avagy – fordítva megfogalmazva – adott megbízhatóság mellett alacsonyabb lesz a felső korlát. A szokványos, 95%-os megbízhatóságú felső korlát 3%.

Hogy mindennek mi köze az oltásbiztonsághoz? Az, hogy nincs értelme olyat mondani, hogy egy oltás és egy mellékhatás összefüggése „kizárt”, ilyen eredményt egy epidemiológiai vizsgálat nem hozhat. Ha valaki így fogalmaz, akkor valószínűleg kissé pongyolán rövidíti azt, hogy „a vizsgálat szerint az adatok kompatibilisek azzal, hogy az oltás és a betegség között nincs összefüggés”. Mint az előbbiből is látszik, kizártani epidemiológiai vizsgálatban soha nem lehet összefüggést, csak – adott, nagy például 95%-os megbízhatóságú – felső korlátot lehet adni, így az igazán pontos megfogalmazás az, hogy „nagy megbízhatósággal kijelenthető, hogy az oltás nem okoz ilyet, vagy legfeljebb X százalékban”, ahol az X egyre lejjebb szorítható ahogyan gyűlnek az információk, feltéve, hogy az oltás és a betegség között tényleg nincs összefüggés. (Ha pedig van, akkor ugyanezen logikával mondható, hogy egyre pontosabbá tehető, hogy milyen szoros a kapcsolat.) Amikor azt mondjuk, hogy az adatok kompatibilisek azzal, hogy nincs kapcsolat, az pontosan az a helyzet, amit a korábbiakban úgy fogalmaztam meg, hogy nincs szignifikáns kapcsolat.

Mindezekre tanulságos megtörtént példát szolgáltat a rotavírus elleni vakcinák és a bélbetüremkedés története. Az első rotavírus elleni vakcinát, a RotaShield-et 1998-ban törzskönyveztek az Egyesült Államokban. A törzskönyvezés során elvégzett biztonságossági vizsgálatok semmi olyat nem találtak, ami a törzskönyvezés ellen szolt volna. Természetesen ezeket a biztonságossági vizsgálatokat a lehető legmagasabb bizonyító erejű módon, azaz az épp itt tárgyalt randomizált kontrollált kísérlettel végezték el, mintegy 15 ezer alany bevonásával (nagy kísérletről beszélünk tehát). A történetünk szempontjából a bélbetüremkedésnek nevezett nemkívánatos esemény lesz az érdekes. Ezt a 10 054 kezelt alany közül 5-nél, a 4 633 kontrollcsoportbeli alany közül 1-nél tapasztalták, így az

példánk szempontjából kevésbé érdekes.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

első csoportban 5 per 10 ezer oltás volt a gyakorisága, a másodiknál 2 per 10 ezer¹¹⁴. Bár látható, hogy gyakoribb volt az oltott csoportban, azonban e mintaméretek mellett ez a különbség nem volt szignifikáns, így ezt nem minősítették mellékhatásnak. A törzskönyvezés után azonban azt tapasztalták – a következő szakaszokban ismertetendő módszerekkel! –, hogy mégis van bélbetüremkedési rizikót növelő hatása az oltásnak (emiatt később ki is vonták a forgalomból). A későbbi vizsgálatok szerint ennek a kockázata nagyjából 1-2 per 10 ezer oltás¹¹⁵ volt – így aztán nem meglepő, hogy az összesen 15 ezer alanyt bevonó törzskönyvezéskori kísérletben ez nem derülhetett ki. Amikor 6 évvel később elkezdték a rotavírus elleni vakcinák második generációjának (a RotaTeq-nek és a Rotarix-nak) a törzskönyvezését, akkor a rossz tapasztalatok miatt lényegesen megemelték az elvárasokat ez ügyben: az amerikai hatóság az előzmények fényében ekkor már azt is elvárta, hogy egy ilyen ritkaságú esemény is derüljön ki *már a törzskönyvezés alatt*, ezért, egészen elképesztő módon, a Rotarix-ot 63 ezer¹¹⁶, a RotaTeq-et 40 ezer¹¹⁷ gyereken próbálták ki! (A RotaTeq kísérletéhez 11 országból gyűjtötték össze az alanyokat; ez az *egyetlen* kísérlet *önmagában* 350 millió (!) dollárba került.) Mivel nem találtak megnövekedett bélbetüremkedési rizikót, így minden oltást törzskönyvezték. Most jön a történetben a csavar: a legfrissebb hírek szerint¹¹⁸ valójában minden oltásnak is még *mindig* van ilyen mellékhatása, ám ezek előfordulási gyakorisága töredéke az első generációs oltásnál tapasztaltakénak: minden 100 ezer (nem pedig 10 ezer) oltásra jut 2-5 ilyen szövődmény. Hát ezért nem derült ki ez az extrém nagy klinikai kísérletekben sem! Ez viszont már inkább csak a tudományos precizitás kedvéért fontos, egy ilyen elképesztően ritka mellékhatás az alkalmazásra vonatkozó kockázat/haszon mérlegelést érdemben már nem változtatja meg (nem is módosult az oltások alkalmazására vonatkozó ajánlás, azóta is sikeresen használják minden oltásnak a vakcinát). Az érdekesség – és persze az „elfogadható kockázat” kérdéskörének etikai vonatkozásai miatt – megemlítem, hogy sokan már a RotaShield azonnali és teljes kivonásánál is megjegyezték, hogy ez talán túlzás

¹¹⁴J. Bines. “Intussusception and rotavirus vaccines”. In: *Vaccine* 24.18 (2006), pp. 3772–3776. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2005.07.031](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.031). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X05006699>.

¹¹⁵T. V. Murphy, P. M. Gargiulo, M. S. Massoudi, D. B. Nelson, A. O. Jumaan, et al. “Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine”. In: *New England Journal of Medicine* 344.8 (2001), pp. 564–572. DOI: [10.1056/NEJM200102223440804](https://doi.org/10.1056/NEJM200102223440804). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200102223440804>.

¹¹⁶G. M. Ruiz-Palacios, I. Pérez-Schael, F. R. Velázquez, H. Abate, T. Breuer, et al. “Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis”. In: *New England Journal of Medicine* 354.1 (2006), pp. 11–22. DOI: [10.1056/NEJMoa052434](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052434). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052434>.

¹¹⁷T. Vesikari, D. O. Matson, P. Dennehy, P. Van Damme, M. Santosham, et al. “Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine”. In: *New England Journal of Medicine* 354.1 (2006), pp. 23–33. DOI: [10.1056/NEJMoa052664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa052664). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052664>.

¹¹⁸W. K. Yih, T. A. Lieu, M. Kulldorff, D. Martin, C. N. McMehill-Walraven, et al. “Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants”. In: *New England Journal of Medicine* 370.6 (2014), pp. 503–512. DOI: [10.1056/NEJMoa1303164](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303164). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1303164>; E. S. Weintraub, J. Baggs, J. Duffy, C. Vellozzi, E. A. Belongia, et al. “Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination”. In: *New England Journal of Medicine* 370.6 (2014), pp. 513–519. DOI: [10.1056/NEJMoa1311738](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311738). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1311738>.

volt, különösen a fejlődő országok esetében¹¹⁹. Ott ugyanis a rotavírus fertőzés terhei drámaian magasabbak, mint mondjuk az USA-ban (ahol minden százezredik gyerek hal bele rotavírus fertőzésbe, szemben a fejlődő országokkal, ahol minden 250-edik!), így nagyon könnyen lehet, hogy ilyen körülmények között, ahol tehát a haszon serpenyőben is nagyobb súly van, még *akkor is* az alkalmazás lett volna a jó döntés, ha történetesen a bevezetés pillanatában is teljes mértékben tudatában vagyunk a 10 ezer oltásra jutó 1-2 szövődmény kockázatának! (Ami mellesleg aránylag könnyen felismerhető és gyors kezelés esetén az esetek túlnyomó többségében jóindulatú, könnyen elhárítható.) Persze a mérleg másik serpenyőjében az van, hogy a gyártónak és a hatóságnak a bizalom megőrzésére is figyelnie kell, különösen, mert azt nehéz visszaszerezni, ha egyszer elveszik. Márpedig – ne legyenek kétségeink – ha nem vonják ki a RotaShield-et, hamar megjelentek volna írások, amelyekben kockázat/haszon elemzés ugyan nyomokban sem lett volna kimutatható, viszont lett volna bőséges értekezés arról, hogy a RotaShield miatt ártatlan kis csecsemők halnak szörnyű halált a bélbetüremkedés révén. Elképzelhető, hogy valóban egyszerűbb megoldás volt inkább kivonni a készítményt, mint megmagyarázni a fentieket, még akkor is, ha ez a döntés a fejlődő világban sokkal több ártatlan kis csecsemő szörnyű halálát idézte elő, mintha az oltást tovább alkalmazták volna (esetleg mondjuk növelte figyelemmel a bélbetüremkedésre vonatkozóan).

A fenti példa is jól mutatja tehát, hogy mi a helyzet a törzskönyvezéskor végzett klinikai kísérletekkel: egy bizonyos pontig ki tudjuk mutatni a mellékhatásokat, azon túl nem. A túl ritka vagy túl későn jelentkező mellékhatások észrevételére és azonosítására csak a törzskönyvezés és forgalombahozatal után, a tényleges alkalmazás alatt van mód, egész egyszerűen azért, mert csak akkor áll elő az a helyzet, hogy elég sokan, és elég hosszú ideig alkalmazzák a szert. Első ránézésre ez ugyan meglepő lehet, mintha így tudatosan „emberkísérletet végeznénk”, de egyszerűt a fentiekből látható, hogy más lehetőség *elvileg* sincs. Ez természetesen minden más gyógyszerre ugyanúgy vonatkozik, nem csak a védőoltásokra! Sőt, meglepődnék, ha más gyógyszereket 350 millió dollárkból 70 ezer emberen próbálnának ki, hogy egy 1-2 per 10 ezer gyakoriságú mellékhatást kizáranak. Másrészt a doleg annyiban mégiscsak megnyugtató, hogy ez egyúttal szerencsére épp azt jelenti, hogy a súlyosabb problémák, a gyorsan és nagy számban jelentkező mellékhatások azok, amik kizárhatóak. Így abban tehát biztosak lehetünk amikor forgalomba hozzuk a szert, hogy az drasztikus problémát nem okoz, az apróbb problémák pontos felmérése pedig – más lehetőség híján – a forgalombahozatal utánra marad. Ennek a metodikának a megnyugtató voltát a fenti példán is lehet illusztrálni: a RotaShield visszavonási folyamata 15 – kivétel nélkül problémamentesen elhárított – bélbetüremkedés bejelentése után indult el.

Zárásként még egy ide tartozó megjegyzés. Védőoltás-ellenesektől néha hallani – különösen, ha a vizsgálatok nem találtak összefüggést az oltás és vizsgált betegség között –, hogy „jó, akkor csak a gyerek egy kisebb, erre érzékeny csoportjában okozza a betegséget”. Ez nem irreális okfejtés. Ha kimutattuk, hogy nincs kockázat vagy ha

¹¹⁹J. L. Schwartz. “The first rotavirus vaccine and the politics of acceptable risk”. In: *Milbank Quarterly* 90.2 (2012), pp. 278–310. ISSN: 1468-0009. DOI: [10.1111/j.1468-0009.2012.00664.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2012.00664.x). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-0009.2012.00664.x/abstract>.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

van is, legfeljebb 1 per 1 millió (azaz minden egymilliomodik beadott oltás okoz egy adott betegséget mint mellékhatást), az nem feltétlenül jelenti azt, hogy minden gyerek kockázata 1 per 1 millió. Tényleg elképzelhető az is, hogy a gyerekek 90%-ának egyáltalán nincs kockázata, de egy 10%-nyi csoportnál 1 per 100 ezer – azaz tényleg lényegesen magasabb érték. Azonban hiába is jogos ilyen értelemben az okfejtés, egy dolgot nem szabad szem elől tévesztenünk: hogy az egész populáció össz-kockázatára *akkor is* van limitünk! Tehát bár ad abszurdum akár az is lehet, hogy van gyerekek egy olyan csoportja, akik körében kivétel nélkül mindenkinél mellékhatást okoz az oltás – csakhogy akkor e csoport legfeljebb minden egymilliomodik gyermeket tartalmazhatja! (Természetesen ettől még fontos az esetleges ilyen csoportok azonosítása, többek között épp azért, mert náluk a kockázat-haszon mérleg más lehet, még az is elképzelhető, hogy ez más döntéshez vezet az oltás alkalmazásáról. Példának okáért látni fogunk olyan kutatást, mely az oltások cukorbetegséggel való összefüggését a már cukorbeteg gyerekek testvéreinek körére leszűkítve is megvizsgálta, mondván, hogy ők azok akik eleve prediszponáltak a betegségre, hátha náluk okoz inkább cukorbetegséget az oltás.)

8.2.2. Aktív, megfigyeléses oltásbiztonsági módszerek

A törzskönyvezés utáni fázisban már nincsen mód – és ok – arra, hogy kísérletes kutatást végezzünk, így ilyenkor megfigyeléses vizsgálatokra kell támaszkodni. Ezek legfőbb hátránya az előzőekben már szerepelt: az ilyen vizsgálatok bizonyítóereje a korreláció nem implikál kauzalitást (8.1.1. szakasz) problémája miatt kisebb (bár megfelelő módszerekkel javítható). Az előző szakaszból azonban a legfontosabb előny, illetve motiváció is kivilágított: ahhoz, hogy elég ritka mellékhatásokról is információt szerezzünk, széleskörű alkalmazás kell, ahhoz, hogy elég lassan jelentkező mellékhatásokról is információt szerezzünk, hosszú időn át tartó alkalmazás kell. Mivel ezek a törzskönyvezés alatt a fentiekben leírt okokból technikailag megvalósíthatatlanok, marad a forgalombahozatal utáni figyelem (az ún. farmakovigilancia) – és a megfigyeléses módszerek. Az ilyen vizsgálatokat szokás még posztmarketing, vagy „fázis-IV” vizsgálatoknak is nevezni. Ahogy az előbbiekbén is láttuk, egy olyan kérdés, mint az, hogy okozhat-e cukorbetegséget egy védőoltás, jószerével *kizárálag megfigyeléses vizsgálatokkal* kutatható.

Természetesen a mintavételi ingadozásra vonatkozó megállapítások itt is *pontosan ugyanúgy* érvényesülnek. Azaz ugyanazon mintanagysággal ugyanolyan korlátokba ütközünk (folytatva az előbbi szakasz példáját: Magyarországon megfigyeléses vizsgálattal sem lehet eldöntheti, hogy egy oltás okoz-e cukorbetegséget) – de legalább ilyenkor már a lehetőség megvan nagyobb mintanagyság elérésére, és így ezen kérdés megválaszolására, legfeljebb nagyobb ország(ok) adataira van szükség.

Cserében ezért viszont bejön, a már említett módon, az ’események együttjárásából nem következik az okozatiság’ problémaköre, amire érdemes egy pillanatra kicsit részletesebben visszatérni. Ahogy már sokszor volt róla szó, ez minden megfigyeléses vizsgálat rákfenéje – javítani ugyan lehet, de a probléma mindenkor ott lebeg a fejünk felett: ha csak megfigyeljük az alanyok oltottságát, akkor soha nem lehetünk benne biztosak, hogy az oltottak *csak* az oltottságban térnek el az oltatlanoktól. (Márpedig innentől kezdve ha találunk is különbséget a két csoport között, nem tudhatjuk, hogy az tényleg az oltás miatt van

vagy az egyéb eltérés(ek) miatt, vagy esetleg ezek keveréke miatt.) Pontosan *ez volt az oka* (8.1.1. szakasz) annak, hogy nincs értelme olyan összehasonlításokat tenni, hogy 50 évvel ezelőtt mennyi autista volt és most mennyi autista van, hiszen az 50 évvel ezelőtti világ nagyjából egymillió dologban tér el a maitól az oltásokon kívül. De ez a probléma az igazi, tudományos céllal végzett vizsgálatokat is ugyanúgy sújtja! Ahogy a *hatásosság vizsgálatánál* (7.3. alfejezet), itt is gondolnunk kell az olyan különbségekre, potenciális confounder-ekre, mint az eltérő szocioökonómiai státusz, eltérő társbetegségek stb. Az oltásbiztonság területén a talán legproblémásabb confounder az életkor, hiszen egyszerre hathat bonyolult betegségek fellépésére és az oltás beadására. Gondolatkísérletként, ha egy betegség – az oltástól teljesen függetlenül! – minden pontosan 2 hónapos és 1 hetes korban jelentkezik valamilyen furcsa biológiai okból kifolyólag, és mi bevezetünk egy oltást 2 hónapos korra, akkor nagyon könnyen gyanús lesz az oltás – miközben a valóságban semmi köze a betegséhez (ez most biztos, hiszen a gondolatkísérletünket így állítottuk be). A szemléltetés nem teljesen légbőlkaptott: jól ismert példának okáért¹²⁰, hogy a hirtelen csecsemőhalál előfordulásának nagyon markáns életkorai eloszlása van (országtól és időponttól nagyban függetlenül), mégpedig olyankor tetőzve, amikor meglehetősen sűrűn szerepelnek oltások, jellemzően DTP a legtöbb ország immunizációs menetrendjében. Éppen emiatt, még ha azt is tapasztaljuk, hogy sok bölcsőhalál fordul elő az oltás beadása után, nem tudhatjuk, hogy mi a *valódi*, csoportosulást kiváltó tényező: az oltás beadása vagy adott életkor elérése – ha ugyanis az oltást minden adott életkorban adjuk be, akkor a kettő nehezen választható szét egymástól! Ez az életkor szerinti confounding problémája. Éppen emiatt nem gyanús *önmagában* az oltás utáni csoportosulás – de ez nem jelenti azt, hogy az oltás automatikusan ártatlan is az ügyben, hiszen lehet az is a valódi ok, a lényeg, hogy gondos vizsgálatra van szükség, mely igyekszik ezt a confoundert is kiszűrni... különben alaptalanul kevernénk gyanúba az oltást. Természetesen a fordított esetre is lehet példát hozni, azaz, hogy a confounding az oltást a valóságosnál jobb színben tünteti fel. Fine és mtsa egy érdekes cikkükben rámutatnak arra¹²¹, hogy bizonyos esetekben – történetesen pont a DTP-oltás és a bölcsőhalál ilyen – az oltás későbbi beadásának vagy teljes elkerülésének és a betegség fellépésének vannak *közös „kockázati”* tényezői. (Amerikai adatok szerint DTP-oltásra és bölcsőhalálra ilyen például az anyai dohányzás vagy az anya alacsony életkora.) Ez azért baj, mert ha ezt figyelmen kívül hagyjuk, akkor *alul* fogjuk becsülni az oltás kockázatát, hiszen az oltatlanoknál is sok megbetegedést fogunk látni (ami nyilván csökkenti az oltás legrétebb kockázatát), csakhogy ennek valójában semmi köze nem lesz az oltáshoz, ugyanis épp azért betegedtek meg, legalábbis részben, amiért oltást sem kaptak. Egy másik példa ugyanerre: tipikusan az influenza-oltás hatásosságának lemérése kapcsán jelent problémát¹²², hogy az oltást eleve inkább a jobb

¹²⁰E. Mortimer Jr. “DTP and SIDS: when data differ”. In: *American Journal of Public Health* 77.8 (1987), pp. 925–926.

¹²¹P. E. M. Fine, R. T. Chen. “Confounding in studies of adverse reactions to vaccines”. In: *American Journal of Epidemiology* 136.2 (1992), pp. 121–135. URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/136/2/121.abstract>.

¹²²L. Simonsen, C. Viboud, R. J. Taylor, M. A. Miller, L. Jackson. “Influenza vaccination and mortality benefits: new insights, new opportunities”. In: *Vaccine* 27.45 (2009). ESWI - Third European Influenza Conference, pp. 6300–6304. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2009.07.008](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.008). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09010056>.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

egészségi állapotban lévők kapják meg (mert egészségtudatosabbak, elmennek orvoshoz az oltásért, szemben a legtörékenyebbekkel), akik tényleg kevésbé is fognak meghalni – ám innentől nem tudhatjuk, hogy ez valóban az oltásnak köszönhető-e, vagy inkább annak, hogy eleve is egészségesek voltak, ami nyilván szintén csökkenti a halálozási kockázatot, illetve milyen arányban játszik szerepet ez a kettő...? Ezt szokás 'egészséges oltott hatás'-nak nevezni¹²³. Mindezek miatt tehát nem lehet elég szer hangsúlyozni, hogy minden megfigyeléses vizsgálatnál kulcskérdés a confounding kezelése, a kutatás gondos megtervezése.

A megfigyeléses vizsgálatok között az aktív módszerek lényege, hogy a vizsgált nemkívánatos esemény – potenciális mellékhatás – előfordulását, és a kutatáshoz szükséges egyéb információkat a törzskönyvezéskor végzett vizsgálatokhoz hasonlatos módon a kutatás keretében, a kutatók által végzett munkával, célirányosan gyűjtik össze – például adott betegséggel diagnosztizált személyek adatait lekérik a járó- vagy fekvőbeteg adatbázisokból, és ezt összekapcsolják az immunizációra vonatkozó adatokkal –, hogy ilyen módon következtessenek arra, hogy a nemkívánatos esemény valóban mellékhatás-e¹²⁴. Ezek a módszerek tehát mindenkor egy adott nemkívánatos esemény és egy adott oltás kapcsolatának felderítésére irányulnak (de természetesen elvileg tetszőleges számú ilyen vizsgálat elvégezhető).

Adódik a kérdés, hogy mi dönti el, hogy milyen oltás és milyen nemkívánatos esemény vizsgálatát célszerű elvégezni a végtelenehez közelítő számú lehetséges kombinációból. Ehhez nyilván valamiféle gyanú felmerülése kell (többre nincs szükség, a gyanú elég, hiszen bizonyosabb információt majd éppen az ilyen vizsgálatok fognak szolgáltatni). Ezt a gyanút legtipikusabb esetben a következő szakaszban bemutatandó passzív oltásbiztonsági rendszerek vetik fel. A passzív módszerek jellemzően igen gyengék, önmagukban nem sok következtetés levonására alkalmasak – de a gyanú felvetéséhez megfelelőek, és nekünk ennyi elég is, másra nem is akarjuk a passzív adatokat használni: ha már van gyanú, az a most részletezett módszerekkel megvizsgálható.

Az aktív, megfigyeléses oltásbiztonsági módszereket tovább osztályozhatjuk aszerrint, hogy igényelnek-e explicite a vizsgált potenciális mellékhatástól mentes csoportot (ún. kontrollt) a kutatás elvégzéséhez, vagy sem. Első ránézésre meglepő lehet, hogy végezhető vizsgálat úgy is, hogy minden alanyunk már megbetegedett a kérdéses be-

¹²³ Általában az ilyen torzítás neve – mivel egyáltalán nem csak védőoltásoknál merül fel ez a kérdés – 'healthy user bias' (kb. egészséges igénybevétő okozta torzítás) az angol szakirodalomban.

¹²⁴ N. Andrews. "Statistical assessment of the association between vaccination and rare adverse events post-licensure". In: *Vaccine* 20, Supplement 1 (2001), S49–S53. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/S0264-410X\(01\)00280-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00280-8). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X01002808>; N. Andrews. "Epidemiological designs for vaccine safety assessment: methods and pitfalls". In: *Biologicals* 40.5 (2012), pp. 389–392. ISSN: 1045–1056. DOI: [10.1016/j.biologicals.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2011.08.010). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105611001199>; J. M. Glanz, D. L. McClure, S. Xu, S. J. Hambidge, M. Lee, et al. "Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations". In: *Journal of Clinical Epidemiology* 59.8 (2006), pp. 808–818. ISSN: 0895-4356. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2005.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.11.012). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435605004099>; D. L. McClure, J. M. Glanz, S. Xu, S. J. Hambidge, J. P. Mullooly, et al. "Comparison of epidemiologic methods for active surveillance of vaccine safety". In: *Vaccine* 26.26 (2008), pp. 3341–3345. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2008.03.074](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.074). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X08004106>.

tegségen, de vannak szellemes megoldások, amelyek ilyenkor is működnek (ennek a gyakorlati jelentősége például abban az esetben nagy, ha mindenki vagy szinte mindenki be van oltva).

Kontrollt használó módszerek

A két legfontosabb aktív, megfigyeléses módszer, ami kontrollt igényel, a *kohorsz vizsgálat* és az *eset-kontroll vizsgálat*. Ezek ismertetésénél szinte szóról-szóra megismételhetném azt, amit a **védőoltások hatásossága kapcsán végzett vizsgálatoknál** (7.4. alfejezet) mondtam, hiszen ezek a módszerek megegyeznek a hatásosság vizsgálatánál használtakkal, az egyetlen különbség az, hogy ott a végpont a védőoltással megelőzni kívánt betegség előfordulása, itt pedig a felmerült potenciális mellékhatás előfordulása. E módszereket ott részletesen ismertettem – tekintettel arra, hogy a klinikai hatásosság vizsgálatánál, az ott kifejtettek miatt, sok esetben kizárálag megfigyeléses módszerek alkalmazhatók – így most csak a legfontosabbakat ismétlek meg.

Kohorsz vizsgálat A kohorsz vizsgálat során azonosítják alanyok egy – lehetőség szerint hasonló tulajdonságokkal bíró – csoportját, a kohorszt, majd végigkövetjük, amint egy részük beoltatja magát, egy részük nem (de ezt nem mi szabjuk meg!), utána pedig megfigyeljük, hogy az oltott és az oltatlan csoportokban mekkora a vizsgált nemkívánatos esemény előfordulási gyakorisága. Akkor következtethetünk arra, hogy a nemkívánatos esemény valóban mellékhatás, ha az oltott csoportban szignifikánsan gyakrabban fordul elő. Értható okokból kifolyólag az oltásbiztonság kohorsz vizsgálatai szinte minden retrospektív jellegűek, azaz a végigkövetett kohorszt ex post, a gyanú felvetődésekkel állítják össze „képzeletben” (azaz egy múltbeli időpontra vonatkozóan).

A kohorsz vizsgálatok lehetővé teszik a kockázat teljesen közvetlen becslését, de a ritka eseményeknél gondban lehetünk (hatalmas kohorszra lehet szükség, hogy kellő ereje legyen a vizsgálatnak, azaz igazolni tudjuk a kockázatnövekedés szignifikanciáját). További előnye, hogy lehetővé teszi több végpont – több potenciális mellékhatás – egyetlen vizsgálatban történő kutatását, de arra azért vigyázni kell, hogy ezek száma túl nagy sem lehet, különben fals „találatokat” is könnyen kaphatnánk (többszörös összehasonlítások helyzete). Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a kohorsz – hiába is használ hasonló tulajdonságú alanyokat – nem jelenti automatikusan az összehasonlított csoportok esetleges inhomogenitásából adódó problémák jó tulajdonságú kezelését. A gond ugyanis az, hogy bárminnyire is hasonlóak a csoportok, az oltottság *önmagában* is többféle eltérést jelenthet, márpedig ez – értelemszerűen – *szükségképp* el fog térti az oltott és a nem oltott csoportok között. Sajnos ez nem csak elméleti aggodalom: nagyon is jól ismert példának okáért, hogy az oltottság nem független a szocioökonómiai státuszról; hogy még rosszabb legyen a helyzet, arról pedig az közismert, hogy összefüggésben van egy sor betegség kialakulásának kockázatával. Ez ellen csak úgy védekezhetünk, ha ezekről a confounder-ekről információt tudunk gyűjteni (például az alanyok lakhelye), ám ez a kohorsz vizsgálatoknál – mivel jellemzően régi adatbázisokra kell támaszkodni, melyek adattartalmát nem erre a célra alakították ki – sokszor nem egyszerű.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

Eset-kontroll vizsgálat Az eset-kontroll vizsgálat során összegyűjtünk olyan alanyokat, akiknél már kialakult a vizsgált potenciális mellékhatás (esetek), és minden ilyen alanyhoz keresünk egy vagy több (általában néhány), velük bizonyos, a kutatók által fontosnak minősített tulajdonságokban – pl. nem, életkor, lakhely – megegyező, de a kérdéses betegségen *nem* szenvedő alanyt (kontrollokat), majd az így képezett csoportokban az oltottságot hasonlítjuk össze. Akkor következtetünk arra, hogy a nemkívánatos esemény valóban mellékhatás, ha az esetek között szignifikánsan több az oltott. (A mellékhatás számszerű kockázata még ebben az esetben sem számolható közvetlenül, szemben a kohorsszal, de a legtöbb esetben azért elég jól közelíthető.)

Az eset-kontroll vizsgálat könnyebben, egyszerűbben és gyorsabban elvégezhető mint a kohorsz; illetve egy további nagy előnye akkor jelentkezik, ha a vizsgált nemkívánatos esemény ritka: a módszer ekkor is *ugyanolyan könnyen* kivitelezhető. (Hiszen eleve azokat keressük meg, akik már szenvednek a kérdéses betegségen.) Problémája természetesen ugyanúgy a két csoport homogenitásának a kérdése, itt ráadásul csak arra van mód, hogy az általunk elgondolt, véges sok szempont szerint biztosítsuk ezt. Nyilván olyan szempontokat kell választani, amelyekről úgy gondoljuk, hogy befolyásolhatják a megbetegedési kockázatot, ám, hogy ezt a kört jól tudjuk-e meghatározni, illetve, hogy a megállapított tényezőket jól tudjuk-e mérni, kérdéses lehet. Jó hír viszont, hogy a kiválasztott változók mérése maga általában jóval egyszerűbb, mint a kohorsz vizsgálatoknál.

Kontrollt nem használó módszerek

E módszerek úgy tudnak nyilatkozni arról, hogy a kérdéses nemkívánatos esemény valóban mellékhatás-e, hogy ahhoz explicite nem igényelnek olyan csoportot, amelynek tagjait nem érinti a vizsgált nemkívánatos esemény¹²⁵. Fontos az explicit szó: látni fogjuk, hogy valójában ezeknél is be van építve valamiféle kontroll, de külön munkával létrehozandó, dedikált kontrollcsoportra nincs szükség. Ebből fakadó előnyük, hogy a már rendelkezésre álló kórházi és egyéb egészségügyi adatbázisokból elvégezhetők a számítások. Az eset-kontroll vizsgálathoz hasonlóan tehát itt sem jelent problémát, ha a betegség ritka, sőt, több ilyen eljárás számára az sem gond, ha a vizsgált oltással való átoltottság magas, így nehéz volna oltatlanokból álló csoportot találni. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ettől még aktív módszerekről van szó, így az esetek gyűjtése továbbra is lehetőség szerint teljes körű kell legyen, ezen belül különösen: nem függhet az oltottsági státuszról.

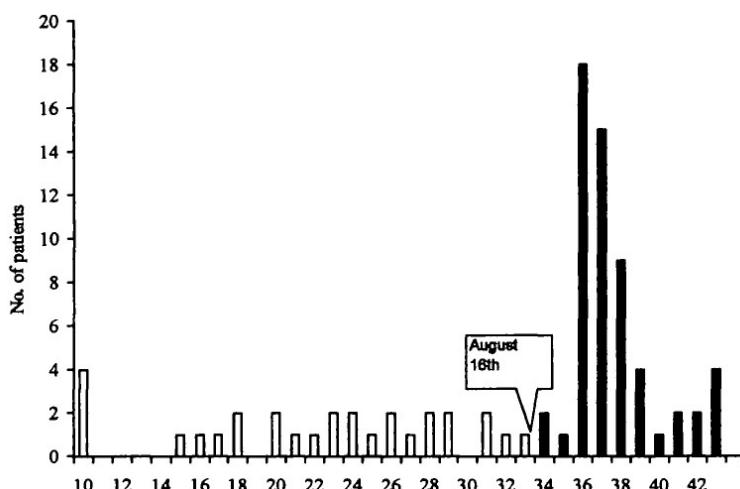
Ecological módszerek Az ecological jelző itt is arra utal, hogy ezek a módszerek nem *egyedi*, hanem valamilyen szinten – például megye, ország – *aggregált* adatokkal dolgoznak. Nem törődünk az egyéni oltottságokkal, csak a megye vagy ország átoltottságával, nem törődünk egyéni megbetegedésekkel, csak a megye vagy ország összesített megbetegedési statisztikáival stb.

Mivel ebbe a kategóriába rengeteg különböző vizsgálat besorolható, így talán jobban érzékelhető a lényege, ha inkább két konkrét – és jellemző – példát hozok ecological

¹²⁵C. P. Farrington. “Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods”. In: *Vaccine* 22.15-16 (2004), pp. 2064–2070. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2004.01.017](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.01.017). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X04000532>.

jellegű oltásbiztonsági kutatásokra:

- A legjobb példa az ilyen vizsgálatokra a különböző, időben koncentráltan végrehajtott oltási kampányokból származó adatok elemzése. Amennyiben a lakosság egy körülhatárolható részét (például adott korosztályt) rövid idő alatt nagy arányban átoltanak, akkor adja magát az ötlet, hogy az oltás biztonságosságát az alapján vizsgáljuk meg, hogy a kampány lezajlása alatt, vagy azt valamelyen idővel követően megemelkedik-e a feltételezett mellékhatás előfordulása. Például, egy brazil városban 1997-ben minden két hét (33. és 34. hét) alatt valamennyi 1 és 11 év közötti gyermeket beoltottak egy Urabe mumpsz-törzset tartalmazó MMR-oltással. (A gyermekek közel felét ráadásul egyetlen napon, augusztus 16-án.) A 8.4. ábra mutatja¹²⁶ a savós agyhártyagyulladásos esetek heti számát a városban. Jól látható



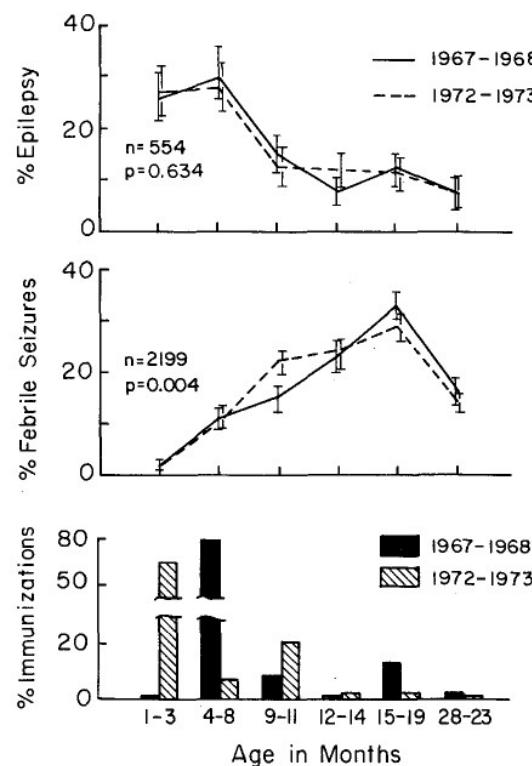
8.4. ábra. Példa a kontrollt nem használó, ecological jellegű oltásbiztonsági vizsgálatokra: aszeptikus meningitis esetek hirtelen megszaporodása időben koncentráltan végrehajtott oltási kampányt követően

az oltási kampányt követő markáns (statisztikailag is szignifikáns) megugrás az esetszámban; ez bizonyíték amellett, hogy az aszeptikus meningitis valóban mellékhatása ennek a – ma már nem használt – vakcinának. Az oltás előtti időszak alapján számítva a háttérrel, még a vakcinának *tulajdonítható* kockázat is meghatározható. Érdemes megfigyelni a kutatás ecological jellegét: egyáltalán nem törődtünk azzal, hogy a megbetegedettek illetve oltottak *személy szerint* kik, csak az összesített, jelen esetben város szinten összesített statisztikákat használtuk. A kontrollálást az jelenti, hogy az oltási kampány *előtti* és *utáni* adatokat hasonlítottuk össze.

¹²⁶I. Dourado, S. Cunha, M. d. G. Teixeira, C. P. Farrington, A. Melo, et al. "Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a Urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs". In: *American Journal of Epidemiology* 151.5 (2000), pp. 524–530. URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/151/5/524.abstract>.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

- Egy másik tipikus példa az oltási rendben bekövetkező változások biztonsági kutatás céljára történő kihasználása. Dániában 1970-ben megváltozott a szamárköhögés elleni – teljes sejtes – oltás beadásának a menete, ezen belül az egyik oltás lényegesen korábbra került. Egy vizsgálat azt nézte meg, hogy bizonyos betegségek fellépésének életkori eloszlása mutat-e eltérést 1967/68 és 1972/73 között. Azt találták, hogy egy kivétellel az összes vizsgált betegség (pl. epilepszia, meningitis) fellépésének életkori eloszlása ugyanolyan volt minden esetben, ez bizonyíték arra, hogy az oltás nem okoz ilyen betegségeket, viszont – egyedüliként – a lázgörccsök eloszlása lejebb tolódott, követve az oltás előrehozását, ez viszont arra bizonyíték, hogy a lázgörccs valóban mellékhatása lehet a szamárköhögés elleni oltásnak. Mindezt a 8.5. ábra mutatja¹²⁷ az epilepszia és a lázgörccs példáján (az alsó panel az oltások beadásának életkori eloszlását adja meg).



8.5. ábra. Példa a kontrollt nem használó, ecological jellegű oltásbiztonsági vizsgálatokra: a vizsgált potenciális mellékhatások életkori eloszlásának megváltozása és meg nem változása az oltási naptár módosítása után

jellege: egyáltalán nem törődtünk azzal, hogy a megbetegedettek oltottak voltak-e,

¹²⁷ W. D. Shields, C. Nielsen, D. Buch, V. Jacobsen, P. Christenson, et al. "Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: a retrospective epidemiologic study". In: *The Journal of Pediatrics* 113.5 (1988), pp. 801–805. ISSN: 0022-3476. DOI: [10.1016/S0022-3476\(88\)80004-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80004-0). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347688800040>.

hogy az oltottak megbetegedtek-e – cserében viszont nagyon gyorsan eredményt kaptunk, pusztán népegészségügyi adatbázisokra támaszkodva.

Mint mindenhol máshol, ez esetben is az az ecological jellegű vizsgálatok hiányossága, hogy ezeket érinti legsúlyosabban a korreláció nem implikál kauzalitást (8.1.1. szakasz) problémája, így általanosságban véve ezek jelentik a legyengébb erejű bizonyítékokat. Honnan tudhatjuk, hogy a brazil városban csak az oltottság tért el augusztus 16 előtt és után? Honnan tudhatjuk, hogy Dániában csak az oltási menetrend változott 1967 és '73 között? Szerencsére ha kiküszöbölni nem is, de enyhíteni lehet e problémát; illetve adott vizsgálat esetén megbecsülhető a súlyossága. Az oltási kampányok vizsgálata esetén például az jelenthet gondot, ha a betegségnek – oltástól függetlenül – szezonálitása van, például télen több van belőle mint nyáron, ekkor egy őszi kampány utáni vizsgálatban azt hihetjük, hogy az oltás okozza az adott mellékhatást, egy tavaszi kampány után viszont azt, hogy nem. Az ilyen helyzetekben az segít, ha közvetlenül a kampány előtti és utáni időszakokat nézzük, illetve ha minél rövidebb, koncentráltabb a kampány, továbbá ha minél rövidebb a kampány előtti és utáni összehasonlító időszak (ennek lerövidítését persze a betegség gyakorisága korlátozza). Szintén informatív, ha az esetgyűjtést tovább folytatva ellenőrzük, hogy csakugyan érzékelhető-e szezonális változás. Mindezeket egybevetve megállapíthatjuk, hogy a fenti brazil eredmény – az ecological jellegen belül – *erős* bizonyítéket jelent. Az oltási rend változása kapcsán végzett vizsgálatoknál hasonlóképp az érdemel figyelmet, hogy vannak-e a betegség előfordulásának alakulásában az oltástól független, hosszútávú trendek. (Ilyet okozhat a népesség életkori vagy nemi összetételének megváltozása, vagy az életkörülmények változása.)

A fentiek egyúttal arra is magyarázatot adnak, hogy az ecological vizsgálatok legprimitívebb alakja (átoltottság és megbetegedési statisztikák összehasonlítása különböző országok között) miért nem használatos módszer: még hasonló helyzetű országok között is akkora eltérések vannak az életkörülményekben, a társadalom összetételében, hogy az ilyen jellegű adatokból nem sok következtetést lehetne levonni. Jobb eredményt adna, ha homogénebb csoportokat hasonlítanánk össze, például nem Magyarországot más országgal, hanem a magyar megyéket *egymással*, de itt meg az a probléma jön elő, hogy ekkor az egyes csoportok között szinte nulla variabilitás lesz (az áoltottságban feltétlenül, így ez csak akkor lehet eredmény, ha a megbetegedésekben nem – de akkor érdekes lehet!). A gyakorlatban az ilyen keresztmetszeti összehasonlítások helyett inkább longitudinális vizsgálatokat szoktak végezni, azaz ugyanazon ország különböző időpontokhoz tartozó áoltottságait és megbetegedési statisztikáit vetik egybe. Ezek általában még mindig homogénebbek, mint a különböző országok, még akkor is, ha ugyanabban az időpontban hasonlítjuk is össze őket. Erre a legtipikusabb példa a fent szereplő eset, azaz egy oltásirend-változás kihasználása biztonságossági vizsgálat céljára.

Eset-átoltottság (case coverage) módszer Az eset-átoltottság módszer nagyon könnyen megérhető, ha arra a megjegyzésre visszagondolunk, miszerint a biztonságot vizsgáló módszerek alapvetően egyeznek a hatásosságot vizsgáló módszerekkel, csak a végpont nem a megelőzni kívánt betegség, hanem a potenciális mellékhatás. Ha ugyanis így gondolunk rá, akkor egyetlen kifejezésben összefoglalható, hogy mi az eset-átoltottság

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

módszer: a Farrington-féle screening!

Ha visszaemlékszünk (7.3. alfejezet), akkor ez a módszer az alapján következtetett az oltás hatásosságára, hogy a megbetegedettek körében mért áltoltottság hogyan viszonyult az országos átlaghoz. Ha ugyanis a megbetegedettek között kisebb volt az áltoltottság, akkor az oltás hatott; a pontos értékek alapján még számszerűen is ki lehetett számolni, hogy mennyire. Az eset-áltoltottság módszer pontosan ugyanezt a logikát követi, csak épp a megelőzni kívánt betegség helyébe a potenciális mellékhatás lép: azt nézi, hogy az abban megbetegedettek körében tapasztalt áltoltottság hogyan viszonyul az országos átlaghoz. Amennyiben a körükben tapasztalt áltoltottság hasonló az országos átlaghoz, akkor az ellene szól az oltás okozati szerepének.

Ez a módszer bizonyos szempontból az eset-kontroll vizsgálathoz hasonlít, mégpedig egy olyanhoz, melyben nem illesztettük hasonlóság alapján az eseteket és a kontrollokat. Előnye, hogy sokszor könnyen és gyorsan kivitelezhető, de cserében számos hátránnal bír, közülük is talán a legfontosabb, hogy nagyon nehéz a confounding ellen védekezni ebben a keretben (hiszen jellemzően nem érhetők el áltoltottsági adatok még a confounderek szerint is lebontva).

Önkontrollos esetsorozat Az előbbieknél sokkal jobb tulajdonságú módszert jelent az explicit kontroll nélküli kutatásra az 1990-es évek elején kifejlesztett önkontrollos esetsorozat¹²⁸. A nevét onnan kapta, hogy ebben az eljárásban a rizikóbecsléshez szükséges összehasonlítási alapot a később megbetegedettek megbetegedés előtti ideje (illetve annak az oltás beadásához való viszonya) jelenti, így bizonyos értelemben az alanyok saját maguk kontrollját adják. Ez egyúttal azt is jelenti, hogy a módszer automatikusan védelmet jelent minden ún. fix, azaz időtől nem függő potenciális confounder (pl. nem, szocioökonómiai státusz, genetika stb.) torzító hatása ellen, hiszen azok a megbetegedés előtt és után is megegyeznek. Éppen emiatt védelmet jelent a felvezetésben említett az 'egészséges oltott hatás' ellen is. Az időben változó confounder-ek – melyek közül a legfontosabb az alany életkora, ahogy arról szintén volt korábban szó – esetleges torzító hatása ellen viszont nem nyújt automatikus védelmet a módszer, az ellen nekünk kell, statisztikai módszerekkel védekeznünk. A vizsgálathoz természetesen csak a már megbetegedettekre van szükség és ismernünk kell az oltottsági adataikat is. A módszer matematikája az előbbieknél lényegesen bonyolultabb – az inhomogén Poisson-folyamatok elméletén alapszik –, a lényeg, hogy képes becslést adni arra, hogy egy adott betegség fellépésének kockázata hányszorosára nő az oltást követő időszakban az oltást megelőző időszakhoz képest. Ha ez 1-nél nagyobb, akkor beszélhetünk valódi mellékhatásról.

A fentiek miatt a módszer könnyen kivitelezhető, és több esetben – elsősorban a fix counfounder-ek automatikus kezelése miatt – még előnyösebb is, mint az explicit kontrollt használó eljárások. A legnagyobb problémája, hogy alapváltozatában csak akkor

¹²⁸H. J. Whitaker, C. Paddy Farrington, B. Spiessens, P. Musonda. "Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method". In: *Statistics in Medicine* 25.10 (2006), pp. 1768–1797. ISSN: 1097-0258. DOI: [10.1002/sim.2302](https://doi.org/10.1002/sim.2302). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.2302/abstract>; H. J. Whitaker, M. N. Hocine, C. P. Farrington. "The methodology of self-controlled case series studies". In: *Statistical Methods in Medical Research* 18.1 (2009), pp. 7–26. DOI: [10.1177/0962280208092342](https://doi.org/10.1177/0962280208092342). URL: <http://smm.sagepub.com/content/18/1/7.abstract>.

alkalmazható, ha a nemkívánatos esemény bekövetkezése nem befolyásolja az oltás későbbi megkapásának a valószínűségét. Ez számos esetben nem teljesül – legkézenfekvőbben akkor, ha a vizsgált nemkívánatos esemény a halál –, de kevésbé extrém eseteket is lehet hozni arra, amikor e feltétel teljesülése kérdéses. Gondolunk bele, ha például a rota vakcina és a bélbetüremkedés kockázatát akarjuk ezzel a módszerrel vizsgálni, akkor találni fogunk eseteket, amikor az oltás másnapján az alanynak bélbetüremkedése lett, de igen jó esélyel senkit nem fogunk találni, aki a bélbetüremkedés másnapján oltást kapott (hiszen a lábadozás időszakában egy halasztható oltást várhatóan nem fognak beadni). Persze, az ilyen esetek túlnyomó többségében nem arról van szó, hogy akkor a gyermek egyáltalán nem kap oltást, valószínűleg csak megvárják, amíg helyrejön, és egy-két hétnélva beadják – vagyis csak elhalasztják az oltást. Viszont ez már a módszerünket elrontotta, hiszen így az oltás előtti nap kockázatát nullának vagy szinte nullának fogjuk becsülni, amihez képest az oltást követő nap esetleg nem túl nagy kockázata is hatalmas növekedést fog jelenteni – tehát nagyon durván felülbecsüljük az oltás rizikóját. Vannak módszerek amelyekkel tesztelhető, hogy fennáll-e ez a jelenség, illetve enyhíthető (például az összehasonlító rizikót nem közvetlenül az oltás előtti időszakból számoljuk), de e kérdésekkel most nem foglalkozom mélyebben.

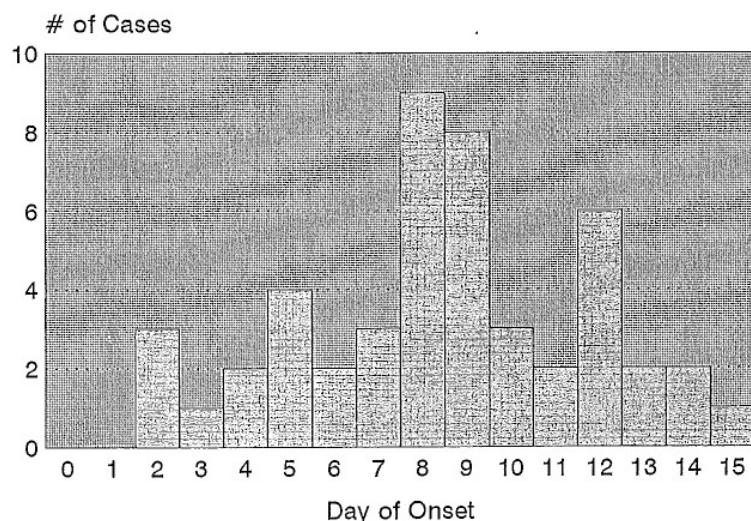
A módszer másik problémája, hogy az életkorhatás torzítja az oltáshoz köthető és nem köthető események szétválasztását. A korábbi példánkat használva: ha egy betegség – biológiai okokból – minden pontosan 2 hónapos és 1 hetes korban lép fel azoknál, akiket érint, mégpedig oltottságtól függetlenül, valamint ha egy oltást minden pontosan a 2. hónapban adunk be, akkor az önkontrollos esetsorozat módszerével, ha 1 hónapos kockázati időszakra alkalmazzuk, drámai kockázatnövekedést fogunk kimutatni, holott valójában az oltás nem tehet semmiről. Ez persze irreális példa, ám a gyakorlatban, ha enyhébben is, de jelentkezhet ez a probléma. Emiatt a módszert inkább rövid távon jelentkező események kutatására szokták alkalmazni, de azért – megfelelő módosításokkal – bevetették már hosszútávú potenciális mellékhatások vizsgálatára is.

8.2.3. Passzív oltásbiztonsági módszerek

A passzív oltásbiztonsági módszerek, az összes eddig ismertetett eljárással ellentétben, nem tesznek semmilyen erőfeszítést arra, hogy egy adott betegségből (potenciális mellékhatásból) összegyűjtsék az eseteket, egyszerűen fogadják az erről szóló, mások által – ez lehet orvos vagy akár beteg is – beküldött jelentéseket. Ebből azonban adódik, hogy egyrészt az ilyen módszerekkel gyűjtött adatoknál a potenciális mellékhatás valós bekövetkezési gyakoriságát *nem* tudjuk meghatározni, hiszen nem tudhatjuk, hogy a jelentett esetek száma hogyan viszonyul a valódi számukhoz (hamarasan látni fogjuk, hogy kevesebb, de akár több is lehet), másrészt sokszor azt sem tudhatjuk, hogy a bejelentett esetek száma hány beadott oltásra jut, harmadrészt nincs mihez viszonyítanunk, hiszen nincsen semmilyen *kontroll*, amellyel össze tudnánk hasonlítani a jelentések számát. Semmilyen elképzélésünk nem lehet arról, hogy a bejelentett esetek száma alapján a kockázat gyanúsan nagy vagy megegyezik az oltás nélküli kockázattal (vagy adott esetben kimondottan kisebb az oltás után). Mindezek miatt a passzív oltásbiztonsági adatok okozatiság megállapítására *szinte alkalmatlanok*.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

A „szinte” szó használatát az indokolja, hogy két vékony szalmaszál azért van, amibe kapaszkodhatunk. Az egyik a jelentések időbeli mintázata és a kapcsolatuk, illetve annak szorossága az oltással (szép szóval a temporális asszociáció). Hadd hozzak itt is egy konkrét példát: egy amerikai tanulmányban¹²⁹ a kanyaróoltás utáni encephalopathiát vizsgálták. A 8.6. ábra mutatja az 1970 és 1993 között beérkezett 48 ilyen eset jelentési időpontjának az eloszlását az oltás napjától számítva.



8.6. ábra. Példa a passzív oltásbiztonsági vizsgálatokra: kanyaró oltás után bejelentett encephalitis esetek bejelentési idejének eloszlása az oltás beadásától számítva

Első ránézésre a doleg teljesen egyértelmű: az események láthatóan – és statisztikailag is szignifikánsan – koncentrálódnak épp abban az időpontban, a 8-9. napon, amikorra az oltóvírus elszaporodik a szervezetben, és így biológiaileg is plauzibilis lehet egy ilyen mellékhatás (részint a természetes kanyaróval szerzett tapasztalatok alapján, részint a kanyaróoltás más, ismert mellékhatásai alapján). Akkor miért gyenge mégis ez a bizonyíték? Azért, mert nem tudhatjuk, hogy a bejelentések megtételenek aránya (tehát, hogy az ilyen betegségek mekkora részét jelentik be) időben állandó-e! Az ábrán ugyanis *nem* az adott napon fellépett megbetegedések száma van, hanem az adott napon fellépett megbetegedések száma *és* az adott napi bejelentési arány szorzata – miközben ez utóbbi faktorról nem tudunk semmit. Ez nagyon is komoly gond, hiszen az orvosok *előre tudják*, hogy mikor várható elméletileg egy ilyen mellékhatás, ezért nem csak „elvileg elköpzelhető”, de nagyon is életszerű, hogy ebben az időablakban valószínűbb, hogy bejelentést tesznek. Magyaráról: a fenti ábrából azért vontuk le a következtetést, hogy itt valami gyanús, mert az első pár napban is kevés bejelentés volt, és a második hétféle

¹²⁹R. E. Weibel, V. Caserta, D. E. Benor, G. Evans. “Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the national vaccine injury compensation program”. In: *Pediatrics* 101.3 (1998), pp. 383–387. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/101/3/383.abstract>.

is – de könnyen lehet, hogy ez csak abból adódik, hogy az első pár napban sem jelentik be ezeket az eseteket („ilyen hamar nem okozhatta az oltás”) és két hét múlva sem („túl rég volt az oltás, hogy az okozhatta volna”). Elképzelhető tehát, hogy a valóságban a megbetegedések száma egy közel vízszintes görbe – az ábra felső csúcsánál húzódva – tehát az oltásnak igazából *nincs* hatása, nincs encephalopathia előfordulását növelő szerepe, csak a fenti torzítás miatt kaptuk ezt a nem vízszintes, hanem koncentrálódó görbét (ami a valóságban tehát inkább a bejelentési arányt mutatja). Hiszen ez egy passzív jelzőrendszerből származó adat, így nem tudhatjuk, hogy a jelentett esetek száma hogyan aránylik az összeshez! E ponton *nagyon fontos* felhívni a figyelmet ezen ábra és a brazil esetnél mutatott közti különbségre. Ez ugyanis a *bejelentett* eseteket mutatja, az pedig az – egy aktív esetkeresés révén megtalált – *összes* eset számát! A különbség tehát ég és föld. Emiatt az ilyen jellegű, passzív rendszerből származó bizonyítékokkal nagyon óvatosan kell bánni. És valóban, más, kontrollt is használó vizsgálatok¹³⁰ többségükben azt mutatták, hogy a kanyaróoltás nem növeli az encephalopathia kockázatát. Érdemes azt is észrevenni, hogy még ha valóban létezne is ilyen kockázat, akkor is, 48 eset jutott 75 millió (!) oltásra. Összehasonlításul: a természetes kanyaró esetében, amin mindenki átesne oltás hiányában, nagyjából minden 1-2 ezer esetre jut egy encephalopathia; továbbá minden 200 ezredik kanyaróra jut egy szörnyű, gyógyíthatatlan, lassú kínhalálhoz vezető panencephalitis – ami viszont az oltottakban soha sem fordul elő.

Az a jelenség tehát, hogy nem minden esetet jelentenek (általánosan használt angol szóval: underreporting), ráadásul előre nem látható, ismeretlen módon, azt jelenti, hogy az ilyen rendszerekből származó adatok teljesen kézbentarthatatlanok, ami – együtt a kontrollnélküliséggel – gyakorlatilag lehetetlenné teszi bármilyen okozatiságra vonatkozó következtetés levonását. Annak a kérdésnek egyébként, hogy a potenciális mellékhatások mekkora részét jelentik, nem igazán van értelme, hiszen ez drámai módon függ a nemkívánatos esemény jellegétől: az enyhéknél közelít a 0%-hoz (ki fog vesződni egy ’átmeneti bőrpír’ bejelentésével?), az igen súlyosaknál akár a 100%-hoz (azért az feltűnik, ha valaki az oltás másnapján meghal)¹³¹. Ráadásul nem csak underreporting, hanem bizony overreporting is létezik, tehát az, hogy valójában nem is létező eseményeket jelentenek be – erre hamarosan visszatérek még.

A másik szalmaszál, hogy – ha az overreporting-tól eltekintünk – akkor legalábbis *felső* korlát adható a jelentések számára: meghatározzuk a háttérrátát, és bár probléma lehet ugyan akkor is, ha ennél kevesebb jelentés érkezik be (ezt nem tudhatjuk biztosan), de ha ennél több, az mindenkor gyanús. Ezen módszer alkalmazásához a háttérráta minél pontosabb meghatározása szükséges, ami azonban nem triviális feladat. Ha már oltunk az adott oltással, akkor nem tehetjük meg, hogy egyszerűen kikeressük a nemzeti

¹³⁰ A. Mäkelä, J. P. Nuorti, H. Peltola. “Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination”. In: *Pediatrics* 110.5 (2002), pp. 957–963. DOI: [10.1542/peds.110.5.957](https://doi.org/10.1542/peds.110.5.957). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/110/5/957.abstract>; P. Ray, J. Hayward, D. Michelson, E. Lewis, J. Schwalbe, et al. “Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study”. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 25.9 (2006), pp. 768–773. DOI: [10.1097/01.inf.0000234067.84848.e1](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000234067.84848.e1). URL: <http://journals.lww.com/pidj/pages/articleviewer.aspx?year=2006&issue=09000&article=00003&type=abstract>.

¹³¹ S. Rosenthal, R. Chen. “The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events”. In: *American Journal of Public Health* 85.12 (1995), pp. 1706–1709.

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

statisztikákból, hogy hányan betegednek meg a vizsgált potenciális mellékhatásból, hiszen ez esetben ebben a számban már benne vannak az oltás által – esetlegesen – okozott esetek is. Nyúlhatunk más korosztályok adataihoz (némi pluszinformációval a betegség kor szerinti eloszlásáról), régebbi adatokhoz, más országok adataihoz és egyéb trükkökhöz, de a talán legtisztább helyzetet az jelenti, ha még csak most készülünk bevezetni az oltást. Ez esetben ugyanis megtehetjük, hogy *éppen* az oltás bevezetése előtt végzünk egy felmérést, és annak adatait már meglehetősen nyugodtan használhatjuk fel az oltási program biztonsági nyomonkövetésére¹³². Egy probléma azonban még így is van: a potenciális mellékhatások előfordulási gyakorisága nagyon eltérhet emberek különböző csoportjaiban. Ezért azon csoportok szerint, amelyekre lebontva tudunk ilyen adatot szerezni, és amelyekbe tartozás könnyen eldönthető az alanyokról, érdemes is lebontott adatokat gyűjteni; tipikusan ilyen minimum az életkor és a nem.

Mindezekre egy konkrét példát mutat Rasmussen és mtsai vizsgálata¹³³. A kutatás a HPV-oltás dániai bevezetését előzte meg; a keretében egy sor, HPV-vel összefüggésbe hozott betegség (Guillan-Barré szindróma, szklerózis multiplex, 1-es típusú diabetes, narkolepszia stb.) előfordulási gyakoriságát határozták meg, mégpedig életkor, nem és évszak szerint (hogy tekintettel legyenek arra, hogy egyes betegségek szezonálitást is mutatnak). Még egyszer: az oltás bevezetése *előtt*. Így tehát ezekben a számokban biztos nincs benne az oltás hatása, így az oltás bevezetése után nagyon jó alap van, amihez lehet hasonlítani az oltás után előforduló esetek számát. Hogy ezt még jobban megkönnyítsék, a szerzők nem egyszerűen csak incidenciákat közöltek eredményként, hanem átszámolták, hogy az egyes betegségekből hány előfordulása várható az oltás után – különböző időtávokon belül – akkor, ha az oltás és a betegség között nincs összefüggés, tehát ilyen értelemben *puszta véletlen egybeesésből* (8.1.2. szakasz). Ha ennél is többről érkezik jelentés, az figyelemfelhívó jel! Mindezt a 8.7. ábra mutatja.

Példának okáért, az eredmények szerint az oltást követő egy héten belül nagyjából 5 egyes típusú cukorbetegség-fellépést várunk 1 millió oltás beadása után, feltéve, hogy az oltás és a betegség között *nincsen* okozati kapcsolat. De 42 napos intervallumot nézve az oltás beadása után már 30 ez a szám, és így tovább. Az áttekinthetőség kedvéért a nem és évszak szerint nem lebontott adatokat mutattam meg ezen az ábrán, de természetesen a valóságban a részletes, jelen esetben mindenkor szempont szerint rétegzett adatokat kell használni. Hiszen ha egy betegség magától is gyakrabban sújt fiúkat, akkor a fiú

¹³²H. J. Clothier, K. J. Lee, V. Sundararajan, J. P. Butterly, N. W. Crawford. “Human papillomavirus vaccine in boys: background rates of potential adverse events”. In: *The Medical Journal of Australia* 198.10 (2013), pp. 554–558; N. P. Klein, P. Ray, D. Carpenter, J. Hansen, E. Lewis, et al. “Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies”. In: *Vaccine* 28.4 (2010), pp. 1062–1068. ISSN: 0264-410X. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.10.115. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09016661>; S. Black, J. Eskola, C.-A. Siegrist, N. Halsey, N. MacDonald, et al. “Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines”. In: *The Lancet* 374.9707 (2010), pp. 2115–2122. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61877-8. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609618778>.

¹³³T. A. Rasmussen, M. R. S. Jørgensen, S. Bjerrum, S. Jensen-Fangel, H. Støvring, et al. “Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study”. In: *British Medical Journal* 345 (2012). DOI: 10.1136/bmj.e5823. URL: <http://www.bmjjournals.org/content/345/bmj.e5823>.

8. fejezet Biztonság

Outcome	Estimated incidence rate used for prediction (per 100,000 person-years)	Number of predicted coincident events since a vaccine dose									
		Within 1 day				Within 7 days				Within 42 days	
		Predicted	80% upper boundary	99% upper boundary	Predicted	80% upper boundary	99% upper boundary	Predicted	80% upper boundary	99% upper boundary	
1. Acute infectious and post-infectious polyneuritis (Guillain-Barre syndrome)	0.94	0.03	1	2	0.18	1	3	1.08	3	5	
2. Acute transverse myelitis	0.60	0.02	1	2	0.11	1	2	0.69	2	4	4
3. Optic neuritis	1.34	0.04	1	2	0.26	2	3	1.54	4	6	
4. Facial nerve palsy	8.95	0.25	2	3	1.72	4	6	10.29	14	19	
5. Anaphylactic shock	2.18	0.06	1	2	0.42	2	3	2.51	5	8	
6. Seizure	30.83	0.84	3	5	5.91	9	13	35.45	41	51	
7. Multiple sclerosis	1.71	0.05	1	2	0.33	2	3	1.97	4	7	
8. Autoimmune thrombocytopenia	0.13	0.00	1	1	0.02	1	2	0.15	1	2	
9. Type 1 diabetes mellitus	25.77	0.71	2	4	4.94	8	12	29.63	35	44	
10. Juvenile and rheumatoid arthritis	20.03	0.55	2	4	3.84	6	10	23.03	28	36	
11. Narcolepsy	0.93	0.03	1	2	0.18	1	3	1.07	3	5	

8.7. ábra. Az oltás beadása után várható megbetegedések száma amennyiben az oltás és a betegség között nincs összefüggés a 10-17 éves korosztályban (nem és évszak szerinti bontás nélküli adatok), 1 millió oltottra számolva különböző oltási utáni időszakokra, illetve a betegségek előfordulásának ingadozására tekintettel meghatározott 80 és 99%-os megbízhatóságú felső korlátok

oltottakban véletlen egybeesésből is több lesz, ha gyakrabban fordul elő télen, akkor hasonlóképp, több lesz véletlen egybeesésből a téli oltásoknál stb.

Az ábrán az is látható, hogy a kutatók kicsit ennél is tovább mentek: egyetlen szám, mint az előbbi 5, félrevezető lehet, hiszen a betegségek előfordulása ingadozik – ha 6 fordul elő egy héten belül, az még minden könnyen lehet, hogy ennek az ingadozásnak tudható be. Éppen ezért meghatározták azt is, hogy erre tekintettel mi a 80, illetve 99%-os megbízhatóságú felső korlát, az előbbi példánál maradva ez 8 és 12: ha ezeket lépjük át, akkor nagy megbízhatósággal kijelenthetjük, hogy ezt már a természetes ingadozás sem magyarázhatja.

A módszer persze még így sem tökéletes, hiszen nem tud tekintettel lenni a betegségek előfordulásának a hosszútávú alakulására (a háttérráta változására), a három említett szemponton túli egyéb, a betegségek fellépését befolyásoló tényezőkre, de mégis, módszer-tanilag megalapozott fogódzkodót ad a passzív adatok kiértékeléséhez. Azt természetesen fontos ismét hangsúlyozni, hogy a dolog aszimmetrikus, épp a passzív adatgyűjtésből adódóan: ha nem érjük el ezeket a küszöböket, az még nem jelenti automatikusan, hogy minden rendben, de ha igen, akkor az feltétlenül figyelemfelhívó.

Most, hogy ilyen hosszan fejtegettem a passzív módszerek hátrányait, valamint, hogy csak „szalmaszálakba” kapaszkodhatunk, logikusan adódik a kérdés, hogy akkor egyáltalán miért használunk ilyet? Van ennek gyakorlati jelentősége? A válasz az, hogy igen, komoly jelentősége van – mégpedig kérdésfelvető, hipotézisgeneráló szereben! Azt világosan látni kell, hogy annak megítélésére, hogy egy nemkívánatos esemény valóban mellékhatás-e, az ilyen módszerek alkalmatlanok, ahhoz aktív módszerekre van szükség – de ahhoz, hogy *melyik* nemkívánatos eseményre hajtsunk egyáltalán végre aktív módszert, a passzív jelentőrendszer adhatnak tippeket! Egy új, eddig nem tapasztalt

8.2. A védőoltások biztonságosságának valós vizsgálati módszerei

mellékhatás bejelentése vagy egy ismert mellékhatás jelentési gyakoriságának emelkedése *önmagában* ugyan nem jelent semmit, de indikálhatja azt, hogy a kérdést közelebbről megvizsgáljuk egy olyan módszerrel, amely aztán majd megbízható választ tud adni. A passzív rendszerek tehát nem végeredményt adnak, hanem ellenkezőleg, kiindulópontot (a megfelelő kutatások végrehajtásához). E szerep fontosságát különösen aláhúzza, ha végiggondoljuk a törzskönyvezés során végzett biztonsági vizsgálatokról mondottakat. A nagyon ritkán, vagy csak speciális csoportokban okozott mellékhatások kiderítésére nincsen mód a törzskönyvezés alatt, az a posztmarketing fázis feladata. Ennek vizsgálati módszereivel megismerkedtünk, de honnan fogjuk tudni, hogy egyáltalán melyik mellékhatásra, vagy melyik csoportra kell külön vizsgálatot végezni? Ehhez adhat kiinduló hipotéziseket egy passzív rendszer, amely hipotéziseket azután megbízható, aktív módszerrel kell ellenőriznünk, megerősítve vagy cáfolva azokat.

Van még egy másik, a mi mostani szempontunkból kisebb jelentőségű szerepe is az ilyen rendszereknek: ez teszi lehetővé a felvezetőben említett harmadik feladat megoldását, az esetleges minőségi problémák gyors detektálását. Mivel a passzív jelentőrendszerek természetesen a bejelentéssel érintett oltás típusát, sőt, sarzsszámát, a beadó orvost stb. is rögzítik, így azonosítható, ha ugyanabból a gyártási tételelő származó, vagy ugyanazon a helyen beadott oltásoknál észlelhető valamilyen mellékhatás megnövekedett kockázata. Ilyen gyanús halmozódást látva – lévén, hogy ha más sarzsot vagy orvost nem érint, akkor nem valószínű, hogy az magának az oltásnak a baja – a népegészségügyi szervek gyorsan megtehetik a szükséges lépéseket (helyszíni szemle a tárolási körülmények, esetleges szennyeződés feltárására, gyanús gyártási tétel bevizsgálása stb.).

Pontosan a fentiek miatt, minden ország működtet passzív oltásbiztonsági rendszereket. (Erre vonatkozólag még a WHO is készített egy ajánlást¹³⁴.) Valószínűleg kevesen tudják, de Magyarországon már több mint 60 éve (!), 1953 óta folyik az oltási mellékhatások szisztematikus gyűjtése; a jelenlegi rendszer működését az Országos Epidemiológiai Központ szakmai irányelве (Egészségügyi Közlöny, 2008. évi 5. szám) szabályozza. Sajnos a magyar rendszer mind transzparen ciájában, mind a gyűjtött adatok hozzáférhetőségében igen távol van a Nyugaton megszokottól – például a hasonló célú amerikai rendszertől, a VAERS-től –, ami ráadásul nyilván a belé vetett bizalomnak sem tesz jót.

Nehéz válaszolni arra a kérdésre, hogy milyen egy jó passzív oltásbiztonsági rendszer, ugyanis két, részben egymásnak ellentmondó szempontnak kell megfelelni. Az egyik, hogy a rendszer minél „alacsonyabb küszöbű” legyen, azaz a lehető legegyszerűbben, mindenki számára könnyen elérhetően, hatósági közreműködés kényszere nélkül, azaz a lehető legkevesebb kontrollal lehessen jelentést leadni. Ez azért fontos, mert így fel sem merülhet a gyanú, hogy a hatóság oltási szövődményeket akarna eltussolni. Ehhez a véglethez áll nagyon közel a már említett VAERS, ahol bárki bármit bármikor bejelenthet mindenennemű ellenőrzés nélkül, a bejelentés megtehető levélben, faxon, interneten, a CDC részletes útmutatókat tesz mindehhez közzé, sőt, még egy 24 órán át ingyenesen hívható telefonvonalat is működtetnek, hogy segítsék a bejelentések megtételét.

¹³⁴World Health Organization. *Surveillance of adverse events following immunization: Field guide for managers of immunization programmes*. Global Programme for Vaccines and Immunization, Expanded Programme on Immunization, World Health Organization, 1997.

A dolognak azonban van egy hátulütője is: a bejelentések minősége. A teljes kontrollnélküliség ugyan bizalmi szempontból fontos, csak épp ahhoz vezet, hogy erősen megkérdőjelezhető az így létrejött adatbázis megbízhatósága. Egyszer valaki a demonstráció kedvéért feltöltötte a VAERS-be, hogy az influenzaoltás hatására átalakult Hulká, a zöld szörnyeteggé, és ezt simán beléptették az adatbázisba, majd feltüntették az influenzaoltás statisztikáiban... Nagyon jellemző a rendszerre, hogy bár az adminisztrátoroknak is szemet szúrt a dolog, de csak azt követően törölték ki, hogy engedélyt kértek rá (!) a feltöltötől! Ha nem adja meg, a mai napig szerepelne az amerikai statisztikákban az a mellékhatás, hogy az ember átalakul Hulká az oltástól. A VAERS bejelentéseinek egy nem elhanyagolható részét, bizonyos kategóriákban pedig kimondottan jelentős részét nem is orvosok vagy szülők teszik, hanem ügyvédek¹³⁵! (Hogy így támasszák alá kártérítési perben az álláspontjukat: „litigation-driven reporting”.)

Persze nem csak ennyire rosszhiszemű okok lehetnek ilyen jelenségek háttérében. Nézzünk egy másik példát arra, hogy teljesen ugyanolyan háttérhelyzet mellett is mennyire ingadozhat a bejelentett esetek száma – azaz amit mi egy passzív rendszerben látni fogunk. A 8.8. ábra azt mutatja, hogy hogyan alakult a – más okból, de már korábban is említett (8.2.1. szakasz) – rotavírus elleni vakcina okozta bélbetüremkedésekéről szóló VAERS-bejelentések száma az időben; a függőleges nyíl jelzi, hogy az amerikai járványügyi szervezet folyóiratában mikor jelent meg az ajánlás az oltás használatának felfüggésztésére¹³⁶.

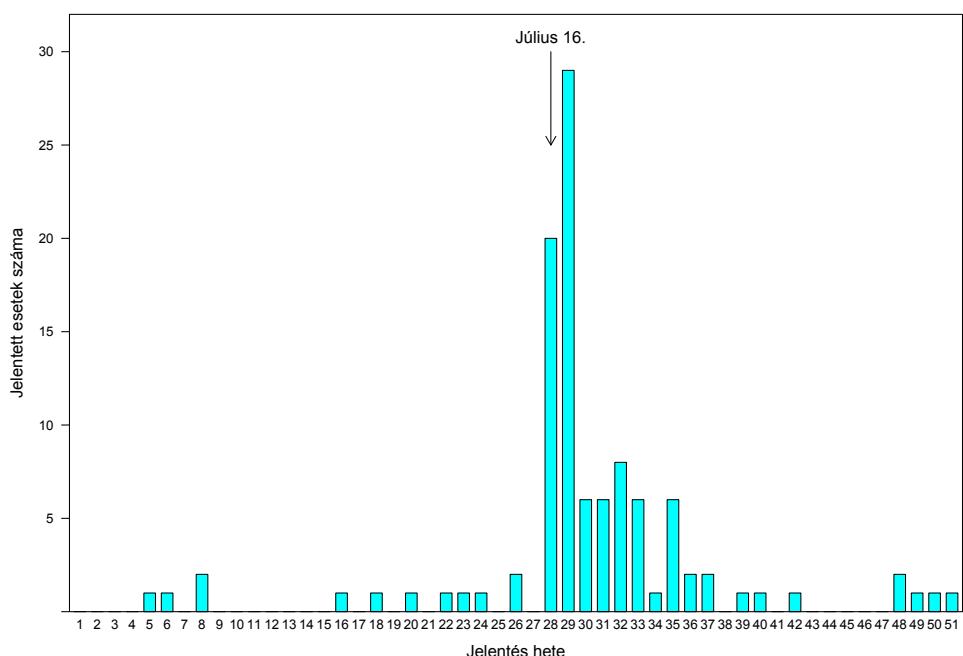
Ebben az esetben, mint volt már róla szó, valóban van összefüggés az oltás és a mellékhatás között, de most nem is ez a lényeg. A fontos, hogy *ugyanarról* a vakcináról van szó, és *ugyanarról* a mellékhatásról – mégis, a bejelentések száma sokszorosára nőtt, pusztán attól, hogy publicitást kapott az összefüggés! E mögött vélhetően semmi rosszindulat nincs: egyszerűen inkább figyeltek egy olyan mellékhatásra, amelyiknek már híre ment. Na de hogyan lehetne a valóságra vonatkozó következtetést levonni egy olyan adatbázisból, ahol az értékek 1000%-kal odébb mennek egy sajtóhír hatására, miközben a valós helyzet nem változott?!

Mindemellett a VAERS jelentések egy része már ránézésre láthatóan teljes zagyvaság (az alany „agyi köd”-öt kapott az oltástól); a bejelentések kb. 10-15%-ából még a legalapvetőbb adatok (elszenvedő neme, életkora stb.) is hiányoznak. Bár az egész adatbázis nagyságához képest töredéknnyi rész, de azért jellemző, hogy tucatjával találni a VAERS-ben olyan oltást követő nemkívánatos eseményeket, mint „Halál oka: agyállományroncsolódás nyílt koponyatörés révén, utasként elszenvedett autóbalesetben”...

Itt tehát már látszik a másik szempont: a jó minőségű, megbízható adatbázis építése. A gond, hogy ez az előbbivel épp *ellentétes* szempontokat diktál: orvosi közreműködéshez kötött jelentés, csak központilag ellenőrzött, kivizsgált bejelentések felvétele stb. Ez természetesen nagyon jót tesz az adatbázis tartalmi hihetőségének, viszont rosszat a

¹³⁵ M. J. Goodman, J. Nordin. “Vaccine adverse event reporting system reporting source: a possible source of bias in longitudinal studies”. In: *Pediatrics* 117.2 (2006), pp. 387–390. DOI: [10.1542/peds.2004-2687](https://doi.org/10.1542/peds.2004-2687). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/2/387.abstract>.

¹³⁶ Centers for Disease Control and Prevention. “Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception—United States, 1999”. In: *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 53.34 (2004), pp. 786–789.



8.8. ábra. A rotavírus elleni vakcina okozta bélbetüremkedésekéről szóló bejelentések számának alakulása a VAERS-ben 1999-ben; a függőleges nyíl jelöli, hogy mikor közölte az összefüggésre vonatkozó gyanút az amerikai járványügyi szervezet folyóirata és javasolta ez alapján az oltás használatának felfüggesztését

közbizalomnak, hiszen elkerülhetetlenül lesz, aki azt fogja érezni – joggal vagy anélkül –, hogy valójában nem szakmai okok miatt nem tagadták meg tőle a bejelentés felvételét.

A jelenlegi magyar rendszer a két véglet között igyekszik egyensúlyozni (a bejelentés megtétele nem teljesen triviális feladat, de azért nincs okvetlenül hatósági közreműködéshez kötve, a bejelentéseket szakértők is véleményezik, erről évente – egy egyébként teljesen elégtelen tartalmú – összefoglalót közzétéve); ahogy írtam is, álláspontom szerint sajnos sok hiányossággal.

8.3. Konkrét gyanúsítások

Bizonyos szempontból ez a „jobbik eset”. Az itt következő kérdésfeltevések, noha számonra teljesen nyilvánvaló, hogy nem valamiféle tudományos kutatás eredményeként adódtak, hanem előre eldöntött prekonceptió konkretizálásai, vitathatatlanul valid kérések. Bár a legtöbb esetben kilométerekről kilög a lóláb – különösen az ilyen „az 'A' komponens autizmust okoz” (empirikus vizsgálat eredménye: nem okoz), „hát jó, akkor a 'B' komponens okoz autizmust” (természetesen pont ugyanazt a betegséget okozza, pont ugyanolyan mértékben; véletlenül sem arról van szó, hogy előre eldöntötték, hogy mi

az, amit valaminek okoznia *kell...*) –, de ettől még maguk a kérdések jól definiáltak: okozhat az MMR autizmust? A DTP cukorbetegséget? Az ilyen és ehhez hasonló kérdések megvizsgálhatóak empirikus alapon – most hogy ennek a módszereit már láttuk (8.2. alfejezet), itt bemutatom a legfontosabb konkrét eredményeket.

Elsőként egy **nagyon átfogó** képet (8.3.1. szakasz) adok arról, hogy a gyakoribb vádak közül mi az, amiről szigorú tudományos alapon is lehet véleményt mondani (akár pro, akár kontra), ezután a legtöbbet emlegetett betegségeket közelebbről is megvizsgálom:

- Autizmus (8.3.2. szakasz).
- Cukorbetegség (8.3.3. szakasz).
- Gyermekrák (8.3.4. szakasz).

Az itt szereplő ismertetések során használom a biztonság klinikai vizsgálatai kapcsán bevezetett (8.2. alfejezet) fogalmakat a különböző vizsgálati elrendezésekre.

8.3.1. A védőoltások valós kockázatai

Amint az a védőoltások biztonságának **valós** vizsgálati módszereiről (8.2. alfejezet) mondtakból is kitűnik, a rövid időn belül jelentkező és gyakoribb mellékhatások már a törzskönyvezés alatt kiderülnek; a törzskönyvezett vakcinákban ezek értelemszerűn kis kockázatot jelentenek (azaz nem lehetnek súlyosak) – különben nem törzskönyvezték volna az oltást. E mellékhatásokat – előfordulási gyakoriságukkal együtt – a védőoltások alkalmazási előírata tartalmazza, ezekről általában nincs is különösebb vita.

A gyakorlatban inkább a törzskönyvezés utáni fázisban felderíthető – tehát ritka vagy lassan jelentkező – mellékhatások kapcsán szoktak viták kialakulni. Most ezek közül fogom kiemelni és részletezni a néhány legfontosabbat és legérdekesebbet, de úgy gondoltam, hogy előtte érdemes egy-két áttekintő szót is mondani arról, hogy jelenlegi ismereteink szerint mik az oltások valós mellékhatásai. Szemben ugyanis azzal, amit a védőoltás-ellenesek sugallani szoktak, igenis sok minden tudunk erről a témaról – természetesen mind a tucatnyi alkalmazott oltás és a mintegy 15 ezer ismert betegség összes létező kombinációját nem vizsgálták meg külön-külön (azt hiszem elég kézenfekvő okokból kifolyólag...), de ahol a gyanú felmerült, ott készültek vizsgálatok, egyes esetekben szó szerint tömegével.

Pontosan emiatt lehetetlen és értelmet lenne bemutatni az ilyen kérdésekkel foglalkozó összes tanulmányt; ehelyett érdemes szakértői összesítésekre támaszkodni. (Legalábbis az ilyen áttekintő szinten, ami most a célunk, a későbbi, potenciális mellékhatásokat részletező pontokban természetesen ki fogok térti egyes konkrét tanulmányokra is.) Az ilyen áttekintő munkák közül a talán legismertebb és legszélesebb körben elfogadott az amerikai Institute of Medicine (IOM) összesítése a védőoltások lehetséges mellékhatásairól. Az IOM több évtizede készít a témaiban publikációkat, a legfrissebb ezek közül 2012-es¹³⁷, 895 oldal terjedelmű, csak az irodalomjegyzéke önmagában majdnem 80 oldal.

¹³⁷K. Stratton, A. Ford, E. Rusch, E. W. Clayton, et al. *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. National Academies Press, 2012.

Nyolc védőoltás 158, az amerikai védőoltási mellékhatások kártérítési programjában leggyakrabban felmerülő potenciális mellékhatásáról gyűjtöttek be a szerzők minden információt, ami az irodalomban fellelhető volt – több mint 12 ezer (!) tanulmány áttekintése alapján –, majd nagyon szigorú szabályok alapján nyilatkoztak arról, hogy ezek fényében hihető-e, hogy az adott betegség valóban mellékhatás-e, tehát, hogy tényleg okozhatja-e azt védőoltás. Éppen e szigorúság miatt az esetek túlnyomó többségében a verdikt az lett, hogy nincs elég információ a megalapozott válaszhoz; ebben a pontban most azokat az eseteket foglalom össze, amikor viszont sikerült – akár pro, akár kontra – nyilatkozni az adott oltás–mellékhatás-párról.

Fontos hangsúlyozni, hogy most *kizárálag* arról van szó, hogy az *okozatiság* alátámasztható-e. A gyakorisággal egyáltalán nem törödik az IOM, tehát ha csak minden egymilliomodik esetben is okoz egy védőoltás egy adott mellékhatást, de akkor *tényleg* okozza (és nem csak véletlen egybeesről van szó), a döntés *akkor is* pozitív lesz. Látható tehát, hogy ezek a megállapítások, bár elvi szinten nagyon lényegesek, de kockázatértékelésre *önmagukban* alkalmatlanok, hiszen abból a szempontból az is meghatározóan fontos, hogy egy adott mellékhatást *milyen gyakran* okoz egy védőoltás, nem csak az, hogy egyáltalán *tudja-e* azt okozni.

Az IOM módszertana szerint minden gyanút két szempontból értékel: az egyik az „*epidemiológiai bizonyíték*”, ez lényegében megfelel annak, amiről én írtam a védőoltások biztonságának valós vizsgálati módszerei (8.2. alfejezet) kapcsán, azaz, hogy nagyletszámu csoportokat vizsgálva kimutatható-e, hogy a nemkívánatos esemény az oltottak körében, az oltásnak – és nem egyéb, oltott és oltatlanok közti eltérésnek – betudható okból gyakoribb. Az alapján, hogy hány tanulmány adott erre vonatkozó eredményt és, hogy az egyes tanulmányok minősége (mintanagysága, módszertana stb.) milyen, az IOM négyfokozatú skálán ítéli meg az epidemiológiai bizonyítékokat: erős, közepes, korlátozott, elégtelen. Az első kettőnél természetesen azt is megadják, hogy a bizonyítékok az okozati kapcsolat elfogadása vagy elutasítása irányába mutatnak-e.

A másik szempont a „*mechanizmusbeli bizonyíték*”; e körben azt értékelik, hogy *biológiai mechanizmus* alapján igazolható-e a mellékhatás összefüggése az oltással. Ezzel a kérdéskörrel – mivel orvosi szakkérdésről van szó – nem foglalkozom részletesebben, csak az érzékeltetés kedvéért: olyan esetek tartoznak ide, amelyekben például laborvizsgállattal kimutatható, hogy a betegségről az oltásban bejuttatott kórokozó a felelős. Látható tehát, hogy itt – szemben az előbbi kategóriával – nincs szükség nagy létszámu csoportokra, sőt, akár egyetlen egy eset is informatív lehet, ha a fenti jellegű bizonyíték elérhető hozzá. Itt tehát tipikusan esetbemutatásokat értékel az IOM. Figyelembe véve, hogy hány ilyen tanulmányt talált és mekkora volt ezek megbízhatósága, illetve az okozati kapcsolatot alátámasztó ereje, itt is négy fokozatú döntést hozott a bizonyítékokról: szilárd, mérsékelt, gyenge, hiányzó. (Itt természetesen értelmetlen volna irányról beszélni, hiszen e körben csak megerősíteni tudja egy bizonyíték az okozati összefüggést, cáfolni nem.)

A végső konklúziót a fenti két típusú bizonyítékok kombinálásával hozta meg az IOM. Amennyiben az epidemiológiai bizonyíték erős volt, és alátámasztotta az okozati kapcsolatot, vagy amennyiben szilárd mechanizmusbeli bizonyíték volt, úgy az „okozati kapcsolat megyőzően alátámasztott” döntést hozták. Ha az epidemiológiai bizonyíték közepes volt, és alátámasztotta az okozati kapcsolatot, vagy ha volt mérsékelt mechanizmusbeli

bizonyíték, úgy az „okozati kapcsolat inkább alátámasztott” döntést hozták. Végezetül, ha az epidemiológiai bizonyíték erős volt, és cáfolta az okozati kapcsolatot, valamint nem volt legalább mérsékelt mechanizmusbeli bizonyíték, akkor az „okozati kapcsolat inkább elutasított” döntést hozták. (Minden egyéb esetben pedig a „nincs elég bizonyíték sem az elfogadáshoz, sem az elutasításhoz” döntést; a már említett a rendkívül konzervatív módszerük miatt az esetek többségében ez történt.)

Érdemes megfigyelni, hogy a pozitív oldalon használják a „meggyőzően alátámasztott” és az „inkább alátámasztott” kategóriákat, de a negatív oldalon csak „inkább elutasított” van, „meggyőzően elutasított” nincs. Ez jól tükrözi a hihetetlen óvatosságukat és a tudományos módszertanukat: kifejezi, hogy egy kapcsolat *hiányát* nem vagy alig lehet ilyen módon teljes bizonyossággal kimutatni, minden esetre jóval nehezebben, mint a kapcsolat *fennállását*. Gondolunk csak a mechanizmusbeli bizonyítékokra: akár egyetlen egy példa is igazolhatja a kapcsolatot, de ezer ellenpélda sem zárja ki azt (legfeljebb, ahogy már volt is róla szó, nagy megbízhatóságú felső korlátot ad az előfordulási gyakoriságra)! Sőt, már egy mérsékelt mechanizmusbeli bizonyíték felülről a legerősebb epidemiológiai bizonyítéket is (kifejezve azt, hogy az epidemiológiai bizonyítékok nem tudnak jól számot adni arról, ha a mellékhatás csak az emberek egy kisebb csoportját érinti).

Az IOM összesítése¹³⁸ alapján a 8.1. táblázatban szereplő mellékhatásoknál lehetséges jelenlegi tudásunk szerint nagy biztonsággal nyilatkozni az oltással való okozati összefüggésről (a jelenlegi magyar kötelező védőoltási programban szereplő oltásokra szűkítve a kört).

Az összes többi oltás–mellékhatás-pár esetében se pro, se kontra nem lehetett nyilatkozni, legalábbis az IOM által elvárt minőségi szinten (mert a tanulmányok nem voltak elég erősek, nem volt belőlük elég, esetleg ellentmondákat voltak). Ettől függetlenül nem felesleges ezeknél sem a publikációjuk fellapozása, hiszen a jelenlegi tudásunkat ettől még ugyanúgy összefoglalja, mint ott, ahol döntést is lehetett hozni.

Azt is érdemes hangsúlyozni, hogy bármilyen sok is a 158 vizsgálat, valójában sok konkrét gyanú még ebben a listában sem szerepel. Ez nem meglepő, ha arra gondolunk, hogy a IOM nem „minden létező” mellékhatás-gyanút akart vizsgálni, hanem csak azokat, amelyekre vonatkozóan rendszeresen igényelnek kártérítést az Egyesült Államokban. Ez bizonyos szempontból persze nagyon jó (hiszen így a „legnépszerűbb” gyanúk jó esélyel beleesnek a vizsgálati körbe), de ettől még látni kell, hogy sok olyan gyanú van, amelyet meg sem próbáltak megvizsgálni. Ezért van az, hogy a BCG nem szerepel a fenti listában, noha közismert, hogy immunológiaileg károsodott személyekben képes egy BCG generalizációnak nevezett súlyos mellékhatást okozni¹³⁹. Vagy, a hatásosságról végzett klinikai vizsgálatok (7.4. alfejezet) kapcsán már idézett, MMR-re vonatkozó Cochrane review¹⁴⁰ egy sor olyan betegségre (is) megvizsgálta az MMR-oltást, amely az IOM listáján nem szerepelt. Ebből kiderült, hogy a ma használt MMR-oltás okozhat lázgörcsöt és trombocitopénia purpurát, de nem okozhat autizmust, asztmát, leukémiát, szénanáthát,

¹³⁸ Stratton, Ford, Rusch, Clayton, et al., *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*.

¹³⁹ T. I. Han, I.-O. Kim, W. S. Kim, K. M. Yeon. “Disseminated BCG infection in a patient with severe combined immunodeficiency”. In: *Korean Journal of Radiology* 1.2 (2000), pp. 114–117. DOI: 10.3348/kjr.2000.1.2.114. URL: <http://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2000.1.2.114>.

¹⁴⁰ Demicheli, Rivetti, Debalini, Di Pietrantonj, “Vaccines for measles, mumps and rubella in children”.

8.3. Konkrét gyanúsítások

8.1. táblázat. Oltásokkal ok-okozati összefüggésbe hozható mellékhatások a döntést megalapozó bizonyítékok jellegével (az IOM által vizsgált gyanúk közül)

Oltás	Potenciális mellékhatás	Epidemiológiai bizonyíték	Mechanizmusbeli bizonyíték	Döntés az okozati kapcsolatról
MMR	Zárványtestes encephalitis	Elégtelen	Szilárd/ /Hiányzó ^b	Meggyőzően alátámasztott ^a
MMR	Lázgörcs	Erős, alátámasztó	Mérsékelt	Meggyőzően alátámasztott
MMR	Anafilaxia	Elégtelen	Szilárd	Meggyőzően alátámasztott
HepB	Anafilaxia	Elégtelen	Szilárd ^c	Meggyőzően alátámasztott ^d
T	Anafilaxia	Elégtelen	Szilárd	Meggyőzően alátámasztott
MMR	Tranziens arthralgia (nő)	Közepes, alátámasztó/Elégtelen ^e	Mérsékelt/ /Hiányzó ^f	Inkább alátámasztott
MMR	Tranziens arthralgia (gyermek)	Közepes, alátámasztó	Gyenge/ /Hiányzó ^g	Inkább alátámasztott
MMR	Autizmus	Erős, elutasító	Hiányzó	Inkább elutasított
MMR	1-es típusú cukorbetegség	Erős, elutasító	Hiányzó	Inkább elutasított
D, T, aP	1-es típusú cukorbetegség	Erős, elutasító	Hiányzó	Inkább elutasított

^aImmunológiaileg károsodottaknál.

^bSzilárd: kanyaró komponens, immunológiaileg károsodottaknál. Hiányzó: mumpsz és rubeola.

^cÉlesztő-érzékeny személyeknél.

^dÉlesztő-érzékeny személyeknél.

^eKözepes, alátámasztó: rubeola komponens, elégtelen: kanyaró és mumpsz komponens.

^fMérsékelt: rubeola komponens, hiányzó: kanyaró és mumpsz komponens.

^gGyenge: rubeola komponens, hiányzó: kanyaró és mumpsz komponens.

1-es típusú cukorbetegséget, járási bizonytalanságot, Crohn-betegséget, demielinizáló betegségeket valamint bakteriális és virális fertőzéseket. Ez a lista nem azért bővebb, mint az IOM felsorolása, mert az IOM más eredményre jutott mint a Cochran review, hanem egész egyszerűen azért, mert az itt felsorolt potenciális mellékhatásokat *meg sem próbálta* megvizsgálni az IOM (mert nem érkezik gyakran kártérítési igény velük kapcsolatban Amerikában).

Végezetül megismétlek egyrészt, hogy ez természetesen csak egy lehetséges állásfoglalás, más (kevésbé szigorú) módszertanokkal több esetben hozhattunk volna döntést, másrészt, hogy ez természetesen nem statikus, „köbe véssett” tudás, idővel – ahogy bővülnek az ismereteink, ahogy változnak a vakcinák – változhat a ez a lista is.

8.3.2. Autizmus

Az egyik leggyakoribb védőoltásokat érintő gyanúsítás, hogy közrejátszanak az autizmus kialakulásában. Az autizmus egy szociális és kommunikációs készségek zavarában megnyilvánuló összetett fejlődésneurológiai rendellenesség, mely változatos megjelenési formákat ölhet, amelyeket összefoglalóan autizmus spektrumzavarnak (ASD) is szoktak nevezni. Az autizmus mechanizmusa, körélettani háttere egy nem jól értett, és jelenleg is nagyon intenzíven kutatott terület.

A jellegéből adódóan az autizmus diagnosztizálására általában csak akkor van mód, ha a fejlődés már elért egy bizonyos elvárt szintet, így a kórismázásra általában a 2. életév környékén kerül sor. Hogy ez azért van így, mert az autizmus csak akkor lép fel, vagy azért, mert már korábban is fennállt, csak nem lehetett észrevenni, nyitott kérdés. Több tanulmány igazolta, hogy specialisták már a 12 hónapos és korábban készült otthoni videók alapján is meglehetős bizonyossággal ki tudják válogatni az autistákat és nem-autistákat¹⁴¹, ez erős érv amellett, hogy az autizmus már csecsemőkorban is jelen van, csak a laikus szülő számára nyilvánvaló jelek hiján nem felismerhető.

Az esetek nagyobb részében az eltérő fejlődés folyamatos pályájú, de mintegy 20-40%-ban visszaeséssel – már elért fejlődési eredmények elvesztésével – következik be. Ezt szokás regresszióknak is nevezni; bár ez a jelenség komoly viták tárgyát képezi, ma már elfogadott, hogy nem önálló entitás, hanem a spektrum része¹⁴².

Az autizmus oka jelenleg ismeretlen; a változatos megjelenési formái miatt kérdéses, hogy egyáltalán lehetséges-e egyetlen adott okot találni. Ami biztosnak látszik, hogy erős genetikai háttere van; ezt a különböző ikertanulmányok meggyőzően alátámasztották, bár a konkrét gén vagy gének, illetve esetleges kölcsönhatásai feltárása jelenleg is intenzív kutatás tárgya¹⁴³. Az ikertanulmányok alapgondolata, hogy ha egy betegség genetikai eredetű, akkor várható, hogy az ikrek a betegség tekintetében inkább konkordánsak, tehát vagy mindenkor beteg, vagy mindenkor egészséges. (Másként megfogalmazva: ha az ikertestvérem beteg, akkor valószínűbb, hogy én is beteg leszek, mint amekkora ugyanez a kockázat az összpopulációban. Ha egy betegség egyáltalán nem genetikai, akkor az ikertestvérem betegsége semmiben nem módosítja az én kockázatomat.) Ez a vizsgálat

¹⁴¹J. Osterling, G. Dawson. "Early recognition of children with autism: a study of first birthday home videotapes". In: *Journal of Autism and Developmental Disorders* 24.3 (1994), pp. 247–257. ISSN: 0162-3257. DOI: [10.1007/BF02172225](https://doi.org/10.1007/BF02172225). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02172225>; G. T. Baranek. "Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age". In: *Journal of Autism and Developmental Disorders* 29.3 (1999), pp. 213–224. ISSN: 0162-3257. DOI: [10.1023/A:1023080005650](https://doi.org/10.1023/A:1023080005650). URL: <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1023080005650>; E. Werner, G. Dawson, J. Osterling, N. Dinno. "Brief report: recognition of autism spectrum disorder before one year of age: a retrospective study based on home videotapes". In: *Journal of Autism and Developmental Disorders* 30.2 (2000), pp. 157–162. ISSN: 0162-3257. DOI: [10.1023/A:1005463707029](https://doi.org/10.1023/A:1005463707029). URL: <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1005463707029>.

¹⁴²G. A. Stefanatos. "Regression in autistic spectrum disorders". In: *Neuropsychology Review* 18.4 (2008), pp. 305–319. ISSN: 1040-7308. DOI: [10.1007/s11065-008-9073-y](https://doi.org/10.1007/s11065-008-9073-y). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11065-008-9073-y>.

¹⁴³C. M. Freitag. "The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature". In: *Molecular Psychiatry* 12.1 (2007), pp. 2–22. DOI: [10.1038/sj.mp.4001896](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001896). URL: <http://www.nature.com/mp/journal/v12/n1/full/4001896a.html>.

ilyen formában még nem perdöntő, mert nagyon jellemző, hogy az ikertestvérek ugyanazoknak a környezeti hatásoknak is vannak kitéve, hiszen együtt nőnek fel (ugyanarra a játszótérre járnak, ugyanazokkal az emberekkel találkoznak, ugyanolyan oltásokat kapnak (...), ugyanazt a levegőt szívják, hasonlóan táplálkoznak stb.), ezért a valóságban inkább azt teszik, hogy nem ikreket hasonlítanak nemikrekhez, hanem az egypetéjű ikreket és a kétpetéjű ikreket *egymáshoz*. Mivel a kétpetéjű ikrek nem hasonlítanak jobban egymásra genetikailag mint bármilyen testvérek, az egypetéjűeknek viszont általában teljesen azonos a genetikai állományuk, így a környezeti és genetikai hatások elkülöníthetők: ha az egypetéjű ikrek konkordanciája nagyobb mint a kétpetéjűeké, az már egyértelműen erős bizonyíték a genetikai háttér mellett. (Ezt csak olyan extrém esetek ronthatnának el, mint például ha az ikerképződés és a betegség nem lenne független egymástól, vagy ha az egy- és kétpetéjű ikrek tendenciájában más környezetben nőnének fel.) Az ilyen tanulmányok azt találták, hogy a genetikailag megmagyarázott rész – vizsgálattól és az autizmus fogalmának szűk vagy tág értelmezésétől függően – 40-től 90 (!) %-ig terjed¹⁴⁴. Ma már az esetek 25%-ában az autista gyermek genomjában pozitíve is azonosítható autizmussal összefüggésbe hozott genetikai eltérés jelenléte¹⁴⁵.

A fenti szóródásból is látszik azonban, hogy van hely még egy esetleges környezeti hatás szerepének (vagy a környezet és a genetika interakciójának). Az igazi oka azonban annak, hogy a környezeti hatás szerepe felvetődött az utóbbi években, valószínűleg inkább az autizmus „gyors terjedése”. Itt egy pillanatra állunk is meg, és tisztázzuk, hogy mit értünk „gyors terjedés” alatt. Ha azt, hogy az utóbbi időben a fejlett országokban évről évre több gyermeknél diagnosztizálják az autizmust, akkor a gyors terjedés vitathatatlan¹⁴⁶. A problémát az jelenti, hogy nem tudjuk, hogy e mögött mennyiben van az autizmus prevalenciájának *valódi* növekedése, és mennyiben egyéb tényezők. Azt ugyanis gyakorlatilag az összes epidemiológiai tanulmány megerősíti¹⁴⁷, hogy a növekedésben

¹⁴⁴J. Hallmayer, S. Cleveland, A. Torres, et al. “Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism”. In: *Archives of General Psychiatry* 68.11 (2011), pp. 1095–1102. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76. URL: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1107328>; D. H. Geschwind. “Genetics of autism spectrum disorders”. In: *Trends in Cognitive Sciences* 15.9 (2011), pp. 409–416. DOI: 10.1016/j.tics.2011.07.003. URL: <http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613%2811%2900145-8>.

¹⁴⁵J. H. Miles. “Autism spectrum disorders—a genetics review”. In: *Genetics in Medicine* 13.4 (2011), pp. 278–294. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba. URL: <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n4/full/gim9201151a.html>.

¹⁴⁶C. J. Newschaffer, L. A. Croen, J. Daniels, E. Giarelli, J. K. Grether, et al. “The epidemiology of autism spectrum disorders”. In: *Annual Review of Public Health* 28.1 (2007), pp. 235–258. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007. URL: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>.

¹⁴⁷Newschaffer, Croen, Daniels, Giarelli, Grether, et al., “The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders”; P. T. Shattuck. “The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in us special education”. In: *Pediatrics* 117.4 (2006), pp. 1028–1037. DOI: 10.1542/peds.2005-1516. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/4/1028.abstract>; D. V. M. Bishop, A. J. O. Whitehouse, H. J. Watt, E. A. Line. “Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder”. In: *Developmental Medicine & Child Neurology* 50.5 (2008), pp. 341–345. ISSN: 1469-8749. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.02057.x. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2008.02057.x/abstract>; M. King, P. Bearman. “Diagnostic change and the increased prevalence of autism”. In:

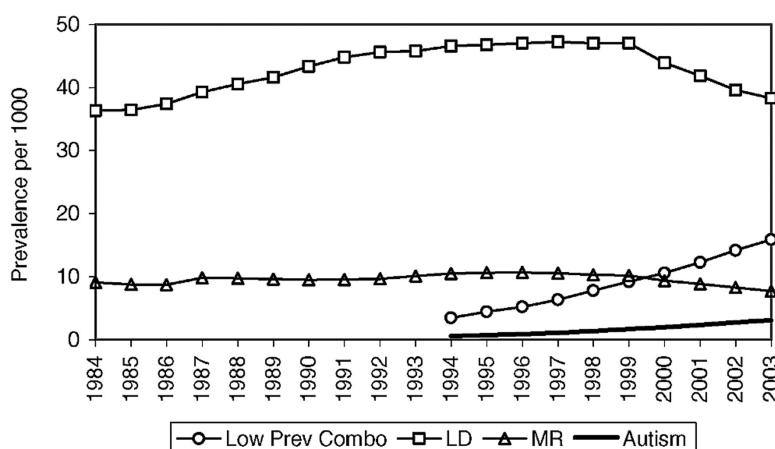
meghatározó szerepe van a következő tényezőknek:

- A diagnosztikus kategória jelentősen kibővült: az évtizedek alatt, ahogy az autizmus változatos formáit megismerték, egyre több és több eset került besorolhatóvá az 'autizmus' kategória alá, a kritériumok egyre több formára terjedtek ki. Az Egyesült Államokban – ahonnan a legtöbb „gyors terjedésre” vonatkozó adat származik – az autizmus 1980 előtt nem is szerepelt önálló entitásként az ilyen betegségek besorolását döntően meghatározó diagnosztikai útmutatóban, a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-ben (DSM). minden 1980 előtti prevalencia-becslés tehát szükségképpen a konkrét kutató egyéni osztályozását tükrözte. Az 1980-as DSM-III 6 kritérium egyidejű teljesítését követelte meg az autizmus diagnózisának megállapításához, az 1987-es DSM-III-R és az 1994-es DSM-IV ugyan már 8-ét, de 16 lehetségesből választva! Egyes vizsgálatok szerint ez önmagában majdnem megkétserezte azoknak a klinikai képeknek a számát, amelyeket be lehet az autizmus alá sorolni. 1980-ban még csak két diagnosztikus kategóriát definiált a DSM, 1994-ben már ötöt, amiből minimum 3-at szoktak autizmusnak nevezni, de köztük egyhez (az Asperger-szindrómához) a 16 kritérium felének is elég a kétharmadát teljesíteni. Jelentősen enyhült az egyes kritériumok megfogalmazása is, ami ahoz vezetett, hogy enyhébb esetek is ebbe a kategóriába kerültek. Például 1980-ban még „pervazív [minent átható] válaszhiány más emberek irányában” szerepelt kritériumként, ezt 1994-re olyan fordulatok váltották le, mint „örömök, sikerek, eredmények másokkal megosztására való spontán törekvés hiánya”. Összességében véve itt is érzékelhető, hogy egyre több eset fért be a „kóros” kategóriába, egyre emelkedett a medikalizáció (ami amúgy is gyakori kritika a DSM-mel szemben).
- Mind az orvosok, mind a lakosság körében jól ismertté vált a betegség („public awareness”), ami hozzájárult az esetek teljesebb körű megtalálásához. Sőt, több országban kifejezetten célirányos felvilágosító kampányokat, szűrővizsgálatokat vezettek be (amúgy logikus és helyeselhető módon, mert a minél korábbi felismerés nagyon fontos), ami egyrészt megnövelte a felismert esetek arányát, másrészt időben előbbre hozta a felismert eseteknél a felismerés életkorát.
- Megszűnt vagy legalábbis jelentősen csökkent – szerencsére! – az autizmus stigmatizációja.

International Journal of Epidemiology 38.5 (2009), pp. 1224–1234. DOI: [10.1093/ije/dyp261](https://doi.org/10.1093/ije/dyp261). URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/38/5/1224.abstract>; L. Wing, D. Potter. “The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?” In: *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 8.3 (2002), pp. 151–161. ISSN: 1098-2779. DOI: [10.1002/mrdd.10029](https://doi.org/10.1002/mrdd.10029). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrdd.10029/abstract>; K.-Y. Liu, M. King, P. S. Bearman. “Social influence and the autism epidemic”. In: *American Journal of Sociology* 115.5 (2010), pp. 1387–1434. DOI: [10.1086/651448](https://doi.org/10.1086/651448). URL: <http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/651448>; H. Coo, H. Ouellette-Kuntz, J. Lloyd, L. Kasmara, J. Holden, et al. “Trends in autism prevalence: diagnostic substitution revisited”. In: *Journal of Autism and Developmental Disorders* 38.6 (2008), pp. 1036–1046. ISSN: 0162-3257. DOI: [10.1007/s10803-007-0478-x](https://doi.org/10.1007/s10803-007-0478-x). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10803-007-0478-x>; M. A. Gernsbacher, M. Dawson, H. Hill Goldsmith. “Three reasons not to believe in an autism epidemic”. In: *Current Directions in Psychological Science* 14.2 (2005), pp. 55–58. DOI: [10.1111/j.0963-7214.2005.00334.x](https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2005.00334.x). URL: <http://cdp.sagepub.com/content/14/2/55.full.pdf+html>.

zációja. Sőt, manapság mintha egyfajta „inverz stigmatizáció” is érvényesülne, azaz az autizmus – idézőjelben – népszerű diagnózissá vált. (Ami természetesen nem azt jelenti, hogy szülők szeretnék, ha az egészséges gyermekük autista lenne, de az igenis érzékelhető, hogy jobb szeretnék, ha azt mondhatnák, hogy „a gyermekem autista” mint azt, hogy „a gyermekem mentálisan retardált”.)

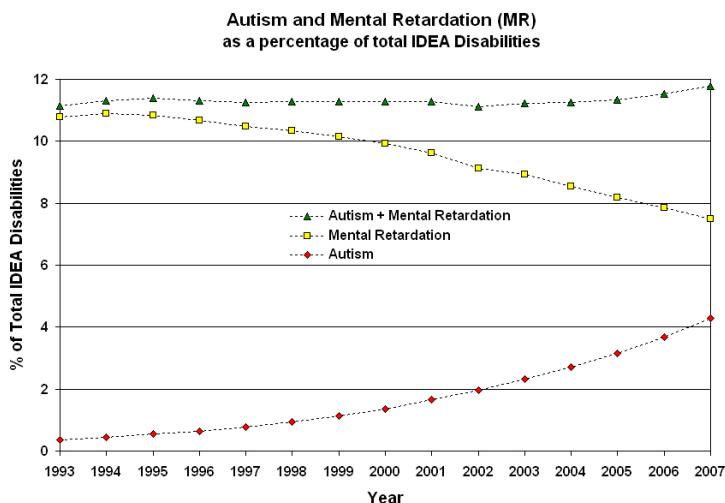
- Az előbbiek től minden bizonnal nem függetlenül érzékelhető egyfajta diagnosztikus szubsztitúció is: a korábban más betegségek alá kódolt gyermeket egyre több esetben inkább autizmussal diagnosztizálják az orvosok. Nagyon érdekes ilyen szempontból a 8.9. ábra, amelyen a vastag görbe az autizmus prevalenciáját mutatja, a háromszögekkel jelölt a mentális retardációt, a négy szögkel jelölt a tanulási nehézséget (iskolai teljesítmény fejlődési rendellenességei) az Egyesült Államokban. Nem kevésbé tanulságos, ha megnézzük (8.10. ábra), hogy az amerikai IDEA



8.9. ábra. Autizmus (vastag görbe), mentális retardáció (háromszög) és tanulási nehézség (négy szög) prevalenciájának alakulása az Egyesült Államokban

programban (kb. a sajátos nevelési igényűek programja) résztvevők mekkora részét tették ki az autizmussal, és mekkora részét a mentális retardációval diagnosztizált gyermeket. Akkor most a védőoltások – vagy bármi más, ami állítólag az autizmust okozza – a mentális retardáció ellen meg kimondottan védenek? Aligha. Inkább arról van szó, hogy a korábban mentális retardációval diagnosztizált gyermeket egy részét átrakták az autista kategória alá, ezzel egy teljesen mesterséges növekedést hozva ott létre (a másikban meg mesterséges csökkenést).

A fentiek arra mutatnak rá, hogy a tapasztalt növekedés egy része egész biztosan „adminisztratív” jellegű. Hogy e tényezők pontosan mennyit magyaráznak az esetszámnövekedésből, azaz a növekedésből mennyi tudható be a fenti tényezőknek, és mennyi az előfordulás valós gyakoribbá válásának, illetve, hogy egyáltalán van-e valós gyakoribbá válás, jelenleg még nem ismert teljes bizonyossággal. Ami elfogadott, hogy legkevesebb a növekedés fele-kétharmada nem valós, azaz nem a prevalencia tényleges emelkedése van a háttérében, hanem az említett okok.



8.10. ábra. Az amerikai sajátos nevelési igényű programban részt vevő diákok száma diagnózis szerint: autista (piros rombusz), mentálisan retardált (sárga négyzet) és a kettő összeadva (zöld háromszög)

Figyelembe kell azt is vennünk, hogy a nem-adminisztratív jellegű, tehát valós növekedésnek is vannak jól ismert és általánosan elfogadott tényezői. Közismert, hogy az anya magasabb szüléskori életkora egy sor betegség kockázatának növekedését vonja maga után (többek között a kromoszóma-rendellenességek emelkedő valószínűsége miatt). Az autizmus esetén ráadásul nem csak ennek, de az apai életkornak a szerepe is igazolt¹⁴⁸ a spermiumok mutációinak gyakoribb előfordulása miatt. Azt pedig valószínűleg nem kell magyarázni, hogy a fejlett világban egyre későbbre tolódik a gyermekvállalás, és az apai életkor is, különösen az elmúlt két-három évtizedben. Egy másik szempont, hogy a fejlődő orvostudomány (amúgy persze: hálá az égneknél!) egyre több és több gyermeket tud megmenteni azok közül, akiknek a születésükkor komplikációk léptek fel – márpedig az ilyen komplikációk, még ha túl is éli őket az újszülött, sajnos egy sor betegség későbbi előfordulását teszik gyakoribbá. Ez alól az autizmus sem kivétel: igazolt¹⁴⁹,

¹⁴⁸J. K. Grether, M. C. Anderson, L. A. Croen, D. Smith, G. C. Windham. “Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large North American population”. In: *American Journal of Epidemiology* 170.9 (2009), pp. 1118–1126. DOI: [10.1093/aje/kwp247](https://doi.org/10.1093/aje/kwp247). URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/170/9/1118.abstract>; M. D. King, C. Fountain, D. Dakhllallah, P. S. Bearman. “Estimated autism risk and older reproductive age”. In: *American Journal of Public Health* 99.9 (2009), pp. 1673–1679. DOI: [10.2105/AJPH.2008.149021](https://doi.org/10.2105/AJPH.2008.149021). URL: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2008.149021>; L. Croen, D. Najjar, B. Fireman, J. Grether. “Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders”. In: *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161.4 (2007), pp. 334–340. DOI: [10.1001/archpedi.161.4.334](https://doi.org/10.1001/archpedi.161.4.334). URL: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=570033>.

¹⁴⁹H. Gardener, D. Spiegelman, S. L. Buka. “Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis”. In: *Pediatrics* 128.2 (2011), pp. 344–355. DOI: [10.1542/peds.2010-1036](https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/344.abstract>; A. Kolevzon, R. Gross, A. Reichenberg. “Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings”. In:

hogy az autizmus gyakoribb előfordulásával járnak együtt az olyan tényezők, mint a kis születéskori súly, alacsony Apgar, köldökzsínór-elhelyezkedési rendellenesség, általában a hypoxiával járó komplikációk stb., most nyilvánvalóan nem beszélve az olyanokról, mint ha az újszülöttet újra kellett éleszteni. Akár csak pár évtizeddel ezelőtt ezek a gyerekek nem éltek volna túl a szülést, így persze autistává sem válhattak. Az orvostudomány ma már meg tudja őket menteni, de szomorú módon egy részükönél valósággá válik a megnövekedett rizikó: annak sajnos ára van, ha egy halva született gyermekről nem lemondunk, hanem gyógyszerek tömkelegét beadva, mesterséges lélegeztetést és egyéb modern technikákat alkalmazva megmentjük az életét.

Végezetül még egy dologra kell tekintettel lennünk. Még ha el is fogadjuk, hogy környezeti tényezőknek is van szerepük, akkor is kérdés, hogy ezek születés utáni, vagy méhen belüli tényezők. Mert bizony ez utóbbi is környezeti tényező, annak ellenére, hogy a szó hagyományos értelmében inkább az anyára ható tényezőnek tekintjük őket. Az évek során megszámlálhatatlan sok ilyen tényezőt hoztak kapcsolatba az autizmussal, a folsavhiánytól az anyai pajzsmirigybetegségen át bizonyos gyógyszerek szedéséig; van, ami kevésbé, van ami nagyon is komolyan vehető¹⁵⁰. Ez viszont azt jelenti, hogy az autistáknál, legalábbis az esetek egy részében, a betegség már a méhen belül eldől: már a születés pillanatában fennáll¹⁵¹ a rendellenesség (csak idő kell, amíg manifesztálódik).

Miért éppen védőoltás és miért éppen autizmus?

Több, széles körben terjesztett védőoltás-ellenes megnyilatkozásban is az autizmus játssza a főszerepet, sőt, mondhatjuk, hogy ez a „legnépszerűbb” ilyen riogatás. Adódik a kérdés, hogy miért éppen a védőoltásokat hozták ezzel hírbe, és a betegségek közül miért pont az autizmust...?

Az autizmus részben orvosi rejtály. A kialakulásáról keveset tudunk, tucatjával gyártották évek alatt a tudományos – és kevésbé tudományos – teóriákat, de máig nem sikerült sok biztosat kideríteni. Adja tehát magát, hogy az emberek elkezdjenek találgatni, hiszen mindenki szereti az ilyen tudásbeli ūröket kitölteni. A másik tényező a betegség gyógyíthatatlan mivolta; ez érthető módon csak még félelmetesebbé teszi. (További tényező, hogy gyermekkorban kezdődik – az emberek nyilván még fogékonyabbak a gyermekbetegekre, különösen a gyógyíthatatlan gyermekbetegekre, mint ha felnőttel történik hasonló.) Ráadásul az autizmus, jellegéből adódóan, borzalmas életminőség-romlással jár, ami azok számára, akik ilyet nem láttak, szinte felfoghatatlanul romboló, egész családokra nézve. Azt kell mondjam, hogy ehhez képest még az olyan – egyébként szintén gyógyíthatatlan – betegségek is már-már „barátságosnak” hatnak, mint a cukorbetegség. Még csak azt sem lehet feltétlenül mondani, hogy az olyan betegségek, mint a gyermekkorú rák egyértelműen rosszabbak azáltal, hogy nagy halálozásuk is van, hiszen azok „legalább”

Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 161.4 (2007), pp. 326–333. DOI: 10.1001/archpedi.161.4.326. URL: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=570101>.

¹⁵⁰Newschaffer, Croen, Daniels, Giarelli, Grether, et al., “The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders”.

¹⁵¹R. Stoner, M. L. Chow, M. P. Boyle, S. M. Sunkin, P. R. Mouton, et al. “Patches of disorganization in the neocortex of children with autism”. In: *New England Journal of Medicine* 370.13 (2014), pp. 1209–1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1307491. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1307491>.

belátható időn belül lezajlanak, míg az autizmus élethosszig elkiér embereket, családokat. Összességében teljesen érthetőnek találom, hogy egy kétségebesett, a jövőtől rettegő, leírhatatlanul elkeseredett szülő szeretné, ha tudná legalább azt, hogy mi „az” oka a gyermek betegségének. *Mitől* lett a gyerek autista? Személy szerint teljesen megértem, hogy minden érintett szülő szeretne erre választ kapni. Igen ám, de a „nem tudjuk”, „még nincs egyértelmű eredmény” típusú válaszok senkit nem fognak megnyugtatni – az emberek szeretik az egyszerű magyarázatokat. Azért lett a gyermek autista, mert – és ide egy legfeljebb 10 szavas befejezés. Teljesen természetes reakció, hogy sokaknak erre, egy jól megfogható bűnbakra van szükségük.

Ami az oltást illeti, a helyzet ennél is egyértelműbb: az emberek attól félnek, amit nem értenek. Az oltás rejtélyes beavatkozás; sajnos látni kell, hogy jelenleg a többség úgy kerül ki az iskolából, hogy az oltásokkal összefüggő biológiai, élettani ismereteknek még az alapjai is hiányoznak. (Nem feltétlenül az ō hibájukból.) Ráadásul, mivel egyes védőoltások alkalmazása több országban kötelező – a modern medicinában szinte egyedülálló módon – így automatikusan bekapsolódik a bármilyen állam által ránk kényszerített dologgal szembeni általános ellenérzés.

Végeredményben ez az átverés azért hangzik nagyon hatásosan, mert egy nem ismert dolgot, amit az ember könnyen veszélyforrásnak érzékel, összekapcsol egy olyan fenyegető dologgal, amelynek viszont nincsen kézzelfogható oka.

Az MMR-védőoltás

Időrendben haladva, az első ilyen „gyanúsításnak” az volt a lényege, hogy az MMR-védőoltás hozható összefüggésbe az oltott gyermekben később kialakuló autizmussal.

A történet 1998-ban kezdődött¹⁵², amikor is egy Wakefield nevű angol csaló (az orvos szót nem szívesen használnám) úgy gondolta, hogy jó vicc néhány ezer gyereket megbetegíteni, pár tucatot megnyomorítani és többet meg is ölni azért, hogy egy nullát hozzáírhasson a bankszámlája végéhez. Ha nem járt volna a pénzszerző akciója ilyen konzekvenciákkal, akkor akár azt is mondhatnám, hogy „ügyesen” csinálta: egyrészt munkatársaival együtt kapott¹⁵³ 435 643 fontot (plusz 3 910 font költségtérítés – milyen pedáns!), hogy bebizonyítsa az MMR-autizmus kapcsolatot, olyan ügyvédektől, akik MMR-gyártókat pereltek az oltás által állítólag okozott autizmus miatt. És mit lát az ember – hát félmillió font zsebrerakása utána nem pont ez az eredmény jött ki a kutatásainból? Ezt a véletlent! Ez azonban semmi. Wakefield kihozta az ügyből amit lehet: nem csak azt állította, hogy az MMR veszélyes, de azt is, hogy egykomponensű oltással kellene védekezni a kanyaró ellen az MMR helyett. Évekkel később derült ki,

¹⁵²B. Deer. “How the case against the MMR vaccine was fixed”. In: *British Medical Journal* 342 (Jan. 2011). DOI: [10.1136/bmj.c5347](https://doi.org/10.1136/bmj.c5347). URL: <http://www.bmjjournals.org/content/342/bmj.c5347>; B. Deer. “Wakefield’s “autistic enterocolitis” under the microscope”. In: *British Medical Journal* 340 (Apr. 2010). DOI: [10.1136/bmj.c1127](https://doi.org/10.1136/bmj.c1127). URL: <http://www.bmjjournals.org/content/340/bmj.c1127>; B. Deer. “Pathology reports solve “new bowel disease” riddle”. In: *British Medical Journal* 343 (Nov. 2011). DOI: [10.1136/bmj.d6823](https://doi.org/10.1136/bmj.d6823). URL: <http://www.bmjjournals.org/content/343/bmj.d6823>; B. Deer. “How the vaccine crisis was meant to make money”. In: *British Medical Journal* 342 (Jan. 2011). DOI: [10.1136/bmj.c5258](https://doi.org/10.1136/bmj.c5258). URL: <http://www.bmjjournals.org/content/342/bmj.c5258>.

¹⁵³B. Deer. “MMR doctor given legal aid thousands”. In: *The Sunday Times* (2006).

hogy a botrány kirobbantása előtt fél évvel Wakefield szabadalmat jegyzett be egy... na mire? Csak nem egy egykomponensű kanyaróoltásra? De¹⁵⁴! Ő persze szigorúan csak és kizárolag a gyermeket iránti őszinte aggodalomból javasolta az MMR leváltását egykomponensű oltásra. De várunk csak! Mit látok itt a fiókomban? Hohó, csak nem egy egykomponensű kanyaróoltás szabadalma? Jé, és épp az enyém! Micsoda szerencsés egybeesés...!

Persze az eredeti, az MMR oltást és az autizmust – egy zavaros, bélbetegséget is képbe hozó teorián keresztül – összekötő publikációja megjelenésekor még nem volt világos, hogy csak véletlenül tévedett, vagy szándékosan hazudott. (Mert az, hogy nincs igaza, már akkor világos volt.) Reálisan felmerült az első lehetőség is, már csak azért is, mert olyan extrém kis mintát használt, amit tényleg össze lehetett akár véletlenül, rossz szándék nélkül is állítani. Szintén évekkel később derült ki, hogy erről nincs szó, Wakefield ugyanis biztosra ment: a regresszív autista gyerekek egy része nem is volt regresszív autista (!), a „korábban normálisan fejlődő” gyerekek majdnem felének dokumentált oltás előtti fejlődési eltérése volt, de a legdurvább, hogy még a kórlapokat és a kolonoszkópiás leleteket is szisztematikusan meghamisította. Azért vesztett rajta a dolgon, mert a cikkének az első, még nem – vagy legalábbis kevésbé – meghamisított változatát elfejtette eltüntetni, és később egy oknyomozó újságíró elő tudta ásni a kórházban¹⁵⁵. Ez a változat is fél évvel az után készült, hogy az utolsó gyermek vizsgálata is befejeződött, mégis, több mint egy tucatnyi olyan helyen tér el a véglegesen leadott változattól, mint, hogy hány gyereknek volt kóros a kolonoszkópiás lelete, hány nap telt el az oltástól a tünetek megjelenésig, de még az egyes konkrét gyerekek endoszkópos leletei is megváltoztak! Ismétlem, fél évvel az után, hogy lezárták a kutatást. És persze mit ad Isten, mindegyik változás ugyanabba az irányba mutatott: a kóros leletek száma megnőtt 6-ról 8-ra, a tünetek megjelenéséig eltelő idő lecsökkent 14 napról 6 napra, a „normális” leletből „akut és krónikus nem-specifikus colitis” lett, és így tovább...

Ennyi felvezetés után rátérhetünk a kérdésre – hiszen attól még, hogy az előzmények ilyenek voltak, elvileg okozhat az MMR autizmust, ezt végülis nem zárja ki az, hogy először egy megtervezett, pénzügyileg motivált csalás keretében vetették fel. Lehetnek persze sejtésein, de ha korrektek akarunk lenni, akkor a fenti előtörténettől függetlenül is meg kell vizsgálnunk ezt a lehetőséget. Tehát: kapcsolatba hozható-e az MMR az autizmussal? Ahogy korábban is mondtam, az ilyen kérdéseket azért szeretem, mert ez végre egyértelműen, mindenféle definíciós probléma nélkül empirikus vizsgálat alá vonható. Ez végre tehát nem mellébeszélés, nem ködös utalgatás, hanem egy jól körülírt állítás, amelynek a valóságtartalma ellenőrizhető a már megbeszélt módszerekkel (8.2. alfejezet).

Az első észrevétel, ami mindenféle tudományosabb elemzés nélkül is azonnal látható, hogy a feltevést az ecological adatok nagyon nem támasztják alá. Maradjunk Magyarország példájánál; ez azért is jó lesz, mert nálunk az MMR-t szinte pillanatszerűen vezették

¹⁵⁴ Andrew Jeremy Wakefield. *UK Patent Application.* <http://briandeer.com/mmr/1998-vaccine-patent.pdf>. [Online; hozzáférés dátuma: 2014. 03. 27.] 1998. URL: <http://briandeer.com/mmr/1998-vaccine-patent.pdf>.

¹⁵⁵ Brian Deer. *Earlier version of Lancet vaccine study that launched worldwide vaccine alarm.* <http://briandeer.com/mmr/lancet-1997.htm>. [Online; hozzáférés dátuma: 2014. 03. 27.] 1997. URL: <http://briandeer.com/mmr/lancet-1997.htm>.

be: 1990-ben még senki nem volt MMR-rel oltva az akkor megfelelő életkorba lépők közül, 1992-ben pedig szinte mindenki. Tehát, ha az MMR-nek van autizmust okozó hatása, akkor mit várunk? Természetesen azt, hogy az esetszám 1992-ben, vagy valamilyen késleltetéssel utána megugrik, majd legkésőbb 2-3 évvel később – ennyi idős életkorra már kiderül, hogy ki autista – egy magasabb szinten stabilizálódik. (Ilyen szempontból mindegy, hogy az MMR mekkora valószínűséggel, illetve kiknél okoz autizmust; akkor legfeljebb nem mindenki lesz autista, de a mintázat az előbbi.) Ezt mondják a védőoltás-ellenesek? Ugyan már! Az ijesztgetési céloknak nemigen felel meg, hogy „valamikor 20 éve megnőtt a megszületettek között az autisták aránya”, természetesen azt halljuk tőlük, hogy az újszülöttek közül később autistává válók aránya „töretlenül”, „ijesztő mértékben”, „folyamatosan” stb. stb. stb. nő – csak azt nem veszik közben észre, hogy minden nem megerősíti, hanem épp ellenkezőleg, pont hogy *kizára* az MMR szerepét! (Legalább is az ecological adatok bizonyító képességének erejéig.) Hiszen 1995-96 környékére szinte minden megszületett gyermek oltva volt MMR-rel és elértek azt az életkort, amikorra kiderül az autizmus, úgyhogy bármilyen az autizmus előfordulásában ezt követően mutatkozó növekedés az MMR szerepének *cáfolata*.

Térjünk most át az ecological adatoknál nagyobb bizonyító erejű vizsgálatokra! Nem fogok nagy meglepetést okozni: ilyen vizsgálatokat tényleg végeztek, az említett botrány miatt nem is keveset. Különböző kontinensek különböző országaiban, különböző orvosok, különböző gyerekeken... az eredmények azonban egyötöttek lettek. Ez azért is fontos, mert a most bemutatandó tanulmányok természetesen nem egységesen tökéletesek – vannak közöttük (módszertanukból, mintaméretükből, kiértékelésükből stb. következően) nagyobb megbízhatóságú, értékesebb és kevésbé értékes vizsgálatok is, de a végkövetkeztetés felől nem csak az nem hagy kétséget, hogy a nagy bizonyító erejű vizsgálatok mit hoztak ki, hanem az eredmények szinte teljes egységessége sem. A szó szerint több tucatnyi kutatásból most néhány fontosabbat, illetve érdekesebbet emeletek ki; a tanulmányok bemutatása során használom a különböző vizsgálati elrendezésekre a biztonságosság vizsgálatának valódi módszerei kapcsán *bevezetett* (8.2. alfejezet) fogalmakat.

Taylor és mtsai¹⁵⁶ nyolc angliai megye minden 1979 után született autista gyermekének orvosi dokumentációját és immunizációs feljegyzéseit előkeresték, majd három különböző vizsgálatot is végeztek az esetleges MMR-autizmus kapcsolat felderítésére. Egyrészt megnézték, hogy látható-e az esetszám megugrása az MMR bevezetése után (ez tehát egy tipikus ecological vizsgálat), az eredmény negatív lett. Másrészt megnézték, hogy a diagnóziskori életkorban van-e eltérés MMR-rel oltott és nem oltott gyermekek között, az eredmény negatív lett, harmadrészt elvégeztek egy klasszikus önkontrollos esetsorozatot, az eredmény negatív lett.

Mivel felmerült a lehetőség, hogy ez a tanulmány azért nem mutatott ki kapcsolatot, mert nem követték elég hosszú ideig a gyermeket, ezért Farrington és mtsai¹⁵⁷ később

¹⁵⁶B. Taylor, E. Miller, C. Farrington, M.-C. Petropoulos, I. Favot-Mayaud, et al. “Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association”. In: *The Lancet* 353.9169 (1999), pp. 2026–2029. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(99\)01239-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01239-8). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699012398>.

¹⁵⁷C. Farrington, E. Miller, B. Taylor. “MMR and autism: further evidence against a causal association”. In: *Vaccine* 19.27 (2001), pp. 3632–3635. ISSN: 0264-410X. doi: [10.1016/S0264-410X\(01\)00097-4](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00097-4). URL:

megismételték a vizsgálatot ugyanazon gyerekeken... és ismét nem találtak semmilyen kapcsolatot az MMR-oltottság és az autizmus rizikója között. A tanulmány azt az időközben felmerült gyanút sem erősítette meg, hogy a második MMR-oltás növeli az autizmus rizikóját.

Madsen és mtsai¹⁵⁸ valamennyi 1991 és 1998 között született dán gyermek adatait megvizsgálták: beszerezték mind az immunizáltságra, mind az autizmusra vonatkozó adatokat (tehát egy – retrospektív – kohorsz vizsgálatot hajtottak végre). Az 537 ezer gyermek több mint 2 millió (!) életévét átfogó vizsgálat azt találta, hogy nincs különbség az autizmus fellépések kockázatában az MMR-rel oltott és nem oltott csoportok között. Az autistáknál az autizmus fellépések időpontja semmilyen asszociációt nem mutatott sem az oltás óta eltelt idővel, sem az oltás megkapásának időpontjával, sem az oltáskori életkorral.

Smeeth és mtsai¹⁵⁹ angol adatokon hajtottak végre eset-kontroll elrendezésű vizsgálatot, több mint ezer autista bevonásával. A két csoportot összevetve – kontrollálva a potenciális zavaró változókra – azt találták, hogy az autisták ugyanolyan arányban kaptak MMR-oltást a diagnózisuk felállítása előtt, mint a hozzájuk párosított nem autista kontrollok. Ez az eredmény nem csak autizmusra, hanem általában a pervazív fejlődési rendellenességekre is fennállt.

Egy frissebb – és hozzánk térben közelebbi – vizsgálatban Mrozek-Budzyn és mtsai¹⁶⁰ lengyel gyermekeken végeztek hasonlóképp eset-kontroll vizsgálatot. Az összesen 96 autista gyermeket bevonó vizsgálatban ők sem találtak kapcsolatot az MMR-oltás és az autizmus között.

Összefoglalva tehát: az irodalomban fellelhető összes, módszertanilag meg nem kérődőjelezett cikk, amelyek együtt két kontinens számos országának több mint egymillió gyermekét követték, egységesen azt az eredményt hozták, hogy az MMR-oltás és az autizmus fellépése között semmilyen kapcsolat nincs.

Zárásként annyit, hogy erre szokták a védőoltás-ellenesek azt mondani (persze jellemzően csak akkor, ha már szorul a hurok, mondjuk a fentiek végigolvasása után), hogy „hát jó, akkor az MMR csak egy része a problémának / csak egy szeg a koporsóban / nem önmagában okozza, de hozzájárul / utolsó csepp a pohárban, ami kiválthatja stb. stb.”. Talán nem igényel túl sok magyarázatot, hogy ez miért nem igaz: ha ugyanis igazuk kvolna, akkor azt várnánk, hogy *valamennyivel* több autista van az MMR-rel oltottak

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X01000974>.

¹⁵⁸K. M. Madsen, A. Hviid, M. Vestergaard, D. Schendel, J. Wohlfahrt, et al. “A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism”. In: *New England Journal of Medicine* 347.19 (2002), pp. 1477–1482. DOI: [10.1056/NEJMoa021134](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021134). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021134>.

¹⁵⁹L. Smeeth, C. Cook, E. Fombonne, L. Heavey, L. C. Rodrigues, et al. “MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study”. In: *The Lancet* 364.9438 (2004), pp. 963–969. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(04\)17020-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17020-7). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604170207>.

¹⁶⁰D. Mrozek-Budzyn, A. Kieltyka, R. Majewska. “Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study”. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 29.5 (2010), pp. 397–400. DOI: [10.1097/INF.0b013e3181c40a8a](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c40a8a). URL: <http://journals.lww.com/pidj/pages/articleviewer.aspx?year=2010&issue=05000&article=00003&type=abstract>.

között. (Hiszen náluk plusz egy faktor fennáll, „eggyel több szeg van a koporsójukban”, ami, ha nem is sokkal, de valamennyivel növeli az autisták arányát.) De nem: a valóságban nem hogy sokkal nincs több autista az MMR-rel oltottak között a nem oltottakhoz viszonyítva, de még kevéssel sem – egyáltalán semmilyen különbség nincs. A feltevés tehát egyáltalán igazolódott, még „valamennyire” sem.

„Higanytartalmú” (tiomerzál-tartalmú) védőoltások

Miután kiderült, hogy az MMR-oltás és az autizmus között nincs kapcsolat, a védőoltás-ellenesek szemrebbenés nélkül váltottak, „Van másik!” jelére. Az új gyanúsított a tiomerzál nevű tartósítószer lett, minden más (8.3.2. szakasz) változatlan. Igen, ez is nagyon életszerű: az MMR nem okoz autizmust? Jó, hát akkor... az... ööö... akkor a tiomerzál okoz! Figyelem, az MMR-ben nincs és soha nem is volt tiomerzál. Hogy mennyire valószínű, hogy egy teljesen más vakcinákban jelen lévő teljesen más komponens véletlenül *éppen ugyanazt* a betegséget okozza, azt ítélez meg az olvasó...

Akkor vágunk bele. „Higanytartalmú oltások”. Valószínűleg sokan hallották ezt a szófordulatot. Aki eddig elolvasta az írásaimat, az valószínűleg most azt várja, hogy foglalkozom azzal, hogy milyen tények szólnak a higanytartalmú oltások veszélyességről vagy épp ártalmatlanságáról.

Nos, meglepetést fogok okozni: ilyen tények nincsenek. Ennek pedig az az egyszerű oka, hogy olyan, hogy „higanytartalmú oltás” nem létezik. Nem bizony. Nincs egyetlen oltás sem, amely higanyt tartalmazna, soha nem is volt ilyen, és minden bizonnal soha nem is lesz. A higany ugyanis egy víznél 14-szer sűrűbb, ezüstszínű folyékony fém...



... na, ez az, ami soha nem volt semmilyen oltásban, jelenleg sincs semmilyen oltásban, és előreláthatólag soha nem is lesz semmilyen oltásban.

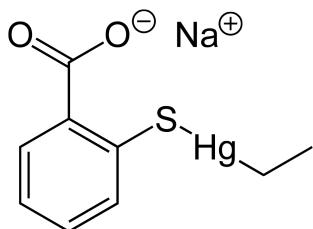
Az tehát, hogy „higanytartalmú oltás”, nem létező kategória, amelybe egyetlen oltás sem tartozik, innen kezdve át is ugorhatjuk a higany veszélyességről szóló védőoltás-ellenes fejezetésekét.

Ezzel tehát akár abba is hagyhatnám a téma fejezetését, de persze tudom, hogy ez egy „félreértés”: aki erre gondol, az igazából azt akarja mondani, hogy a tiomerzál nevű tartósítószert tartalmazó oltások megkapása hozható összefüggésbe az autizmussal. (Valójában persze szó nincs félreértésről, ezért is tettem idézőjelbe: ez szimpla manipuláció, a védőoltás-ellenesek felmértek – amúgyl teljesen reálisan –, hogy a félelemkeltési céljaiknak

a „tiomerzál-tartalmú” szófordulat aligha felel meg, a higanyról viszont többé-kevésbé közismert, hogy veszélyes. Így tehát ez utóbbival lehet ijesztgetni az embereket – számukra pedig csak ennyi számít, a valóság véletlenül sem.)

Mi a tiomerzál? Egy baktérium- és gombaellenes szer, amelynek megvan az az előnye, hogy úgy tudja megakadályozni gyógyszerkészítmények befertőződését, hogy közben magát a hatóanyagot nem károsítja. Elsősorban immunbiológiai készítmények, szemcseppek és orrsprayk tartósítására használták; a védőoltások esetében nagyjából az 1930-as évek óta. (Az Egyesült Államokban 1928-ban egy *Staphylococcus*-szal befertőződött védőoltástól 12 gyermek meghalt¹⁶¹ – ezt csak azért említem, hogy világos legyen, hogy ezt a tartósítást nem azért találták ki a vakcinológusok, mert már nagyon unatkoztak.)

Rendben, és hogy jön ide a higany? A magyarázat nagyon egyszerű. A tiomerzál egy (szerves) molekula, a szerkezetét a 8.11. ábra mutatja.



8.11. ábra. A tiomerzál szerkezeti képlete

Amint látható, ez egy olyan *molekula*, amelynek az egyik *atomja* a higany. Nem, ettől nem lesz higany, mint ahogy a cukor sem szén, pedig abban (mint molekulában) is van szén (mint atom), továbbá ennek megfelelően olyat sem mondunk, hogy „széntartalmú ízesítősszerrel készítettem teát”...

Olyat gondolni, hogy egy molekula tulajdonságai (esetünkben veszélyessége) leszármazhatatók az azt alkotó atomok tulajdonságaiból (esetünkben a tiomerzál a higanyból), szerintem nagyjából a középkor kémiai ismereteinek szintjét tükrözi. Ezzel nem is kívánok tovább foglalkozni, ha valaki nem ért egyet, akkor engedjen otthon egy kád vizet, és próbálja ki, hogy felrobban-e, ha beledob egy gyufát. (A víz ugye közismerten igen robbanásveszélyes elemekből, hidrogénből és oxigénből épül fel.) Vagy térjen át arra, hogy levegő helyett tiszta nitrogén-dioxidot lélegzik be (a „higanytartalmú” színvonalon ugyanis ez nitrogénből és oxigénből áll, ugyanúgy, mint a levegő).

Mi következik ebből? Az *önmagában* nem, hogy a tiomerzál teljesen veszélytelen anyag, csak annyi, hogy *amiatt* nem veszélyes, mert van benne higany (mint atom). De *ettől még* lehet történetesen veszélyes (olyan mennyiségen is, amilyen az oltásokban van), okozhatna akár autizmust is. Ha korrektek akarunk lenni, akkor a kérdést a felvetés komolyságától függetlenül is meg kell vizsgálni. Hasonlóan az MMR-hez, itt is könnyen belátható, hogy a tiomerzál-tartalmú oltások megkapására és az autizmus fellépésére vonatkozó információk birtokában, ha elég sok emberre begyűjtjük ezeket, empirikus alapon, az *ismert módszereket* (8.2. alfejezet) használva eldönthető a kérdés. Itt is

¹⁶¹S. G. S. Wilson et al. *The hazards of immunization*. University of London, Athlone Press, 1967.

8. fejezet Biztonság

elmondható, hogy a tanulmányok minősége eltérő, de a különböző országokban, különböző kutatók által, különböző gyermekeken elvégzett vizsgálatok egységes eredményre jutottak.

Hviid és mtsai¹⁶² minden 1990 és 1996 között született dán gyereket, összesen 467 ezer alanyt követtek nyomon 3 millió életéven keresztül, feljegyezve az esetleges autizmust és azt, hogy milyen oltásokat kaptak. A – retrospektív – kohorsz elrendezésű vizsgálatból az derült ki, hogy az autizmus kialakulása semmivel sem volt nagyobb valószínűségű a tiomerzál-tartalmú oltással oltottak között, mint az ilyet egyáltalán nem kapók között; továbbá az autizmus rizikója nem függött össze a kapott tiomerzál mennyiségével. Heron és mtsai¹⁶³ több mint 14 ezer, 1991-92-ben született angliai gyermeket követtek nyomon több mint egy évtizeden keresztül (ez tehát ráadásul prospektív vizsgálat volt, azaz a családokat már a szülés előtt bevonták a kutatásba); nem találtak kapcsolatot a tiomerzál-expozíció mértéke és az autizmus kialakulása között. Price és mtsai¹⁶⁴ esetkontroll vizsgálatukban amerikai gyermekknél elemeztek a tiomerzál-expozíció és az autizmus összefüggését 256 autista bevonásával. (Ráadásul nem csak a vakcinában, de az immunoglobulin készítményekben lévő tiomerzált is figyelembe vették.) Eredményeik szerint az autisztikus spektrumzavar semelyik formája nem vált valószínűbbé a növekvő expozícióval.

Ezeket a tanulmányokat most csak rövidebben mutattam be, a történetben ugyanis van egy nagyon szép rész: a védőoltás-ellenesektől nap mint nap hallhatjuk, hogy milyen drámai gyorsasággal nő az autisták száma, ijesztő a trend, évről évre egyre több stb. stb. Ilyenkor nem fukarkodnak a jelzőkkel – persze, e téren nyilván az érzelmekre rájátszás, az ijesztgetés a cél. Igen ám, *csakhogy*: 1999-től kezdődően, a CDC és az AAP ajánlásának megfelelően, először az Egyesült Államokban, később más országokban – így Magyarországon is – teljesen kivonták a tiomerzált a kötelező gyermekkor védőoltásokból! (Tettek mindez az ’elővigyázatosság elve’ szellemében, bár a fentiek fényében ez inkább túlzott elővigyázatosságnak tűnhet. Abból a szempontból viszont semmiképpen sem az, hogy a szülői aggodalmak megnyugtatásának – mert ez is nagyon fontos szempont, nem csak a nyers tudományos eredmények számítanak! – ez a legjobb módszere.) Persze ijesztgetni kell, ezért a védőoltás-ellenesek más témaik kapcsán továbbra is lelkesen ismételgetik, hogy „töretlenül nő” az autisták száma... miközben már *nincs is* tiomerzál a gyermekkor kötelező védőoltásokban! *Akkor meg miről beszélünk?!*

Persze jellemző, hogy tudtommal egy sem akadt a védőoltás-ellenesek között, aki annyit mondott volna utólag, hogy „bocs, akkor lehet, hogy esetleg ebben a tiomerzálos

¹⁶² A. Hviid, M. Stellfeld, J. Wohlfahrt, M. Melbye. “Association between thimerosal-containing vaccine and autism”. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 290.13 (2003), pp. 1763–1766. DOI: [10.1001/jama.290.13.1763](https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1763). URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=197365>.

¹⁶³ J. Heron, J. Golding, the ALSPAC Study Team. “Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association”. In: *Pediatrics* 114.3 (2004), pp. 577–583. DOI: [10.1542/peds.2003-1176-L](https://doi.org/10.1542/peds.2003-1176-L). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/3/577.abstract>.

¹⁶⁴ C. S. Price, W. W. Thompson, B. Goodson, E. S. Weintraub, L. A. Croen, et al. “Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism”. In: *Pediatrics* (2010), pp. 656–664. DOI: [10.1542/peds.2010-0309](https://doi.org/10.1542/peds.2010-0309). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2010/09/13/peds.2010-0309.abstract>.

dologban tévedtünk”. (Ami miatt ki tudja, hány gyerek lett beteg, nyomorodott meg egy életre, vagy halt meg. Úgy mellesleg.)

Végezetül, az MMR-hez hasonlóan itt is ugyanúgy elmondható, hogy mindenek azt is kizárták, hogy „részben” lett volna szerepe a tiomerzálnak.

Védőoltások általában

Ha valaki azt gondolja, hogy az „MMR-oltás autizmust okoz”, „Nem? Jó, akkor a tiomerzál-tartalmú oltások autizmust okoznak!” vonalat nem lehet fokozni, akkor bizony téved! Van ugyanis ennél is tovább: „Hát akkor *valami* autizmust okoz!”. Igen, már meg sem tudják mondani, hogy melyik oltás, vagy melyik komponens vagy micsoda a felelős, de abban persze biztosak, hogy az oltásnak *kell* lennie az oknak. (Rendkívül objektív hozzáállás.) Az abszurditása miatt túl sok szót erre nem akarok vesztegetni, de egy dolgot – félig-meddig az érdekesség kedvéért is – megjegyeznék, jelesül, hogy akadtak kutatók, aki még ennek is utánamentek.

Persze kérdés, hogy hogyan tudjuk lemérni, hogy ki „mennyi” oltást kapott (az injekciók száma nyilván nem perdöntő, hiszen az teljesen esetleges, hogy hány antigén van egy oltásban, a kombinációk változhatnak), de egy kutatásban DeStefano és mtsai¹⁶⁵ vették a fáradságot, és antigénre pontosan (!) megszámolták ezt három amerikai egészségügyi ellátó-szervezet által ellátott gyermekkel körében. Ezt követően egy eset-kontroll elrendezésű vizsgálatot végeztek a megtalált 256 autista bevonásával, az eredmény az lett, hogy semmilyen összefüggés nincs az így mért oltottság és az autizmus között, akkor sem ha az egész spektrumzavart tekintik, és akkor sem, ha csak a regressziós eseteket.

Záró gondolat

Érdemes elgondolkozni azon, hogy a védőoltás-ellenesek autizmussal kapcsolatban terjesztett alaptalan állításai kinek okozták (és sajnos okozzák) a legnagyobb kárt. A vakcinagyártóknak? Ugyan már, ne nevettessük egymást. Egy gyógyszergyár egy erősebb munkanapon reggeli és tízórai között kitermeli azt a veszeséget, amit mondjuk a '98 utáni alacsonyabb angliai MMR-eladások okoztak. A gyermekeknek, akik emiatt lettek mondjuk Angliában kanyarósok? Ebben már van valami (11. fejezet), de azért legyünk reálisak, az angliai kanyaró sem irtott ki tömegeket, tehát talán még ők sem nevezhetőek a legrosszabbal érintett csoportnak. Akkor tehát kinek okozzák ezzel a legnagyobb károkat?

Természetesen elsősorban *épp az autistáknak!*

Bele sem merek gondolni, hogy 1998 óta milyen horribilis kutatási források mentek el egy tökéletesen felesleges és értelmetlen irány finanszírozására, amelyről ráadásul a kitaláló az első másodperctől fogva *pontosan tudta*, hogy tökéletesen felesleges és értelmetlen (hiszen az íróasztal mellett ülve találta ki az egészet nyomorult fél-egymillió fontért) és mégis *végignézte*, ahogy az autizmus kutatására szánt forrásokat elköltik a *nagy semmiért*. A nagy semmiért.

¹⁶⁵F. DeStefano, C. S. Price, E. S. Weintraub. “Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism”. In: *The Journal of Pediatrics* 163.2 (2013), pp. 561–567. ISSN: 0022-3476. DOI: [10.1016/j.jpeds.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.001). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347613001443>.

Belegondolni is rossz, hogy mi lett volna, ha ugyanezt a pénzt értelmes autizmus-kutatásra költjük el! Nem, nem akarok demagóg lenni, hogy akkor talán mostanra már az autizmus gyógyítható vagy megelőzhető volna, de ténykérdés, hogy egyes – valós – kutatásokat évekre visszavetett ez a hisztéria. Akkor tehát ki is szenvedte ezt meg legjobban?!

Ez persze megbocsátható azoknál a védőoltás-elleneseknél, akik őszintén hisznek ebben az összefüggésben – hitem és reményeim szerint ők a többség –, és ezért terjesztenek alaptalan dolgokat; azoknál megbocsáthatatlan, akik ezen keresnek is. De „megbocsáthatóság” ide vagy oda, az alól senki nem mentesíthető, hogy ilyen súlyú kérdésben csak végeggondoltan, megfelelő ismeretek birtokában, és ne érzelmektől vezérelve nyilatkozzon (bármennyire is megérthető ez egyénileg!). Sőt, továbbmegyek: elsősorban *éppen* az autista gyermeknek, a szenvedő családoknak tartozunk azzal, hogy a kérdést a tények, és ne riogatások – rosszabb esetben manipulációk – alapján vizsgáljuk, hiszen ez teszi lehetővé a szenvedés enyhítését, megelőzését, ami mindannyunk közös célja kell legyen, az autizmus esetében is.

8.3.3. Cukorbetegség

A cukorbetegség (diabetes) az emberi vércukor-háztartás szabályozási rendellenessége. A vérünkben keringő glukóz a sejtjeink egyik fontos energiaforrása, a koncentrációja meglehetősen szigorúan szabályozott, ugyanis mind a túl alacsony, mind a túl magas szintje veszélyes, adott esetben akár életet fenyegető is lehet. E szabályozásban a kulcsszerepet egy inzulinnak nevezett hormon viszi, melyet a hasnyálmirigy ún. béta sejtjei termelnek és bocsátanak ki a vérkeringésbe. Az inzulin – többek között – úgy játszik közre a megfelelő vércukor-szint beállításában, hogy a jelenléte elősegíti a glukóz belépését számos sejtbe (ilyen módon tehát csökkenti a vércukorszintet). A magasabb vércukorszint pedig megnöveli az inzulin-felszabadulást a béta sejtekből – ezzel zárol a szabályozási kör. A cukorbetegség e szabályozás felborulása.

Manapság már, a konkrét mechanizmus alapján, elég sok típusát különítik el a cukorbetegségek. Számunkra most a fontos a tipikusan gyermekkorban jelentkező *1-es típusú diabetes* lesz¹⁶⁶, melynél a kiváltó ok, hogy egy autoimmun folyamat elpusztítja a béta sejtek nagy részét vagy egészét. Az autoimmun folyamat itt azt jelenti, hogy a szervezet tévesen úgy ismeri fel a béta sejteket, mintha azok idegen sejtek lennének, és ezért az immunrendszer ennek megfelelően megtámadja őket. Ennek következtében a beteg inzulintermelése megszűnik, a vércukorszint-szabályozás szétesik, a beteg vércukorszintje hatalmas kilengésekkel mutat. Az 1-es típusú diabetes hirtelen kezdődik, nagyon gyakran a hosszan tartó magas vércukorszint – hiszen ennek legfontosabb korrekciós mechanizmusa kiesett – drámai szövődménye, a ketoacidózis révén ismerik fel. A cukorbetegek mintegy 10%-a tartozik az 1-es típusba. (A maradék legnagyobb része 2-es típusú cukorbeteg, náluk az inzulintermelés nem feltétlenül csökken, sőt, akár kimondottan emelkedett is lehet, de a sejtek érzékenysége az inzulin közvetítette, vércukor belépést serkentő jel észle-

¹⁶⁶D. Daneman. “Type 1 diabetes”. In: *The Lancet* 367.9513 (2006), pp. 847–858. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68341-4. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606683414>.

lésére lecsökkent, ez az inzulinrezisztencia. A mostani témánkhoz azért nem kapcsolódik – noha a népegészségügyi jelentősége igen nagy –, mert tipikusan felnőttkorban jelentkezik, és az okai jól ismertek, a genetikai alapokon túl életmódbeli tényezők, elsősorban az elhízás és a fizikai aktivitás hiánya váltja ki.)

Az 1-es típusú diabetes okai nem ismertek teljes mértékben. A betegségnek az autizmus kapcsán bemutatott (8.3.2. szakasz) ikerkutatási módszerekkel alátámasztthatóan nem tökéletesen meghatározó, de erős, akár 90%-ot is elérő genetikai alapja van¹⁶⁷ jelenleg még nem teljesen felderített és emiatt intenzíven kutatott, poligénes örökléssel¹⁶⁸. Látható, hogy itt is van környezeti tényezőnek szerepe (és azt se felejtsük el, itt se, hogy a „genetikai háttér”, bármilyen százalékos örököltetőség is szerepeljen, természetesen nem valamiféle determináltságot jelent, nagyon is elképzelhető, hogy a betegség kialakulását magát befolyásolják életmódbeli vagy környezeti tényezők).

A környezeti tényezők szerepét az is alátámasztja, hogy az 1-es típusú diabetes előfordulása a fejlett világ legtöbb országában egyértelműen nő, Európában jellemzően évi 2-4% körüli ütemben¹⁶⁹. És itt ráadásul, *szemben az autizmussal*, ez egész biztosan valódi növekedést jelent, hiszen a cukorbetegség kapcsán nincsenek definíciós problémák a diagnózis kapcsán.

Ezek fényében talán nem meglepő, hogy felvetődött a gondolat, hogy valamelyik oltásnak szerepe lehet a cukorbetegség kialakulásában. A kérdés ott indul, hogy egyáltalán melyik oltás a gyanús? A védőoltás-ellenzők e tekintetben sem vehetők komolyan, mert szokásosan mutogatnak mindenre (A BCG! Ja, hogy nem? Akkor az MMR! Ja hogy az sem? Akkor a DTP! – miközben a felsoroltak között olyan oltások vannak, amikben a világon semmilyen közös nincs, sem oltóágensben, sem segédanyagban, persze ettől még mindegyik pont ugyanazt a betegséget okozza...), de a kérdést azért meg lehet komolyabban is közelíteni.

Ennek kapcsán nagyon érdekesnek találom, hogy miközben az 1-es típusú diabetes védőoltásokkal való összekapcsolása ezerszer értelmesebb és komolyabban vehető felvétés,

¹⁶⁷V. Hyttinen, J. Kaprio, L. Kinnunen, M. Koskenvuo, J. Tuomilehto. “Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study”. In: *Diabetes* 52.4 (2003), pp. 1052–1055. DOI: [10.2337/diabetes.52.4.1052](https://doi.org/10.2337/diabetes.52.4.1052). URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/4/1052.abstract>; K. O. Kyvik, A. Green, H. Beck-Nielsen. “Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins”. In: *British Medical Journal* 311.7010 (Oct. 1995), pp. 913–917. DOI: [10.1136/bmj.311.7010.913](https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.913). URL: <http://www.bmjjournals.org/content/311/7010/913>; L. L. Field. “Genetic linkage and association studies of type 1 diabetes: challenges and rewards”. In: *Diabetologia* 45.1 (2002), pp. 21–35. ISSN: 0012-186X. DOI: [10.1007/s125-002-8241-7](https://doi.org/10.1007/s125-002-8241-7). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs125-002-8241-7>.

¹⁶⁸F. Pociot, B. Akolkar, P. Concannon, H. A. Erlich, C. Julier, et al. “Genetics of type 1 diabetes: what’s next?” In: *Diabetes* 59.7 (2010), pp. 1561–1571. DOI: [10.2337/db10-0076](https://doi.org/10.2337/db10-0076). URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/59/7/1561.short>.

¹⁶⁹C. C. Patterson, G. G. Dahlquist, E. Gyürüs, A. Green, G. Soltész. “Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study”. In: *The Lancet* 373.9680 (2009), pp. 2027–2033. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609605687>; V. Harjutsalo, L. Sjöberg, J. Tuomilehto. “Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study”. In: *The Lancet* 371.9626 (2008), pp. 1777–1782. ISSN: 0140-6736. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60765-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60765-5). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608607655>.

mint az autizmusé – mindenki is fejtem, hogy miért – a védőoltás-ellenesek mégis állandóan az autizmust veszik elő. (Azt gondolom, hogy már ebből is jól látszik a dolog valódi háttere: szó nincs bármiféle tudományról emögött, egyszerűen az számít, hogy mivel lehet riogatni. Bár a diabetes sem egy vidám dolog, de az autizmustól mindenki még jobban fél; a cukorbetegség valahogy mégis csak jobban ismert, megszokottabb dolog.)

Szóval, miért mondtam, hogy ez egy sokkal komolyabban megfontolandó felvetés? Az egyik okról már volt szó: itt *tényleg* biztosan növekvő előfordulással állunk szemben, ami – mint minden felvétel a környezeti tényezők, vagy a környezeti tényezők és a genetikai háttér interakciójának a szerepét¹⁷⁰. A másik ok még izgalmasabb: az autizmus kapcsán még a védőoltás-elleneseknek sincs semmilyen ötletük, hogy mi lehet az a mechanizmus, ami közvetít az oltás és a betegség között, ezzel szemben az 1-es típusú diabetes-nél létezik javaslat ilyen kapocsra! És javaslat alatt itt nem valamiféle erőltett kitalációit értek, hanem egy teljesen komoly helyeken is felvetett gondolatot. Jelesül: felmerült, hogy az 1-es típusú cukorbetegség etiolójában bizonyos esetekben, legalábbis részben, szerepet játszhat vírusfertőzés is¹⁷¹. Az enterovírusokat¹⁷², ezen belül különösen a Coxsackie B vírusokat például erősen „meggyanúsították”¹⁷³. Ez azért érdekes, mert innentől az élő vírust tartalmazó vakcinák (magyarán: az MMR) *elvileg* szóba jöhetsének. Sőt, ennél több is igaz! A mumpsvírus kapcsán, ami az MMR egyik komponense, konkrétan *is* volt közlés arra, hogy összefüggésbe hozható az 1-es típusú cukorbetegséggel, olyan módon alátámasztva – többek között –, hogy például Finnországban a hatalmas 1979/80-as mumpsz-járvány után 2-4 év késleltetéssel emelkedni kezdett a diabetes esetek száma¹⁷⁴. Hogy még teljesebb legyen a kép, itt nem csak empirikus adataink vannak a kapcsolatra, de elméleti magyarázatunk is: egyfelől olyan értelemben, hogy a

¹⁷⁰H. K. Akerblom, O. Vaarala, H. Hyöty, J. Ilonen, M. Knip. “Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes”. In: *American Journal of Medical Genetics* 115.1 (2002), pp. 18–29. ISSN: 1096-8628. DOI: 10.1002/ajmg.10340. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.10340/abstract>.

¹⁷¹E. Jaeckel, M. Manns, M. Von Herrath. “Viruses and diabetes”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 958.1 (2002), pp. 7–25. ISSN: 1749-6632. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x/abstract>; E. J. Rayfield, Y. Seto. “Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus”. In: *Diabetes* 27.11 (1978), pp. 1126–1140. DOI: 10.2337/diab.27.11.1126. URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/27/11/1126>.

¹⁷²W.-C. G. Yeung, W. D. Rawlinson, M. E. Craig. “Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies”. In: *British Medical Journal* 342 (Feb. 2011). DOI: 10.1136/bmj.d35. URL: <http://www.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmj.d35>; S. Tracy, K. M. Drescher, J. D. Jackson, K. Kim, K. Kono. “Enteroviruses, type 1 diabetes and hygiene: a complex relationship”. In: *Reviews in Medical Virology* 20.2 (2010), pp. 106–116. ISSN: 1099-1654. DOI: 10.1002/rmv.639. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.639/abstract>; D. Hober, P. Sauter. “Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host”. In: *Nature Reviews Endocrinology* 6.5 (2010), pp. 279–289. DOI: 10.1038/nrendo.2010.27. URL: <http://www.nature.com/nrendo/journal/v6/n5/full/nrendo.2010.27.html>.

¹⁷³D. Fairweather, N. R. Rose. “Type 1 diabetes: virus infection or autoimmune disease?” In: *Nature Immunology* 3.4 (2002), pp. 338–340. DOI: 10.1038/ni0402-338. URL: <http://www.nature.com/ni/journal/v3/n4/full/ni0402-338.html>.

¹⁷⁴H. Hyöty, P. Leinikki, A. Reunanan, J. Ilonen, H. Surcel, et al. “Mumps infections in the etiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes”. In: *Diabetes research (Edinburgh, Scotland)* 9.3 (1988), pp. 111–116.

vírusnak lehet közvetlen hatása a béta sejtekre, másfelől olyan értelemben, hogy a vírus hogyan képes beindítani az autoimmunitást¹⁷⁵. Ez utóbbi kapcsán érdemes kiemelni az ún. molekuláris mimikri teóriáját¹⁷⁶. Egy konkrét példán szemléltetve: a Coxsackie B4 vírus 2C nevű fehérjéjének az aminosavszorrendje egy kb. 20 hosszú szakaszon nagyon hasonlít az emberi glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) enzim aminosavszorrendjére. Amikor egy emberben Coxsackie B4 fertőzés zajlik, a szervezet nagy számban termel a vírus ellen antitesteket, melyek – többek között – az ominózus fehérje aminosavszorrendjét felismerve tudják, hogy mit kell megtámadniuk. Néhány esetben azonban az antitestek egy része sajnos „megzavarodik” a fenti hasonlóságtól, és tévesen a GAD-ot hiszi célpontnak, beindítva ezzel az autoimmun folyamatot¹⁷⁷. Továbbban, régóta közkismert, hogy a veleszületett rubeola szindróma összefüggésben van a cukorbetegséggel¹⁷⁸, sőt az is tudott, hogy a rubeolavírus képes a hasnyálmirigybén replikálódni¹⁷⁹, ami szintén felveti az autoimmunitás lehetőségét a rubeolavírus ellen termelt antitestek révén. Mindezek együtt, legalábbis elvileg, alkalmasak arra – teljesen tárgyszerű tudományos alapon is! –, hogy az MMR-oltást hírbe hozzák.

Azért mondtam hangsúlyosan kétszer is, hogy „legalábbis elvileg”, mert két baj is van ezzel a teoriával. Az egyik, hogy még ha igaz is a vírusfertőzések szerepe, béta sejt-pusztulást csak akkor okozhatnak, ha képesek azokba bejutni. Ilyen szempontból a védőoltások könnyen lehet, hogy várhatóan nem hogy rosszat, hanem épp ellenkezőleg, kimondottan jót tesznek – a diabetes szempontjából is –, hiszen az oltóvírus erre a gyengítése miatt kevésbé képes, viszont a kialakuló immunitás miatt az esetleges vad kórokozó sem fogja tudni ezt megtenni (noha amúgy, oltás nélkül, természetesen képes lenne rá!). Sőt: az oltások révén a vírus cirkulációja is csökken, legalábbis kellő átoltottság esetén, így végeredményben mindenki, oltásról *függetlenül is*, jobban jár a vírusok

¹⁷⁵H.-S. Jun, J.-W. Yoon. “A new look at viruses in type 1 diabetes”. In: *ILAR Journal* 45.3 (2004), pp. 349–374. doi: 10.1093/ilar.45.3.349. URL: <http://ilarjournal.oxfordjournals.org/content/45/3/349.abstract>.

¹⁷⁶M. B. A. Oldstone. “Molecular mimicry and immune-mediated diseases”. In: *The FASEB Journal* 12.13 (1998), pp. 1255–1265. URL: <http://www.fasebj.org/content/12/13/1255.abstract>.

¹⁷⁷D. Kaufman, M. Erlander, M. Clare-Salzler, M. Atkinson, N. Maclarens, et al. “Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus”. In: *Journal of Clinical Investigation* 89.1 (1992), pp. 283–292. doi: 10.1172/JCI115573. URL: <http://www.jci.org/articles/view/115573>; G. R. Vreugdenhil, A. Geluk, T. H. M. Ottenhoff, W. J. G. Melchers, B. O. Roep, et al. “Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule”. In: *Diabetologia* 41.1 (1998), pp. 40–46. ISSN: 0012-186X. doi: 10.1007/s001250050864. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001250050864>; G. R. Vreugdenhil, M. R. Batstra, H.-J. Aanstoot, W. J. Melchers, J. M. Galama. “Analysis of antibody responses against coxsackie virus B4 Protein 2C and the diabetes autoantigen GAD65”. In: *Journal of Medical Virology* 59.2 (1999), pp. 256–261. ISSN: 1096-9071. doi: 10.1002/(SICI)1096-9071(199910)59:2<256::AID-JMV21>3.0.CO;2-H. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291096-9071%28199910%2959:2%3C256::AID-JMV21%3E3.0.CO;2-H/abstract>.

¹⁷⁸F. Ginsberg-Fellner, M. E. Witt, B. Fedun, F. Taub, M. J. Dobersen, et al. “Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome”. In: *Review of Infectious Diseases* 7 Supplement 1 (1985), S170–S176. doi: 10.1093/clinids/7.Supplement_1.S170. URL: http://cid.oxfordjournals.org/content/7/Supplement_1/S170.abstract.

¹⁷⁹Rayfield, Seto, “Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus”.

8. fejezet Biztonság

elkerülésében. Ennek szép példája az előbb hivatkozott finn eset. A mumpsjárvány után megugrott a diabetesek száma, viszont a történetnek van folytatása is: a finnek 1982-ben elkezdték MMR-rel oltani, aminek hatására a '80-as évek közepére szinte eliminálták a mumpsot. Ezután a diabetesek számának emelkedése 1987-ben megállt, és 1990-ig teljesen stagnált¹⁸⁰! Pedig akkor már réges-rég oltottak mindenkit MMR-rel, bőven elég idő eltelt az 1-es típusú cukorbetegség kialakulására is.

A másik probléma, hogy valójában a vírusfertőzések 1-es típusú cukorbetegségen játszott szerepe azért közel nem egyértelműen eldöntött, sokan vitatják, sőt, még olyan nézet is létezik, miszerint akár még kimondottan jót is tehetnek¹⁸¹. Csak egyetlen példa erre: a tapasztalatok szerint a diabetes a rosszabb szocioökonomiai státuszúak között ritkább (akár országok között összhasonlítást nézve) – miközben közismert, hogy a vírusexpozíció, a rosszabb higiénia miatt, pont hogy ott a nagyobb! Ez ellentmond annak a teóriának, hogy a vírusexpozíció etiológiai szerepet játszik.

Összefoglalva: pro és kontra is vannak bizonyítékok, ez az egész vírusexpozíció-cukorbetegség kérdéskör kissé ingatag lábakon áll; de ami még fontosabb, hogy ezt felhasználni az oltások meggyanúsítására teljesen abszurd, hiszen annak alapján, amit jelenleg tudunk, ugyanúgy ki lehet hozni az oltások ártalmatlanságát, sőt, akár a kimondottan jótékony szerepüket is... De, még ezzel együtt is, itt még mindig jóval több orvostudomány van, mint az autizmus esetében.

Mindezek elméleti fejtegetések; a kérdést eldönten azonban sokkal megnyugtatóbben lehet empirikus adatok alapján!

Kezdjük szokásosan itt is az ecological adatokkal. Longitudinális értelemben – tehát ugyanazon országot hosszú időn keresztül megfigyelve – lényegében ugyanazt lehet mondani mint az autizmusnál (8.3.2. szakasz), igaz, a szakirodalomban található egyetlen szerző, Classen és mtsai, akik közöltek olyan eredményeket, melyben találtak összefüggést¹⁸². Kiemelve most Magyarországot¹⁸³, azt láthatjuk (8.12. ábra), hogy az esetszám növekedése lényegében egyenletes 20-25 évre visszamenőleg, teljesen függetlenül az oltási rendszer alakulásától.

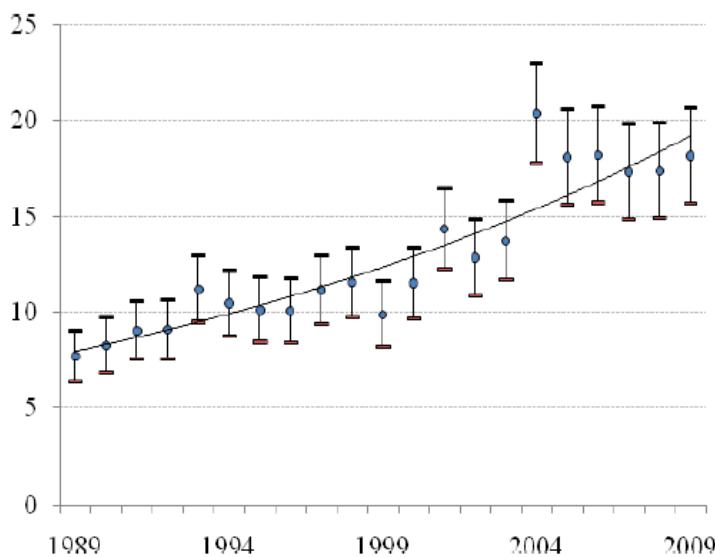
Ebben az esetben a keresztmetszeti összehasonlításoknak is van értelme! (Tehát különböző országokat hasonlítani össze ugyanazon időintervallumban. Az autizmusnál ez azért nem jött szóba, mert az előfordulására vonatkozóan még adott országra is nehéz pontos adatot találni, hát még különböző országok között egységesen összehasonlíthatót.) Ez azért nagyon tanulságos a mi szempontunkból, mert a különböző országok között, még

¹⁸⁰H. Hyöty, M. Hiltunen, A. Reunanen, P. Leinikki, T. Vesikari, et al. "Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland". In: *Diabetologia* 36.12 (1993), pp. 1303–1308. ISSN: 0012-186X. DOI: [10.1007/BF00400810](https://doi.org/10.1007/BF00400810). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00400810>.

¹⁸¹C. M. Filippi, M. G. von Herrath. "Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons". In: *Diabetes* 57.11 (2008), pp. 2863–2871. DOI: [10.2337/db07-1023](https://doi.org/10.2337/db07-1023). URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/11/2863.short>.

¹⁸²J. Classen. "Childhood immunisation and diabetes mellitus". In: *The New Zealand Medical Journal* 109.1022 (1996), p. 195.

¹⁸³E. Gyürűs. "Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children in Hungary". PhD thesis. University of Pécs, 2011.



8.12. ábra. Az 1-es típusú cukorbetegség incidenciájának alakulása Magyarországon, 1989-2009

akkor is, ha hasonló fejlettségű (és oltási rendű) országokról beszélünk, akkor is jelentős különbségek lehetnek¹⁸⁴ a diabetes előfordulásában – ami, legalábbis a bizonyítóerő ezen szintjén, természetesen *kizárja* az oltás lényeges szerepét. Ezügyben érdemes megnézni az EURODIAB nevű nagy európai diabetológiai kutatás eredményeit¹⁸⁵ 17 országra vonatkozóan (köztük, szerencsére, Magyarországgal is), amit a 8.13. ábra mutat.

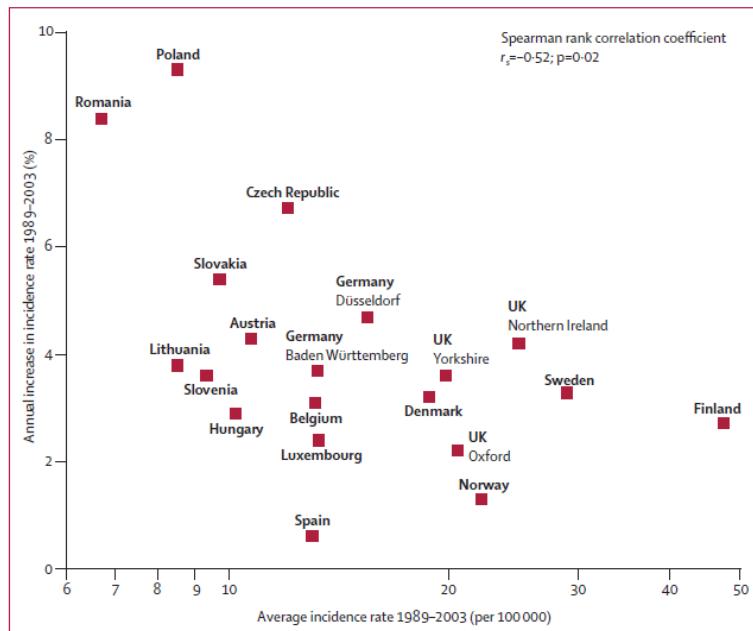
A vízszintes tengelyen az 1989 és 2003 közötti *átlagos* incidencia látható, míg a függőleges tengelyen ugyanezen időszakban az incidencia *növekedése*. Jól látható – amire talán kevesen gondolnának! –, hogy Magyarország az európai élvonalon van 1-es típusú cukorbetegség terén, mindenkorban: az éves esetszám is a legalacsonyabbak között van, és annak a növekedése is. Miközben *ugyebár* mi ész nélkül, rengeteget stb. stb. oltunk. Ez persze ilyen formában nem igaz, hiszen az átoltottság a nem kötelező rendű országokban is magas, az oltási naptárak pedig a BCG-től eltekintve több helyen még bővebbek is, de ettől még tény, hogy a nagyjából hasonló oltási viszonyok ellenére látható több mint ötszörös különbségek az oltások lényeges szerepe ellen szólnak. Még az egyes magyar *megalopolisz* között is másfélszeres különbségek vannak¹⁸⁶ esetszámban (holott az ország oltottságilag nyilván homogén), amint azt a 8.14. ábra mutatja.

¹⁸⁴ M. Karvonen, M. Viik-Kajander, E. Molchanova, I. Libman, R. LaPorte, et al. “Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group.” In: *Diabetes Care* 23.10 (2000), pp. 1516–1526. DOI: [10.2337/diacare.23.10.1516](https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1516). URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/23/10/1516.abstract>.

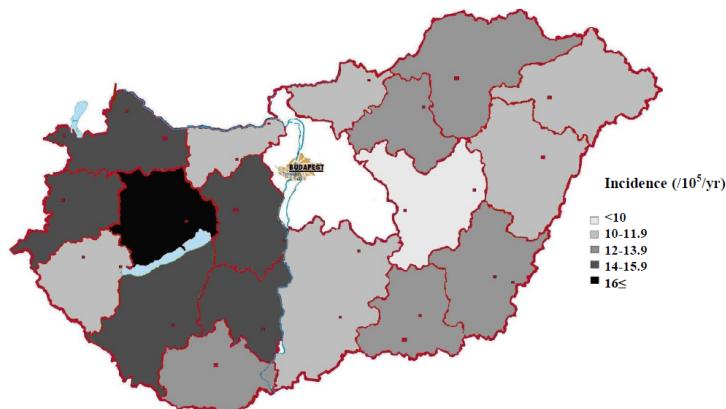
¹⁸⁵ Patterson, Dahlquist, Gyürüs, Green, Soltész, “Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study”.

¹⁸⁶ Gyürüs, “Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children in Hungary”.

8. fejezet Biztonság



8.13. ábra. Az 1-es típusú cukorbetegség átlagos éves incidenciája 1989 és 2003 között (vízszintes tengely) és az incidencia átlagos éves növekedése 1989 és 2003 között (függőleges tengely) egyes európai országokban



8.14. ábra. 1-es típusú cukorbetegség incidenciája Magyarországon, megyei bontásban

Térjünk most át az igazi, magas bizonyítóerejű vizsgálatokra!

Blom és mtsai egy eset-kontroll elrendezésű vizsgálatot hajtottak végre¹⁸⁷ svéd gyere-

¹⁸⁷L. Blom, L. Nyström, G. Dahlquist. "The Swedish childhood diabetes study – vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood". In: *Diabetologia* 34.3 (1991), pp. 176–181. ISSN: 0012-186X. DOI: [10.1007/BF00418272](https://doi.org/10.1007/BF00418272). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00418272>

keken, 339 cukorbeteg bevonásával. Eredményeik szerint sem az MMR-oltás, sem annak a komponens oltásai, sem a BCG, sem a feketehimlő-oltás, sem a tetanusz, illetve a szamárköhögés elleni oltás nem volt összefüggésbe hozható nagyobb diabetes kockázattal.

Hummel és mtsai egy kohorsz vizsgálatot végeztek¹⁸⁸, ráadásul prospektív módon: 10 éven keresztül kértek fel cukorbeteg szülőket, hogy születendő gyermekük vegyen részt a programban, melynek keretében születéskor, 9 hónaposan és 2, 5, illetve 8 évesen megvizsgálták a gyerekeket. A publikáció időpontjára már több mint 800 gyermek érte el a két éves kort, köztük 31-nek voltak – a cukorbetegséget gyakran előrejelző – autoantitestjei, 10-nél alakult ki klinikai diabetes. Ezt a csoportot összehasonlítva az egészségesekkel azt találták, hogy sem a BCG, sem a Hib, sem a DTP, sem az MMR, sem a kullancsencephalitis elleni oltás nem növelte a diabetes rizikóját.

Karvonen és mtsai¹⁸⁹ hasonlóképp prospektív kohorsz vizsgálatban hasonlították össze, hogy a Hib-vakcináció bevezetése előtt közvetlenül, és az azt követően közvetlenül születettek között van-e különbség a cukorbetegek arányában, sőt, még a beadott dózisok számát is külön elemezték. Több mint 200 ezer gyereket követték 10 évig, de nem találtak szignifikáns különbséget, egyetlen összehasonlításban sem. Szintén a Hib-vakcina kapcsán ugyanilyen eredményre jutottak Black és mtsai¹⁹⁰ és egyedül Wahlberg és mtsai találtak¹⁹¹ ellentétes eredményt a Hib-oltás kapcsán (ami persze már pusztán a vizsgálatok nagy száma miatt sem meglepő).

Graves és mtsai 317 – cukorbeteg, illetve autoantitestekre pozitív – gyerek bevonásával végeztek eset-kontroll elrendezésű vizsgálatot¹⁹² HBV, Hib, polio és DTP vakcinációkra;

BF00418272.

¹⁸⁸M. Hummel, A.-G. Ziegler, B.-D. Participants. “Vaccines and the appearance of islet cell antibodies in offspring of diabetic parents: results from the BABY-DIAB study”. In: *Diabetes Care* 19.12 (1996), pp. 1456–1457. DOI: [10.2337/diacare.19.12.1456](https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1456). URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/19/12/1456.short>; M. Hummel, M. Füchtenbusch, M. Schenker, A. G. Ziegler. “No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the german BABYDIAB study”. In: *Diabetes Care* 23.7 (2000), pp. 969–974. DOI: [10.2337/diacare.23.7.969](https://doi.org/10.2337/diacare.23.7.969). URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/23/7/969.abstract>; A. G. Ziegler, M. Hummel, M. Schenker, E. Bonifacio. “Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the german BABYDIAB study”. In: *Diabetes* 48.3 (1999), pp. 460–468. DOI: [10.2337/diabetes.48.3.460](https://doi.org/10.2337/diabetes.48.3.460). URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/3/460.abstract>.

¹⁸⁹M. Karvonen, Z. Cepaitis, J. Tuomilehto. “Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study”. In: *British Medical Journal* 318.7192 (May 1999), pp. 1169–1172. DOI: [10.1136/bmj.318.7192.1169](https://doi.org/10.1136/bmj.318.7192.1169). URL: <http://www.bmjjournals.org/content/318/7192/1169>.

¹⁹⁰S. B. Black, E. Lewis, H. R. Shinefield, B. Fireman, P. Ray, et al. “Lack of association between receipt of conjugate haemophilus influenzae type B vaccine (HbOC) in infancy and risk of type 1 (juvenile onset) diabetes: long term follow-up of the HbOC efficacy trial cohort”. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 21.6 (2002), pp. 568–569. URL: http://journals.lww.com/pidj/Citation/2002/06000/Lack_of_association_between_receipt_of_conjugate.18.aspx.

¹⁹¹J. Wahlberg, J. Fredriksson, O. Vaarala, J. Ludvigsson, A. S. Group. “Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1005.1 (2003), pp. 404–408. ISSN: 1749-6632. DOI: [10.1196/annals.1288.068](https://doi.org/10.1196/annals.1288.068). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1288.068/abstract>.

¹⁹²P. M. Graves, K. J. Barriga, J. M. Norris, M. R. Hoffman, L. Yu, et al. “Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity”. In: *Diabetes Care* 22.10 (1999), pp. 1694–

egyik esetben sem találtak megnövekedett diabetes rizikót.

DeStefano és mtsai szintén eset-kontroll vizsgálatot hajtottak végre¹⁹³ 1020 cukorbeteg amerikai gyermek bevonásával. HBV-re, Hib-re, pertussis-ra – minden teljes sejtes, minden acellulárisra –, MMR-re és varicellera egyaránt negatív eredményt kaptak. Külön vizsgálták azt is, hogy a vakcina adásának időzítése lehet-e ludas, erre szintén negatív lett a válasz.

Hviid és mtsai az összes 1990 és 2000 között született dán gyermekek adatait – összesen 4,7 millió emberével utánkövetés! – vizsgálták¹⁹⁴, ez tehát egy (retrospektív) kohorsz vizsgálat volt, azt nézve, hogy az oltottság összefüggésbe hozható-e a diabetes kialakulásával. Az eredmény minden a Hib-re, minden a DTP-re, minden az IPV-re, minden az OPV-re, minden az MMR-re negatív lett (akár úgy néztek, hogy kapott-e adott oltást szemben azzal, hogy nem kapott, akár úgy, hogy hány dózist kapott, akár úgy, hogy egy többlet-dózisnak volt-e hatása), illetve negatív lett általában a teljes oltatlanság/valaha kapott bármilyen oltást összevetésre, továbbá negatív lett az összes oltást megkappa/semmilyen oltást nem kapott összevetésre, és úgy is, hogy egy többlet-oltásnak volt-e kockázatnövelő hatása. A vizsgálat külön értékét adja, hogy az összes felsorolt elemzést megismételték csak azon gyermekek körében is, akiknek van cukorbeteg testvérük. (Ilyen módon ellenőrizve azt a lehetőséget, hogy az oltás esetleg csak bizonyos, arra érzékeny gyerekek körében vált ki cukorbetegséget. Ez nem feltétlenül butaság, hiszen a cukorbetegségnek ismerten van genetikai komponense; ennek mérője a testvér cukorbetegsége.) Az eredmény így is, minden esetben, negatív lett.

A már említett EURODIAB keretein belül ezt a kérdést is vizsgálták¹⁹⁵ egy eset-kontroll jellegű kutatásban. 7 centrumból összesen 900 cukorbeteg gyermekek adatait feldolgozva azt találták, hogy sem a BCG-, sem az IPV-, sem a DTP-, sem az MMR-, sem a Hib-oltás nem növeli a diabetes rizikóját.

Altobelli és mtsai¹⁹⁶ olasz gyermekek adatait használva végeztek eset-kontroll vizsgálatot. Hat év alatt 166 cukorbeteg gyermeket vontak be, összevetve őket a kontrollokkal azt találták, hogy sem a szamárköhögés, sem az MMR vakcináció nem függött össze magasabb diabetes kockázattal.

Érdemes megfigyelni, hogy a legtöbb ilyen vizsgálatban egy sor oltás szerepelt, köztük

1697. DOI: [10.2337/diacare.22.10.1694](https://doi.org/10.2337/diacare.22.10.1694). URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/22/10/1694.abstract>.

¹⁹³F. DeStefano, J. P. Mullooly, C. A. Okoro, R. T. Chen, S. M. Marcy, et al. “Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus”. In: *Pediatrics* 108.6 (2001), e112. DOI: [10.1542/peds.108.6.e112](https://doi.org/10.1542/peds.108.6.e112). URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/6/e112.abstract>.

¹⁹⁴A. Hviid, M. Stellfeld, J. Wohlfahrt, M. Melbye. “Childhood vaccination and type 1 diabetes”. In: *New England Journal of Medicine* 350.14 (2004), pp. 1398–1404. DOI: [10.1056/NEJMoa032665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032665). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032665>.

¹⁹⁵EURODIAB Substudy 2 Study Group and others. “Infections and vaccinations as risk factors for childhood type i (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation”. In: *Diabetologia* 43.1 (2000), pp. 47–53. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/2Fs001250050006>.

¹⁹⁶E. Altobelli, R. Petrocelli, A. Verrotti, M. Valenti. “Infections and risk of type i diabetes in childhood: a population-based case-control study”. In: *European Journal of Epidemiology* 18.5 (2003), pp. 425–430. ISSN: 0393-2990. DOI: [10.1023/A:1024256305963](https://doi.org/10.1023/A:1024256305963). URL: <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1024256305963>.

olyanok is, amelyekről a legnagyobb jóindulattal sem mondható, hogy valamiféle mechanizmus azért elképzelhető... ennek ellenére ezeket is megvizsgálták. (Az egyes vakcinák közül külön kiemelhető a BCG esete: komolyan felvetették, mechanizmussal együtt, hogy a BCG vakcináció adása miért lehet *kifejezetten jó* a diabetes megelőzésére, ám emellett végülis nem sikerült meggyőző bizonyítékot találni¹⁹⁷.)

Mindezeket összefoglalva, az e pillanatban rendelkezésre álló bizonyítékok szinte egyenlőtűen amellett szólnak, hogy a gyermekkori vakcináció és az 1-es típusú cukorbetegség kialakulása között nincs összefüggés.

8.3.4. Gyermekkori rákos megbetegedések

A harmadik megvizsgált betegség, melyet védőoltás-ellenesek néha, az előbbieknél szerencsére jóval ritkábban, összefüggésbe hoznak a védőoltásokkal, a különféle rosszindulatú tumorok lesznek. Erről a korábbiaknál jóval kevesebbet fogok beszélni, egész egyszerűen azért, mert ha közelebbről szemügyre vesszük a gyermekkori rákos megbetegedések epidemiológiai adatait, akkor azt látjuk, hogy már a szokásos problémafelvétő helyzet („milyen drámaian elkezdett terjedni a betegség az utóbbi időben!”) sem áll fenn.

A gyermekkori rákos esetek száma ugyanis bár valóban nő Magyarországon, de ez a növekedés egyrészt – hála az égnek – igen lassú, másrészt, és most ez lesz a fontosabb számunkra, *teljesen egyenletes*, ez gyakorlatilag 30 évre (!) visszamenőleg kijelenthető. Erre ugyanis pontos adataink vannak: a rákregiszter, illetve a gyermekrák-regiszter Magyarország kevés, megbízhatóságában, részletezettségében, adat-elérhetőségében nyugati színvonvaló, jól működő biostatisztikai információforrásának egyikét jelenti.

Az utolsó 10 év adatai on-line, bárki által lekérdezhetően elérhetőek¹⁹⁸, ezekből azt látjuk, hogy ebben az intervallumban szinte *semmilyen* változás nem látható a gyermekkori rákos esetek számában. A 8.15. ábra mutatja az összes gyermekkori rákos eset alakulását (az esetszámokat a KSH adatai alapján népességszámra vetítettem, és külön ábrázolom nemenként és életkorcsoportonként).

A 8.16. ábra csak a legfontosabb gyermekkori rák-típust, a leukémiát mutatja, szintén kor- és nemspecifikus incidenciákkal.

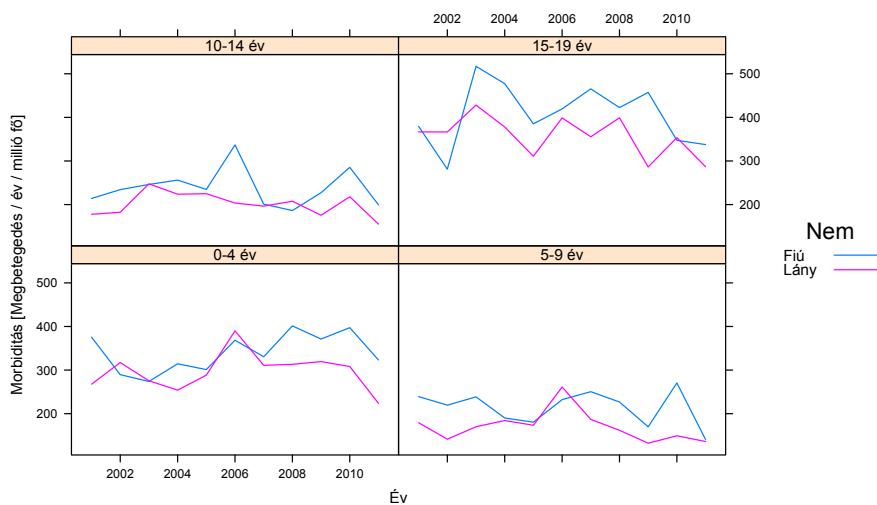
Szerencsére publikációkban régebbi adatok is fellelhetőek, amint az a 8.17. ábra¹⁹⁹ is

¹⁹⁷ M. Hiltunen, M. Lönnrot, H. Hyöty. "Immunisation and type 1 diabetes mellitus". In: *Drug Safety* 20.3 (1999), pp. 207–212. ISSN: 0114-5916. DOI: 10.2165/00002018-199920030-00001. URL: <http://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-199920030-00001>; H. F. Allen, G. J. KlingenSmith, P. Jensen, E. Simoes, A. Hayward, et al. "Effect of Bacillus Calmette-Guerin vaccination on new-onset type 1 diabetes. a randomized clinical study." In: *Diabetes Care* 22.10 (1999), pp. 1703–1707. DOI: 10.2337/diacare.22.10.1703. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/22/10/1703.abstract>.

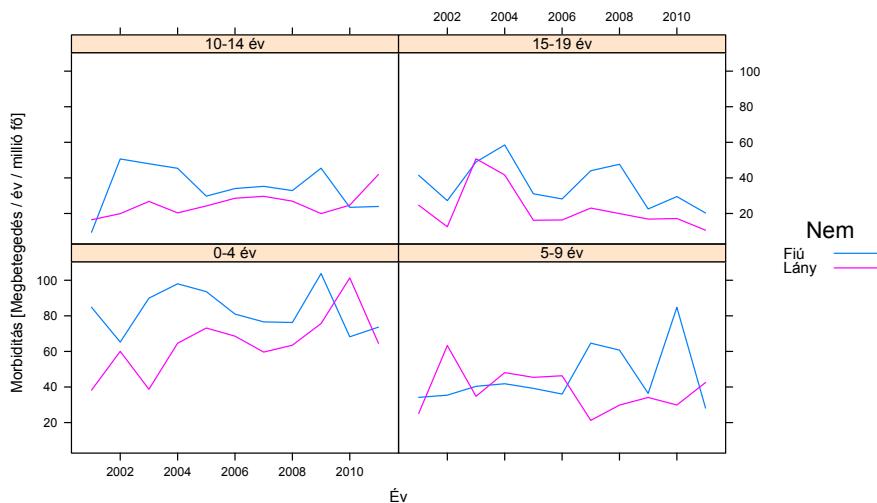
¹⁹⁸ Nemzeti Rákregiszter és Biostatisztikai Központ. *Nemzeti Rákregiszter*. http://www.honcology.hu/portal/page/portal/001/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901. [Online; hozzáférés dátuma: 2014. 03. 31.] 2004. URL: http://www.honcology.hu/portal/page/portal/001/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901.

¹⁹⁹ C. Kiss, Z. Jakab, B.-T. Márta, K. Bartyik, A. Békési, et al. "Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvédő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása magyarországon". In: *Gyermekgyógyászat* 59.3 (2008), pp. 137–142. ISSN: 0017-5900. URL: http://gyermekorvostarsasag.hu/folyoirat.aspx?web_id=&tmi=0&f=1&an=1180; Z. Jakab, E. Balogh, C. Kiss, E. Oláh. "Epi-

8. fejezet Biztonság



8.15. ábra. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása nemenként és életkorcsoportonként Magyarországon, 2001–2011



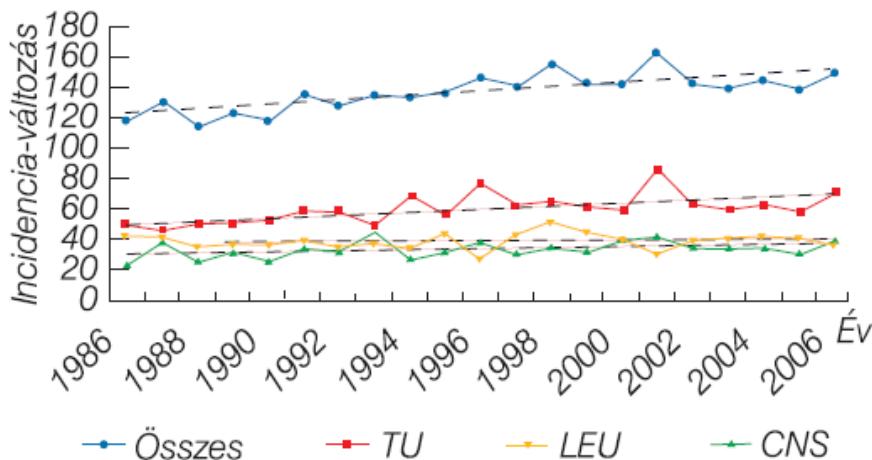
8.16. ábra. A gyermekkori leukémia incidenciájának alakulása nemenként és életkorcsoportonként Magyarországon, 2001–2011

mutatja (a kék vonal az összes esetet, a sárga a leukémiát jelzi; az ábra csak a 15 év alatti eseteket tartalmazza és standardizált incidenciát mutat).

A nagy nyugati regiszterek adataiból is hasonló eredmények olvashatóak ki, példaként

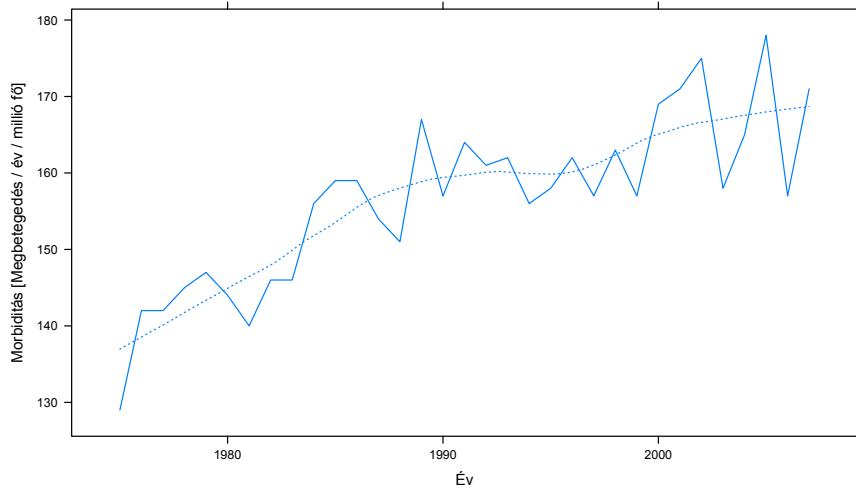
miologic studies in a population-based childhood cancer registry in Northeast Hungary". In: *Medical and Pediatric Oncology* 38.5 (2002), pp. 338–344. ISSN: 1096-911X. DOI: [10.1002/mpo.1342](https://doi.org/10.1002/mpo.1342). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mpo.1342/abstract>.

8.3. Konkrét gyanúsítások



8.17. ábra. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása Magyarországon, 1986–2007

az Egyesült Államok epidemiológiai adatait²⁰⁰ a 8.18. ábra mutatja (a szaggatottal húzott vonal az esetszámok simított görbéje, hogy csökkelve az évenkénti fluktuációt, jobban vezesse a szemet).



8.18. ábra. A gyermekrákos esetek incidenciájának alakulása az Egyesült Államokban, 1975–2007

Jól látható, hogy egyrészt az emelkedés abszolút mértéke nagyon kicsi (alig több mint

²⁰⁰N. Howlader, A. Noone, M. Krapcho, et al. “SEER cancer statistics review, 1975-2010. [based on the November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.]” In: Bethesda, MD: National Cancer Institute (2013).

1 eset per millió fő, évente), de ami még látványosabb, hogy ha az alakulásáról is muszáj mondani valamit, akkor pont hogy úgy tűnik, hogy az utóbbi 20 évben lassul a növekedés üteme.

A fentiekből arra következtethetünk, hogy bármi is okozza ezt a – nem túl nagy, de létező – növekedést, az valamilyen lassan változó tényező... tehát *nem* olyan, mint a vakcináció (ahol a bevezetés, illetve váltás, különösen egy Magyarországhoz hasonló országban, szinte pillanatszerűen megy végbe). Valódi gyanúsítottból számos van: anyai és apai szüléskori életkor, anyatejes táplálás, gyomirtószerek és így tovább²⁰¹; ezek, valamint a genetikai háttér kutatása intenzíven folyik.

Ami a keresztmetszeti adatokat illeti, sajnos csak 1988–1997-re kiátlagolt értékeket találtam²⁰², ezek szerint (8.19. ábra) viszont Európában az *alacsonyabb* incidenciájú országok közé tartozunk:

Ezzel együtt is, több tanulmány vizsgálta célirányosan a vakcináció és a gyermekekkelőző összefüggéseit. Ez különösen a leukémia esetén lehet érdekes, ott ugyanis komolyan felvetődött a gondolat, hogy bizonyos fertőzések – akár kockázati tényezőként, akár protektív tényezőként! – kapcsolatban lehetnek a leukémiával²⁰³. E kérdéskör intenzíven kutatott, más kérdés, hogy nem egyértelmű, hogy még ha igaz is ez a teória, abból mi következik az oltásokra nézve. A '80-as évek végén, '90-es évek elején, amikor felvetődött és hamar népszerűvé vált ez az elmondás, elég sok – járészett rossz minőségű, kismintás – vizsgálatot végeztek, melyek vegyes eredményeket hoztak, de a többség azt találta, hogy az oltottság, gyakorlatilag vakcinától függetlenül, jótékony hatású a leukémia megelőzésében és csak kisebb részük jutott arra, hogy nincs összefüggés az oltottság és a leukémia-kockázat között. E tanulmányokról Ma és mtsai cikke²⁰⁴ ad jó összefoglalót.

A következőkben a frissebb, nagyobb megbízhatóságú tanulmányok közül mutatok be

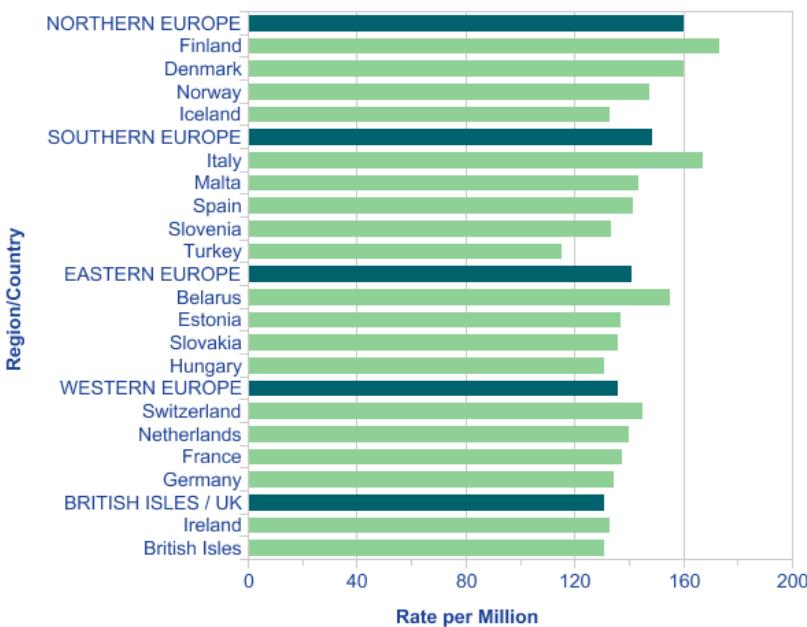
²⁰¹P. A. Buffler, M. L. Kwan, P. Reynolds, K. Y. Urayama. "Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence". In: *Cancer Investigation* 23.1 (2005), pp. 60–75. DOI: [10.1081/CNV-46402](https://doi.org/10.1081/CNV-46402). URL: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1081/CNV-46402>; S. E. Puumala, J. A. Ross, R. Aplenc, L. G. Spector. "Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia". In: *Pediatric Blood & Cancer* 60.5 (2013), pp. 728–733. ISSN: 1545-5017. DOI: [10.1002/pbc.24464](https://doi.org/10.1002/pbc.24464). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24464/abstract>; R. R. Kuijten, G. R. Bunin. "Risk factors for childhood brain tumors". In: *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2.3 (1993), pp. 277–288. URL: <http://cebp.aacrjournals.org/content/2/3/277.short>.

²⁰²C. Stiller, R. Marcos-Gragera, E. Ardanaz, F. Pannelli, E. A. Marqués, et al. "Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988–1997. report from the Automated Childhood Cancer Information System project". In: *European Journal of Cancer* 42.13 (2006). Cancer in Children and Adolescents in Europe, pp. 1952–1960. ISSN: 0959-8049. DOI: [10.1016/j.ejca.2006.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.017). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804906004746>.

²⁰³K. Edgar, A. Morgan. "Does infection cause or prevent childhood leukaemia?" In: *A review of the scientific evidence* (2008); R. J. Q. McNally, T. O. B. Eden. "An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence". In: *British Journal of Haematology* 127.3 (2004), pp. 243–263. ISSN: 1365-2141. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2004.05166.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05166.x). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.05166.x/abstract>; K. Alibek, A. Mussabekova, A. Kakpenova, A. Duisembekova, Y. Baiken, et al. "Childhood cancers: what is a possible role of infectious agents?" In: *Infectious Agents and Cancer* 8.1 (2013), p. 48. ISSN: 1750-9378. DOI: [10.1186/1750-9378-8-48](https://doi.org/10.1186/1750-9378-8-48). URL: <http://www.infectagentscancer.com/content/8/1/48>.

²⁰⁴X. Ma, M. B. Does, C. Metayer, C. Russo, A. Wong, et al. "Vaccination history and risk of childhood leukaemia". In: *International Journal of Epidemiology* 34.5 (2005), pp. 1100–1109. DOI: [10.1093/ije/dyi113](https://doi.org/10.1093/ije/dyi113). URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/34/5/1100.abstract>.

8.3. Konkrét gyanúsítások



8.19. ábra. A gyermekrákos esetek incidenciája Európában, országoknál bontásban (1988–1997 közti időszak átlaga)

szokásosan párat. Pagaoa és mtsai²⁰⁵ 2800 texasi rákos gyermek bevonásával végeztek eset-kontroll vizsgálatot: az esetek oltottsági státuszát több mint 11 ezer illesztett kontrollal összevetve sem hepatitis B vakcinára, sem IPV-re, sem Hib-oltásra nem találtak növekedett rák-kockázatot, akkor sem, ha csak akut limfoid leukémiát (ALL) vizsgáltak, és akkor sem ha minden ráktípus együttvéve. (Sőt, a hepatitis B vakcináció kissé, a Hib pedig határozottan kisebb ALL kockázattal járt együtt.) Groves és mtsai²⁰⁶ szintén eset-kontroll vizsgálatot végeztek – itt ez a leginkább kivitelezhető, tekintettel, hogy igen ritka betegségről van szó – 439 amerikai akut limfoid leukémiás gyermek bevonásával. Az eredmények szerint sem az OPV, sem a DTP, sem az MMR, sem a Hib vakcináció nem járt emelkedettebb kockázattal a betegségre nézve. Az egyetlen szignifikáns kapcsolat a konjugált Hib vakcinával volt, mely csökkentette az ALL-kockázatot. Ma és mtsai²⁰⁷ általában a leukémiát vizsgálták, szintén eset-kontroll elrendezésű kutatásban, 323 kaliforniai gyermek bevonásával. Az eredmények szerint sem a DTP, sem az IPV, sem az MMR, sem a hepatitis B vakcináció nem mutatott összefüggést a rákkal (nem

²⁰⁵M. A. Pagaoa, M. F. Okcu, M. L. Bondy, M. E. Scheurer. “Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions”. In: *The Journal of Pediatrics* 158.6 (2011), pp. 996–1002. ISSN: 0022-3476. DOI: [10.1016/j.jpeds.2010.11.054](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.054). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347610010486>.

²⁰⁶F. Groves, G. Gridley, S. Wacholder, X. Shu, L. Robison, et al. “Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA”. In: *British Journal of Cancer* 81.1 (1999), pp. 175–178. DOI: [10.1038/sj.bjc.6690668](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690668). URL: <http://www.nature.com/bjc/journal/v81/n1/abs/6690668a.html>.

²⁰⁷Ma, Does, Metayer, Russo, Wong, et al., “Vaccination history and risk of childhood leukaemia”.

csak általában a leukémiára, de ALL-re sem), egyedül a Hib-oltás járt együtt bizonyos esetekben kisebb rák-kockázattal. Dockerty és mtsai²⁰⁸ Új-Zélandon végeztek eset-kontroll vizsgálatot leukémiára, 121 gyermekkel, semmilyen vizsgált vakcina (polio, hepatitis B, MMR, egykomponensű kanyaró, egykomponensű rubeola, BCG, teljes oltatlanság vs. bármilyen oltást kapott egybevetés) esetében nem találtak szignifikáns összefüggést a rák-kockázattal. MacArthur és mtsai²⁰⁹ a leukémiát vizsgálták kanadai adatokon, 399 eset bevonásával, egyetlen vizsgált vakcinára (MMR, DTP, polio, hepatitis B, BCG) sem találtak megnövekedett rák-kockázatot. Auvinen és mtsai²¹⁰ a Hib vakcina egyik törzskönyvezéskori vizsgálatának eredményeit használta fel az oltás leukémiára gyakorolt hatásának vizsgálatához. Az alanyokat véletlenszerűen két azonos méretű csoportra bontották, az egyik csoport 3 hónapos korban kapott Hib vakcinát, míg a másik csak 2 évesen. 11 év utánakötéssel az utóbbi csoportban 44 leukémiás eset fordult elő, az előbbiben csak 33. Ez tehát egy nagyon magas értékű (kísérletes) eredmény, azonban jól illusztrálja az annak idején (8.2. alfejezet) elmondott problémákat is: a leukémia egy ritka betegség, a fenti számok 114 ezer (!) alany követéséből jöttek ki, és még a fenti eltérés sem szignifikáns, nem jelenthetjük tehát ki, hogy statisztikailag is lényeges volt a különbség. Mivel felvethető, hogy így végeredményben mindenki csoport kapott vakcinát (csak máskor), ezért a kutatók leszűkítették az adatbázist a 2 éves életkorig (akkor nyilván csak a korai karon lévők kaptak oltást); ekkor az oltás szintén protektívnek bizonyult: 4 leukémiás eset volt az oltottak között és 10 a nem oltottak között, de ez ismét csak nem bizonyult szignifikáns különbségnak.

Összefoglalva, a legtöbb védőoltás esetében kijelenthető, hogy jelenlegi ismereteink szerint az oltottság nem befolyásolja a gyermekkorú rák-kockázatot, vagy esetleg nagyon enyhén csökkenti azt, ez alól egyedül a Hib-oltás kivétel, ahol némileg erősebb – bár még így sem túl erős – bizonyíték van arra, hogy csökkenti a leukémia-kockázatot.

8.4. „Veszélyes” „összetevők”

A védőoltás-ellenesek egyik klasszikus trükkje, hogy olyanokkal riogatják a témaiban nem jártas érdeklődőket, hogy a védőoltásokban veszélyes/rákkeltő/mérgező stb. összetevők vannak. A valóságban már az „összetevő” szó használata is erős, hiszen az esetek túlnyomó részében olyan anyagokat sorolnak itt fel, melyeket valójában nem magához a védőoltáshoz adnak, hanem az oltóanyag-termelés folyamatában valamikor felhasználnak, és nem teljesen zárható ki, hogy reziduális mennyiségen – gyakran szinte a kimutat-

²⁰⁸J. Dockerty, D. Skegg, J. Elwood, G. Herbison, D. Becroft, et al. “Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia”. In: *British Journal of Cancer* 80.9 (1999), pp. 1483–1489. doi: [10.1038/sj.bjc.6690548](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690548). URL: <http://www.nature.com/bjc/journal/v80/n9/abs/6690548a.html>.

²⁰⁹A. C. MacArthur, M. L. McBride, J. J. Spinelli, S. Tamaro, R. P. Gallagher, et al. “Risk of childhood leukemia associated with vaccination, infection, and medication use in childhood: the Cross-Canada Childhood Leukemia Study”. In: *American Journal of Epidemiology* 167.5 (2008), pp. 598–606. doi: [10.1093/aje/kwm339](https://doi.org/10.1093/aje/kwm339). URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/167/5/598.abstract>.

²¹⁰A. Auvinen, T. Hakulinen, F. Groves. “Haemophilus influenzae type B vaccination and risk of childhood leukaemia in a vaccine trial in Finland”. In: *British Journal of Cancer* 83.7 (2000), pp. 956–958. doi: [10.1054/bjoc.2000.1382](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1382). URL: <http://www.nature.com/bjc/journal/v83/n7/full/6691382a.html>.

8.4. „Veszélyes” „összetevők”

hatóság határán – a végtermékben is maradnak. Innentől kezdve előjön egy egyszerű probléma ezen érvelés kapcsán: a ’sola dosis facit venenum’. Ez a toxikológia talán legalapvetőbb megállapítása, Paracelsus felismerésének rövid latin megfogalmazása: csak a dózis teszi a mérget. Olyan, hogy egy anyag veszélyes/rákkeltő/mérgező fogalmilag nem létezik: a közhiedelemmel ellentétben a kálium-cianid nem mérgező, és fordítva, a víz sem nem-mérgező. Így általánosságban nem: meg lehet mondani, hogy mekkora az a mennyiség, amit elfogyasztva az embernek semmi baja nem lesz a kálium-cianidtól, és mekkora az a mennyiség, amit elfogyasztva belehal a vízbe. Erről szól a ’sola dosis facit venenum’ elve – csak a dózis teszi a mérget. Ez itt, mivel a legtöbb esetben minimális mennyiségen jelenlévő anyagokról van szó, nagyon is fontos: a védőoltás-ellenesek ilyenekre mutogatnak „veszélyes összetevők a vakcinákban” címen. A legtöbb esetben ráadásul nincs is szükség semmiféle komoly tudományra, hogy meggyőződjünk ezen „összetevők” veszélytelenségről: egy sor esetben olyan anyagokról van szó, amelyekkel nap mint nap találkozunk, ráadásul sokszor a vakcinákban lévő többszörösen meghaladó mennyiségen. (Sőt, néha nem csak mint környezetszennyező anyagok, hanem mint testünk, természetes táplálékaink természetes alkotói.) De ha valaki ezekről még nem hallott, akkor kitűnően lehet a „mérgező anyagok a vakcinákban” szöveggel manipulálni.

A továbbiakban lássuk tehát azokat a komponenseket, amelyek ilyen értelemben, mint „veszélyes összetevő”, felmerültek:

- Formaldehid (8.4.1. szakasz).
- Abortált emberi magzatok szövetei (8.4.2. szakasz).
- Alumínium (8.4.3. szakasz).
- És a maradék... (8.4.4. szakasz).

8.4.1. Formaldehid

Azért kezdem ezzel a „mérgező anyagok az oltásban” részt, mert az ilyenekkel való riogatásnak számos aspektusára tökéletes példa a formaldehid. Ijesztő a neve (az emberek többségének halványan dereng, hogy valami veszélyes dolog), jól meg lehet döbbenteni mindenkit azzal, hogy ilyen van egyes oltásokban.

Vágunk bele: most akkor van formaldehid egyes oltásokban? A válasz az, hogy elméleti szempontból „igen”, de minden gyakorlati szempontból „nem”. Bizonyos oltásoknál, például a DTaP-IPV-Hib vakcinánál az előállítás egyik lépése, hogy formaldehiddel inaktiválják a polio vírust, illetve alakítják a diftéria és tetanusz veszélyes toxinjait ártalmatlan toxoidokká. Tehát *termésszesen* senki nem rak semmilyen céllal direkt formaldehidet az oltásba, de nem lehet *tökéletesen* kizárni, hogy valamennyi visszamarad az oltásban.

Pontosan meg sem lehet mondani, hogy mennyi, mert az analitikai kimutathatóság határán van – az említett DTaP-IPV-Hib oltásnál csak annyi mondható biztosan, hogy nem több mint 0,1 mg.

És itt jön a ’sola dosis facit venenum’ elve. Ha ugyanis valaki erre azt akarná mondani, hogy „na jó, de ha nagyobb mennyiségen szerinted is mérgező”, akkor a 0,1 mg is bajt

okozhat”, akkor felhívnám a figyelmet, hogy az összehasonlítás kedvéért: a tejben kilogrammonként 0,3-3,3 mg formaldehid van, az almában 1,7-22,3, a körtében 6,0-38,7, a kenyérben elkészítéstől függően 1,7-10,2, a sárgarépában 0,3-10, a hagymában 13,3-26,3, a nyers húsban 0,7-5,7, a füstölt sonkában 224-267²¹¹. Egyszerűbben megfogalmazva: egyetlen szem almában (10 mg/kg-mal és 100 g-os almával számolva) annyi formaldehid van, mint 10 (!) DTaP-IPV-Hib védőoltásban. 100 ml anyatejben annyi, mint 3 védőoltásban...

(A szájon át bevitt formaldehid ráadásul bizonyos szempontból még rosszabb is, mert az oltással bevitt formaldehid egy része azelőtt lebomlik, mielőtt egyáltalán elérné a keringést, ezzel szemben a szájon át bevitt formaldehid biohasznosulása közel 100%²¹², tehát szinte az egész mennyiség megjelenik a szisztemás keringésben.)

Egy szó mint száz, ha valaki aggódik az oltásban lévő 0,1 mg formaldehid miatt, akkor iktassa ki az étrendjéből a tejet, a kenyeret, gyümölcsöket, a zöldséget, a húsokat és a gombát is. Érzésem szerint ennek nagyobb lesz az egészségügyi kockázata...

Ez egy jó példa arra, hogy honnan tudhatjuk – mindenféle hivatalos limitre való hivatkozás nélkül! –, hogy a (maximum) 0,1 mg formaldehidtől senkinek nem lesz semmi baja. Jó példa a védőoltás-ellenesek manipulációira is: persze, formálisan lehet olyat írni, hogy „mérgező vegyszer a védőoltásokban！”, de akkor ezzel az erővel azt is lehetne írni, hogy „mérgező vegyszer az almákban！”, vagy „mérgező vegyszer az anyatejben！” – pontosan ugyanannyira jogosak ezek. (Söt.) Érdekes, ez utóbbiakat viszont ennek ellenére sem mondják.

De ezzel még nincs vége! Hogy mennyire csak műbalhé az egész, azt az is szépen mutatja, hogy a védőoltásban lévő formaldehid nem csak a természetes expozícióhoz képest elenyésző, de a szervezetben termelt mennyiséghez képest is. Igen, az emberi szervezet maga is termel formaldehidet (bizonyos fehérjék és nukleinsavak szintézisében köztitermék²¹³). Ennek következtében a vér normális formaldehid-koncentrációja kb. 2,5 mg/l, például egy 5 kg-os csecsemő vérében 1,1-1,2 mg formaldehid kering²¹⁴. Ennyi formaldehid több mint egy *tucat* DTaP-IPV-Hib védőoltásban van összesen; más képp megfogalmazva: egy DTaP-IPV-Hib védőoltás beadása összesen annyit tesz (még ha

²¹¹J. John B. Sullivan, G. Krieger. *Clinical environmental health and toxic exposures*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. ISBN: 978-0-683-08027-8, p. 1007.

²¹²C. K. Pandey, A. Agarwal, A. Baronia, N. Singh. “Toxicity of ingested formalin and its management”. In: *Human & Experimental Toxicology* 19.6 (2000), pp. 360–366. DOI: [10.1191/096032700678815954](https://doi.org/10.1191/096032700678815954). URL: <http://het.sagepub.com/content/19/6/360.abstract>.

²¹³F. M. Huennekens, M. J. Osborn. “Folic acid coenzymes and one-carbon metabolism”. In: *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. John Wiley & Sons, Inc., 2006, pp. 369–446. ISBN: 978-0-470-12266-2. DOI: [10.1002/9780470122662.ch8](https://doi.org/10.1002/9780470122662.ch8). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470122662.ch8/summary>.

²¹⁴S. J. Franks. “A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans”. In: *Toxicology and Applied Pharmacology* 206.3 (2005), pp. 309–320. ISSN: 0041-008X. DOI: [10.1016/j.taap.2004.11.012](https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.012). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X04005368>; H. d. Heck, M. Casanova-Schmitz, P. B. Dodd, E. N. Schachter, T. J. Witek, et al. “Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions”. In: *American Industrial Hygiene Association Journal* 46.1 (1985), pp. 1–3. DOI: [10.1080/15298668591394275](https://doi.org/10.1080/15298668591394275). URL: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15298668591394275>.

8.4. „Veszélyes” „összetevők”

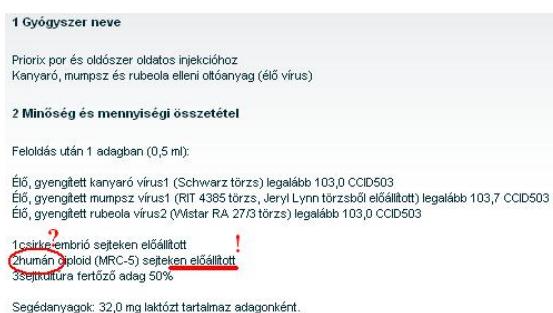
100%-os szisztémás keringésbe jutással számolunk is!), hogy a teljesen természetes 1,1-1,2 mg-ot rövid időre megemeli 1,2-1,3-ra – jól látható, hogy ez az emelkedés összemérhető azzal, mint amennyi természetes ingadozás van a normális formaldehid-szintben... .

Hogy még egy szempontból megvilágítsam: a formaldehid szervezet által történő saját termelésének az üteme kb. 0,0025 mg/l vér/nap. Ez azt jelenti, hogy egy ember szervezete már csecsemőkorában is kb. három havonta – később még gyorsabban – megtermel annyi formaldehidet, mint amennyi az egész életében összesen ötször megkapott védőoltásokban van.

Íme, így néz ki a védőoltás-ellenesek egyik „mérgező vegyszeres” állítása, ha közelebbről megvizsgáljuk.

8.4.2. Abortált emberi magzatok szövetei

Egyes védőoltás-ellenes oldalak azt állítják, hogy némely vakcinában (pl. az MMR-ben) abortált emberi magzatok szövetei találhatóak. (Ami minimum etikai problémákat jelent szerintük, hogy most a többi rémisztgetésről ne is beszéljünk...) Őszintén szólva nekem azt is nehéz megérteni, hogy milyen lelkű ember az, aki akár rémhírterjesztés céljából is, de ilyet kitalál; ezzel azonban most ne törődjünk, és vizsgáljuk meg magát a kijelentést. Igaz ez az állítás? Természetesen nem, így az első izgalmas kérdés, ami adódik, hogy ha ez így van, akkor mégis mi alapján mondják ezt? Erre a szabvány válasz, hogy csak el kell olvasni a tájékoztatót, ott van beleírva, hogy „humán diploid sejtek”. Nos, tegyük is ezt meg: olvassuk el az alkalmazási előirat vonatkozó részét! (Az ilyen rémhírek 90%-a lényegében 1 perc alatt cáfolható manapság – ezért is hangsúlyozom mindig a kritikai gondolkodásmód fontosságát! Ha ilyen meglepő állítást látunk, tegyük meg, hogy beütjük a keresőbe – a legtöbb esetben két kattintással kiderül mi a valóság. Az internet egyrészt jó a védőoltás-elleneseknek (is), mert jó lehetőségek az ilyen valótlanságok terjesztésére, de másrészről szerencsére e valótlanságok utolérését is megkönnyíti.) Íme:



Látszik milyen tréfásak ezek a védőoltás-ellenesek: az abszolút vitathatatlan, hogy a „humán sejtek” szókapcsolat szerepel a tájékoztatóban... csak mondjuk úgy folytatódik, hogy „-en előállított”. Apróság. Mint ahogyan nyilván az is, hogy *nem is az összetevők között*, hanem az egyik összetevő lábjegyzetében szerepel. Sebaj.

Viszont olyan szempontból mindenképp hasznos volt ezt az alkalmazási előiratot megnézni, hogy közelebb visz minket a második érdekes kérdéshez: honnan jött egyáltalán ez a – némileg gyomorforgató – marhaság? A magyarázat az, hogy bizonyos vírusok

nem hajlandók szaporodni, vagy biztonsági okokból nem célszerű ezeket szaporítani nem emberi eredetű szöveten. (Vírus szaporításához ugyanis mindenképpen valamilyen élő médium kell, hiszen – szemben a baktériumokkal – a vírusok önmagukban nem szaporodóképesek.) Ezek szaporításához emberi eredetű ún. sejtvonalakat használnak. Ezek a következőképpen készülnek. Először is, valahol a világban (az MRC-5 esetében Angliában) végrehajtanak egy abortuszt. Hangsúlyozom, hogy a sejtvonal létrehozásától *teljesen függetlenül*, pont ugyanúgy, ahogy akármilyen más abortuszt – az MRC-5 esetében például az anya a válsághelyzetére hivatkozva kérte a művi terhességmegszakítást, olyan országban, ahol erre van legális lehetőség. *Miután* az abortusz megtörtént (hangsúlyozom, erre mindenképp sor került volna, teljesen függetlenül ettől az egész sejtvonalas dologtól!), *utána* az anya beleegyezésével az abortumból kinyertek szövetet. Aztán ezt a szöveget... na ezt *nem* rakják bele a vakcinába. (Bocsánat.) A kis ijesztgetés után folytassuk: ezt a szöveget utána előkészítik és egy beavatkozással elérik, hogy laboratóriumban szaporítható legyen. Az MRC-5 egy ilyen sejtvonal, amit rendkívül széles körben használnak a kutatásban és biológiai technikában, immár 45 éve. Az előállításához az 1960-as években egyszer végrehajtott *egyetlen* abortusz után már semmilyen további abortuszra nincsen szükség; bárki akár interneten rendelhet magának ilyet webshopból (!) – e sorok írása idején pl. 315 euróért szerezhető be a CLS nevű német vállalattól²¹⁵. Ilyet használnak fel a vakcinagyártás során – de ismétlem, a vírus *szaporításához*, *nem* a vakcinában.

Értelemszerűen ez a tápközeg, legalábbis teljes sejtek belőle (nem beszélve arról, hogy „szövet”...) már nem kerül bele a vakcinába, úgyhogy ennek az egész riogatásnak annyi értelme van, mintha valaki azt állítaná, hogy a kenyérevés azért veszélyes, mert a kenyérben föld van. (Hiszen a kenyér alapanyaga földben kerül előállításra! Formálisan abszolút jogos, a kenyér „alkalmazási előiratában” teljes joggal szerepelhetne, hogy „Minőségi és mennyiségi összetétel: liszt¹ ... 1: földben előállítva ...”) A dolognak tehát *pont* ennyi értelme van.

De még ha mindezektől el is tekintünk, akkor is nagyon szívesen megkérdezném a védőoltás-elleneseket, hogy akkor a gyerekek által megkapott *természetes* kanyaró – ami ugye szerintük a rendben levő, sőt, adott esetben kifejezetten jó dolog – vajon mégis ugyan mi a csudán tenyészik?! Ha nem emberi szöveten... (Ráadásul azt sem tudjuk kién, milyen tulajdonságún.)

És a végére még egy momentum: ezek a sejtek – noha mivel a vakcinában nincsenek benne, így igazából bármivel is folytathatnám a mondatot, de csak a teljesség kedvéért – egyébként nem is az abortumból származnak. Közvetlenül a donorból kivett sejteket, ezeket primer sejteknek nevezik, ugyan valóban használnak bizonyos célokra... de történetesen pont a vakcinagyártáshoz nem. (Ilyen sejtek felhasználásának egyébként is nagyon szűk a köre, és nem is csak etikai megfontolásokból, hanem egész egyszerűen azért, mert a legjobb körülmények között is csak néhány osztódást élnek túl.) Az MRC-5, és általában a vakcinagyártáshoz használt sejtvonalak tehát *nem* ilyen, hanem ún. szekunder sejtek, amit egy passzálásnak nevezett folyamattal nyernek a primer sejtekből – azaz

²¹⁵Cell Line Services. MRC-5. http://www.cell-lines-service.de/content/e3969/e4567/e4610/index_eng.html. [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 30.] 2012. URL: http://www.cell-lines-service.de/content/e3969/e4567/e4610/index_eng.html.

nem a donor szövetből! Az MRC-5 sejtek tehát *nem* részei emberi szervezetnek, soha *nem* is voltak azok.

Összefoglalva a fentieket:

- Még az ominózus szövetek – amik tehát nincsenek a védőoltásokban – sem emberi magzatból származnak, hanem egy laboratóriumból. Nem részei emberi szervezetnek, soha nem is voltak azok: ezek szekunder sejtvonalaik, amiket mesterségesen tartanak fent, és in vitro, egy laboratóriumban hozzák létre őket, ha szükség van ilyenre.
- Laboratóriumban fenntartható sejtvonralról lévén szó az előállításukhoz egyetlen abortuszra volt szükség, a továbbiakban korlátlan mennyiségben gyártható megfelelő sejt anélkül, hogy ahhoz valaha is újabb abortuszra lenne szükség. Azon lehet vitatkozni, hogy az abortusz etikai megítélése milyen, de azon aligha, hogy a mai döntéseink nem fognak egy 45 évvel ezelőtti eseményt befolyásolni...
- Az abortusz minden két sejtvonval esetében önkéntes volt, azaz *akkor is* elvégezték volna, ha a szövet kivételére nem került volna sor.
- Nem vagyok bioetikus, teológus meg aztán végképp nem, de megjegyezném, hogy az arra való hivatkozás, hogy ez „morálisan” problémás, hiszen az abortusz „bűn”, szerintem elég nyilvánvaló műbalhé. (Értve ez alatt azt, hogy a védőoltás-ellenesek olyan dolgon próbálnak kötözökni, ezúttal etikai „alapon”, amit minden más szituációban ők is teljesen természetesen elfogadnának.) És *nagyon hangsúlyoznám*, hogy itt most nem az abortusz etikai megítéléséről beszélek: még ha a legdrasztikusabb formában, egyenesen gyilkosságnak is tekintjük az abortuszt, a fenti meglátásom akkor is áll. Hozok egy példát, hogy világos legyen, mire gondolok. Egy rabló leüt valakit a sötét sikátorban. Az illetőt kórházba viszik, de már nem tudják megmenteni az életét, belehal a fejsérülésbe. A kórházban kiderül, hogy épp kompatibilis lenne transzplantációra egy ott haldokló végstádiumú szívelégtelenhez, akihez nem találtak donorszívet. Talán már mindenki sejti, milyen kérdés fog jönni: mi a helyes döntés? Mert ha a védőoltás-ellenesek konzisztensek, azaz jönnek az (ál)ájtatatos szövegek arról, hogy „jaj, de hát egy bűnös szándéktól meghalt ember szöveteinek a felhasználása a gonossal való együttműködés” (sic!), meg hogy ezzel „még a szöveget kapó ember is osztozik az erkölcsstelenségen” stb., akkor a válasz egyértelmű: hagyni kell meghalni a szívelégtelent úgy ahogy van. Biztos, hogy a védőoltás-ellenesek ezt mondanák...? (Pedig itt aztán nincs kérdés, hogy mennyire gyilkosság, és mennyire gonosz szándéktól halt meg az alany; direkt ezért is hoztam ezt a példát.)

És a végére a slusszpoén: az MMR-oltás nem vezet abortuszokhoz – ezzel szemben viszont abortuszokat előz meg! Az 1964-65-ös amerikai rubeolajárvány során²¹⁶ (ekkor

²¹⁶J. B. Grabenstein. “Moral considerations with certain viral vaccines”. In: *Christianity & Pharmacy* 2.2 (1999), pp. 3–6. URL: http://www.immunizationinfo.org/files/nni/files/Moral_Considerations_With_Certain_Viral_Vaccines.pdf.

még nem volt elérhető ellene védőoltás) több mint 6000 spontán vetélést és több mint 2000 újszülött-halálozást okozott a rózsahimlő (emellett 5000 művi abortuszra is sor került²¹⁷ emiatt), és mintegy 20 ezer gyermek jött világra veleszületett rendelleneséggel – a terhességek 1%-a! – a rubeola következtében. Az összehasonlítást kedvéért: a rubeola elleni védőoltás bevezetése óta a *legrosszabb* évben 68 (azaz hatvannyolc) veleszületett rendellenesség volt rubeola következtében²¹⁸ az USA-ban...

8.4.3. Alumínium

A védőoltás-ellenesek talán legújabbnak mondható riogatása ahhoz kapcsolódik, hogy egyes oltásokban alumínium van. Mielőtt bármit mondanék, szeretném már most rögzíteni, hogy ezt – bármilyen meglepő – de tulajdonképpen nagy örömmel hallom: a riogatáshoz nyilván annál inkább alkalmas egy összetevő, minél ijesztőbb a neve. Nem gondolom véletlennek, hogy először a „higanyt” emlegették (amiről mindenki tudja, hogy nagyon veszélyes), aztán a formaldehidet (a többség még erről is érzi, hogy valami csúnya, gonosz anyagról van szó) – na de alumínium? Erről a többség aligha gondolna szörnyűeket első hallásra, úgyhogy elégedettséggel konstatálom, hogy a védőoltás-ellenesek már erre fanyaladtak, lényegében leplezetlenül elismerve, hogy a „higanyos” meg a „formaldehydes” pánikkeltései kútba estek.

Kezdjük tehát a szokásos kiindulópontnál: van alumínium a védőoltásokban? A válasz az, hogy igen, egyes – nem élő ágenst tartalmazó – védőoltásokban van, mégpedig ún. immunológiai adjuvánsként. Az immunológiai adjuváns olyan anyag, amit azért tesznek a védőoltásba, hogy az immunválasz létrejöttét elősegítse (adjuvare a. m. segíteni, latinul) – ilyen módon téve biztonságosabbá és hatásosabbá az oltást (hiszen ugyanazon oltóágens mellett is jobb lesz az immunogenitás, avagy ugyanolyan immunogenitáshoz kisebb mennyiséggű, és ilyen módon kevésbé reaktogén oltóágens is elégsges lesz). Élő ágenst tartalmazó oltásoknál azért nincs ilyenre szükség, mert ott az oltóágens hosszabb ideig tartózkodik a szervezetben, korlátozottan szaporodik is, így kellően stimulálja önmagában is az immunrendszerét. Az emberi alkalmazásra szánt vakcinák legelterjedtebb, és a magyar oltási naptár kötelező gyermekkorú oltásainak egyetlen használt immunológiai adjuvánsát az alumínium bizonyos vízoldhatatlan szervetlen sói, elsősorban az alumínium-foszfát, AlPO₄ és az alumínium-hidroxid, Al(OH)₃ jelentik.

Az, hogy az alumínium sók elérik ezt a hatást, empirikus tény, de hogy miért és hogyan, az bonyolult, minden részletében nem is ismert folyamat; szerepet játszik benne az, hogy segítik az antigén helybenmaradását és így a hosszabb expozíciót, elősegítik az antigén-prezentáló sejtek működését, aktiválják a komplement-rendszert és stimulálják a makrofágokat²¹⁹.

²¹⁷S. A. Plotkin, S. Reef. “Rubella vaccine”. In: *Vaccines*. Elsevier Health Sciences, 2008, pp. 735–773. ISBN: 978-1-4160-3611-1.

²¹⁸S. E. Reef, S. L. Cochi. “The evidence for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the United States: a public health achievement”. In: *Clinical Infectious Diseases* 43(Supplement 3 (2006), S123–S125. DOI: 10.1086/505943. URL: http://cid.oxfordjournals.org/content/43/Supplement_3/S123.short.

²¹⁹R. L. Hunter. “Overview of vaccine adjuvants: present and future”. In: *Vaccine* 20, Supplement 3 (2002), S7–S12. ISSN: 0264-410X. DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00164-0. URL: <http://www>.

Kevesen gondolnák, de az alumínium sók védőoltásokban történő használata majdnem 90 éves (!) múltra tekint vissza²²⁰. Ezen idő alatt kitűnő biztonsági eredményeket értek el²²¹, használatuk kapcsán komolyabb mellékhatások elsősorban csak lokális reakciók formájában léptek fel. Az allergiás jellegű reakció sajnos soha nem zárható ki (bármit is viszünk be a szervezetbe, bármekkora mennyiségen), de a valószínűsége igen csekély, így ezt a kockázatot bőven meghaladja a védőoltások előnye. Az egyetlen komolyabb gyanú, ami az alumínium sókkal kapcsolatban felmerült, az, hogy egyfajta izombetegséget (makrofágos myofasciitis-t) okoznak, ez azonban egy elköpesztően ritka betegség (atalást sem találtam rá, legalábbis az interneten, hogy Magyarországon valaha is diagnosztizáltak volna ilyet), így a dolognak túl sok gyakorlati jelentősége nincsen – nem beszélve arról, hogy ez a megállapítás önmagában is vitatott²²².

Van azonban egy ezeknél sokkal „izgalmasabb” új fejlemény: néhány éve a védőoltás-ellenesek rájöttek, hogy igazából az alumíniumnak más kockázata is van. Tessék csak, tessék, lehet a téteket megtenni, tétre, helyre, befutóra: vajon mit okoz az alumínium? Nos, immunológiai, neurológiai károkat, például (öveket becsatolni) *autizmust!* Bizonyám, oda tényleg autizmust írtam...

Csak hogy ezt perspektívába helyezzem: a történet ott kezdődött, hogy van az MMR-oltás... ami mit okoz egyes védőoltás-ellenesek szerint? Autizmust. Eddig rendben. (Az MMR-ben sem alumínium nincs, sem tiomerzál.) Igen ám, de aztán annyi bizonyíték gyűlt össze ennek az ellenkezőjéről (8.3.2. szakasz), hogy még a védőoltás-ellenesek is rájöttek, hogy váltani kell: az új gyanúsított a tiomerzál lett. Mit okoz a tiomerzál egyes védőoltás-ellenesek szerint? Autizmust. (Az MMR-ben nincs tiomerzál, néhány tiomerzál-tartalmú oltásban volt alumínium, másokban nem volt.) Aztán most, hogy erről is kiderült, hogy nem igaz (8.3.2. szakasz), meg nem mellesleg ki is vonták a tiomerzált a gyermekkor kötelező védőoltásokból, szegény védőoltás-elleneseknek új jelölt után kellett nézniük – jött az alumínium. De legalább az valami mást okozna... de nem! Dafke az is autizmust okoz! (Az MMR-ben nincs alumínium, néhány alumínium-tartalmú oltásban volt tiomerzál, másokban nem volt.)

Abszolút életszerű. Mert, amennyiben az MMR autizmust okoz, a tiomerzál rákot, az alumínium meg jobboldali nagylábujjtörést, ez még elfogadható lenne.

De nem. Kivétel nélkül mindenki szerint totálisan-abszolút-halálbiztosan-ezerszázaléig kizárátható, hogy a védőoltás-ellenesek

[sciedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001640](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001640).

²²⁰A. T. Glenny, C. G. Pope, H. Waddington, U. Wallace. “Immunological notes. XVII-XXIV.”. In: *The Journal of Pathology and Bacteriology* 29.1 (1926), pp. 31–40. ISSN: 1555-2039. DOI: [10.1002/path.1700290106](https://doi.org/10.1002/path.1700290106). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1700290106/abstract>.

²²¹N. W. Baylor, W. Egan, P. Richman. “Aluminum salts in vaccines-US perspective”. In: *Vaccine* 20, Supplement 3 (2002), S18–S23. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/S0264-410X\(02\)00166-4](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00166-4). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001664>.

²²²G. François, P. Duclos, H. Margolis, D. Lavanchy, C.-A. Siegrist, et al. “Vaccine safety controversies and the future of vaccination programs”. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24.11 (2005), pp. 953–961. ISSN: 0891-3668. DOI: [10.1097/01.inf.0000183853.16113.a6](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000183853.16113.a6). URL: http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2005/11000/Vaccine_Safety_Controversies_and_the_Future_of.3.aspx.

netán esetleg *előre eldöntötték*, hogy a vakcinációt mit *kell* okoznia, és most lövöldöznek mindenre, ami eszükbe jut, hogy ezt ki is hozzák...? Á, ugyan már...

Innen től kezdve tehát szerintem minden, minimálisan józanul gondolkodó ember nyugodtan rávághatja, hogy ezzel foglalkozni is felesleges – de mi azért, a tudományos korrektség jegyében, vizsgáljuk meg az állításaikat.

Tipikusan arra hivatkoznak, hogy az alumínium mérgező, és az a kiindulópontjuk, hogy hiába is használják 90 éve, mert manapság annyi oltást kapnak a gyermekek mint soha korábban, ezért lehet az, hogy csak most lett hirtelen ennyi autista (cukorbeteg, allergiás stb. stb., nem kívánt törlendő) az oltásoktól.

Ennek kapcsán két dolgot szeretnék megbeszélni.

Már a kiindulópont is hibás

Az állításnak az a része, hogy a gyerekek több oltást kapnak mint korábban, egyébként teljesen igaz is. *Csakhogy*: igaz ugyan, hogy *általában* több oltást kapnak, de az alumíniumterhelés nagy része (a csecsemőkorinak pedig szinte egésze) *speciel pont* abból a DTP-oltásból jön, amit évtizedek óta kapnak a magyar gyerekek! Biztos akkor, hogy alumínumból is többet kapnak a védőoltások révén, mint régebben...?

Ehhez a kérdéshez a korabeli oltási naptárakat, és a régi oltások alumínium-tartalmát kell kideríteni. Ennek eredményét (az alátámasztó eredeti dokumentumokkal) a

http://vedooltas.blog.hu/2016/02/01/egy_vedooltas-ellenes_legenda_vege_tul_nagy_aluminium-terheles_napjainkban_az_oltasoktol

címén lehet részletesen is elolvasni, itt most a lényeget foglalom össze.

Az első kérdés, hogy vajon hány oltást kaptak a magyar gyermekek. Erre nem adható egyetlen mondatos válasz, ugyanis az oltási menetrend nem állandó, minden változtatták, részint az orvosi (vakcinológiai) fejlődés miatt, részint, hogy tekintettel legyenek az éppen fennálló hazai járványügyi viszonyokra.

Az alumínium-tartalmú oltások széleskörű (életkorhoz kötött kötelező) alkalmazása – ha eltekintünk az 1938-ban elindult diftéria elleni oltásuktól – 1953-ban kezdődött Magyarországon, a DTP-oltással. (Sok évtizeden keresztül ez a kizárolagos forrása is volt az oltásokból származó alumíniumterhelésnek.) A kezdeti években elég sűrűn alakították az oltási naptárat a DTP szempontjából, mígnem 1960-ra kialakult az aztán évtizedeken keresztül megszokott rendszer: alapoltás 3, 4 és 6-11 hónapos korban (1969-től a harmadik 5 hónaposan), emlékeztető oltás 12 hónapos és 6 éves (1971-től 3 éves, 6 éves és 11 éves) korban. 2006-tól az alapoltások 2, 3 és 4 hónapos korra kerültek, a 3 éves kori ismétlőoltás pedig 18 hónapos korra. Látható tehát, hogy az oltások darabszáma, sőt, az időzítése sem ment át semmilyen drámai változáson évtizedekre visszamenően.

A másik kérdés az egyes oltások alumínium-tartalma. A rendszerváltásig egyedül a DTP-oltásból származott alumíniumterhelés, azt pedig egyedül a Human Oltóanyagtermelő és Kutató Vállalat gyártotta. Sajnos az akkoriban használt oltóanyagok *pontos* alumínium-tartalma nincsen nyilvánosan dokumentálva, de szerencsénkre a *maximális* alumínium-tartalmuk igen, a gyártás ugyanis a Magyar Gyógyszerkönyv előírásai szerint zajlott, és a tételek felszabadításakor az ott leírtak teljesülését ténylegesen is ellenőrizték, márpédig szerencsénkre az tartalmaz az alumínium-tartalomra vonatkozóan is megkötést. Így

bár azt nem tudhatjuk, hogy pontosan mennyi alumínium volt az oltásokban, de azt tudhatjuk, hogy mennyinél nem volt több. (Mindazonáltal az sem várható, hogy drámaian, mondjuk nagyságrenddel kevesebb legyen benne, tehát nagyjából irányadó értékünk így is van.) Az 1954-es gyógyszerkönyv dózisonként legfeljebb 0,9 mg, az 1967-es legfeljebb 0,75 mg, az 1986-os legfeljebb 1,25 mg alumínium-tartalmat engedett meg. A nagy változás 1997-ben jött, amikor az engedélyezett legnagyobb mennyiség lement dózisonként 0,37 mg-ra. A 2000-es évek oltásaiban pedig már tudható a tényleges mennyiség is (0,125 és 0,65 mg között változik); ekkor már számolni kell a hepatitis B és a pneumococcus elleni oltóanyagokkal is, melyek szintén tartalmaznak alumíniumot.

Most, hogy összeszedtük, hogy a gyerekek mennyi oltást kaptak, valamint, hogy az egyes oltásokban mennyi alumínium volt, válaszolhatunk a kiinduló kérdésünkre: hogyan változott az oltásokkal szervezetbe jutó alumínium mennyisége az elmúlt évtizedekben? Tényleg drámaian megnőtt mostanában...?

Azért, hogy ne kelljen veszödni az alumínium raktározódásával, kiürülésével stb. és egyszerűen összeadhassuk a bevitt mennyiségeket, most az 1 éves kor előtti bevitelre fogok szorítkozni. (Ez nagy változást nem jelent, hiszen az alumínium-tartalmú oltások túlnyomó részét amúgy is 1 éves kor alatt adják; egyébként is ez a kritikus életkor, még a védőoltás-ellenesek sem a tizenévesen kapott oltásokat gyanúsítják jellemzően.) Hogy fair legyek, a manapság épp 1 évesen adott PCV13 oltást is beszámoltam.

Az eredményt a 8.20. ábra mutatja.

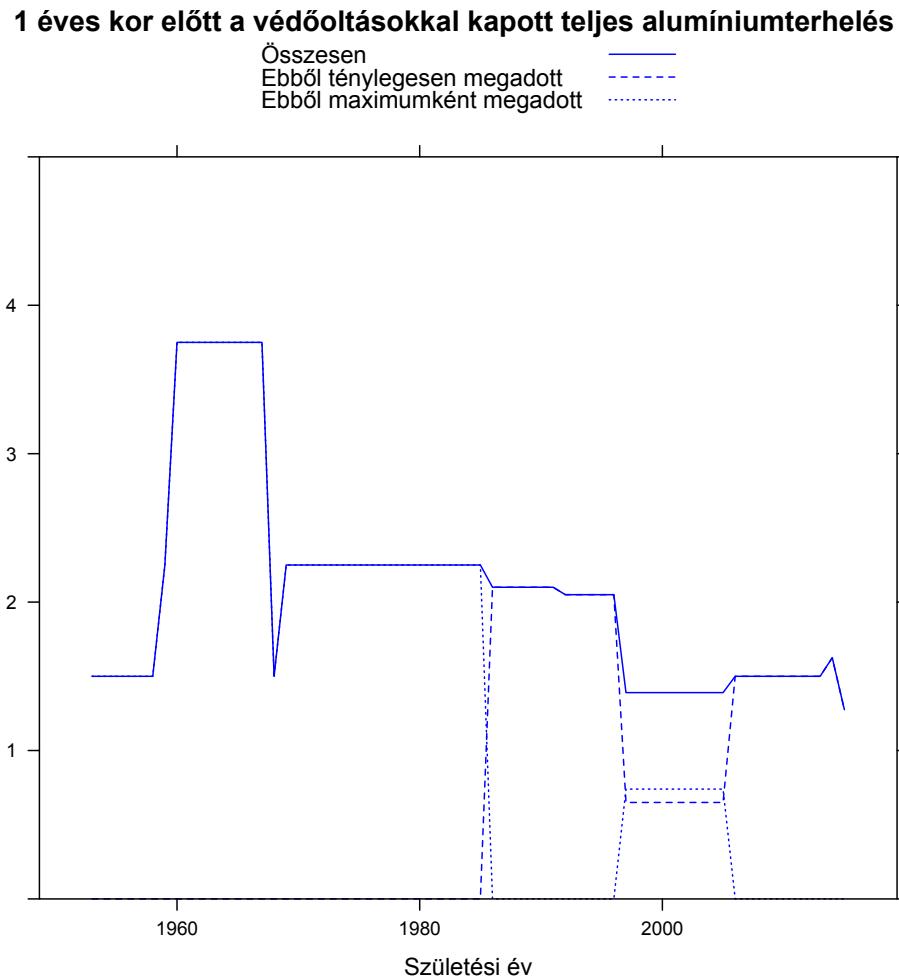
Noha teljesen biztos választ nem lehet adni, hiszen az 1950-1990 környéki évekről csak az oltóanyagok maximális (és nem tényleges) alumínium-tartalma ismert, a fenti különbség még így is mellbevágó: a rendszerváltás előtti érőben volt, hogy kétszer, sőt, háromszor (!) akkora volt az oltóanyagokból származó csecsemőkori alumíniumterhelés mint manapság.

Mivel az nem várható, hogy a limit felét (sőt, harmadát) se érte volna el az akkori oltóanyagok alumínium-tartalma, így nagy biztonsággal kijelenthető, hogy: 60 évre visszamenőleg soha olyan *kevés* alumíniumot nem kaptak a magyar gyermekek a védőoltási program révén, mint napjainkban.

Az alumínium mérgező mivoltáról

Noha az előbbiektől tulajdonképpen kár is ezzel a témaival tovább foglalkozni, de egy gondolat erejéig érdemes azt is jobban megvizsgálni, hogy „az alumínium mérgező”. Ez ugyanis kapásból a jól ismert ‘sola dosis facit venenum’ elvének teljes figyelmen kívül hagyása: persze, az alumínium is lehet toxikus, mint ahogy a csapvíz is lehet az, ez csak mennyiség kérdése. Az igazi kérdés tehát az, hogy a védőoltásokban lévő mennyiség elég-e bármiféle káros hatás kiváltásához. Ennek „alátámasztására” elsősorban olyan kísérletekre hivatkoznak²²³, melyekből nehéz bármilyen következtetést levonni: túl azon, hogy általában állatkísérletekről van szó, jellemzően a védőoltásoktól teljesen eltérő alumínium vegyületeket használnak (vízoldható alumínium sók vízoldhatatlan helyett)

²²³L. Tomljenovic, C. A. Shaw. “Aluminum vaccine adjuvants: are they safe?” In: *Current Medicinal Chemistry* 18.17 (2011), pp. 2630–2637. DOI: 10.2174/092986711795933740. URL: <http://www.eurekaselect.com/74297/article>.



8.20. ábra. A magyar kötelező védőoltási program révén 1 éves kor előtt kapott alumíniumterhelés, a születési év függvényében

és/vagy drasztikusan eltérő dózisban és/vagy drasztikusan eltérő bejuttatási mód szerint (hosszantartó, folyamatos expozíció az epizodikus helyett) és/vagy más bejuttatási úton (pl. hashártyán belülre adás az izomba beadás helyett).

Mindezektől eltekintve, bár mint láttuk, már a felvetésnek sincs értelme, akár pusztán gondolatkísérletként is feltehetjük magunknak a kérdést: hogyan vizsgáljuk akkor mégis – reális alapon – a veszélyességet...?

Mint egy sor másik anyagra, az alumíniumra is léteznek beviteli limitek. Logikus lenne ezzel összehasonlítani a védőoltásokat, ezt azonban szándékosan nem (illetve csak másodlagosan) teszem, hiszen itt még lehetne arra hivatkozni, hogy ezek esetlegesek (rosszabb változatban: meghamisította őket a gonosz gyógyszerlobbi stb.). Ehelyett egy másik, valóban sokkal bombabiztosabb utat fogok követni: ugyanazt, mint a formaldehidnél.

Ott is hivatkozhattam volna mindenféle limitekre, de nem ezt tettem, hanem egyszerűen rámutattam, hogy a védőoltásokból szervezetünkbe kerülő formaldehid mennyisége páratlanul töredéke a természetes úton belénk kerülő formaldehidnek. Márpedig ha valami adott mennyiségben *természetesen* is kerül belénk, akkor nem várható, hogy ezzel összemérhető, különösen pedig jóval kisebb mennyiségben káros lenne (nem beszélve arról, ha természetesen folyamatosan kerül be, védőoltásokkal meg életünkben összesen is csak néhány szoros).

Ugyanis, a formaldehidhez hasonlóan, alumínium is kerül belénk természetes úton is. Az alumínium a földkéreg harmadik leggyakoribb eleme, tartalmazza a víz, a tápanyagaink (beleértve az anyatejet is), sőt, még a levegő is.

A helyzet annyiban viszont bonyolultabb a formaldehidnál, hogy ott a természetesen – például anyatejjel – bevitt mennyiség szinte 100%-a bekerült a szisztemás keringésbe, addig az alumínium orális felszívódása nagyon kicsi. Ezért még a formaldehidnál szinte számolni sem kellett, hogy megítéljük a védőoltásokban lévő mennyiség biztonságosságát, itt picit komolyabb farmakokinetikára lesz szükség a kérdés vizsgálatához.

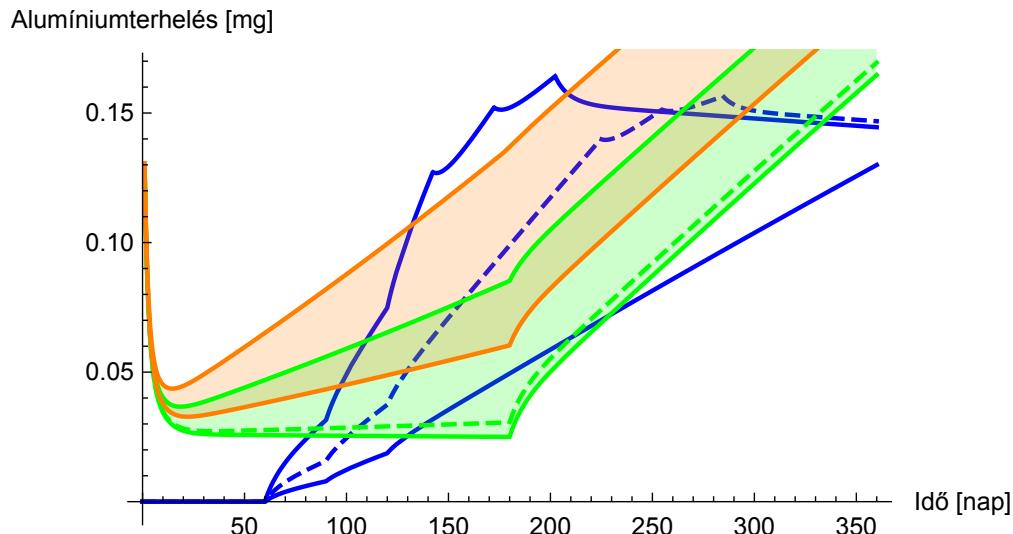
A következőkben tehát elsődlegesen azt fogom vizsgálni, hogy a védőoltásokból származó alumíniumterhelés hogyan viszonyul az anyatejből (illetve általában: a táplálkozásból), tehát a teljesen természetes forrásból származó alumíniumterheléshez. Másodlagosan bemutatom azt is, hogy mindez hogyan viszonyul az elfogadott beviteli limitekhez – szigorúan csak amolyan kiegészítésképpen.

Akit érdekelnek a kinetikai számítások, az az A. függelékben megtalálja a matematikai részleteket; a következőben ennek eredményeit foglalom össze. (Olyan szempontból azonban szerintem mindenki számára tanulságosak ezek a részletek is, hogy milyen mélységű kalkulációkra van szükség az ilyen kérdések megválaszolásához – pedig ez aztán abszolút elemi analízis lesz, mondanom sem kell, hogy a valós, például gyógyszerengedélyezésnél benyújtandó számításokhoz képest ez csak a felszín karcolgatása... azok ennél nagyságrendekkel komplexebbek.)

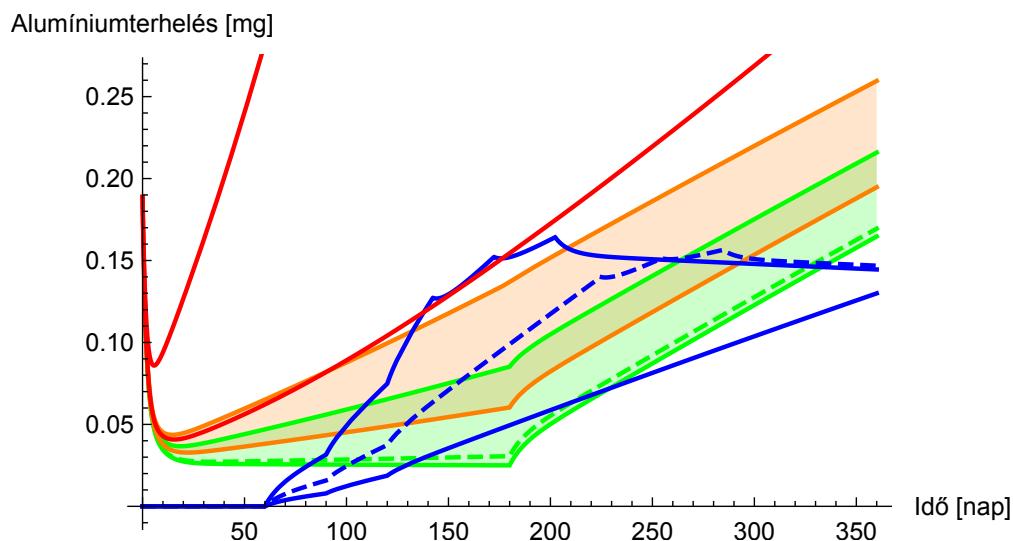
A 8.21. ábra mutatja, hogy a védőoltásokkal szervezetbe kerülő alumínium (a kék vonal, a tartomány fejezi ki a modell bizonytalanságát, a szaggatott vonal a legjobb becslés) hogyan viszonyul a természetes forrásokból származó alumíniumterheléshez (zöld az anyatej melletti, narancssárga a tápszer melletti terhelés, a tartományok az anyatej illetve tápszerek alumínium-tartalmának ingadozását fejezik ki).

Amint már volt róla szó, elsődlegesen arra akarok hivatkozni, hogy a védőoltásokból származó terhelés hogyan viszonyul a teljesen természeteshez; csak másodlagosan mutatom meg (8.22. ábra), hogy mindez hogyan viszonyul a hivatalos határértékekhez (a magasabban húzódó piros görbe az amerikai ATSDR szabvány, az alacsonyabban húzódó a jóval szigorúbb, élethosszon át tartó határértéken történő táplálkozás biztonságosságát kitűző európai EFSA előírás).

Összefoglalón megállapíthatjuk, hogy egy csecsemő életének első 60 napjában semmilyen alumíniumterhelésnek nincs kitéve a védőoltások következtében hazánkban; ezt követően pedig az oltásokból adódó alumíniumterhelés eleinte a természetes terheléssel összemérhető, az első életév után pedig egyenesen elhanyagolható mellette. (Ennek fényében nem meglepő, hogy a védőoltásokból származó alumíniumterhelés még a létező legszigorúbb, egész élethosszon át tartó folyamatos bevitelre megállapított limitet sem



8.21. ábra. A szervezetbe méhen belül és anyatejjel (zöld régió, szaggatott vonal: tipikus érték), illetve tápszerrel (narancssárga régió) jutó, azaz a természetes alumíniumterhelés lehetséges tartománya, összevetve a védőoltásokból bekerülő alumíniumterheléssel (kék vonalak határolta régió, szaggatott vonal: tipikus érték)



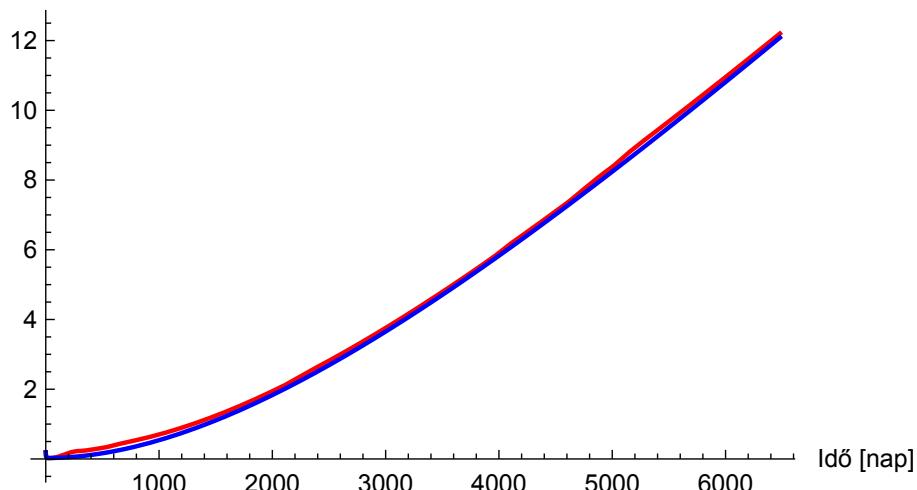
8.22. ábra. A természetes és a védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az ATSDR- (magasabban húzódó piros vonal) és az EFSA-előírásból (alacsonyabban húzódó piros vonal) adódó limitekkel

lépi át.) Márpedig a biztonság megállapításában ez a legszilárdabb fogódzkodó!

Mindezeket szemlélhetjük másképp is: tekintsük az első 18 év egészét! (Noha világos,

hogy a gyermek fejlődésében vannak kritikus időszakok, ezért igenis indokolt az ezekre fókuszáló elemzés is, de most, hogy ezt megtettük a fentiekben, nem felesleges kicsit bővítenünk a horizontot.) A 8.23. ábra azt mutatja, hogy mennyi alumínium van egy gyermek szervezetében, ha a teljes kötelező oltási program összes védőoltását hiánytalanul, pontosan az oltási naptár szerint megkapja (piros görbe), és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe). Az ábra azzal a feltevéssel készült, hogy a táplálkozási alumíniumbevitel lineárisan éri el a felnőttkori 7 mg-ot (amivel még ugyancsak óvatos is voltam, hiszen így például az első év végi bevitel még csak 0,38 mg, ami a fele a valósnak...), továbbá figyelembe veszi, hogy a hepatitis B oltásokban más mennyiségű (0,5 mg a 0,3 helyett) alumínium van.

Alumíniumterhelés [mg]

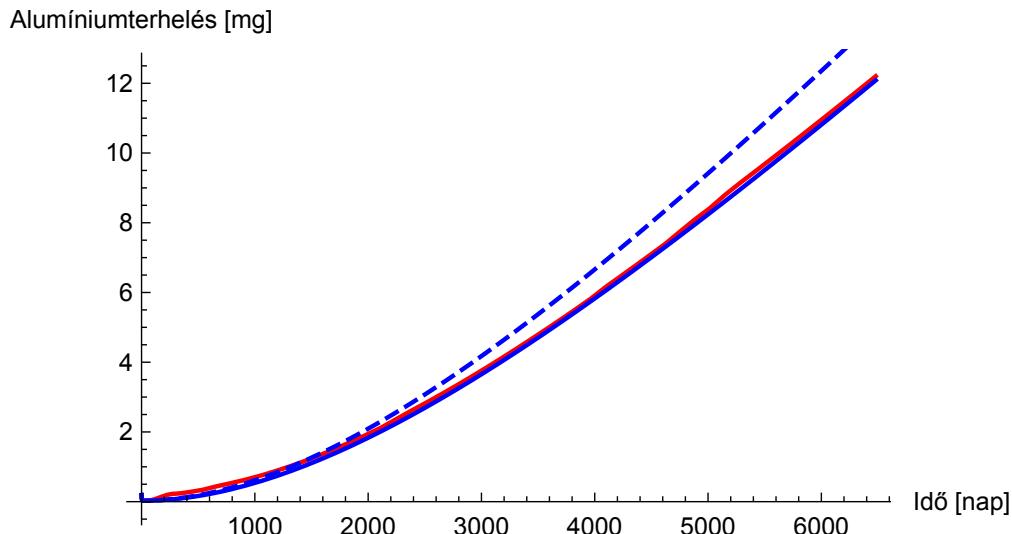


8.23. ábra. A szervezet alumíniumterhése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe), 7 mg-os felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve

Emlékeztetőül: a kék görbe a védőoltás-ellenesek szerint az idilli állapot, míg a piros az, melyben a vakcinákból származó borzasztó alumíniumterhelés miatt ránk szabadulnak betegségek tucatjai autizmustól az epilepsziáig...

Viszont ha valaki netán napi 8 mg alumíniumbevitelig jut el, ugye ez még bőven belefér a táplálkozással történő természetes alumíniumbevitel mennyiségének *természetes* ingadozásába (sőt, ez még mindig a EFSA-szabvány *alatt* van, még egy 60 kg-os ember esetében is – noha említettem, hogy ez a szabvány olyan paranoiás, hogy az európai lakosság egy jó része kimondottan átlépi), akkor a szervezetében lévő alumínium mennyiségének alakulását a 8.24. ábra szaggatott vonala mutatja (az előző ábrára vetítve).

Azt hiszem, ez nem igényel további kommentárt.



8.24. ábra. A szervezet alumíniumterhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe; folytonos: 7 mg, szaggatott: 8 mg felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve)

8.4.4. És a maradék

Azt gondolom, hogy a „higannyal” (8.3.2. szakasz), a formaldehiddel (8.4.1. szakasz), az alumínummal (8.4.3. szakasz) és az abortált emberi magzatok szöveteivel (8.4.2. szakasz) a védőoltás-ellenesek által hangoztatott, „veszélyes” „összetevőkkel” kapcsolatos rémhírek nagy részét megtárgyaltam.

Az esetek kisebb részében más „összetevőkre” hivatkoznak, ezeket most egyetlen praktikus oknál fogva fogom egy kalap alatt tárgyalni: bár különböző anyagokról van szó, de a velük kapcsolatos *valós* helyzet nagyon hasonló.

Az első közös pont, hogy e „veszélyes” „összetevők” kigyűjtésekor jellemzően az a logika érvényesül, hogy alfabetikus sorrendben felsorolnak minden az előiratról, aminek latin neve van (mert az anyagok veszélyessége *nyilván* a nevük bonyolultságától függ). Ez néha felettesebb humoros végeredményhez vezet, először erre mutatok példát, utána foglalkozom egy kicsit a komolyabban vehető részével a dolognak, azaz e komponensek reális veszélyeivel.

Ami vicces...

Ha csak mesélik nekem, akkor nem hiszem el. Pedig de, ilyen is van: egy védőoltás-ellenes oldal a veszélyes komponensek között felsorolta a „nátrium-klorid”-ot! Idézem egész pontosan:

Nátrium-klorid: Megemeli a vérnyomást és gátolja az izom összehúzódást és növekedést.

Nem semmi. Ha valaki még most sem nevet, akkor lelövöm a poént: a nátrium-klorid nem más, mint a...



...bizonyám. *Konyhasó...*

(Az egész kísértetesen hasonlít a DHMO-s poénra; talán többen is olvasták: egy hosszabb írás arról, hogy a dihidrogén-monoxid, amit később az írás szigorúan csak DHMO-ként emlegetett, milyen rettenetes veszélyeket rejt magában, hogy huzamos belélegzése halált okoz, hogy a gyilkosok 99%-a fogyasztotta a tette előtti napon, ennek ellenére felhasználják például tűzoltáshoz, a gyümölcsökről a lemosás sem távolítja el stb. stb., rendkívül vicces volt az egész.)

Úgyhogy azt gondolom, hogy az ilyen vádak kapcsán a mosolygáson túl további teendő nincs.

... és amiről azért érdemes komolyan is beszélni

A vakcinákban lévő többi komponens tipikusan a gyártás során felhasznált, és a végtermékből természetesen eltávolított anyag, amelyek azonban nyomnyi mennyiségben visszamaradhatnak. Pufferek (a pH beállításhoz), tápközeg (amiben az oltóvírust vagy -baktériumot tenyésztték), antibiotikum (az eredeti tenyészet befertőződése elleni védelemre) és így tovább. Hangsúly a „nyomnyi” mennyiségen van – ez az, amit a védőoltás-ellenesek gátlástalanul kihasználnak. Már megint a jó öreg ’sola dosis facit venenum’...

Például jól hangzik azt mondani, hogy egyes védőoltásokban egy polymyxin B nevű antibiotikum van, majd megjegyezni, hogy csak meg kell nézni, hogy a polymyxin B-nek milyen mellékhatásai lehetnek (mert, természetesen, valóban lehetnek!) – csak épp azt felejtik el hozzátenni, hogy míg a gyermekkor kötelező védőoltásként használható vakcinákban 4 (Pentacel) – 10 (Kinrix, Pediarix) pg polymyxin B maradhat vissza²²⁴ (igen, az ott pg, pikogramm: 0,000000000001 gramm), addig mondjuk az Otosporin fülcépp (aminek ez az egyik hatóanyaga, ahonnan veszik a polymyxin B mellékhatásait) 10 milliliterjében 10 000 NE, azaz kb. 1 mg (milligramm, 0,001 gramm...) polymyxin B

²²⁴Institute for Vaccine Safety. *Excipients Table*. <http://www.vaccinesafety.edu/components-Excipients.htm>. [Online; hozzáférés dátuma: 2013. 03. 19.] 2013. URL: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Excipients.htm>.

8. fejezet Biztonság

van. Tehát az Otosporin egyetlen cseppjében, 20 csepp/ml-rel számolva annyi polymyxin B van, mint 500 000 (azaz ötszázezer) védőoltásban összesen. (Az Otosporin szokásos adagja napi 3-4-szer 3 csepp...)

Ez a tendencia mondható el az összes többi hasonló komponensről is. Ennek egy szélsőséges – de sajnos teljesen valós – példája, amit egy külföldi védőoltás-ellenes oldalon láttam: azt írják, hogy egyes oltásokban szacharóz van, aminek „a túlzott bevitelét káros egészségügyi követkeményekkel kapcsolták össze”. Namost, meg kell mondjam, hogy ez az én véleményem szerint is egy abszolút helytálló, a legutolsó vesszőig tökéletesen megalapozott kijelentés: a szacharóz túlzott bevitelre valóban összefüggésbe hozható egy káros egészségügyi következménnyel – a neve elhízás, a szacharóz ugyanis nem más magyarul, mint az étkezési cukor... És ezt van képük így leírni. Egy védőoltás kapcsán... A baj az, hogy így leírva persze mindenki röhögőgörcsöt kap, de sajnos nem teljesen alaptalanul építenek az emberek járatlanságára az ilyen kémiai nevek kapcsán és úgy, hogy „szacharóz van benne, aminek a túlzott bevitelét káros egészségügyi követkeményekkel kapcsolták össze” fogadni mernék, hogy sajnos egy sor ember tényleg megvezethető.

Tehát a 'sola dosis facit venenum' elvének figyelmen kívül hagyása sajnos itt is remek terepet ad a manipulációra: fogj egy komponenst amiből 1 egység van az oltásban, majd rezzenéstelen arccal írd le, hogy mit okoz 100 ezer egységben!

Miért mondom akkor mégis, hogy itt van reális kockázat is? Azért, mert bár természetesen a védőoltás-ellenesek által felhozott fenti mellékhatások nevetségesek, hiszen dózis-függők, de egy van, ami nem az (mert extrém kis dózisnál is felléphet): az allergia. Jellemző módon ezekből a komponensekből olyan kevés van az oltásokban, hogy általában még ennek kiváltásához is (!) túl kevés a visszamaradó mennyiség, de teljesen nem zárható ki, hogy egyes extrém érzékeny személyeknél valóban allergiás (Pontosabban szólva inkább anafilaxiás) reakciót okozzon még ez a nyomnyi mennyiség is. Ez az oltások egyik valós kockázata.

Az extrém kicsi azonban nagyon enyhe kifejezés ennek leírására: példának okáért arra, hogy valaki anafilaxiás reakciót mutasson az oltásban lévő neomycinre (egy másik antibiotikum, ami reziduális mennyiségekben visszamaradhat), az egész történelemben egyetlen dokumentált esetünk van²²⁵. A többi ilyen komponensnél is jellemző²²⁶, hogy az allergiás reakció valószínűségét 'per millió oltás'-ban, ha nem 'per 10 millió oltás'-ban kell megadni... Az összehasonlítás kedvéért, annak a valószínűsége, hogy valaki autóbalesetben meghaljon, Magyarországon 2011-ben 63 per millió volt.

Hazai feljegyzések szerint az 1976 óta beadott 48 millió influenza elleni oltásra 11

²²⁵P. Kwittken, S. Rosen, S. Sweenberg. "MMR vaccine and neomycin allergy". In: *American Journal of Diseases of Children* 147.2 (1993), pp. 128–129. DOI: 10.1001/archpedi.1993.02160260018005. URL: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=516530>.

²²⁶P. Fritzsche, A. Helbling, B. Ballmer-Weber. "Vaccine hypersensitivity—update and overview". In: *Swiss Medical Weekly* 140.17-18 (2010), pp. 238–246. URL: <http://www.smw.ch/docs/PdfContent/smw-12980.pdf>; K. Bohlke, R. L. Davis, S. M. Marcy, M. M. Braun, F. DeStefano, et al. "Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents". In: *Pediatrics* 112.4 (2003), pp. 815–820. DOI: 10.1542/peds.112.4.815. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/112/4/815.full.pdf+html>; A. Patja, S. Mäkinen-Kiljunen, I. Davidkin, M. Paunio, H. Peltola. "Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination". In: *Pediatrics* 107.2 (2001), e27. DOI: 10.1542/peds.107.2.e27. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/107/2/e27.abstract>.

anafilaxia jutott, az összes beadott MMR-oltásra (7 millió oltás) pedig 4.

Sajnos ezt lehetetlen kizární, anafilaxiás ugyanis szinte bármire lehet az ember, teljesen előreláthatatlan módon is – akár egy bögre kamilla-teára is. (Ez nem idézőjeles példa, hanem konkrét²²⁷.) Mégsem hallottam olyat, hogy a védőoltás-ellenesek bárkit lebeszélnek a kamilla-teáról, mondván, hogy *elvileg* anafilaxiat lehet tőle kapni – amit nagyon jól tesznek, hiszen nyilvánvaló, hogy ez a veszély, bár valós, de olyan leírhatatlanul pici, hogy eltörpül a kamilla jótékony hatásai mellett adott helyzetben.

Ezzel együtt is, ez egy valódi kockázat, ezen nincs mit letagadni. Ezzel kapcsolatban három dolgot tartok fontosnak hangsúlyozni. Az egyik, hogy ennek a valószínűsége tehát már-már leírhatatlanul kicsiny, így bár a kockázat valódi, de egy pillanatig sem merül fel a kérdés, hogy a védőoltások előnyei ezt a kockázatot ne haladnák (bőven-bőven) meg. A másik, hogy – szemben azzal amit egyes védőoltás-ellenesek szeretnek sugallni – ennek kapcsán nincsen semmiféle összeesküvés a letagadásra: a Védőoltási Módszer-tani Levél, illetve az alkalmazási előiratok expressis verbis tartalmazzák a szükséges kontraindikációkat. A harmadik, hogy azoknál, akik ilyen extrém fokú szenzitivitást mutatnak, valószínűnek látszik, hogy előbb vagy utóbb, de mindenkorban belefutnak ebbe a problémába. Nem kell magyaráznom, hogy ha valaki anafilaxiás reakciót mutat 10 pg polymyxin B-re, azzal mi történne, ha az orvos a hallójárat-gyulladására felír – természetesen mit sem sejtve – egy kis Otosporin cseppet, és abból a beteg belelögyből jó egymilliószer annyit a fülébe... Ironikus módon akár még jól is járhat a gyermekek azzal, hogy egy védőoltás után, orvos jelenlétében, biztonságos rendelőben, az ellátáshoz szükséges eszközök közé közel derül ki a baj, és nem később otthon. (Az előbbi bekezdésben felsorolt, oltást követő anafilaxiás magyar esetek közül *egyk sem* volt fatális kimenetű.)

²²⁷C. Andres, W. Chen, M. Ollert, M. Mempel, U. Darsow, et al. “Anaphylactic reaction to camomile tea”. In: *Allergology International* 58.1 (2009), pp. 135–136. DOI: [10.2332/allergolint.C-08-63](https://doi.org/10.2332/allergolint.C-08-63). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893015306729>.

9. fejezet

Minőség

Ez egy nagyon rövid fejezet lesz – nem azért, mert a téma, a védőoltások állandó előállítási minőségének biztosítása ne lenne fontos (enélkül ugye, hiába is hatásos és biztonságos az oltóanyag, nem beszélhetünk jó gyógyszerrő!), hanem azért, mert egy rendkívül speciális kérdésről van szó, ami mélységeiben vélhetően csak a gyártástechnológosokat érdekli... Itt nincs több célom, mint hogy rámutassak arra, mennyire alaptalan ezzel kapcsolatban egyes védőoltás-ellenesek beállítása, ti. miszerint nagyjából úgy zajlik a védőoltások gyártása, hogy összeöntenek mindenfélét amit a polcon találnak, hogy valójában „5%-nyi szennyeződés megengedett, ami bármi lehet” (ilyet konkrétan olvastam, ez nem ironikus túlzás!) stb.

Aki már hallott bármit a mai gyógyszergyártásról, az tudja, hogy pont ez az, ami aztán – már-már idiotikusan szórszálasogató módon – szabályozva van (de erre, már csak a közbizalom fenntartása miatt is, valóban nagy szükség van). Nem nagyon emlékszem olyan botrányra az utóbbi időkből a fejlett világban, amikor egy egyébként hatásos és biztonságos gyógyszerrel specifikusan azért lett volna baj, mert rossz minőségben gyártották le... (Ezzel szemben vontak már vissza vakcinát²²⁸ azért, mert bár az oltóanyagnak semmilyen kimutatható baja nem volt, de áthaladt a gyártási folyamat során egy olyan szobán, aminek a falából levett mintából kitenyészthető volt egy baktérium – ezért aztán visszahívták az összes, szobán áthaladt sarzsot, noha semmilyen szennyeződés nem volt sem az alapanyagokban, sem a végtermékben, de a szobának elvileg sterilnek kellett volna lennie...) De, ahogy mondtam is, ez így helyes.

Azt írtam, az „utóbbi időkből”, ez természetesen jó hír, de ne menjünk el amellett, hogy történelmi példákat viszont igenis lehet hozni minőségbiztosítási hibákra, sajnos tragikus végűekre is. Jim ló esetét már említettem korábban (8.2. alfejezet), időben hozzá közel a lübecki katasztrófa²²⁹: 1930-ban Lübeck városában 256 gyermek olyan BCG-oltást kapott, amelyben gyengítetlen (virulens) *Mycobacterium tuberculosis* is volt. Ennek következtében 131 gyermek megbetegedett, és sajnos 77 meg is halt. Eredetileg az is fokozta az ijedelmet, hogy felmerült, hogy a tragédia oka az volt, hogy a BCG-oltás visszanyerte a virulenciáját. Az utólagos vizsgálatok kiderítették, hogy szerencsére

²²⁸Therapeutic Goods Administration. *Infanrix hexa vaccine*. <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-infanrix-121011.htm>. [Online; hozzáférés dátuma: 2013. 04. 17.] 2013. URL: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-infanrix-121011.htm>.

²²⁹G. Wilson. “The Lubeck disaster”. In: *American Journal of Public Health and Nation’s Health* 21.3 (1931), p. 282; “The tragedy with BCG vaccine at lübeck”. In: *The Lancet* 215.5569 (1930), pp. 1137–1138. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)70794-X. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360070794X>.

legalább nem erről volt szó – ma már tudjuk, hogy ez lehetetlen is, a BCG gyengítése irreverzibilis, de ez akkoriban nem volt ennyire nyilvánvaló –, tehát nem az oltásnak magának volt baja, hanem az okozta a tragédiát, hogy egy olyan laboratóriumban állították elő, ahol a gyengített törzs mellett a gyengítetlennel is végeztek kutatásokat, és az utóbbival valahogyan beszennyezték az oltásba szánt törzseket is. Az ezt követő „Calmette-per” során az oltóanyag (és a gyártója) tisztázódott, viszont a lübeckiek közül több embert is börtönbüntetésre ítéleztek a laboratóriumi hanyagságért, köztük Georg Dycke-t, a korszak ismert TBC-kutatóját. Számára minden bizonnal a börtönbüntetésnél is rosszabb volt az önvád, ugyanis ő ötlete volt a lübecki oltási kampány; öt évvel az eset után megtört emberként halt meg. Annak ellenére, hogy az oltóanyag szerepét kizárták, a tragédia évekre, évtizedekre vetette vissza, különösen Németországban, a BCG-oltás használatát. Kissé hasonló eset történt 1955-ben az Egyesült Államokban, amikor az IPV-oltás előállítása során az egyik gyártó, a Cutter Laboratories olyan oltást hozott forgalomba, melyben élő poliovírus is volt²³⁰. Hogy egész pontosan mi történt, azt soha nem sikerült egyértelműen kideríteni, csak spekulációk vannak; minden bizonnal szerepet játszott a dologban a Cutter Laboratories relatív gyakorlatlansága ilyen oltóanyag termelésében. A hiba több mint 200 ezer oltást érintett, az ilyennekkel beoltott gyerekek közül 40 ezer polióis lett, de szerencsére csak enyhe, idegrendszert nem érintő betegséget (3.8.5. szakasz) éltek át. 200-nál lépett fel bénulás és 10 gyermek halt meg. Amerikáról lévén szó, itt aztán még inkább beindultak a pereskedések; a Cutter Laboratories-t – érthető módon, mivel ki sem derült, hogy mi volt a probléma – végül nem találták hanyagságban bűnösnek, de ezzel együtt is több perben kártérítés megfizetésére kötelezték, számos peren kívüli egyezséggel zártult. Ugyanezen okból büntető jellegű felelősségre vonásra sem került sor, de több érintettet – mind a Cutter Laboratories-on belül, mind a felügyelőszervek köréből – informális eszközökkel félreállítottak, vagy magától lemondott. Az eset évtizedekig érezte hatását az Egyesült Államokban. (Kevesen tudják, de Magyarországon is volt egy hasonló incidens az '50-es években, amikor tetanusz oltásba került toxoid helyett élő baktérium, de annak szerencsére nem lettek drámai következményei.) Összességében ezek az esetek két dologra is felhívják a figyelmet, egyszerűen, hogy ebben a műfajban *tényleg* rendkívüli óvatossággal és körültekintéssel kell eljárni, mert a hibáknak nagyon súlyos következmények lehetnek, másrészt, hogy óvatossággal és körültekintéssel még ennél is tovább kell menni, mégpedig a közbizalom fenntartása miatt, az ugyanis aszimmetrikus: az ilyen esetek akkor is képesek megrendíteni a bizalmat az oltásokban, ha egyébként egy száraz kockázat/haszon mérlegelésben mit sem módosítanának az oltás alkalmazásáról való döntésben.

Még egy történelmi eset van, amit feltétlenül érdemes megemlíteni a minőségbiztosítás kérdéskörén belül: a polio-oltások SV40 vírussal való szennyeződése az '50-es évek végén, '60-as évek elején. Az SV40 egy majmokat megbetegítő vírus, ami észrevétenél – ugyanis a vírust magát csak 1960-ban fedezték fel – bekerült az 1955-től gyártott polio-oltásokba. A probléma mind a gyengített, mind az előtérített típusú oltást érinthette, ugyanis a formaldehides inaktiváció az SV40-et nem pusztította el²³¹. Amerikában 1963-tól biztosan mentesek a

²³⁰Offit, *The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis.*
²³¹D. L. Poulin, J. A. DeCaprio. “Is there a role for SV40 in human cancer?” In: *Journal of*

polio-oltások az SV40-től, de a volt szovjet blokk országaira nincs megbízható adat, egyes vélemények szerint bizonyos területeken akár a '80-as évekig használhattak SV40-nel szennyezett oltásokat²³². Hogy ez miért probléma? Mivel ez egy majmokat megbetegítő vírus, így első ránézsre legfeljebb nem megnyugtató a jelenléte, de sajnos a valóságban rosszabb a helyzet. Már a '60-as években felfedeztek, hogy kimutatható a jelenléte bizonyos emberi tumorokban²³³; ez persze még nem sokat jelent, hiszen ebből nem tudhatjuk, hogy a tumor amúgy is kialakult volna, vagy az SV40 oka is volt annak. E kettőt nagy bizonyítőrővel csak kísérletes úton lehet elkülníteni, tehát SV40-nel való szándékos megfertőzéssel. Érthető okokból ilyet csak állatokon végeztek el, és itt jött a második, még rosszabb hír: bizonyos állatmodellekben tényleg rákkeltőnek bizonyult²³⁴ (és ez már valódi okozatiság!). Persze kérdés, hogy ez emberekre igaz-e, hiszen ilyen szempontból az állatkísérletek nem minden perdöntőek. Itt nyilván csak megfigyeléses, epidemiológiai jellegű bizonyítékokra támaszkodhatunk; ilyenre viszont nem nehéz: össze kell hasonlítani – jellemzően kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálattal, 8.2. alfejezet –, hogy az SV40-nel szennyezett oltással oltottak körében magasabb-e a rákkockázat, mint az SV40-nek ki nem tett személyek körében. E vizsgálatokat elvégztek, és ha nem is tökéletesen egységesen, de meggyőző többségen negatívak lettek²³⁵. Jelenlegi tudásunk szerint tehát, ha van is ilyen rákkockázat-növelő hatás, az olyan extrém kicsi, hogy még sok tízmillió fős mintákon sem mutatható ki egyértelműen. Meg kell azonban hagyni, hogy a dolognak volt egy kis „ez csak a mázlin múlt, hogy megúsztuk” jellege, ami újabb intő példa a minőségbiztosítás fontosságának aláhúzására.

E történelmi példák után térjünk vissza a jelenbe, és nézzük meg, hogy manapság milyen előírások igyekeznek megakadályozni, hogy ilyen vagy ehhez hasonló eset valaha újra előfordulhasson! (Legalábbis a fejlett világban – tegyük hozzá. Sajnos más országokban, például a Távol-Keleten még mindenkor van a gyógyszeripar minőségbiztosításával²³⁶.) A termelési minőségbiztosítás központi irányelve az ún. helyes gyártási gyakorlat (Good Manufacturing Practice, GMP) irányelv. Ennek használatát

Clinical Oncology 24.26 (2006), pp. 4356–4365. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.7101. URL: <http://jco.ascopubs.org/content/24/26/4356.abstract>.

²³²R. Cutrone, J. Lednický, G. Dunn, P. Rizzo, M. Bocchetta, et al. “Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961”. In: *Cancer Research* 65.22 (2005), pp. 10273–10279. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2028. URL: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/22/10273.abstract>.

²³³M. Carbone, P. Rizzo, A. Procopio, M. Giuliano, H. I. Pass, et al. “SV40-like sequences in human bone tumors”. In: *Oncogene* 13.3 (1996), pp. 527–535.

²³⁴C. Cicala, F. Pompelli, M. Carbone. “SV40 induces mesotheliomas in hamsters”. In: *The American Journal of Pathology* 142.5 (1993), pp. 1524–1533.

²³⁵T. Dang-Tan, S. M. Mahmud, R. Puntoni, E. L. Franco. “Polio vaccines, Simian Virus 40, and human cancer: the epidemiologic evidence for a causal association”. In: *Oncogene* 23.38 (2004), pp. 6535–6540. DOI: 10.1038/sj.onc.1207877. URL: <http://www.nature.com/onc/journal/v23/n38/full/1207877a.html>; G. O. Thu, L. Y. Hem, S. Hansen, B. Möller, J. Norstein, et al. “Is there an association between SV40 contaminated polio vaccine and lymphoproliferative disorders? an age-period-cohort analysis on Norwegian data from 1953 to 1997”. In: *International Journal of Cancer* 118.8 (2006), pp. 2035–2039. ISSN: 1097-0215. DOI: 10.1002/ijc.21603. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21603/abstract>.

²³⁶P. Shetty. “Production: vaccines from the East”. In: *Nature* 507.7490 (2014), S12–S13. DOI: 10.1038/507S12a. URL: http://www.nature.com/nature/journal/v507/n7490_supp/full/507S12a.html.

9. fejezet Minőség

Magyarszágon az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek gyártásának személyi és tárgyi feltételeiről szóló 44/2005. (X. 19.) EüM rendelet írja elő; egységes európai változata az EudraLex kódex 4. kötete. (Most nem beszélve az ezernyi kapcsolódó irányelvről, rendeletről és egyéb szabályozásról, pl. WHO követelményekről²³⁷.) Ez részletesen szabályozza a termelés során követendő gyakorlatokat, 241 oldalban, 19 melléklettel... Szabályozza a minőségirányítást, a személyzetet, a helyiségeket és berendezéseket, a dokumentációt, a gyártást, a minőség-ellenőrzést, a szerződésen alapuló gyártást és analízist (bérunkat) a panaszok kezelését és forgalomból való kivonást, valamint az önenellenőrzést. mindenkit megkímélik attól, hogy részletesen ismertessem, hogy milyen szabályok vonatkoznak az elsődleges csomagolóanyagokat tároló helyiségek padlózatának illeszkedésére, a tartályokon alkalmazott feliratok formájára, és arra, hogy a felhasznált kromatográfokat mikor kell fertőtleníteni...

Ezen felül az egyes védőoltásokhoz a törzskönyvezés során saját minőségbiztosítási tervet is le kell adni, melyekről a centralizáltan törzskönyvezett gyógyszerek ún. Scientific Discussion-jében olvasni is lehet, teljesen nyilvánosan. Érdemes megnézni egy ilyet²³⁸: összetevőről-összetevőre (legyen szó akár segéd- akár hatóanyagról) tartalmazza a gyártás részleteit, a felhasznált összetevő pontos karakterizációját és specifikációját, a stabilitásvizsgálatát, továbbá a végtermék gyártásának részleteit (odáig lemenően, hogy milyen osztályú laminár flow-ban liofilizálják a megfelelő komponenst), a végtermék specifikációját, az elvégzett biztonsági ellenőrzéseket és a végtermék stabilitásvizsgálatát.

²³⁷World Health Organization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization, Forty-third report, WHO Technical Report Series 840.* http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_840.pdf. [Online; hozzáférés dátuma: 2014. 04. 03.] 2004. URL: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_840.pdf.

²³⁸European Medicines Agency. *M-M-RVAXPRO – Scientific Discussion.* http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf. [Online; hozzáférés dátuma: 2013. 04. 17.] 2013. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf.

III. rész

Záró gondolatok

10. fejezet

Jogi szempontok a magyar védőoltási rendszer kapcsán

Ez a fejezet csak kiegészítő jellegű: én alapvetően tudományos kérdéseket szeretnék vizsgálni, így a különböző jogi dolgok szinte irrelevánsak a mostani megközelítésben. Két apróságra mégis szeretnék kitérni, ezekre is csak azért, mert a védőoltás-ellenesek néha szeretnek ezek kapcsán (is...) dezinformációkat terjeszteni.

10.1. Az Oviedói Egyezmény és az egészségügyi beavatkozások visszautasíthatósága

Mivel nem vagyok jogász, ezért egyetlen, konkrétabbnak minősíthető dolgot említenék most meg – azt is csak azért, mert a védőoltás-ellenesek több-kevesebb gyakorisággal szokták emlegetni. (És még számomra, nem jogászként is azonnal nyilvánvaló az alaptalansága.)

Szóval, ez a hivatkozási „alap” az szokott lenni, hogy az Oviedói Egyezmény (Magyarországon kihirdetve, mint 2002. évi VI. törvény) lehetővé teszi bármilyen egészségügyi beavatkozás visszautasítását, illetve kimondja, hogy egészségügyi beavatkozás csak akkor hajtható végre, ha ahoz az érintett személy teljes tájékoztatás alapján beleegyezését adta.

Első ránézésre valóban, a hivatkozott törvény 5. cikke kimondja, hogy

Egészségügyi beavatkozás csak azután hajtható végre, ha abba az érintett személy szabadon és tájékozottságon alapuló beleegyezését adta. Ennek a személynek előzetesen megfelelő tájékoztatást kell kapnia a beavatkozás céljáról és természetéről, valamint következményeiről és kockázatairól. Az érintett személy beleegyezését bármikor szabadon visszavonhatja.

Azért mondtam, hogy nem jogászként is azonnal nyilvánvaló az erre való hivatkozás alaptalansága, mert szerintem bárki számára, józan paraszti ésszel belátható, hogy ez a paragrafus nem értelmezhető univerzálisan – és ennek megmutatásához nem is szükséges semmiféle védőoltásra hivatkozni. Csak annyit kérdeznék: ha valaki ezt tényleg, betű szerint így akarja értelmezni, akkor ugye egyúttal ahoz is ragaszkodik, hogy ha egy ember pszichózisos roham közben egy konyhakéssel a kezében rohangál a Nagykörúton, akkor

az illetőt is csak teljes, részletes tájékoztatás után szabad gyógyszerelni, és természetesen csak akkor, ha ebbe szabadon, a tájékoztatás alapján beleegyezését adta...?

Tehát nem, nyilvánvaló, hogy ez nem értelmezhető ilyen módon. Jól is néznénk ki.

És tényleg, ez olyannyira így van, hogy az egyezmény később (26. cikk) egyértelműen kimondja, hogy

A jelen Egyezményben foglalt jogok gyakorlása és a védelmi rendelkezések nem képezhetik más korlátozások tárgyát, mint amelyek törvényben meghatározott esetekben, egy demokratikus társadalomban a közbiztonság, a bűncselekmények megelőzése, a közegészség védelme vagy mások jogainak és szabadságainak védelme érdekében szükséges.

Ezt persze a nagy jogászkodó védőoltás-ellenesek általában már „elfelejtik” idézni...

10.2. A magyar kötelező védőoltási rendszer jogi alapjai

Itt – a fent már vázolt okokból – ismét csak nagyon rövidre szeretném fogni magam. Meg sem próbálkozom azzal, hogy a magyar védőoltási rendszer teljes jogi hátterének bemutatását adjam, inkább csak az alapokat foglalnám össze. Ezt is pusztán azzal a céllal, hogy megmutassam: a magyar kötelező védőoltási rendszer jogi alapjai megnyugtatóan tisztázottak.

A kiindulási pont az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény. Ez a III. fejezetben (Népegészségügy) a 6. cím (Járványügy) alatt foglalkozik a védőoltásokkal. Az 56. § rögzíti, hogy

- (1) A járványügyi tevékenység célja a fertőző megbetegedések, a járványok megelőzése és leküzdése, valamint az emberi szervezet fertőző betegségekkel szembeni ellenállóképességének fokozása.
- (2) Az (1) bekezdésben foglaltak megvalósítása érdekében
 - a) az egészségügyi államigazgatási szerv
 - aa) az egyén személyes szabadsághoz való jogainak gyakorlását az e törvényben foglaltak szerint korlátozhatja,
 - ab) a betegek jogait az e törvényben foglaltak szerint korlátozhatja,
 - ac) a természetes és jogi személyeket, továbbá a jogi személyiséggel nem rendelkező szervezeteket az e törvényben meghatározott intézkedések tűrésére, illetve megtételére kötelezheti;
 - b) a kötelező járványügyi intézkedést foganatosító egészségügyi szolgáltató a betegek jogait az e törvényben foglaltak szerint korlátozhatja.
- (3) Kötelező járványügyi intézkedés foganatosításához nincs szükség a beteg beleegyezésére, azonban a beteget – az eset körülményeihez képest – ekkor is megilleti a tájékoztatáshoz való jog.

Kimondottan a védőoltásokkal foglalkozik az 58. és 59. §. Ezek kimondják, hogy

10.2. A magyar kötelező védőoltási rendszer jogi alapjai

- (1) A védőoltás célja a fertőző betegségekkel szembeni aktív, illetve passzív védeeltség kialakítása.
- (2) A miniszter rendeletben határozza meg azokat a fertőző betegségeket, amelyek esetében
 - a) életkorhoz kötötten,
 - b) megbetegedési veszély esetén, illetőleg
 - c) külföldre történő kiutazás esetén a kiutazó költségén kötelező védőoltás elrendelésének van helye.
- (3) A miniszter egyes munkakörökben való foglalkoztatás feltételeként a munkáltató költségére védőoltási kötelezettséget írhat elő.

továbbá meghatároznak bizonyos technikai részleteket: megadják, hogy milyen feltételek esetén halasztható átmenetileg vagy véglegesen egy védőoltás beadása, illetve rögzítik a szó köznapi értelmében vett „kötelezőség” pontos tartalmát:

- (5) A védőoltásra kötelezett és a védőoltásban részesített személyekről nyilvántartást kell vezetni.
- (6) A védőoltás módjáról, céljáról, helyéről és idejéről a védőoltásra kötelezett személyt, illetve törvényes képviselőjét értesíteni kell. A védőoltásra kötelezett kiskorú személy megjelenéséről a törvényes képviselő köteles gondoskodni.
- (7) Ha a védőoltás igénybevételére köteles személy e kötelezettségének írásbeli felszólításra sem tesz eleget, az egészségügyi államigazgatási szerv a védőoltást elrendeli. Az egészségügyi államigazgatási szerv közvetlen járványveszély fennállása esetén – a veszélyhelyzet szerint meghatározott védőoltások köre tekintetében – a határozatot fellebbezésre tekintet nélkül végrehajthatóvá nyilváníthatja.
- (8) A védőoltás megtörténtéről igazolást kell adni.
- (9) A védőoltás hatékonyságának megállapítása céljából a beoltott személy orvosi vizsgálata és vizsgálati anyag szolgáltatása rendelhető el.

Látható tehát, hogy a kötelezőség *törvényi szinten* rögzített.

A törvény intézkedik a védőoltással kapcsolatos nyilvántartási kötelezettségről, a védőoltással kapcsolatos tájékoztatás megadásáról, és kimondja, hogy a hatóságilag elrendelt védőoltás kizárolag közvetlen járványveszély esetén hajtható végre a fellebbezésre tekintet nélkül.

Fontos még kiemelni a következőt:

- (10) Ha a védőoltásra kötelezett személy a védőoltás adásával összefüggésben súlyos egészségkárosodást szenved, megrokkant vagy meghal, őt, illetve általa eltartott hozzáartozóját az állam kártalanítja.

Tehát ha az ember bármilyen gyógyszer mellékhatásába belehal, az az „így járt” kategória (feltéve természetesen, hogy az alkalmazásánál az orvos megfelelő gondossággal járt el és a gyógyszergyártó megfelelő minőségű terméket gyártott)... kivéve a védőoltásokat. Szemben minden más gyógyszerrel, *kivételesen* a védőoltások esetében *még akkor is* kártalanítást kap az ember egy esetleges súlyos mellékhatás esetén, ha az alkalmazásánál

az orvos megfelelő gondossággal járt el, a gyógyszergyártó megfelelő minőségű terméket gyártott stb. Ezt a kártalanítást az állam vállalja magára; ez semmilyen más esetben nincs így, kizárolag a védőoltásoknál. Ez a különbségtétel a kötelezőség miatt áll fenn, és valóban így fair: más gyógyszerek alkalmazását ugyanis az állam általában nem is teszi kötelezővé egészséges emberen, ezt viszont igen, így valóban elvárható, hogy cserében vállalja is a felelősséget az esetleges mellékhatásokért, bármilyen kicsi is legyen a valószínűségük. Ez így korrekt.

Azt, hogy a fenti törvényi szabályozás megfelel-e az egyetlen felette lévő jogforrási szintnek (azaz az alkotmánynak) az Alkotmánybíróság megvizsgálta, és döntést hozott az ügyben. A 39/2007 (VI. 20.) AB határozat bizonyos eljárási szabályok és garanciális elemek alkotmányellenességét ugyan megállapította és azokat megsemmisítette, illetve új szabályozás megalkotására kötelezte a jogalkotót, de egyszerűen a fent idézett részek ezeket a módosításokat már tükrözik, másrészről az AB egyebekben viszont *megerősítette a szabályozás alkotmányosságát*. Ami az új Alaptörvényt illeti, erre tekintettel egy védőoltás-ellenes egyesület vizsgálatot indított az Alapvető Jogok Biztosánál, ő azonban *ismét csak megerősítette* a fenti törvényi szabályozás alkotmányosságát (AJB-6224-4/2012), és nem kezdeményezett AB-eljárást. (Megjegyzendő, hogy már az állampolgári jogok országgyűlesi biztosa is foglalkozott egyszer a kérdéssel (OBH 5199/2004), és szintén arra az eredményre jutott, hogy a fenti szabályozás kapcsán semmilyen alkotmányos visszásság nem állapítható meg.)

Összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy a jelenlegi magyar szabályozás jogi alapjait valamennyi, ennek véleményezésére jogosult szerv *egységesen és töretlenül* alkotmányosnak ítélte meg.

Visszatérve a törvény szövegére, látható, hogy az a részletszabályokat rendeleti szintre delegálja. Ez jelenleg a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekéről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet. Ez a rendelet többek között kimondja, hogy

4. § (1) Az oltás vérehajthatóságának megítéléséről a kezelőorvos dönt. Orvosi felügyelet mellett egészségügyi szakdolgozók is végezhetnek védőoltást.

(2) Az adott évi védőoltási tevékenységre vonatkozó, az 5-13. §-ban, valamint a 15. és 16. §-ban felsorolt feladatak gyakorlati vérehajtásához szükséges ismereteket az Országos Epidemiológiai Központ (a továbbiakban: OEK) által évente kiadott, az adott év védőoltási tevékenységére vonatkozó módszertani levele (a továbbiakban: VML) határozza meg.

5. § (1) A magyar állampolgárt, a szabad mozgás és tartózkodás jogával rendelkező személyek beutazásáról és tartózkodásáról szóló törvény hatálya alá tartozó azon személyt, aki a szabad mozgás és a három hónapot meghaladó tartózkodás jogát a Magyar Köztársaság területén gyakorolja, a tartózkodási engedélyel rendelkező, bevándorolt, letelepedett vagy befogadott harmadik országbeli állampolgárt, továbbá a menekültet és menedékest életkorhoz kötötten

- a) gümőkór (tuberculosis),
- b) torokgyík (diphtheria),

10.2. A magyar kötelező védőoltási rendszer jogi alapjai

- c) szamárköhögés (pertussis),
 - d) merevgörcs (tetanus),
 - e) gyermekbénulás (poliomyelitis anterior acuta),
 - f) kanyaró (morbillo),
 - g) rózsahimlő (rubeola),
 - h) mumpsz (parotitis epidemica),
 - i) b típusú Haemophilus influenzae (Hib),
 - j) hepatitis B
 - k) Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)
- ellen védőoltásban kell részesíteni.

A rendelet szövegében hivatkozott még alacsonyabb szintű (már konkrét technikai kérdéseket tárgyaló) szabályozás az OEK évente kiadott, védőoltásokról szóló módszertani levele. (Ez természetesen nem szó szerint levél, a „módszertani levél” kifejezés alatt az erre feljogosított szerv által kiadott szakmai útmutatót értik az orvosok.) Jelenleg a legfrissebb a 2015. évi védőoltási módszertani levél (Epinfo, 22. évfolyam, 1. különszám), mely rögzíti, hogy

A Védőoltási Módszertani Levél a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendeletben kapott felhatalmazás alapján az Országos Epidemiológiai Központ által meghatározott, a 2015. évi védőoltási tevékenységre vonatkozó ismereteket, hazai gyakorlati feladatokat, továbbá az oltásokkal kapcsolatos általános és specifikus indikációkat, kontraindikációkat, az oltóanyagok beszerzésére, tárolására, felhasználására, az oltási nyilvántartásokra, jelen tésekre vonatkozó kötelezettségeket, szakmai ismereteket, előírásokat illetve ajánlásokat foglalja össze.

A hazai és nemzetközi tapasztalatok alapján kialakított oltási rend érvényesülését az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény járványügyre vonatkozó rendelkezései, továbbá a 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet biztosítják.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a magyar kötelező védőoltási rendszer jogi háttere *megnyugtatóan* tiszta.

11. fejezet

A védőoltások szükségességéről

Bár normális körülmények között nem gondolnám, hogy külön kellene beszélnem arról, hogy ha valami hatásosan megelőz egy betegséget, és közben biztonságos, mindezeket pedig állandó, stabil minőséggel produkálja, akkor azt miért előnyös alkalmazni – de a védőoltás-ellenesek egyes állításainak fényében erre is muszáj kitérni.

11.1. Halálozások

A védőoltás-ellenesek egy gyakori érve, hogy a fejlett világban manapság már kevesen halnak bele a védőoltással-megelőzhető fertőző betegségekbe. Ez tény (az én *fejtegetéseim*, 7.1.1. szakasz, alapján érthető az is, hogy miért van így), de mégis, milyen beteg gondolkodásmód kell ahoz, hogy valaki ebből azt szűrje le, hogy nincs is védőoltásokra szükség?! Amikor valaki azt mondja, hogy „de hát ebbe manapság kevesen halnak bele”, amikor halálozásokról hoz számokat érvként arra, hogy ezek nem is veszélyes betegségek, vagy arra, hogy a védőoltásoknak nem is volt nagy hatásuk – ez utóbbival mondjuk *más baj* (7.1. alfejezet) van – akkor lényegében azt mondja, hogy az *nem számít*, hogy egy gyerek mennyi fájdalmat él át, esetleg vakul meg, bénul le, vagy szenvéd agykárosodást, ez mind smafu, mert „kevesen halnak bele”...

Nem beszélve pár további dologról, amit a következőkben részletesen is ki fogok fejteni.

11.2. Szövődmények veszélye

Azt esetleg el tudom fogadni, ha valaki azt mondja, hogy egy szövődménymentes kanyaró átvészeli nem nagy kaland, miért kell belőle ügyet csinálni, de a probléma az, hogy nem lehet tudni előre, hogy melyik kanyaró fog komplikációkkal járni (és ennek megfelelően semmit nem is lehet tenni azért, hogy e komplikációk fellépésének az esélyét csökkentsük). Márpedig amellett valószínűleg már senki nem érvelne, hogy egy tüdőgyulladás átélése sem nagy kaland, és miért kell belőle ügyet csinálni, vagy hogy egy agyvelőgyulladás átvészeli az intenzíven nem nagy kaland, és miért kell belőle ügyet csinálni... Pedig a legfrissebb európai adatok szerint (2011, sajnos a későbbiekre még nincs ilyen részletezettségű statisztika) 1 482 tüdőgyulladásos komplikáció fordult elő a 30 264 kanyarós esetből, ami 4,9%-os arányt jelent. Egyszerűbben megfogalmazva: minden 20 kanyaróból 1-nek tüdőgyulladása is lesz. Persze a „de hát ebbe szinte senki nem hal manapság bele” védőoltás-elleneseknek ez nem számít. Mint ahogy az sem, hogy 100-ból 1 középfülgyulladást, 1000-ból 1 pedig agyvelőgyulladást kap a kanyaró szövődményeként...

11.3. Szenvedés és fájdalom megelőzése

Ez egy egészen visszatasító része a védőoltás-ellenesek álláspontjának, mondjam ezt annak ellenére, hogy az Ő szemszögükből nézve tökéletesen logikus amit tesznek: ha ilyen hazugságokat akarok elhitetni az emberekkel, akkor *egyrészről* le kell tagadni a védőoltások hatásosságát, nem létező mellékhatásokat kell kitalálni és a létezőket felnagyítani stb. stb., *másrészről* bagatellizálni kell azon betegségek veszélyeit, amit megelőznek. Próbálják a védőoltással megelőzhető betegségeket „ártalmatlan gyermekbetegség”-ként feltüntetni, melyek legfeljebb annyit okoznak, hogy a gyerekek egy-két napig kevesebbet mosolyognak, aztán minden megy a régi kerékvágásban. A valóságban azonban egy sor védőoltással megelőzhető betegség egyáltalán nem „ártalmatlan” kis gyerekbetegség²³⁹.

11.4. Egészségügyi ellátórendszer tehermentesítése

Egy kanyarós megbetegedés, bármilyen ártalmatlan és szövődménymentes lefutású is, igénybe veszi az egészségügyi rendszert. A szülő nem tudja mi a baja a gyereknek, elviszi a háziorvoshoz. Ebben az esetben ugyan csak a háziorvos terhelődik, de a valóságban minden bizonnal a háziorvos majd mintát vesz, laborvizsgálatot kér, azaz további egészségügyi erőforrásokra is szükség lesz. De ezzel még nincs vége: kell egy-másfél-két hét, mire a beteg meggyógyul, ez alatt jó eséllyel még egyszer-kétszer meg kell látogatni legalább a háziorvost. Összességében tehát minimum két-három vizittel és egy laborvizsgállattal számolhatunk, pedig a gyermeknek még tulajdonképpen semmi baja nem volt a „sima” kanyarón túl. De mi van, ha netán tüdőgyulladással szövődik a kanyaró? (Ez nagyon nem irreális feltevés, ld. a 11.2 szakaszt.) További látogatások, további vizsgálatok, sőt, szakorvosi konzultációk megrendelése. És akkor még nem beszéltünk arról, hogy az mennyi egészségügyi kapacitást igényel, ha netán középfül-gyulladása vagy épp agyvelőgyulladása lesz a gyereknek, különösen, ha kórházba kerül, különösen, ha úgy dönt, hogy nekiáll meghalni a kanyaróban. De még csak ha a néhány háziorvosi vizitre is gondolunk, hogy ne a szélsőséges esetek említsük: biztos, hogy a magyar egészségügyi rendszer jelenlegi állapotában minden probléma nélkül kezelhető lenne néhány ezerszer két-három(-négy stb.) plusz sorbanálló a háziorvosoknál...? (Természetesen időben, és a háziorvosok között térben koncentrálódva.)

11.5. Nemzetgazdasági megfontolások

Egy szövődménymentes kanyaró nagyjából 10 napig tart. Ha most szűken azt feltételezzük, hogy a gyermekkel a szülő szigorúan csak ennyi ideig marad otthon, hogy csak az egyik

²³⁹Nem akarok túl nagy melodramát kreálni, úgyhogy csak egyetlen példát hoznák a védőoltás-ellenesek egyik „ártalmatlan gyermekbetegségére”, a pertussist, ehhez érdemes a következő címen elérhető videót megnézni: <http://www.youtube.com/watch?v=dZ5jf-5MobE>. Ez az, ami ellen az oltás véd... és ami visszatérne nem pusztán akkor, ha abbahagynánk a vakcinációt, de már akkor is, ha **túl sok oltatlan** (5. fejezet) lenne közöttünk. Aki szerint ez „ártalmatlan gyermekbetegség”, és ellene azért nem szükséges tenni, mert „ma már nem halnak sokan bele”(most jóindulatúlag tételezzük fel, hogy a videón látott gyermekök közül mindenki túléli), az szerintem nem normális.

szülő marad otthon, és, hogy a 10 napba még egy hétvége is beleszik, akkor azt kapjuk, hogy minimum $8 \cdot 8 = 64$ kiesett munkaórát jelent egyetlen kanyarós megbetegedés. Franciaországban 2011-ben 15 206 kanyarós eset volt, ez tehát kb. $64 \cdot 15\,000 = 960$ ezer, azaz kereken 1 millió munkaóra kiesés (egyetlen évben). Lehet számolni. (Franciaországban a havi nettó átlagfizetés alapján 1 munkaóra kb. 50 eurót ér.)

Ehhez jön a megerősítés céljából laborba küldött eseteknél (ez Franciaországban kb. 50%) a szerológiai vizsgálat – nagyon nem elhanyagolható – költsége, továbbá a háziorvos és asszisztense munkájának az ára. És akkor most még kivétel nélkül mindenki szövődménymentes kanyarós volt, senki nem maradt egyetlen nappal sem tovább otthon tüdőgyulladás, középfülgyulladás stb. miatt. Ez csak hagyján: azzal sem számoltunk, hogy a szövődményeseknél már nem elég, hogy ránéz kétszer a háziorvos, különben meg fekszik otthon – további diagnosztikai vizsgálatokra, gyógyszerekre, még rosszabb esetben kórházi befektetésre van szükség, legrosszabb esetben intenzív osztály, ahol minden nap egy vagyon stb.

Ráadásul a kanyaró tipikusan 40 fok feletti lázzal, heves köhögéssel jár még a kiütések előtt is, így szinte törvényeszerű, hogy valamilyen antibiotikumot rendelnek. Ezután jön a kiütés, amire meg néha allergia elleni szereket írnak. Tehát a kötelező lázcsillapítóhoz még viszonylag drága, és többnyire teljesen feleslegesen alkalmazott kezelések is társulnak.

11.6. Multiplikatív hatások veszélyei

Mind az egészségügyi, mind a gazdasági szempontknál elmondható, hogy a fentiekben csak a *direkt* hatásokat vettük figyelembe, az esetleges *indirekt* hatásokat még nem is. Pedig ezek sem feltétlenül elhanyagolhatóak.

Mindkét esetben aránylag könnyen megérhető, hogy miről van szó. Amikor a gazdasági hatásokról beszélünk, akkor például figyelembe vettük, hogy mekkora költséggel jár, hogy az anya nem ment el dolgozni. (Ez a direkt hatás.) Azzal azonban már nem számoltunk, hogy így a munkatársaira több feladat marad, emiatt fáradtabbak lesznek, többet hibáznak, kapkodnak stb. (Egy ezerfős vállalatnál ennek nyilván nincs sok jelentősége, de egy néhány fősnél nagyon is számíthat.) Természetesen pici a valószínűsége, hogy emiatt marad le a cég egy megrendelésről, kényszerül kárterítésre stb., de ha mégis, akkor annak nagy a költsége – precíz vizsgálatban tehát ezt is figyelembe kellene venni. Nem beszélve arról, hogy a járványok térben koncentrálódnak, így ha egy munkatárs kiesik, akkor már sokkal nagyobb a (feltételes) valószínűsége, hogy egy második, vagy harmadik is, hiszen tipikus, hogy egy vállalat munkavállalói is térben közeli helyekről járnak be dolgozni.

Hasonlókat lehet elmondani az egészségügyi rendszerre rakott terhelésről is. Az, hogy kiszámoltuk a háziorvos munkaidejét, még csak a direkt hatás volt. Nem számoltunk azonban azzal, hogy a hirtelen sok plusz-munka miatt az orvos fáradtabbak lesz, nagyobb valószínűséggel rontja el a többi páciens diagnosztizálását, kezelését stb. (Ilyen szempontból is fontos a térbeli csoporthoz köthető betegségeknek, azaz, hogy a terhek közel sem egyenletesen fognak megoszlani a háziorvosok között.) Hasonlóképp, amíg arról van szó, hogy be kell fektetni plusz 1 embert egy kórházba, ahol egyébként 100 szabad ágy van, addig joggal számolunk csak ennek a közvetlen költségeivel, de ha hirtelen

11. fejezet A védőoltások szükségességéről

beindul egy járvány, ami miatt már 101 embert kellene befektetni, az rossz esetben olyan folyamatokat is elindíthat, amik nagyon kis valószínűséggel ugyan, de szó szerint katasztorfális következményekkel járhatnak. Emiatt viszont a „nagyon kis valószínűség” is aggasztó lehet.

Azt tehát, hogy mennyire szükségesek a védőoltások, a fentiek egészének figyelembevételevel kell értékelni.

12. fejezet

A kockázat-haszon mérlegelésről

Jelen fejezetben egy olyan kérdésről lesz szó, mely tulajdonképpen sokkal általánosabb, akármilyen gyógyszer (vagy egészségügyi eljárás) kapcsán elmondható lenne, de a védőoltásoknál különösen fontos a szem előtt tartása: a kockázat-haszon mérlegelés. Elsőként bevezetem az alapgondolatot, majd utána két speciálisabb részkérdést tárgyalok meg.

12.1. A kockázat-haszon mérlegelés alapgondolata

Ritka kivételektől eltekintve egy gyógyszer, vagy egyáltalán, bármilyen egészségügyi célú eljárás (gyógytea megivásától a szíváltatlanságig) alkalmazásáról szóló döntés mérlegelésen alapszik²⁴⁰. Ez azt jelenti, hogy szembesíteni kell egymással a várható előnyöket és a várható hátrányokat, majd ezek egybevetésével dönteneti²⁴¹. A hatásosság és a biztonság fogalmak nem értelmezhetőek önmagukban: bár szoktunk olyat mondani, hogy „ez a gyógyszer biztonságos”, valójában ez legjobb esetben is egy pongyola kifejezés, hiszen ez egy relatív fogalom – a mellékhatások csak akkor értékelhetőek, ha *viszonyítjuk* őket ahhoz, hogy mit érünk el cserében. Akár *ugyanaz* a gyógyszer is lehet nagyon biztonságos (ha egy nagyon súlyos állapotú beteget megmentünk vele) és egyáltalán nem biztonságos (ha egy banális betegséget csak félleg-meddig gyógyítunk vele)! Ezek a fogalmak csak relatíve, összehasonlításban értelmezhetőek.

Amiből tehát ki kell indulni: hogy milyen hatásai és milyen mellékhatásai lehetnek a gyógyszernek. Nagyon sokan azt gondolják, hogy az alkalmazásról szóló döntésben ezeket kell összevetni. Ez nem igaz! Van ugyanis egy harmadik szempont, amit szintén nem hagyhatunk figyelmen kívül: a gyógyszer be *nem* adásának hatásai és mellékhatásai. Csak így teljes a kép. Valójában tehát a gyógyszer hatásain és mellékhatásain kívül egy harmadik információra is szükségünk van: a kezelés elmaradásakor várható történésekre. Ezek már lehetővé teszik a megalapozott döntést. A legegyszerűbb, ha azt tartjuk minden szem előtt, hogy két dolgot kell összevetnünk: a várható történéseket a gyógyszer beadásakor és a várható történéseket a gyógyszer be nem adásakor (vagy az eljárás

²⁴⁰ Én szímem szerint inkább azt mondanám, hogy nincs is kivétel. Bár az orvosok szoktak olyat mondani, hogy „vitális indikáció” meg „abszolút kontraindikáció”, de valójában ezek mögött is ugyanúgy mérlegelés van – legfeljebb a mérleg egyik serpenyőjében annyira perdöntő súly van, hogy a másikat felesleges is megnézni. De *ettől még* a mögöttes helyzet ugyanaz.

²⁴¹ Manapság egyre elkerülhetetlenebb, hogy beszéljünk még egy tényezőről: a gyógyszer vagy eljárás áráról. Ez is egyfajta hátrány. Az egészségügy költségrobbanása miatt ez egyre több esetben nem elhanyagolható, én most azonban az orvosi kérdésekre fókusztalok, így ezt tudatosan figyelmen kívül hagyom, és kizárolag az adott emberre vonatkozó *egészségügyi* előnyök és hátrányok vizsgálatára szorítokozom.

12. fejezet A kockázat-haszon mérlegelésről

alkalmazásakor). Dönteni az alapján kell, hogy e kettő közül mi az előnyösebb. Ez a *kockázat-haszon mérlegelés*.

E probléma egyik jellemző nehézsége a *sztochasztikus* jellege: a legtöbb esetben nem bizonyosak a történések, csak *lehetséges* kimeneteink vannak, amelyek *valamilyen valószínűséggel* következnek be. A kimeneteket magukat összegyűjteni, és a valószínűségeiket megbecsülni szisztematikus adatgyűjtésekkel lehet (noha bizonyos esetekben, például a gyógyszer ritka mellékhatásainál, a pontos számszerűsítés igen nehéz is lehet, ahogy arról a *biztonság kapcsán* (8. fejezet) volt is szó). Azt se felejtsük, hogy sok esetben a kimenetek maguk is összetettek: az kevés, hogy „lázgörcs”, mert lehet az eset enyhébb és súlyosabb, ez utóbbi tovább megbontható a szerint, hogy jár-e maradandó károsodással vagy sem stb. És persze mindegyikhez külön valószínűségek tartoznak!

Ha mindezeket összegyűjtjük, akkor egész mutatók is rajzolhatunk, egy tanulmány²⁴² például a kanyaró és az ellene védő oltás kapcsán szedte össze a lehetséges kimeneteket, becsült valószínűségeikkel együtt (12.1. ábra).

Ha beadjuk a gyógyszert (például védőoltást), akkor a várható történéseknek két komponense van: a gyógyszer mellékhatásai (aminek biztosan kitesszük az alanyt), és a betegség hatásai kezelés mellett. Ez utóbbi természetesen nulla, azaz – egyszerűsítve a helyzetet – figyelmen kívül hagyható, ha a kezelés tökéletes (teljesen megszünteti a betegséget, illetve biztosan megelőzi – függően attól, hogy gyógyító vagy megelőző a kezelés). Ha nem adjuk be a gyógyszert, akkor csak egy komponense van a történéseknek: a kezelés nélküli kimenet. Gyógyító kezelés esetén ez egyszerűen a betegség kezelés nélküli kimenete, de vigyázat, megelőző kezelés esetén nem egyszerűen a megelőzött betegség kimenetei, hiszen tekintetbe kell vennünk annak a valószínűségét is, hogy a nem kezelt – például nem oltott – alany mekkora valószínűséggel kapja meg a kört. (Újabb sztochasztikus elem!) Amennyiben ez 100%, például a nem oltottak biztosan megbetegednek, akkor ez – újabb egyszerűsítésként – szintén figyelmen kívül hagyható.

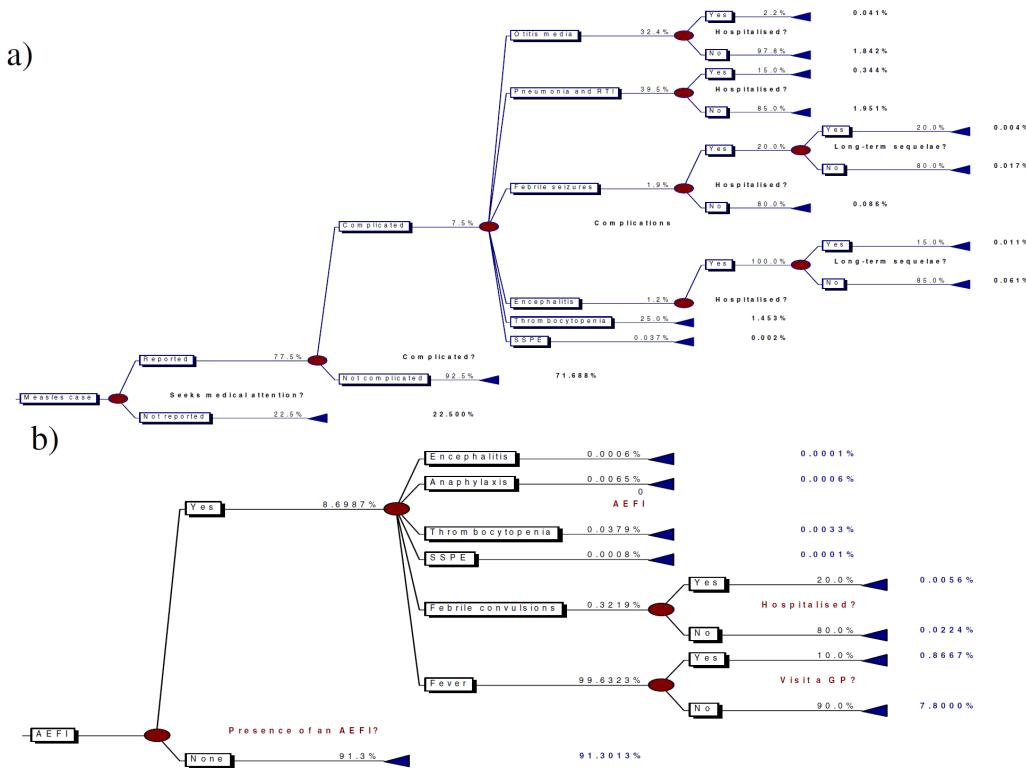
Az oltások példájánál maradva, a két egyszerűsítés közül az első nem túl izgalmas: egyrészt könnyen figyelembevehető, mert minden össze annyi a teendő, hogy a gyógyszer mellékhatásaihoz hozzáadjuk a betegség mellékhatásait megszorozva annak a valószínűségével, hogy az alany a kezelés ellenére is elkapja, másrészt a legtöbb kötelező gyermekkorú védőoltás hatásossága tényleg igen jó, ezért akkor sem hibázunk túl nagyon, ha ezzel nem is törődünk (a kanyarónál tipikusan így van). A második egyszerűsítés jóval érdekesebb, olyannyira, hogy teljesen külön, a következő alfejezetben foglalkozom ezzel a problémakörrel. De pont a kanyaró a jó példa arra, amikor ez is egy nyugodtan vállalható egyszerűsítés: oltás hiányában *tényleg* gyakorlatilag mindenki megkapta a kanyarót²⁴³.

E két feltételezéssel a fenti összehasonlítás tehát két tényező összevetésére redukálódik: a gyógyszer mellékhatásai szemben a betegség lehetséges kimeneteivel. A kanyaró és a

²⁴²H. Carabin, W. John Edmunds, U. Kou, S. van den Hof, V. Hung Nguyen. “The average cost of measles cases and adverse events following vaccination in industrialised countries”. In: *BMC Public Health* 2.1 (2002), pp. 1–13. ISSN: 1471-2458. DOI: [10.1186/1471-2458-2-22](https://doi.org/10.1186/1471-2458-2-22). URL: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-2-22>.

²⁴³Itt természetesen az oltás teljes hiányáról beszélek. *Egyetlen* embert be nem oltva ma Magyarországon természetesen az ő kockázata nem hogy nem 100% lesz, hanem konkrétan szinte 0% – a *nyájimmunitás* (5. fejezet) miatt.

12.1. A kockázat-haszon mérlegelés alapgondolata



12.1. ábra. A kanyaró (A panel) és a kanyaró ellen védő oltás (B panel) lehetséges kimenetelei, becsült valószínűségeikkel.

kanyaró ellen védő oltás példáján ezt a a 12.1. táblázat²⁴⁴ mutatja²⁴⁵.

A kockázat-haszon mérleges tehát azt jelenti, hogy e két oszlopot vetjük össze. A

²⁴⁴ Alapos olvasók észrevehetik, hogy az itteni adatok nem egyeznek tökéletesen a 12.1. ábrán látottakkal. Ennek oka, hogy különböző adatforrásokból származnak – de az is látható, hogy a dolognak nincs nagy jelentősége, mert fundamentális eltérés nincs a kettő között.

²⁴⁵ U. Quast, B. Stück. *Masern, Mumps und Röteln*. Deutsches Grünes Kreuz e. V., 2002; Bohlke, Davis, Marcy, Braun, DeStefano, et al., “Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents”; R. T. Perry, N. A. Halsey. “The clinical significance of measles: a review”. In: *Journal of Infectious Diseases* 189. Supplement 1 (2004), S4–S16. DOI: 10.1086/377712. URL: http://jid.oxfordjournals.org/content/189/Supplement_1/S4.abstract; W. E. Barlow, R. L. Davis, J. W. Glasser, P. H. Rhodes, R. S. Thompson, et al. “The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine”. In: *New England Journal of Medicine* 345.9 (2001), pp. 656–661. DOI: 10.1056/NEJMoa003077. URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003077>; E. Miller, N. Andrews, J. Stowe, A. Grant, P. Waight, et al. “Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom”. In: *American Journal of Epidemiology* 165.6 (2007), pp. 704–709. DOI: 10.1093/aje/kwq045. URL: <http://aje.oxfordjournals.org/content/165/6/704.abstract>; Carabin, John Edmunds, Kou, Hof, Hung Nguyen, “The average cost of measles cases and adverse events following vaccination in industrialised countries”; P. Duclos, B. J. Ward. “Measles vaccines”. In: *Drug Safety* 19.6 (1998), pp. 435–454. ISSN: 1179-1942. DOI: 10.2165/00002018-199819060-00002. URL: <http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-199819060-00002>.

12. fejezet A kockázat-haszon mérlegelésről

12.1. táblázat. A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás lehetséges szövődményei, bekövetkezési valószínűségeikkel együtt

Szövődmény	Kanyaró	MMR-oltás
Láz	98%, általában magas	2-10%, ritkán magas
Kiütés	98%	5%, csak gyengén
Hasmenés	5-8%	1%-0,1%
Középfülgyulladás	3-7%	1%-0,1%
Tüdőgyulladás	1-6%	nem ismerten kicsi
Lázgörcs	0,1-2%	1/1000 - 1/3000
Trombocitopénia	0,1-4%	1/30 000 - 1/50 000
Encephalitis	1/500 - 1/10 000	< 1/1 000 000, ha nem nulla
SSPE	1/50 000 - 1/200 000	meghatározhatatlanul kicsi, ha nem nulla
Anafilaxia az oltás valamely összetevőjére	0	< 1/100 000

dolognak persze nem csak „matematikai” („melyik szám nagyobb”) szempontjai vannak, hanem pszichológiaiak is – erre még szintén kitérek ebben a fejezetben.

Zárásként még egy dologra hívnám fel a figyelmet. A dolog sztochasztikus jellegéből adódóan egyfajta *várható értéket* kell vennünk a mérlegelés során, ezért is emlegettem, hogy be kell szorozni a kimenetet annak valószínűségével. A kanyaró esetében szerencsén volt, mert a betegség kimenetei és az oltás mellékhatásai nagyon hasonlóak, így ezt megspórolhattuk azzal, hogy úgymond soronként vetjük össze a lehetőségeket. (Ahogy pedig már nagyon egyszerű a döntés.) De mi van akkor, ha nincs ilyen szerencsén és más *jellegűek* az összevetendő kimenetek...? Ha a betegség 1% valószínűséggel okoz lázgörcsöt és 5% valószínűséggel hasmenést, míg az oltásnál ugyanez 1 ezrelék és 5 ezrelék (más hatás egyiknél sem lehet), akkor nincsen semmi gond. De mi a helyzet akkor, ha a betegség 1% valószínűséggel okoz lázgörcsöt (hasmenést nem tud), az oltás pedig 5 ezrelék valószínűséggel hasmenést (lázgörcsöt nem tud)? Ilyenkor hogy döntünk? És ha 1 ezrelék a lázgörcs valószínűsége a betegségnél és 5% a hasmenésé az oltásnál? És ha 1/10 000 a lázgörcs a betegségnél, és 50% a hasmenés az oltásnál...? Gondolom érthető mire akarok kilyukadni: mennyi hasmenés ér (!) egy lázgörcsöt? Hogyan lehet egy ilyen kérdésre válaszolni? Mert az tiszta sor, hogy ha 100 embert kiteszünk 1%-os lázgörcs kockázatnak, az várható értékben 1 (ha lázgörcs egységekben számolunk). De ha kitesszük őket 1%-os lázgörcs kockázatnak és még 5%-os hasmenéskockázatnak, annak a várható értéke... mi is?

Az se túl jól megoldás, ha kitaláljuk valahogy, hogy mennyi az átváltás konkrétan a hasmenés és a lázgörcs között. Hiszen akkor feltehetném a kérdést, hogy hány trombocitopénia ér egy tüdőgyulladást, hány középfülgyulladás egy encephalitist... és így tovább.

Az egyetlen járható út, ha valahogy megpróbáljuk – ez se könnyű – közös nevezőre hozni ezeket, azaz minden ugyanarra az alapra átváltani. Egy népszerű megoldás az életév-veszteség használata, de ez is inkább csak akkor jó, ha kizárolag a halálozás a szempont. Erre jó: meg lehet halni hasmenés, lázgörcs és encephalitis szövődményében is, és ha csak erre vagyunk tekintettel, akkor remekül megválaszolható az előbbi kérdés. Ha ezerszer nagyobb lázgörcs szövődményében a halálozás valószínűsége, mint hasmenés szövődményében, akkor 1000 hasmenés ér 1 lázgörcsöt²⁴⁶. És hasonlóan összehasonlítható válik az encephalitis, és minden más is.

A probléma, hogy az orvosi gyakorlatban nem lehet ennyire halálozás-orientáltnak lenni, nem tehetjük ezt *kizárolagos* célfüggvényé. Például a lázgörcsnek lehet maradandó neurológiai szövődménye, az nem is számít? (Az életév-veszteségen nem!) Akkor tehát, ha az egyik lehetőség, hogy 100% valószínűsggel kognitív deficit lép fel, de halál nélkül, még a másik, hogy minden egymilliomodik alany meghal, de a többinek kутya baja, akkor az előbbit kell preferálnunk...? Az életév-veszteség metrika szerint igen!

Egy tipikus megoldás ennek kezelésére, hogy szakítunk a bináris szemlélettel (halál: számít, bármi más: nem történt semmi), és ezt egy folytonosabb skálává tesszük, figyelembe véve valamiféle életminőség-mutatót. Például azt mondjuk, hogy a halál esetén a további életminőség 0, de kognitív deficit esetén sem 1 – mint eddig – hanem csak mondjuk 0,7. Ez más szóval azt jelenti, hogy ha az alany 50 évet él kognitív deficittel, az egyenértékű azzal, mintha 35 évet él tökéletes egészségen, majd meghal. Persze nagyon is lehet vitatni, hogy az ilyen jellegű összehasonlításoknak van-e egyáltalán értelmük, de tagadhatatlan előnye, hogy legalább kézbentarthatóvá teszi a problémát! A 100%-os valószínűségű kognitív deficit egyenértékű azzal, mintha az alanyok 30%-a meghalna, tehát ha csak minden egymilliomodik hal meg, akkor tényleg az utóbbi a jobb választás – ahogy azt éreztük is. (Az persze egy nagyon jó kérdés, hogy – még ha el is fogadjuk ennek a módszernek a létjogosultságát –, hogyan lehet ezt meghatározni, és olyan kijelentést tenni, hogy „ez a kognitív deficit 87,3%-os életminőséget jelent”...) Ezt hívják *minőséggel korrigált életév-veszteségnak* (angol rövidítéssel: QALY). Amint az előbbiből is látszik, e módszernek rengeteg kérdőjele, részfeladata és egyéb megközelítése van²⁴⁷, itt most ezeket természetesen nem részletezem, pusztán a problémára kívántam felhívni a figyelmet – mert ezt látni viszont fontos.

²⁴⁶Sőt, az életév-veszteség még arra is jó, hogy figyelembe vegye, hogy milyen életkorban történik a halálozás: az idősebbkori halálozásoknak kisebb lesz a súlyuk azáltal, hogy kevesebb életév-veszteséget jelentenek. Persze ennek a védőoltások kapcsán nincs nagy jelentősége, hiszen közeli életkorban lép(het) fel az összes tárgyalt kimenet.

²⁴⁷L. P. Garrison, A. Towse, B. W. Bresnahan. “Assessing a structured, quantitative health outcomes approach to drug risk-benefit analysis”. In: *Health Affairs* 26.3 (2007), pp. 684–695. DOI: [10.1377/hlthaff.26.3.684](https://doi.org/10.1377/hlthaff.26.3.684). URL: <http://content.healthaffairs.org/content/26/3/684.abstract>; J. J. Guo, S. Pandey, J. Doyle, B. Bian, Y. Lis, et al. “A review of quantitative risk–benefit methodologies for assessing drug safety and efficacy—report of the ISPOR risk–benefit management working group”. In: *Value in Health* 13.5 (2010), pp. 657–666. ISSN: 1524-4733. DOI: [10.1111/j.1524-4733.2010.00725.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00725.x). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-4733.2010.00725.x/full>; F. Mussen, S. Salek, S. Walker. *Benefit-Risk Appraisal of Medicines: A systematic approach to decision-making*. Wiley, 2009. ISBN: 978-0-470-74812-1. URL: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0470060859.html>.

12.2. Eltérő kockázat-haszon mérlegű csoportok egy populáció belül

Az előbbi tárgyalásban, ha jobban meggondoljuk, volt még egy egyszerűsítés: az, hogy *egyetlen* kockázat-haszon mérlegelést készítettünk, azaz hallgatólagosan elfogadtuk, hogy ez a mérlegelés igaz *mindenkire* a vizsgált populációban. Sok esetben azonban ez nem helytálló: tipikus, hogy azonosíthatóak emberek olyan csoportjai, akiknél a kockázat-haszon mérlegelés egy vagy több komponense (vagy akár az összes) máshogy viselkedik mint a populáció többi részében. Elterhet:

1. az oltás beadása esetén várt haszon (például bizonyos immunológiaiag károsodott emberek, bár inaktivált oltást kaphatnak, de náluk kevésbé fog védőhatást kiváltani mint az immunológiaiag egészsgeseknél),
2. az oltás beadása esetén várt kockázat (például bizonyos immunológiaiag károsodott embereknél élő-gyengített ágenst tartalmazó oltás a gyengítés ellenére is súlyos, akár nagyon súlyos betegséget okozhat),
3. az oltás be nem adása esetén várt kimenet (mind a betegség elkapásának valószínűsége, mind a lezajlás súlyosságának eltérhet: például gyulladásos bélbetegségben szennedő nők, különösen ha immunszuppresszív terápiában részesülnek, emelkedett méhnyakrák-kockázattal szembesülnek²⁴⁸, a myeloma multiplex-esek pneumococcus kockázata sokkal nagyobb mint az ilyen betegségen nem szennedőké²⁴⁹, hasonlóképpen a pneumococcus – és más tokos baktériumok – okozta fertőzésekre kifejezetten érzékenyebbek az anatómiai vagy funkcionális léphiányban szennedők²⁵⁰, az influenza egy sor krónikus betegségen szennedő esetén nagyobb kockázatú²⁵¹ stb.).

A kérdés értelemszerűen azért fontos, mert ezek az eltérések akár teljesen meg is változtathatják a kockázat-haszon mérlegelést. Hogy mást ne mondjak, a korábban már említett (5. fejezet) oltási kontraindikációk épp ennek megtestesülése: azért mondjuk – például –, hogy immunológiaiag károsodott személyek nem kaphatnak élő ágenst tartalmazó oltást, mert a fenti 2. pont miatt az *ő körükben* annyira eltér a kockázat-haszon mérleg, hogy már a másik irányba billen. Másik példa lehet a krónikus betegek ösztönzése az influenza elleni oltás beadására, mely a fenti 3. pont következménye.

²⁴⁸J. R. Allegretti, E. L. Barnes, A. Cameron. “Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis”. In: *Inflammatory Bowel Diseases* 21.5 (2015), pp. 1089–1097.

²⁴⁹J. Bladé, L. Rosiñol. “Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma”. In: *Best Practice & Research Clinical Haematology* 18.4 (2005). Advances in the Biology and Management of Plasma Cells, pp. 635–652. ISSN: 1521-6926. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.013. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692605000149>.

²⁵⁰D. Spelman, J. Buttery, A. Daley, D. Isaacs, I. Jennens, et al. “Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients”. In: *Internal Medicine Journal* 38.5 (2008), pp. 349–356. ISSN: 1445-5994. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01579.x. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2007.01579.x/abstract>.

²⁵¹A. Nicoll, B. Ciancio, S. Tsolova, P. Blank, C. Yilmaz. “The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in europe”. In: *Eurosurveillance* 13.43 (2008), p. 19018.

12.3. Ritka betegségek megelőzése: az abszolút és a relatív kockázat

Sajnos a kérdés azért nehéz ügy, mert sok esetben azt látjuk, hogy betegségek *egyszerre* növelik az oltás beadásának és az oltás be nem adásának a kockázatát. A védőoltás-ellenesek – meglehetősen visszatetsző módon – előszeretettel hivatkoznak ilyenkor arra, hogy micsoda veszélyeztetés, hogy még a beteg gyereket is így meg úgy oltják, ám ez figyelmen kívül hagyja, hogy épp ezek a gyerekek azok, akiket a fertőző betegségekkel szembeni védetlenül hagyás is a legjobban veszélyeztet! Az egyszerűség kedvéért elfogadom látatlanban, hogy egy myeloma multiplex-es beteget kockázatosabb beoltani pneumococcus ellen, mint egy egészségeset – csakhogy egy ilyen betegnek az is sokkal kockázatosabb, ha nincs beoltva. (Néha már az az ember érzése, hogy legfeljebb a makkegészséges embereket oltanák be – ha egyáltalán... –, azaz épp azokat oltanák, akinek a legkevésbé van rá szüksége, és azokat nem, akiknek a leginkább.) Arra meg a visszatetsző is nagyon enyhe kifejezés, amikor egy külföldi hírre, miszerint egy gyermek meghalt kanyaróban, úgy reagálnak, hogy „jó, persze, de ő eleve beteg volt” – miközben két oldallal odébb azt harsogják, hogy az eleve betegek azok, akiket aztán végképp semmiképp nem kellene beoltani!

12.3. Ritka betegségek megelőzése: az abszolút és a relatív kockázat

Az az egyszerűsítés, hogy a nem oltás kockázatait a betegség kockázatát tüntettük fel, csak akkor fogadható el, ha az oltatlanok biztosan megbetegednek a kórban. Ez kanyaró esetén rendben van (különösen, ha nem egy ember be nem oltásáról beszélünk, hanem általában a kanyaró elleni oltás nem alkalmazásáról), de más betegségek esetén bonyolultabb a helyzet: a védőoltás bevezetése előtti éraban sem lett diftériás mindenki!

Azért mondtam, hogy ez bonyolultabb helyzet, mert ha érdemi valószínűsége van annak, hogy a betegséget *el sem kapja* az ember, akkor a kockázat-haszon mérlegelés bonyolódik, hiszen ezt az eshetőséget is tekintetbe kell venni: a haszon csökken, ha oltás nélkül sem biztos, hogy bajom lesz. Ha a betegségtől minden tizedik embernek hasmenése lesz, de a betegséget oltatlanul is csak 10% eséllyel kapom el, akkor az oltatlanságból fakadó hasmenés kockázatom csak 1%, nem 10! (100 emberből, hiába is oltatlanok, csak 10 fog megbetegedni, 10 megbetegedettből 1-nek lesz hasmenése – a kockázat tehát $1/100=1\%$.) Ez a kérdéskör különösen éles lehet ritka betegségek esetén.

Ennek kapcsán számos félreértéssel találkozni, aminek talán legfontosabb oka, hogy sokak számára nem világos az *abszolút kockázat*(*különbség*) és a *relatív kockázat*(*arány*) közti fogalmi eltérés. Hadd illusztráljam ezt egy konkrét, és témaiba vágó példán. A BCG vakcina jó hatásfokkal véd (7.4.1. szakasz) a gyermekkori TBC-s meningitis, azaz agyhártyagyulladás ellen; a kerekség kedvéért mondjuk, hogy az oltás hatásossága ez ellen 75%. Magyarországon elvétve fordul elő ilyen eset, az egyszerűség kedvéért kerekítsünk felfelé, és mondjuk, hogy évente 1 az esetszám a 0-14 éves korosztályban. Feltételezve, hogy hazánkban mindenki részesült BCG-ben, ami elég jó közelítés, ez azt jelenti, hogy oltás híján 4 esetre kellene (kellett volna) számítanunk. Mivel e korosztály létszáma kb. 1,5 millió, így az oltás nélküli kockázat a korcsoport egészében nagyjából 2,7/év/millió fő lenne, oltással 0,7/év/millió fő. (Annak a kockázata, hogy egy újszülött a 14 éves

kor eléréséig *valamikor* megbetegszik, természetesen jóval nagyobb, hiszen e kockázatot kell sok éven keresztül kumulálni, de ezzel most nem törökön, hogy a példát egyszerűen tartsam; az esetek nagy része amúgy is az első néhány évre koncentrálódik.)

Ez azt jelenti, hogy a BCG-vel oltottak *relatív* kockázata lényegesen kisebb, mint az oltatlanoké: nagyjából egyenegye. Persze, ez épp az oltás hatásossága – ez teljesen rendben is van, az oltás jóságát magát tényleg ez a (relatív) érték jellemzi. Csakhogy mindeközben az *abszolút* kockázatkülönbség oltottak és oltatlanok között még így is roppant kicsiny: minden össze 2/év/millió fő! Ez persze nem az oltás hibája, sőt, ennek semmi köze az oltáshoz: ez annak a „hibája”, hogy e betegség kockázata még az oltatlan csoportban is nagyon alacsony. Az abszolút kockázatkülönbség a gyógyszer jóságából (a relatív kockázatból) és az oltás nélküli kockázatból – szokták úgy is mondani: a baseline rizikóból – tevődik össze. Az előbbiről „tehet” az oltás, az utóbbi a betegség adott népességbeli elterjedtségén múlik.

Hogy ez miért lényeges? Azért, mert bár első ránézésre mondhatjuk, hogy az oltás évente 3 gyermeket ment meg ettől az – egyébként borzasztó, és igen rossz prognózisú – betegségtől, valójában azonban kicsit bonyolultabb a kép. Igaz, hogy a 1,5 millió gyermekből évente 3 specifikusan az oltás miatt nem lesz TB meningitis-es (az esetükben nyilván egy pillanatig nem kérdés, hogy az oltást megérte beadni), viszont 1 499 996-ot *feleslegesen* oltunk be (mert oltás nélkül sem betegedne meg), 1-et pedig *hiába* oltunk be (mert az oltás ellenére is meg fog betegedni) – csakhogy az oltás mellékhatalásainak őket is kitesszük! Az oltás jól működik, nem ezzel van a probléma (relatív értelemben tényleg jó), csak a megelőzendő betegség ritka. Furcsa lehet a „75%-os a hatásossága!” és a „1,5 millió emberből 3-nak tesz jót!”, pedig csak szorozni kell tudni, hogy lássuk: ebben az esetben ez a kettő *ugyanaz!* Ami azért is probléma, mert hiába ugyanaz, az emberek – nem meglepő módon – teljesen másképp érzékelik a kettőt; ha egy gyógyszer jóságát abszolút valamint relatív módon adjuk meg, akkor nagyon sokan ellentétes döntésre jutnak a használatáról, pusztán a közlési formától függően, miközben az információ pontosan ugyanaz²⁵².

Érdemes megfigyelni az univerzális oltási stratégiát: a 1,5 milliós szám azért olyan nagy, mert meg sem próbáljuk megkeresni a kockázatnak kitett, rizikócsoporthoz köthető alanyokat, hogy csak őket oltsuk célirányosan. (Persze lehet, hogy azért nem próbáljuk, mert nem is tudjuk. Ez lenne a szelektív stratégia, aminek az alkalmazhatósága – többek között – azon múlik, hogy van-e jól körülhatárolható rizikócsoporthoz, ahol tényleg nagy fokban koncentrálódna a későbbi megbetegedők, és kivitelezhető-e az ő célirányos oltásuk. Ez persze komoly kérdés lehet a gyakorlatban, de ha pozitív a válasz, akkor az sokat tud javítani a fenti arányokon.)

Mindenek egy szemléletes, és jól értelmezhető mérőszámát kapjuk, ha kiszámítjuk, hogy *hány* embert kell beoltani ahhoz, hogy megelőzzünk *egy* megbetegedést. Könnyű észrevenni, és az előző bekezdés végének számításából is látható, hogy ez nem más, mint az abszolút kockázatkülönbség reciproka; példámban $\frac{1}{2,7 - 0,7} = 500$ ezer fő. Ennyit

²⁵²J. A. Malenka David J. and Baron, S. Johansen, J. M. Wahrenberger Jon W. and Ross. “The framing effect of relative and absolute risk”. In: *Journal of General Internal Medicine* 8.10 (1993), pp. 543–548. ISSN: 1525-1497. DOI: [10.1007/BF02599636](https://doi.org/10.1007/BF02599636). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02599636>.

12.3. Ritka betegségek megelőzése: az abszolút és a relatív kockázat

kell beoltani ahhoz, hogy egynek megelőzzük a megbetegedését. Megjegyzem, hogy ez a mutató nem más, mint az orvoslás más területein jól ismert 'number needed to treat' mérőszám alkalmazása védőoltásokra; szokás néha ezt a number needed to vaccinate (NNV) névvel is illetni²⁵³. Világos a fenti levezetésből, hogy az NNV nem csak a védőoltás hatásosságától függ (ami a relatív kockázatot határozza meg), hanem a betegség incindenciájától is (ami „átváltja” a relatív kockázatot abszolútra). Pontosan ez az oka annak is, hogy a nemzetközi ajánlások is a TBC-vel való fertőződés kockázatától teszik függővé azt, hogy az univerzális vagy a szelektív BCG-oltási stratégia célravezetőbb-e egy országban.

Hiába igaz tehát, hogy az oltás mellékhatás-kockázata elhanyagolható a TBC-s meningitis „mellékhatás”-kockázata mellett, valójában *nem* ezt a kettőt kell egybevetni: a korrekt összehasonlítás az, ha a BCG mellékhatás-kockázatát 500 ezerrel (!) felszorozzuk, és *ezt* hasonlítjuk a TBC-s meningitis kockázatához! Ez a különbség a 12.1. táblázathoz képest: itt nem a két oszlopot kell egymáshoz hasonlítani, hanem az egyik oszlop 500 ezerszeresét a másikhoz! Az nem kérdés, hogy a BCG mellékhatásainak kockázata elhanyagolható a TB meningitishez képest, de hogy az 500 ezerszeresük is elhanyagolható-e, az már egyáltalán nem nyilvánvaló.

Az összehasonlítás tényleges elvégzését itt is ugyanúgy komplikálja az a kérdés, hogy milyen módon lehet teljesen különböző jellegű eseményeket összevetni. Példának okáért, ha a BCG lymphadenitis kockázatát kerekén 2 per 10 ezernek vesszük, akkor az 500 ezerrel való beszorzás után azzal a kérdéssel szembesülnünk, hogy 100 okozott lymphadenitis hogyan viszonyul 1 megelőzött TBC-s meningitis...? (A pontos összehasonlításban persze a lymphadenitis mellett fel kell sorolni a többi mellékhatást, és hasonlóan a TB meningitis mellett a többi megelőzött betegséget; természetesen valószínűségeikkkel együtt.)

Ami világosan látszik a fentiekből, hogy miért igaz az az alaptétel, hogy ritka betegség ellen csak rendkívül biztonságos vakcinával szabad oltani!

Végezetül a fenti – nyilván csak illusztratív – példa után nézzünk meg egy konkrét, pontosan végigszámolt gyakorlati alkalmazást! Lim és mtsai²⁵⁴ azt vizsgálták egy kanadai tartomány példáján, hogy mennyire működőképes stratégia az újszülöttök védelme a szamárköhögéstől a velük érintkező szülők, testvérek stb. beoltása révén. („Cocooning” stratégia, avagy fészekimmunizálás – én is érintettem a nyájimmunitás (5. fejezet) kapcsán.) Eredményül azt kapták, hogy egy eset megelőzésére az NNV 500 és 6400 közötti (függően attól, hogy pontosan mennyi a betegség előfordulása, illetve, hogy mit feltételezünk arról, hogy a gyermekek mekkora része kapja meg a betegséget a szüleitől), egy hospitalizáció megelőzésére 12 000 és 63 ezer közötti, egy halálozás megelőzésére 1,1 és 12,8 millió (!) közötti. (Gondoljuk végig, hogy miért nőnek ezek a számok: minél ritkább a végpont, amit vizsgálunk, annál kisebb lesz az oltás nélküli – baseline – kockázat is.)

²⁵³ A. Hashim, V. Dang, S. Bolotin, N. S. Crowcroft. "How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—a systematic review". In: *Vaccine* 33.6 (2015), pp. 753–758. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2014.12.033](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.033). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14016867>.

²⁵⁴ G. Lim, S. Deeks, N. Crowcroft. "A cocoon immunisation strategy against pertussis for infants: does it make sense for Ontario?" In: *Eurosurveillance* 19.5 (2014), p. 20688. DOI: [10.2807/1560-7917.ES2014.19.5.20688](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.5.20688). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20688>.

Ez egyáltalán nem hangzik bíztatóan, sőt, de azért azt se felejtsük el, hogy ez csak a mérleg egyik oldala: meg kell vizsgálnunk az oltás mellékhatásait is – ha azok rendkívül csekélyek, akkor akár nagy NNV is megérheti. Mindemellett persze ezek az adatok nem vihetőek át gondolkodás nélkül más országokra, hiszen függenek attól, hogy az adott viszonyok között milyen a pertussis előfordulása²⁵⁵.

12.4. A kockázat érzékelése, kommunikációja

Amit eddig láttunk, az a „vegyetiszta matematika” volt. A valóságban azonban az emberek nem matematikai alapon döntenek, a kérdés nem csak azon múlik, hogy két szám közül melyik a nagyobb, hanem az egyéni beállítódásaink, előzetes tapasztalataink, értékeink és egy sor érdekes pszichológiai mechanizmus befolyásolja. Kihat arra, hogy hogyan érzékeljük a kockázatokat és hogy hogyan hasonlítjuk össze azokat. Mindezeknek természetesen nagyon komoly kihatása van arra, hogy hogyan érdemes *kommunikálni a kockázatokat*. E kérdés jórészt inkább pszichológiai, szociológiai, úgyhogy itt részletesen nem foglalkozom vele (de a megfelelő irodalmakra mindenhol utalok), inkább csak kiemelem a talán legfontosabb eredményeket.

Ami a kockázatok érzékelését illeti, ha egy mondatban kellene összefoglalni az ezzel kapcsolatos legfontosabb megállapításokat, akkor az így hangozhatna: kockázatok érzékelésében nagyon rosszak vagyunk. Hajlamosak vagyunk a kis kockázatokat fölébecsülni, a nagyokat alá, különösen rosszul érzékeljük a különbségeket a nagyon kis számok világában, elfogultak vagyunk bizonyos nevezetes küszöbértékek iránt (például pontosan nulla kockázat)²⁵⁶, de ami a legfontosabb: a kockázatokat nem önmagukban – mint számokat – értékeljük, hanem a jellegüket is figyelembe vesszük²⁵⁷. Empirikus pszichológiai kísérletek igazolták, hogy sokkal nagyobbnak érzékeljük²⁵⁸ azokat a kockázatokat

- amelyeket ránk kényszerítenek, szemben azokkal, amiket amiket önként vállalunk,
- amelyek tudatos emberi tevékenység eredményei, szemben azokkal, amik természesen történés következményei (másként megfogalmazva: amiket tudunk irányítani, szemben azokkal, amiket nem),
- amelyek jellegét nem értjük jól, nem ismerjük, szemben azokkal, amiket értünk, megszoktunk,

²⁵⁵D. Lévy-Bruhl. “Protecting the very young against pertussis–cough, costs and cocooning”. In: *Eurosurveillance* 19 (2014), p. 20689. DOI: [10.2807/1560-7917.ES2014.19.5.20689](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.5.20689). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20689>.

²⁵⁶A. Tversky, D. Kahneman. “Judgment under uncertainty: heuristics and biases”. In: *Science* 185.4157 (1974), pp. 1124–1131. ISSN: 0036-8075. DOI: [10.1126/science.185.4157.1124](https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124). URL: <http://science.sciencemag.org/content/185/4157/1124>.

²⁵⁷P. Slovic. *The Perception of Risk*. Risk, society, and policy series. Earthscan Publications, 2000. ISBN: 978-1-85383-527-8; P. Slovic. *The Feeling of Risk: New Perspectives on Risk Perception*. Taylor & Francis, 2013. ISBN: 978-1-136-53046-3.

²⁵⁸B. Schneier. *Beyond Fear: Thinking Sensibly About Security in an Uncertain World*. Springer New York, 2006. ISBN: 978-0-387-21712-3; P. Slovic. “Perception of risk”. In: *Science* 236.4799 (1987), pp. 280–285. ISSN: 0036-8075. DOI: [10.1126/science.3563507](https://doi.org/10.1126/science.3563507). URL: <http://science.sciencemag.org/content/236/4799/280>.

12.4. A kockázat érzékelése, kommunikációja

- amelyek ijesztő, vagy rettegett következményekkel járnak, szemben azokkal, amik következményei hétköznapiabbak,
- amelyek egyéniek, szemben azzal, amik anomim tömegekre vonatkozó „statisztikák”.

Fontos világosan elválasztani egymástól a kockázat érzékelését és *elfogadását*. Az, hogy egy kockázatot mikor tartunk elfogadhatónak, egy külön kérdéskör, mert attól is függ, hogy mik az – érzékelt – előnyei; itt tehát már a mérlegelés is szerepet fog játszani – természetesen szintén számos szubjektív elemmel, melyről komoly viták folytak az elmúlt évtizedekben²⁵⁹. Ami ezekből kiemelendő, hogy a kockázat alacsony volta önmagában nem jelenti azt, hogy elfogadható válik, valamint, hogy a mérlegelés többszempontú, gyakran kvalitatív elemeket is tartalmaz, így jellemzően nem redukálható egyetlen számra (pl. halálozási valószínűségre), amit aztán össze lehet egyszerűen hasonlítani.

Ez pedig már átvezet minket az utolsó kérdéskörre: a kockázatok kommunikációjához. Ennek millióni aspektusa van²⁶⁰ ami a védőoltások szempontjából is releváns, én most egyet emelnék ki: a védőoltások jelentette kockázat olyan kommunikációját, ami ezeket teljesen más kockázatokhoz hasonlítja. Jó ötlet-e olyat mondani, hogy „anyuka, annak, hogy most beadom a védőoltást, kisebb a kockázata, mint az autóbaleset veszélyéből fakadó kockázata annak, hogy eljöttek ide”? Mivel ez tényleg így van, nagyon csábítónak tűnhet a dolog – olyan értelemben, hogy ez biztos nagyon meggyőző – és hosszú időn keresztül csakugyan egyértelműen jó stratégiának tartották ezt²⁶¹, ám a ’80-as években vált világossá, hogy ez nem biztos, hogy annyira jó ötlet. A probléma következik az előző bekezdések ből: ez a stratégia figyelmen kívül hagyja, hogy az emberek hogyan érzékelik a kockázatokat²⁶². Specifikusabban: figyelmen kívül hagyja, hogy a kockázat

²⁵⁹C. Starr. "Social benefit versus technological risk". In: *Science* 165.3899 (1969), pp. 1232–1238. ISSN: 0036-8075. DOI: [10.1126/science.165.3899.1232](https://doi.org/10.1126/science.165.3899.1232). URL: <http://science.sciencemag.org/content/165/3899/1232>; B. Fischhoff, S. Lichtenstein. *Acceptable Risk*. Cambridge University Press, 1984. ISBN: 978-0-521-27892-8; P. Fischhoff Baruch and Slovic, S. Lichtenstein, S. Read, B. Combs. "How safe is safe enough? A psychometric study of attitudes towards technological risks and benefits". In: *Policy Sciences* 9.2 (1978), pp. 127–152. ISSN: 1573-0891. DOI: [10.1007/BF00143739](https://doi.org/10.1007/BF00143739). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00143739>; B. Fischhoff, P. Slovic, S. Lichtenstein. "Weighing the risks: risks: benefits which risks are acceptable?" In: *Environment: Science and Policy for Sustainable Development* 21.4 (1979), pp. 17–38. DOI: [10.1080/00139157.1979.9929722](https://doi.org/10.1080/00139157.1979.9929722). URL: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00139157.1979.9929722?journalCode=env20>.

²⁶⁰National Research Council. *Improving Risk Communication*. National Academy Press, 1989. ISBN: 978-0-309-03946-8; R. Lundgren, A. McMakin. *Risk Communication: A Handbook for Communicating Environmental, Safety, and Health Risks*. Wiley, 2013. ISBN: 978-1-118-64572-7; O. Renn, H. Kastenholz. "Risk communication for chemical risk management". In: *Background paper for the OECD-Workshop Berlin, Germany, 18-20 September 2000*. 2000; J. J. Infanti, J. Sixsmith, M. M. Barry, J. M. Núñez-Córdoba, C. Oroviogocoechea-Ortega, et al. *A Literature Review on Effective Risk Communication for the Prevention and Control of Communicable Diseases in Europe: Insights Into Health Communication*. ECDC, 2013.

²⁶¹Egy személyes megjegyzés: én először Marx György Atommag-közében című könyvében olvastam ezt a módszert, szinte gyerekként; ott az atomerőművek kockázata kapcsán. Nagy hatást gyakorolt rám, őszintén szólva meg is lepődtem, amikor ennyi évvel később kiderült, hogy vannak problémái...

²⁶²B. Fischhoff, S. R. Watson, C. Hope. "Defining risk". In: *Policy Sciences* 17.2 (1984), pp. 123–139. ISSN: 1573-0891. DOI: [10.1007/BF00146924](https://doi.org/10.1007/BF00146924). URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00146924>.

12. fejezet A kockázat-haszon mérlegelésről

érzékelésében nem csak a számszerű nagysága játszik szerepet, hanem egy sor egyéb tényező is, például az önként vállaltsága. Az autóvezetés önként vállalt kockázat, a kötelező védőoltás beadása nem. Ez egy kritikus elem abban, hogy az emberek hogyan érzékelik a kockázatokat, a figyelmen kívül hagyása „almát hasonlítunk a körtéhez” helyzethez vezethet: az igaz, hogy a kockázat *nagysága* ugyanaz, de a fenti mondat azt sugallja, hogy *akkor az elfogadása* is azonos *kell* legyen – ami viszont nem igaz! Ez empirikus pszichológiai tény. A másik probléma, hogy az ilyen összehasonlítások figyelmen kívül hagyják az emberek rizikó-érzékelésének azt az aspektusát, hogy az többszempontról (azáltal, hogy egyetlen számra redukálják azt, amiben az összehasonlítást teszik). És mindezeken felül azt sem fejezik ki, hogy ezekben a kockázatokban bizonytalanságok vannak, pontosan nem ismert az értékük, ami ismét csak a hiteltelenedés irányában hat. Ráadásul nem csak arról van szó, hogy mindezek miatt ez nem helytálló ilyen formában, de sok embert elidegeníthet, sőt, feldühíthet egy ilyen összehasonlítás, különösen ha vita-helyzetben hangzik el, vagy nincs nagyfokú bizalom a felek között, így nem csak az a probléma, hogy nem működik jól, de adott esetben kifejezetten visszaüthet. Bár van ennek kapcsán *vita*²⁶³, de a legtöbb szakértő emiatt azt javasolja, hogy az ilyen összehasonlításokat kerülni kell²⁶⁴, vagy legalábbis arra kihegyezni, hogy a célunk a kockázat nagyságának érzékeltetése, kontextusba helyezése, *nem* az elfogadhatóságának megteremtése.

Pontosan emiatt csak óvatos felhasználásra, de a 12.1. táblázat izgalmasabb – kisebb valószínűségű, azaz nehezebben érzékelhető – adataiból elkészítettem egy ábrát (12.2. ábra), hazai viszonyokra adaptálva az összehasonlításokat: felhasználtam a fulladásos és égéses halálozások²⁶⁵ valamint az autóbalesetek statisztikáit²⁶⁶; az előbbieknél 2013-ra, az utóbbiak 2012-re vonatkoznak, mindenkorral valós, magyar adat. Az ábra jobb oldalán a 12.1. táblázatban feltüntetett valószínűségeket látjuk néhány kiemelt, ritkább szövődményre. A rögtön mellette lévő vastagon szedett tengely mutatja ennek skáláját (vigyázat, a tengely a közepén meg van törve, hogy a nagyon eltérő valószínűségek is látszanak: a 35 per millió alattiakat az alsó, a 150 per millió felettieket a felső részről kell leolvasni, a kettő között lévőt kivágtam). A valószínűségi tengely mellett pár ekvivalens skála található, melyeken ugyanazok a valószínűségek láthatóak, de átszámítva ekvivalens expozícióra.

²⁶³E. Roth, M. G. Morgan, B. Fischhoff, L. Lave, A. Bostrom. “What do we know about making risk comparisons?” In: *Risk Analysis* 10.3 (1990), pp. 375–387. ISSN: 1539-6924. DOI: [10.1111/j.1539-6924.1990.tb00520.x](https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1990.tb00520.x). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1539-6924.1990.tb00520.x/full>; P. Slovic, N. Kraus, V. T. Covello. “What should we know about making risk comparisons?” In: *Risk Analysis* 10.3 (1990), pp. 389–392. ISSN: 1539-6924. DOI: [10.1111/j.1539-6924.1990.tb00521.x](https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1990.tb00521.x). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1539-6924.1990.tb00521.x/full>; B. B. Johnson. “Stability and inoculation of risk comparisons’ effects under conflict: replicating and extending the ”asbestos jury” study by Slovic et al.” In: *Risk Analysis* 22.4 (2002), pp. 777–788. ISSN: 1539-6924. DOI: [10.1111/0272-4332.00068](https://doi.org/10.1111/0272-4332.00068). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/0272-4332.00068/full>.

²⁶⁴V. T. Covello, P. M. Sandman, P. Slovic. *Risk communication, risk statistics, and risk comparisons: A manual for plant managers*. Chemical Manufacturers Association Washington, DC, 1988.

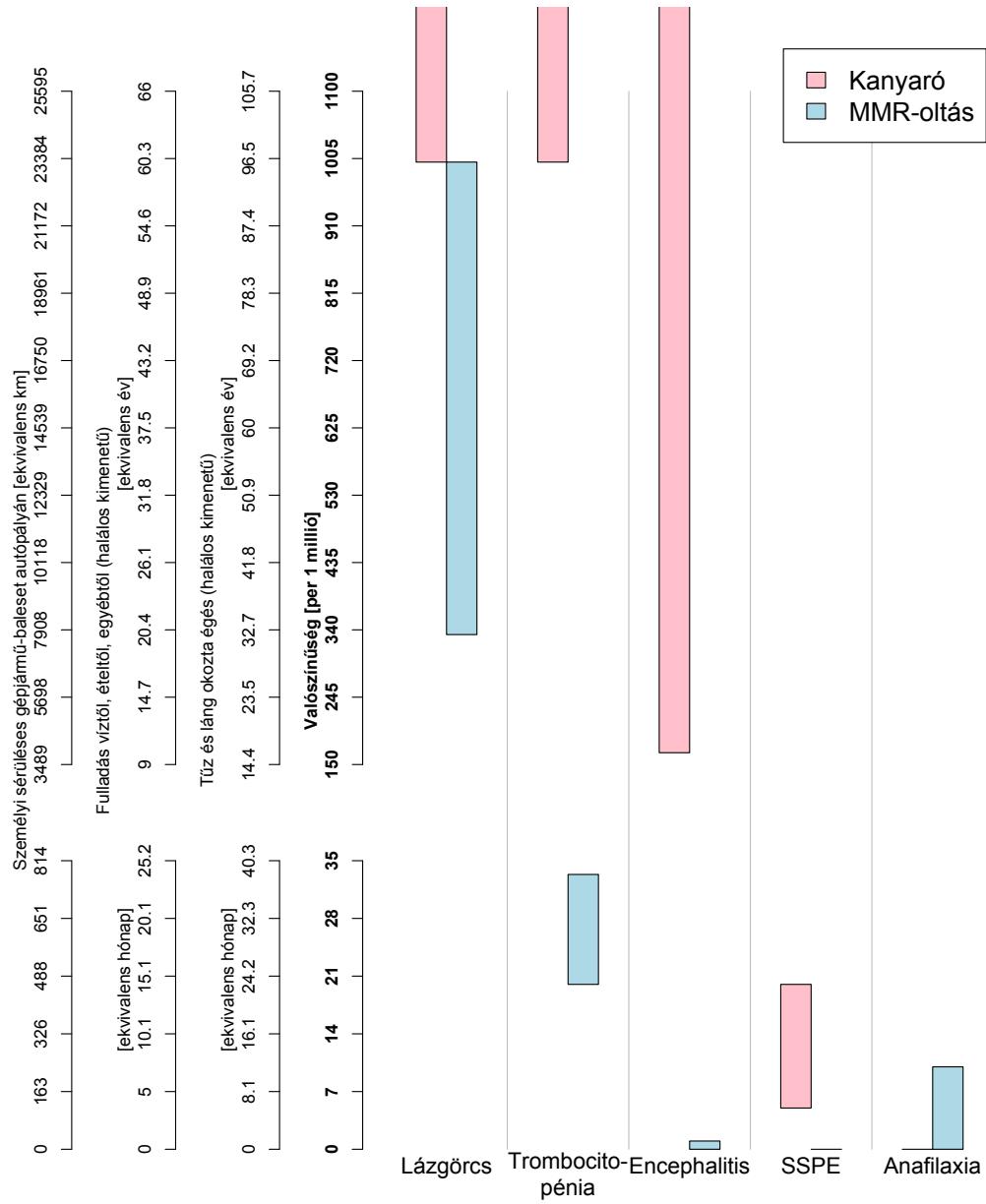
²⁶⁵Központi Statisztikai Hivatal. *Magyar Statisztikai évkönyv, 2013*. Központi Statisztikai Hivatal, 2013.

²⁶⁶Állami Autópálya-kezelő Zrt. *Baleseti mutatók az ÁAK úthálózatán 2012-2013*. Állami Autópálya-kezelő Zrt., 2013.

12.4. A kockázat érzékelése, kommunikációja

(Tehát például 32,3 hónap alatt 28 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. Mivel a kockázatok nem biztosan ismertek – ahogy azt a 12.1. táblázat is kifejezi, azzal, hogy sokszor csak intervallumok vannak megadva – ez az ábra is visszaadja ilyen esetekben a bizonytalanságot azáltal, hogy nem konkrét számok, hanem az egész intervallumok jelennek meg (a „doboz” alsó széle a legkisebb, a felső a legnagyobb becsült gyakoriság); ennek fontosságáról már volt szó.

Mi ezen adatok helyes használata? Az egyik fontos szempont, amire tekintettel kell lennünk tehát az, hogy ezeket az összehasonlításokat, ha használjuk is, inkább arra használjuk, hogy a nagyságrendet érzékeltessük, *ne* olyan értelemben, mint ami *önmagában* elfogadhatóvá teszi az oltás kockázatát. A másik rendkívül fontos gondolat, hogy az viszont egy sokkal helytállóbb összehasonlítás, ha az oltás beadásának a kockázatát az oltás be nem adásának a kockázatához hasonlítjuk. Erről korábban már részletesen volt szó, itt csak azt ismételném meg, hogy érdemes hangsúlyozni: pont a kanyaró kapcsán tényleg e kettő között kell választani, más lehetőség nincs! Pontosan azért, hogy az ábra ezt is támogassa, feltüntettem rajta nem csak az oltás, de a természetes kanyaró kockázatait is, ugyanolyan skálázással, összehasonlíthatóan.



12.2. ábra. A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás kis valószínűségű szövődményei, összevetve egymással és néhány hétköznapi kockázattal

13. fejezet

Megfontolások a kötelezőség kapcsán

Ez a fejezet olyan szempontból kivételes lesz, hogy – ezt már most szeretném nyomatékosan hangsúlyozni – *nem* szakmai, „tudományos” kérdéssel foglalkozik, ennek ellenére mégis nagyobb terjedelmet szánok rá. Ennek nem csak az az oka, hogy itt-ott azért mégiscsak felbukkanak tudományos szempontok is, hanem az is, hogy a felvetett kérdés nagyon komoly, messzire vezető.

A kötelezőség.

A védőoltások bizonyos szempontból egészen unikálisak a gyógyszerek, vagy – általában tekintve – a betegségmegelőző intézkedések közül: az alkalmazásuk ugyanis egyes országokban, így Magyarországon is, jogszabályi erővel (10. fejezet) kötelező.

Amit ennek kapcsán legelőször szeretnék hangsúlyozni, hogy a védőoltások kötelezővé tétele *nem* szűken vett orvosszakmai kérdés. Természetesen az epidemiológia, az infektológia, a biostatisztika stb. tud *szempontokat adni* a kötelezővé téTEL kapcsán (elsősorban a várható hatások megítéléséhez), de maga a döntés inkább (szak)politikai jellegű, semmint tisztán tudományos. Ezzel együtt is, úgy gondolom, hogy elvárható, hogy ha mást nem is, a privát véleményemet leírjam.

Aki arra számít, hogy ennek kapcsán határozott, fekete-fehér jellegű döntést fog olvasni tőlem akár a pro, akár a kontra oldal mellett, az csalódni fog. Ilyenre nem vállalkozom, annál is inkább, mert nem is gondolom, hogy ebben a kérdésben egyáltalán létezik ilyen (tehát fekete-fehér) válasz – ehelyett inkább a szempontokat igyekszem összefoglalni.

A magyar védőoltási rendszer kötelező jellege jórészt államszocialista hagyaték. Ezen nincs mit tagadni, ha az ember megnézi a térképen a kötelező védőoltási rendszert működtető európai országokat, lényegében megkapja a volt szocialista tábor. Ennek azonban van egy nagyon fontos egyéb következménye: az, hogy egy adott ország milyen rendszert működtet, nem kis részt történelmi hagyományok, társadalmi berendezkedés kérdése. Ilyen értelemben nincs is feltétlenül jó választás, hiszen egy történeti fejlődés során így vagy úgy kialakult rendszert nem igazán lehet „bezzeg amott” alapon összehasonlítni egy teljesen más hagyományú másik országgal. Elképzelhető, hogy itt az lenne a baj, ha átváltanánk egy máshol bevett rendszerre, ott meg az, ha átváltanának a nálunk bevettre... Hogy konkretizáljam: egy ilyen váltás (a kötelezőről az önkéntesre) nem csak az állam részéről feltételez „haladó gondolkodást” (ezt hamarosan pontosítani fogom), hanem az állampolgárok részéről is tudatosságot a köz ügyeit illetően, felnőttességet, a szélesebb vett társadalom iránti szolidaritást és felelősségvállalási képességet. Nagyon is elképzelhető, hogy *ebben is* vannak különbségek az országok között, nem csak az állam haladó szellemiségében...

Azt azonban ezzel együtt is szeretném rögzíteni, hogy aki – elismerve a védőoltások hatásosságát és biztonságát – nem ért egyet a kötelezőséggel, az még nem feltétlenül „ütődött holdkóros” (szemben azzal, aki szerint a védőoltások nem is hatnak stb.). Ez egy valid, és védhétő álláspont, még akkor is, ha netán nincs igazuk.

Mielőtt belekezdünk, azt azért érdemes hangsúlyozni, hogy – szemben egyes védőoltás-ellenes beállításokkal – még a magyar kötelezőség sem azt jelenti, hogy ész nélkül minden ellen oltják a gyerekeket, amire csak vakcina van. Az, hogy mi ellen kötelező oltani, tükrözi mind a járványügyi helyzetet, mind a betegségek jellegét. Ilyen szempont, ha a fertőzés más módszerekkel nem, vagy csak jóval kisebb hatásossággal előzhető meg, ha a betegség ragályossága jelentős, vagy ha a betegség súlyos, nagy kockázatú. Mindezek figyelembevételével egy sor betegség van, ami ellen létezik vakcina, mégsem jutna eszébe senkinek sem kötelező oltást elrendelni: kolera, hastífusz, influenza, veszettség, japán encephalitis, hepatitis A, lépfene, sárgaláz, meningococcus, rotavírus, kullancs-terjesztette encephalitis – a sor talán még hosszabb is, mint amik ellen kötelező oltani... A másik tényező, hogy a kötelezőség sem egyenértékű azzal, hogy „ mindenki számára kötelező” – amit a köznyelv így hív, az hivatalosan az *életkorhoz kötött kötelező* védőoltások kategóriája. Ezen kívül léteznek *munkakörhöz kötött* védőoltások (hiszen egyes munkakörök speciális kitettséget jelenthetnek, pl. csatornamunkások hastífusz elleni oltása) és *megbetegedési veszély esetén kötelező* védőoltások (jellemzően kitörő járványos megfékezése esetén). Ezt követik az ajánlott oltások, de van ami még ebben a listában sem szerepel – néha megkérdezik tőlem, hogy van-e oltás, aminek a beadását értelmetlennek tartom, erre könnyen tudok válaszolni: ha valaki nem hagyja el a fejlett világot, akkor például a kolera vagy a sárgaláz elleni oltást értelmetlennek tartom. Nem mintha azt gondolnám, hogy ezek az oltások ne lennének hatásosak vagy épp biztonságosak, de a hazai járványügyi helyzet figyelembevételével nincs értelmük. Ilyen és ehhez hasonló megfontolásokat tehát természetesen igenis tükröz a kötelező védőoltások körének kialakítása.

13.1. Érvek a kötelezőség ellen

A kötelezőség ellen kevés – lényegében két – érv szól, viszont azok, különösen az első, komoly súlyúak.

13.1.1. Alapjogok korlátozása

A kötelező védőoltási rendszer nyilvánvalóan olyan alapjogokat korlátoz, mint az önen rendelkezési jog, a testi integritáshoz való jog (ami az emberi méltósághoz való jogból következik) vagy a szülők joga a gyermekükről való gondoskodás megválasztásában²⁶⁷.

Egy alapjog korlátozása rendkívül súlyos döntés, amit nem lehet félvállról venni. Ezzel lényegében le is írtam a legfőbb kontra érvet: alapvetően azokban az országokban nincsen kötelező rendszer, ahol az alapjogok korlátozására olyan érzékenyek, hogy fontosabbnak érzik ennek elkerülését, mint azokat az előnyöket, amiket a kötelező védőoltási rendszerrel

²⁶⁷A dolgot persze precízebb tárgyalásban árnyalná az alapjogok hierarchiája, de most ilyen „alkotmányjogi” részletekbe nem akarok belemenni.

el lehet érni (és amit a következő pontban én is be fogok mutatni). Így már is érhetőbb, hogy Európa mely országaiban nincs kötelező védőoltási rendszer... Ez – szemben a mellette szóló érvekkel – ugyan nagyon röviden leírható, de ettől még *rendkívül komoly súlyú* szempont.

Szeretném ismét rögzíteni, hogy ez egy teljesen valid álláspont: lehetséges egy olyan értékválasztás, és a választás ténye teljesen el is fogadható – még ha következményeiben valaki szerint vitatható is –, melyben az alapjogok korlátozásának elkerülése ilyen súlyval esik latba. Ezt tehát tulajdonképpen még csak vitatni sem szeretném, itt nem is írok le többet róla, nem fogom direkte cífolni (mert szerintem nem is lehet), inkább csak bemutatom majd, hogy a mérleg másik serpenyőjében mi van.

13.1.2. Belső és külső motiváció konfliktusa

A kötelezőség ellen szól egy másik, némileg „pragmatikusabb” érv is. Ez azon alapszik, hogy minden védőoltási rendszer működtetése szempontjából a kulcskérdés a *bizalom*. Félelmet ne essék, ebben a kötelezőséget ellenzők és pártolók is egyetértenek, a különböző nem ez, hanem az, hogy az ellenzők szerint egy intézkedés kötelezővé tétele *önmagában* romboló hatású a közbizalomra nézve. Mégpedig egyszerűen pszichológiai okokból: az emberekben rossz érzést, sőt, gyanakvást kelt az, amikor az állam, hatalmával élve, kényszerít valamit. Aki ezen iskolát képviseli, az úgy gondolja, hogy a nem kötelező rendszer részben „ki is fogná a szelet” a védőoltás-ellenesek vitorlajából. (Aminek ellentmond az a tény, hogy a védőoltás-ellenes mozgalmak nyugaton is aktívak – sőt.) Ennyiben tehát – bármilyen meglepő – de akár az én blog-om is kötelezőség-ellenesnek lenne minősíthető... (Hiszen sehol nem hivatkoztam arra, hogy a védőoltásokat azért jó általában beadni, mert a törvény azt mondja, hogy be kell és punktum, hanem mindenhol megmutattam a konkrét indokokat.)

Amint érzékeltem, ezzel az érvvel ilyen direkte nem tudok egyetérteni, de van része, amivel igen. Ez pedig nem más, mint a pszichológiából jól ismert „külső motiváció – belső motiváció” témaköre. Közismert, hogy ha embereket rá akarunk venni valamire, akkor a belső motiváció a jóval hatásosabb, különösen hosszú távon. A külső motiváció ráadásul nem egyszerűen azért alacsonyabbrendű, mert kevésbé hatásos, hanem azért is (vagy elsősorban azért), mert kimondottan dolgozik a – hatásosabb – belső motiváció *ellen*: még akkor is kiölheti az egyénből a belső motivációt, ha eredetileg meg lett volna benne. (Nyilvánvaló, hogy ezért nem szabad a gyermekeknek a tanulásért csokit, pénzt stb. adni: ez a legbiztosabb módja annak, hogy garantáltan megutálja a tananyagot – még ha eredetileg nem is utálta volna! –, és kizárálag az ellentételezésért végezze el az így már szörnyűnek érzett tanulást.)

Mindezt a védőoltási rendszerre értelmezve: hatásosabb, ha a szülőket felvilágosítjuk a védőoltásokról (természetesen kiegyszűlyozottan, nem állítva például, hogy 100%-ban hatásosak, vagy, hogy 0%-ban járhatnak mellékhatásokkal), a kérdéseiket türelmesen, számukra érhetően, higgadtan megválasszoljuk, a fenntartásait empatikusan kezeljük, cífoljuk a védőoltás-ellenesek hazugságait, bemutatjuk, hogy általában véve miért jó a gyermekeknek a védőoltások alkalmazása stb. (bel-ső motiváció), nem pedig azt mondjuk, hogy a törvény kötelez, úgyhogy punktum, különben pénzbírság, bíróság stb. (külső

motiváció).

Valóban, van arra empirikus bizonyíték, hogy olyan szülők, akiknek fenntartásuk van a védőoltásokkal kapcsolatban (tehát most nem manifeszt védőoltás-ellenesekről beszélünk!) türelmes, empatikus meghallgatás és tárgyilagos tájékoztatás után *túlnyomórészt változtatnak* álláspontjukon, és engedik gyermekük beoltását. De persze itt is előjön egy másik klasszikus probléma: ez a – kétségkívül modernebb – hozzáállás empatikus, erre ráfordítható idővel rendelkező, ilyen irányú szakkiképzést kapott stb. orvosokat, e filozófia mellett elkötelezett népegészségügyi irányítást igényel és így tovább. Ennek a megteremtése nem csak ideológiai váltást, képzést és hasonlókat igényel, hanem nagyon konkrétan pénzt is (elsősorban annak megteremtésében, hogy ehhez legyen szabad emberi kapacitás), úgyhogy el lehet diskurálgnak napestig a hosszú távú előnyökről, amíg a rövid távú beindíthatóságnak nincsenek meg az alapjai. Most arról nem is beszélve, hogy egy kötelező – nem-kötelező váltás csak rendkívül szigorú surveillance rendszer bevezetésével egyidejűleg képzelhető el, ami megint csak nem megy magától.

További probléma, hogy a kötelezőség önállótlanusra nevel, hozzászoktat ahhoz, hogy a dolgaink elintézését „állambácsítól” várjuk. A nem-kötelező rendszer ezzel szemben hozzájárul az állam és az állampolgár közti bizalom megteremtéséhez, az ’empowerment’ serkenti az állampolgárok hatékonyaságát, önállóságát.

Összességében azt hiszem a legelszántabb kötelezőség-párti sem vitatná, hogy *elvileg* az optimális egy nem-kényszerítő jellegű eszközökkel operáló, belső meggyőződésre appelláló, tájékoztató-felvilágosító rendszer... *lenne*. Kérdés azonban, hogy ez kivitelezhető-e – ebben pedig már eltérhetnek a vélemények... .

Személy szerint is azt gondolom, hogy *ha* direkt kényszerítő eszközök nélkül is *tényleg* elérhető a nyájimmunitás fenntartásához szükséges átoltottság, akkor valóban ezt az utat érdemes választani – na de ki az, aki ezt előre meg tudná mondani nekiunk? (Most el is tekintve a fent említett anyagi vetületektől.) Érdemes ezt „próbálgatni”... ? (Az egész lakosság egészségével játszunk ilyenkor!) Ezek bonyolult kérdések; a nemzetközi példák vegyesek, nem feltétlenül biztatóak ezügyben. (Ellenpélda Japán esete a DTP-vel a ’70-es évek közepén, Nyugat-Európa esete a DTP-vel a ’70-es és ’80-as években vagy mondjuk Anglia esete az MMR-rel a ’90-es évek végén, 2000-es évek elején. Ennél finomabb „felbon-tású” és frissebb példa hozható az Egyesült Államokból, ahol tanulmányok kimutatták, hogy a kötelezőség alól egyszerűbb kibújást lehetővé tevő államokban szisztematikusan alacsonyabb az átoltottság²⁶⁸, bár nem tudni, hogy ebben mennyire játszik szerepet az eleve védőoltás-ellenesek ilyen államokba költözése, ami Amerikában egyáltalán nem elközelhetetlen. Pozitív példa – legalábbis eddig... – az olasz Piedmont és Veneto tartományok kísérlete 2008-tól az NVP2005-7 keretében²⁶⁹.)

²⁶⁸S. Omer, W. Pan, N. Halsey, et al. “Nonmedical exemptions to school immunization requirements: secular trends and association of state policies with pertussis incidence”. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 296.14 (2006), pp. 1757–1763. DOI: [10.1001/jama.296.14.1757](https://doi.org/10.1001/jama.296.14.1757). URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=203593>; S. B. Omer, J. L. Richards, M. Ward, R. A. Bednarczyk. “Vaccination policies and rates of exemption from immunization, 2005–2011”. In: *New England Journal of Medicine* 367.12 (2012), pp. 1170–1171. DOI: [10.1056/NEJMc1209037](https://doi.org/10.1056/NEJMc1209037). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1209037>.

²⁶⁹N. E. Moran, S. Gainotti, C. Petrini. “From compulsory to voluntary immunisation: Italy’s National Vaccination Plan (2005–7) and the ethical and organisational challenges facing public health policy-makers

13.1.3. Egyéb megfontolások

A nem-kötelezőség a fentieken túl pár egyéb, „technikai” előnyt is kínál; megszűnne például az erre hajlandó orvosok korrumplálása. (Azaz, hogy az oltás beadása nélkül (hamis) bejegyzést tegyen a gyermek-egészségügyi könyvbe. Gondolom most sokan elképednek, pedig ilyen is van hazánkban. Ennek természetesen már a világon semmi köze a védőoltásokról folytatott tudományos vitához (az orvosnak bizonyos szakmai előírásokhoz a róluk alkotott egyéni véleményétől függetlenül igazodnia kell – jól is néznénk ki, ha egy orvos fekvőtámaszokat csináltathatna egy infarktusos beteggel, csak azért, mert az a véleménye, hogy a nyugalomba helyezés fontosságát a gonosz nyugágy-lobbi találta ki); az egészségügyi dokumentáció meghamisítása egyszerű köztörvényes bűncselekmény, ami a kezdeményező szülő büntetőjogi, a résztvevő orvosnak pedig az etikai, fegyelmi, munkajogi és büntetőjogi felelősségeit veti fel.) A nem-kötelező rendszerben tehát picit kevésbé kellene aggódunk az epidemiológiai statisztikák hitelességét illetően.

Egy további előny, hogy a nem-kötelező rendszer fenntartása egyes vélekedések szerint olcsóbb. (Hiszen meg lehet spórolni az ún. kikényszerítési költségeket, a bonyolult, soklépcsős államigazgatási eljárások költségei, bírósági procedúrák költségei stb. Bár személy szerint merem remélni, hogy minimum ez azért visszajön a bírságokból...)

13.2. Érvek a kötelezőség mellett

Legjobb tudomásom szerint egyetlen kötelezőség-párti sem gondolja azt, hogy az előbb felsoroltak ne lennének helytállóak (ezen belül is különösen, hogy a kötelező rendszer ne járna alapjog-korlátozással). Azonban azt gondolják, hogy ez a korlátozás egy legitim cél elérését szolgálja (más alapvető jog védelmét, érvényesülését), és az általa elérte előnyök arányban vannak a korlátozás súlyosságával, így indokolt ez a korlátozás. (Az ugyanis nem lehet kérdés, hogy az előbbi feltételek esetén igenis lehet akár alapjogokat is korlátozni. Például egyértelműen alapjog a szabad mozgáshoz és a tartózkodási hely szabad megválasztásához való jog, amit egyértelműen korlátoz a KRESZ közúti jelzőlámpáakra vonatkozó szabályozása – mégis, aligha mondáná bárki is, hogy a piros lámpa léte alkotmányellenes, mert alapjog-korlátozást jelent – noha tényleg azt jelent.)

Megjegyzem, hogy a piros lámpára vonatkozó példa egyúttal a kötelezőség-pártiak egy fontos ellenérve a „belő-külső motiváció” érvére. Hiszen nyilvánvaló, hogy a piros lámpa kapcsán is az a hatásos, ha a belső motiváció eszközével élünk: elmagyarázzuk az embereknek, hogy a forgalmat muszáj szervezni, mert ha mindenki úgy menne ahogy akarna, végeredményben senki nem érne célba stb., tehát meggyőzzük őket arról, hogy az intézkedés jó, és valóban az ő érdekeiket szolgálja, nem mondjuk a piros lámpákat gyártó cégek fizették le az államot. Mégis, a világ valószínűleg minden országában, a legmodernebb gondolkodásúban is, büntetik a piros lámpán áthaladókat, ami aztán külső motiváció a javából – mégsem hinném, hogy volna kötelezőség-ellenző, aki ezen

across Europe”. In: *Journal of Medical Ethics* 34.9 (2008), pp. 669–674. doi: [10.1136/jme.2007.022343](https://doi.org/10.1136/jme.2007.022343). URL: <http://jme.bmjjournals.com/content/34/9/669.abstract>; F. Russo, F. Pozza, G. Napoletano, F. Zanella, T. Baldovin, et al. “Experience of vaccination against invasive bacterial diseases in Veneto region (north east Italy)”. In: *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 53.2 (2012), pp. 113–115.

felháborodna. Úgy tűnik, néha muszáj alkalmazni külső motivációs eszközöket (vagy muszáj alkalmazni külső motivációs eszközöket *is*).

Az tehát nem kérdés, hogy alapjogot, a fenti feltételek teljesülése esetén, lehet korlátozni²⁷⁰; a kérdés csak az, hogy a védőoltások megvalósítják-e az ehhez elengedhetetlen „szükségesség és arányosság” feltételét. De vegyük észre, hogy ez már, legalábbis részben, szakmai (tudományos) kérdés!

A helyzetet tovább bonyolítja, hogy itt *ragályos* betegségek elleni védekezésről beszélünk. Ha ugyanis az lenne a kérdés, hogy egy kartörést megelőző hatásos és biztonságos vakcinát kötelezővé tegyünk-e, akkor ennek kapcsán csak a nem beoltott kisgyermek jogainak csorbulásáról, ti. az esetleges kartörés révén a legmagasabb szintű testi és lelki egészséghez való jogának csorbulásáról kellene beszálnunk. Már ez is kérdés, de itt még összetettebb a helyzet, hiszen egy kartöréstől nem fogja a szomszéd kisgyerek is eltörni a karját... de a kanyarótól ő is kanyarós lesz! Itt tehát nem csak a beoltott személy jogainak csorbulásáról kell beszálni, hanem a velük érintkező többi emberéről is. Személy szerint mindig bosszant, hogy a védőoltás-ellenesek szemmel láthatóan ultra-szenzitívek a *saját* gyermekük jogai iránt (amivel nincs is semmi baj, sőt), viszont közben valahogy „nem jut eszükbe”, hogy a *szomszéd* kisgyereknek is vannak jogai, példának okáért a legmagasabb szintű testi és lelki egészséghez (amit ugyancsak korlátoz, ha az ő gyermeküktől elkap egy fertőző betegséget...).

Érdemes azt is észrevenni, hogy az állam néha *még akkor is* a kötelezőség eszközéhez nyúl – legjobb tudomásom szerint senki által nem vitatott módon! – amikor még ez a megfontolás, tehát a mások jogaira való kihatás sem áll fenn; erre jó példa a biztonsági öv kötelező használatának előírása. Ha meggondoljuk, ez sokkal durvább beavatkozás az egyéni szabadságjogokba, mint a piros lámpa, hiszen ott joggal feltételezzük, hogy a piroson áthajtás másokat is veszélyeztet(het), addig a biztonsági övnél nehéz realisztikusan olyan szituációra gondolni, amikor a be nem kötött ember az autóból kirepülésével mást sodor veszélybe... az öv mégis kötelező!

Sokszor mondják a kötelezőség-pártiak, hogy a kötelezőségre egy „tökéletes világban nem volna szükség”. (Értsd: ott a védőoltás-ellenesek nem tudnák hamis információkkal manipulálni a szülőket, így azok megalapozottan tudnának döntést hozni.) Ezt az érvet a teljesség kedvéért akartam megemlíteni, de személy szerint nem értek vele egyet. Félreértes ne essék, azt természetesen nem kell nekem magyarázni, hogy a védőoltás-ellenesek milyen mennyiségben állítják elő – és sajnos milyen hatékonyan terjesztik – a dezinformációkat, félrevezetve sok szülőt, ám ezt a kötelezőséggel kompenzálni tipikus „pótcelekvés”. Van egy gondunk (hamis egészségügyi információk terjesztése), amit nem tudunk kezelni (jó esetben: a riogatások – pszichológiai okokból – jobban terjednek mint a valós információk; rosszabb esetben, félek tőle, hogy ma Magyarországon ez az ábra...: nincs pénzünk/erőnk/időnk/kedvünk valós információkat terjeszteni), ezért találunk a rendszerben egy *teljesen más pontot*, ahol beavatkozva lehet hatni az alapproblémára (kötelezővé tételel, aztán mindenki olyan információt terjeszt, amilyet akar, úgysem számít). Ezzel csupán egy gond van: a tapasztalatok alapján az ilyenek előbb vagy utóbb, de rosszul sülnek el... Még ha rövid távon macerásabb is, de – különösen hosszú távon –

²⁷⁰Ehhez lásd az Alkotmánybíróság 30/1992 (V. 26.) AB határozatának „alapjogi teszt”-jét is.

hatásosabb a probléma gyökerét kezelní.

Annyiban viszont van megfontolandó ebben az érvben, hogy az önrendelkezésre hivatkozás tipikusan azt jelenti, hogy az egyénnek joga van a rendelkezésre álló információi alapján szabadon dönteni magáról (ami természetesen magában foglalja a hibás döntés meghozatalának jogát is). Ez eddig támogatható, ám az már kérdés, hogy mennyire tekinthető szabadnak az a döntés, amit az egyén például a védőoltás-ellenesek szándékosan hamis információira, manipulációira épít...?

13.2.1. Nulladik pont: gyermekéről döntés

Ez nem egy önmagában vett érv, csak amolyan kiegészítő meggondolás. Alapvetően minden felvilágosult rendszer elfogadja, hogy az egyén döntési jogá általánosságban véve magában foglalja a rossz döntések meghozatalához való jogot is. A probléma az, hogy védőoltások esetén járésztl (a kötelező gyermekkor védőoltások esetében pedig kizárolag) az egyén nem *magáról* hoz döntést a védőoltás beadásával vagy be nem adásával, hanem a *gyermekéről*. Ami nem ugyanaz. Természetesen minden kulturált, nem-diktatórikus rendszer elismeri a szülő jogát a gyermek nevelésének megválasztásában, és az is természetes, hogy ez az autonómia magában foglalja a rossz nevelés adásának jogát is. Ezt én magam is maximálisan elismerem, támogatom, és tiszteletben tartom. Nem is kérdés, hogy ha egy szülő csak 9 pusztit ad a gyerekének egy nap, attól még szerintem sem kell rendőrökkel rátörni az ajtót, mondván, hogy tudományosan bizonyítható, hogy a napi 10 puszi jobbat tesz.

A probléma az, hogy ez a jog nem lehet univerzális. Nem mondhatjuk, hogy „magában foglalja a rossz nevelés adásának jogát is”, csak azt, hogy „magában foglalja *egy pontig* a rossz nevelés adásának jogát is”. Ez a nevelési autonómia – szemben azzal, amit a védőoltás-ellenesek sugallani szeretnének – nem egy abszolútum: van egy pont, ameddig tiszteletben kell tartani... és ami mögött már nem. (Avagy azt is hagynunk kellene, ha a szülő szerint csak a szike-lobbi kitalációja, hogy vakbélgyulladásban hatásos és biztonságos beavatkozás az appendectomy, és ezért nem hagyja gyermekét megműteni?)

Hasonló a helyzet a vallási, lelkiismereti meggyőződés kérdésével is. (Hiszen a védőoltás-ellenesek arra is szeretnek hivatkozni, hogy az ő „vallási meggyőződésük”, hogy a vakcináció rossz – és a vallási, lelkiismereti meggyőződést minden demokratikus, civilizált államban tiszteletben kell tartani.) Ezzel természetesen alapvetően megint csak egyetértek én is; más a probléma: ha egy szülő vallási meggyőződése az, hogy a gyermekének nincs szüksége semmilyen táplálékra, mert a fényből kellő energiát nyer (miért ne lehetne, legalábbis elméletileg, ez egy vallási meggyőződés? – különösen, ha figyelembe vesszük, hogy a védőoltás-ellenesek előszeretettel hivatkoznak arra, hogy a vallásuk alatt egy egyéni eszmerendszert, és nem valamiféle formalizált vallást kell érteni), akkor ezt is hagynia kell az államnak...? Biztos? Ez is a szülő nevelési autonómijának / lelkiismereti, vallási meggyőződéséhez igazodó nevelés adásának a része?!

Hangsúlyozom, hogy nem az elv létfeljogosultságát vitatom a fentiekkel, csak arra kívántam rámutatni, hogy az – egyébként általam is maximálisan tiszttelt – nevelési autonómia, lelkiismereti szabadság alkalmazása nem *kvalitatív* kérdés (ezeket tiszteletben kell tartani, és punktum, innentől nincs miről beszélni), hanem *kvantitatív*: van egy pont,

13. fejezet Megfontolások a kötelezőség kapcsán

amin túl ez már nem fogadható el, aminél az államnak igenis be kell avatkozna a gyermek érdekében. Arról természetesen lehet vitatkozni, akár a védőoltásokat is érintve, hogy mi ez a pont! – de arról, hogy ilyen pont létezik, úgy gondolom, nem.

13.2.2. Gazdasági megfontolások

Ezt egy abszolút marginális érvnek gondolom, de a teljesség kedvéért szeretném megemlíteni. A védőoltás beadásával az ember egyúttal egy „üzletet” is köt: saját magán túl a társadalmat is védi (a következő pontból kiderül pontosabban, hogy ez hogyan is értendő), és azért, mert így kockázatot is vállal, még ha nagyon kicsit is, cserében számíthat a társadalom védelmére is. Ha megbetegszik, nem ő fizeti az orvost, ha a gyermeké betegszik meg, ő otthon maradhat vele úgy, hogy közben táppénzt is kap stb.

Ha valaki megtagadja az oltást, akkor lényegében ezt az egyezséget rúgja fel. Természetesen nem univerzálisan (például attól még, mert nem oltat, TB-t még fizethet), de szelektíven igen. Azt hiszem az nem is kérdés, hogy ekkor viszont az a fair, ha a társadalom is felrúgja – természetesen szelektíven – ezt a megállapodást. Ha olyan betegségen betegszik meg a gyermek, ami ellen a védőoltás véd, akkor a kezelésének a költségét, beleértve a felhasznált gyógyszerek árát, az orvos munkaidejét stb. a szülöknek kell fizetni. (Esetleg mondjuk csak 80-90%-ban, tekintettel arra, hogy a védőoltás sem nyújtott volna feltétlenül védelmet, de ez technikai részletkérdés.) Ha a szülő otthon marad a gyermekkel, akkor természetesen nem kap táppénzt.

Ebben semmi rosszindulat nincs a részéről, ez egyszerűen a szimmetria helyreállítása. Valamit valamiért. Ez így fair; természetesen nem arról van szó, hogy a gyermek vakbél-műtétjét a szülőnek kellene fizetni, ha amúgy fizeti a TB-t, de izoláltan abban a tekintetben, amiben ő felrúgta velünk szemben a szolidaritást, mi is felrúgjuk vele szemben. Ez így igazságos – azokkal szemben is, akik viszont vállalták az oltás kicsi, de nem nulla kockázatát azért, hogy a társadalmat (is) védjék.

Tehát gondolom az *nem is lehet* kérdés, hogy ahhoz, hogy egy nem-kötelező védőoltási rendszerről *egyáltalán beszéljünk*, az az *abszolút minimum*, hogy a védőoltás be nem adásával egyidejűleg a szülő kitölt egy nyilatkozatot a fentiekről.

Azért is mondtam, hogy ezt egy marginális érvnek gondolom, mert – tapasztalataim szerint – minden rendes védőoltás-ellenes erre rávágja, hogy persze, ha cserében nem kap oltást, akkor ezer örömmel írná ezt alá. (Hiszen minimum azt gondolják, hogy ettől nem nő a betegség elkapásának a kockázata, sőt, a kellően elborultak azt is gondolják, hogy pont hogy így nem fogja a gyermekük elkapni a betegséget...)

13.2.3. Epidemiológiai megfontolások

Itt érkeztünk el a legfontosabb érvhez a kötelezőség mellett. Ez az, ami miatt elsősorban felmerül, hogy *még akkor sem* jó ötlet a nem kötelező rendszer, ha a fenti nyilatkozatot alá kell írni.

A pontos hátteret a *nyájimmunitásról* szóló részben (5. fejezet) nagyon részletesen tárgyaltam, most tömörön összefoglalom a lényeget. Hogy megértsük miről van szó, egy kicsi elméettel kell kezdeni: gondoljuk végig azt a kérdést, hogy mitől függ, hogy

egy járvány ki tud-e törni. Erre vannak modellek, adott esetben nagyon is komplex modellek, én most matematikai részletek nélkül, a lényeget szeretném bemutatni. Nyilván attól, hogy egy adott, megbetegedett személytől hány másik ember kapja el a betegséget. Ez persze nem egy állandó szám, van akitől sokan elkapják, van akitől senki sem, de létezik egy várható értéke. Ha ez 1 alatti szám, akkor a betegség lecsengő: a most megbetegedettek a saját számuknál kevesebb másodlagos fertőzést generálnak, azok négyzetesen kevesebb harmadlagosat és így tovább. A betegség előbb vagy utóbb eltűnik, járvány nem tör ki. Ha viszont 1 beteg várhatóan 1-nél több embert betegít meg, akkor a betegek száma mértani haladvány szerint fog nőni (pl. 2, 4, 8, 16, 32, stb.) – kitör a járvány.

Az, hogy ez a szám mennyi, leegyszerűsítve két tényezőtől függ. Az egyik magára a betegségre jellemző: vannak ragállyosabb betegségek (ahol ez a szám nagyobb), ami azt jelenti, hogy könnyebben adjuk át másoknak. Például a kanyaró közismerten rendkívül ragállyos: tapasztalatok szerint kanyaróra ez a szám valahol 12-18 körül van. Ezzel szemben a HIV, lévén, hogy szexuális úton terjed, kisebb számmal bír; adatok szerint egy HIV-fertőzött „csak” 2-5 másodlagos fertőzést generál.

A másik tényező a védőoltás: a fenti szám csak azt adja meg, hogy egy fertőzött hány másik embert „kínál meg” a betegséggel – de ha az illető védőoltást kapott, akkor *ténylegesen* mégsem fog másodlagos fertőzés létrejönni. Ha egy betegsére a fent definiált szám 10, de a lakosság 90%-a oltott, akkor valójában nem 10 másodlagos fertőzést generál egy beteg, hanem csak 1-et – hiszen a 10 elért személyből várhatóan 9 védett lesz. (Most azt feltételeztem, hogy a védőoltás tökéletes hatásosságú. Ha valakinek ez nem tetszik, az nyugodtan felfoghatja úgy, hogy a fentiekben az oltottak alatt nem a beoltottakat, hanem a ténylegesen védetteket értem. Például ha az oltás csak 90% hatásosságú és 90% van beoltva, akkor azt mondjuk, hogy az oltottság 81%).)

Járvány tehát akkor tör ki, ha ez a bizonyos betegségre jellemző szám *beszorozva* az oltatlanok arányával nagyobb mint 1.

Talán már kezd látszódni, hogy mi a probléma. Az első tényezőre, erre a bizonyos számra nincsen semmilyen ráhatásunk – ez a betegség és a társadalmi szerkezet tulajdonsága. A másodikra viszont (ugyebár...) nagyon is van.

Ha valaki nem oltatja be magát, akkor nem csak saját magát veszélyezteti (ez triviális, de erre még lehet azt mondani, hogy az ő baja, önrendelkezési jog stb.)... *hanem mindenki mást is!* Aki ugyanis nem oltatja be magát, az nem csak magával szúr ki, de egyúttal a fenti szorzatot is *magnöveli*, ezzel *elősegíti*, hogy kitörjen a járvány, vagy hogy egy már kitört járvány fennmaradjon!

Az, ahogy a fentiekben igazoltam ezt az állítást, bonyolultnak tűnhet, de valójában egy teljesen hétköznapi észrevételt fogalmaz meg: ha valaki nincs beoltva, akkor nem csak a saját megbetegedését segíti elő, de egyúttal – a saját megbetegedése révén – a szomszéd gyermek megbetegedését *is*. (És azt sem túlzás mondani, hogy mindenki mást is veszélyeztet, hiszen a szomszéd gyermek megbetegedése pedig elősegíti a szomszéd szomszédjának megbetegedését... és így tovább.)

Ezért van az, hogy a védőoltás-ellenesek hivatkozása, miszerint „úgyis csak magamat veszélyeztem, miért ne dönthetnék én” *teljesen fals*. Még *akkor is*, ha *eltekintünk* attól, hogy tipikusan igazából a gyermekükkel játszódik le a történet, és eltekintünk ennek

minden következményétől. Ez a kijelentés még akkor sem igaz!

A dolgot még egy, szerintem meglehetősen szemléletes módon meg lehet fogalmazni. Képzeljük el az embereket kék színű pontoknak a térképen, és két embert kössünk össze egy vonallal akkor, ha át tudnak egymásnak adni egy fertőzést. (Gráf-modell.) Ekkor egy járvány terjedése úgy néz ki, hogy egy embert befestünk pirosra, majd innentől ismételjük azt, hogy – valamilyen valószínűség szerint – minden piros ember még kék szomszédjait is átszínezzük pirosra. Ha most bevezetjük a védőoltást, az azt jelenti, hogy az oltott személyeket zöldre festjük, de a szabály továbbra is az, hogy a piros emberek csak még kék szomszédot fertőzhetnek meg. (Ismét csak: ha valaki szeretné figyelembe venni – teljes joggal – hogy az oltások nem tökéletesen hatásosak, azaz, hogy a beoltott személyek is terjeszthetik a betegséget, akkor fogja fel úgy, hogy az oltás beadása csak azt jelenti, hogy ki lesz szándékoltan zöld; a tényleges zöldeket közülük cinkelt pénzfeldobással választjuk ki, mondjuk egy 80%-os hatásosságú oltás esetén minden szándékolt zöldnél feldobunk egy cinkelt érmét, ami 80% valószínűsséggel fejet mutat, és csak akkor színezzük őt ténylegesen zöldre, ha a pénzfeldobás eredménye fej lett.)

Ennél a modellnél végképp nem akarok a matematikai részletekbe belemenni, de belátható – intuitíve is elég jól érezhető –, hogy a járvány kitörése azon fog múlni, hogy mekkora lesz a kék pontok közötti átlagos távolság. (A távolságot itt most természetesen ugrásban mérve, azaz, hogy hány köztes pontot kell érinteni a két vizsgált pont közti legrövidebb úton.) Ebből a modellből ismét csak kitűnően látható, hogy aki nem oltatja be magát, az nem csak magát veszélyezteti. Hiszen ezzel csökkenti a zöld pontok számát (precízen, az oltás nem tökéletes mivoltára is tekintettel: csökkenti a szándékoltan zöld pontok számát, ami viszont csökkenteni fogja a ténylegesen zöld pontok várható számát is), így plusz-pontokat rak fel, amin keresztül a legrövidebb utak mehetnek – azaz csökkenti a kék pontok közötti távolságokat, lerövidíti a járványterjedési utakat!

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a védőoltást megtagadók nem csak magukat veszélyeztetik, hanem mindenki mást is²⁷¹.

Ez az egyik legfőbb oka annak, hogy a dolgot nem lehet egyszerűen annyival elintézni, hogy „de hát az oltás alapjogom korlátozása”. Ugyanis mindeközben az oltatlanság meg mások alapjogainak korlátozása, mégpedig *automatikusan*.

És ez az *igazi*, mélyebb oka a kötelezővé tételeknek. Néha szoktak olyat mondani védőoltás-ellenesek, hogy „ha annyira jók az oltások a hivatalos tudomány szerint, akkor miért kell kötelezővé tenni? – oltassa magát, aki akarja” de a fentiek fényében már látható, hogy ez badarság. A kötelezővé tételek nem a „jósághoz” van köze (Pontosabban szólva: nem *önmagában* a jósághoz, természetesen), amit ékesen bizonyít, hogy milliónyi gyógyszert, orvosi technológiát lehetne napestig sorolni, amik szintén jók a „hivatalos tudomány” szerint, mégsem teszi őket senki kötelezővé. A „hivatalos tudomány” szerint ugyanúgy jó ha az embert megműtik, ha vakbél-gyulladása van, jó ha fentanylt kap, ha véletlenül levágja a karját, jó ha nitrátot kap, ha szívinfarktusa van – mégsem kötelező egyik

²⁷¹Ezért is van az, hogy a védőoltások kötelezősége *nem* (egyszerűen) jogi paternalizmus (szemben azzal, amit a védőoltás-ellenesek néha sugallani szoktak), itt ugyanis nem (csak) arról van szó, hogy az állam az egyént védi saját magával szemben. Ezt, különösen egyszerű és nyílt formában, a modern gondolkodásmód valóban ellenzi (elsősorban azért, mert – ahogy a jogfilozófiában mondják – ha gyermekként kezeljük a felnőtteket, akkor előbb-utóbb elkezdenek tényleg gyermekként viselkedni), de itt nem is ez a helyzet.

sem. Vidáman hazára lehet menni meghalni otthon szeptikus sokkban perforált vakbéllel, olyannyira, hogy még csak orvost sem kötelező hívni azért, mert fáj valakinek a hasa, nyugodtan be lehet saját lábon sétálni a kórházba amputált karral, senkinek nem kötelező mentőt hívni és ott fentanylt kapnia, és a nitrátot is bátran visszautasíthatja. Egyik sem kötelező, pedig a felsorolt orvosi lépések ezekben az esetekben mind legalább annyira jók hivatalosan, mint a védőoltások a fertőző betegségek megelőzésére. A kötelezővé téTEL oka tehát nem egyszerűen a jóság – hanem épp az, amit fent megbeszéltünk: mások veszélyeztetésének elkerülése. Ez az igazi különbség a védőoltás és a fenti példák között: attól, mert valaki akkor marha, hogy azt gondolja, hogy a vakbél-műtét igazából hatástanlan, és csak a sebészek világöröketű összeesküvése miatt létezik, amit a szikegyártó lobbi pénzel, és ezért megvárja, hogy perforáljon a vakbele, azzal csak magának okoz kárt²⁷². Erre lehet azt mondani, hogy önrendelkezési jog. De a másnak való károkozás nem intézhető el ennyivel.

És persze, az előbbieket kiegészítő „bónuszként” itt is bejön a képbe a gyermekekről döntés szituációja: ha én levágom a karom, de nem kérek fentanylt, mert autizmust okoz / olyan veszélyes összetevők vannak benne mint a nátrium-klorid stb., az egészen más, mintha a gyermekem vágja le a karját – akkor azt is megtílthatom erre hivatkozással, hogy ő fentanylt kapjon...?

Ebből látszik az is, hogy miért elfogadhatatlan a védőoltás-ellenesek azon hivatkozása, miszerint még ha ki is törnek járványok, akkor úgyis csak nekik lesz bajuk a „hivatalos tudomány” szerint (hiszen az oltottakat megvédi az oltás), így miért nem lehet ezt rájuk bízni: „ha tényleg hülyék vagyunk, úgyis nekünk lesz bajunk, miért aggódtok?”. Első ránézésre csábító érv, valójában azonban több sebből is vérzik. A nulladik rögtön – ismét csak – a gyermekekről döntés, de az igazi gond ezzel az érvvel, hogy van két csoport is (a védőoltás-elleneseken túl, persze), akik egy ilyen esetben *szintén* rosszul járnának (sújtaná őket a járvány), holott végképp nem tehetnek semmiről. Az egyik abból adódik, hogy az oltatlanok halmaza nem esik egybe a védőoltást megtagadók halmazával: van aki úgymond „önhibáján kívül” nem oltható be, azaz szeretne kapni oltást, de mégsem kaphat (mert túl fiatal hozzá hozzá, túl idős, túl beteg, terhes, egy korábbi oltás szövődményt okozott nála stb.). Ők csak és kizárolag a többiekre támaszkodhatnak – azaz arra, hogy nem törnek ki járványok. A járvány kitörése *automatikusan veszélyezteti* az összes ilyen embert (pedig ezt igazán nem érdemlik meg!). A másik tényező, hogy az oltás sem nyújt 100%-os, különösen nem életfogytig kitartó állandó védelmet. Az oltottakon *belül* is lesz minden olyan ember, aki nem reagált az oltásra, idővel gyengült a védelme stb. Ők szintén nem érdemlik meg, hogy ki legyenek téve a járványoknak, hiszen ugyanúgy alávetették magukat, a társadalom érdekében is, az oltásnak, vállalták annak nagyon kicsi, de nem nulla kockázatát, és nem tehetnek arról, hogy cserében nem kaptak semmit, vagy csak kevesebbet kaptak.

Ez utóbbi tény egy másik meglátáshoz vezet el: ahhoz, hogy épeszű ember a *nyáj-immunitást* igyekszik fenntartani (5. fejezet), és nem – önmagában – annak drukkolni,

²⁷²Legalábbis közvetlenül. Az megint más kérdés, ha e nézőpontjának hirdetésére weboldalt indít, embereket agítál a műtét ellen, hosszas beszámolókat rak ki vakbél-műtétbe belehalt emberekről (mert biztos ilyen is létezik) stb. De ebbe most végképp nem akarok belemenni, de említsük meg.

hogy minél több embert be tudjon oltani (kevés legyen, aki túl fiatal, terhes stb.), illetve azoknál minél jobban működjön az oltás – ezek ugyanis bizonytalan, nehezen kalkulálható dolgok. A nyájimmunitásnak viszont *pont az a lényege*, hogy amíg fennáll, addig mindenki védett, és *pont* az benne a jó, hogy az a néhány százalék, aki – előreláthatatlan módon – önhibáján kívül nem lesz oltható, vagy oltott, de nem működött nála jól az oltás, nem számít. Amíg a nyájimmunitás fennáll, addig ők is *ugyanúgy* védettek lesznek (ahogy az „igazságos” is).

Amint a fenti levezetések látszik, a védőoltás-ellenesek ezt veszélyeztetik. Ha pedig kitör a járvány, aminek a lehetőségét szörmentén, de ők is elismerik a kérdésben (nem is nagyon lehetnek más, például a nyugat-európai adatokat, 7.3. alfejezet elnézve...), akkorazzal olyanok, az előbbi két csoport, is veszélybe kerülnek – most túl a saját gyermekéiken –, akik ezért egyáltalán nem felelősek.

13.2.4. Morális megfontolások

A fentiek kiegészítéseként hadd mutassak rá a felvázolt dilemma egy érdekes, etikai kérdéseket (is) felvető oldalára.

Ehhez egy meglepő kijelentéssel kezdenék: ma Magyarországon a legjobb döntés, ha az ember nem oltatja be a gyermekét. Igen, ez nem gépelési hiba. Nem, nem a védőoltás-ellenesek tartanak most pisztolyt a fejemhez a számítógépnél. Bizony, ezt mondjam, én magam: vegyitsza kockázat/haszon elemzés alapján, tisztán racionális alapon mérlegelve, a jó döntés az oltásmegtagadás! Miért van ez így? Nagyon egyszerű. Ha nem oltatom be a gyermekem, akkor megspórolom a mellékhatások (rendkívül kicsiny, de nem nulla) kockázatát. És mi történik cserében? Itt jön a lényeg: *semmi!*

Ha úgy értelmezzük a kérdést, hogy én egymagam, izoláltan („ceteris paribus”, minden más változatlanul tartva) döntök, akkor ma Magyarországon az oltatlan gyermekem *ugyanúgy* nem lesz semmilyen megbetegedési kockázatnak kitéve, mintha beoltottam volna – hiszen nem lesz kitől elkapja a betegséget! Működik a nyájimmunitás (5. fejezet). Így aztán a napnál világosabb, hogy tisztán racionális, számszerű alapon az oltás megtagadása a helyes döntés.

Hol van a kutya elásva? Ott, hogy a fentiek egy „tökéletesen önző” alapállásból kiinduló számítást jelentenek, mely 100%-ban csak az egyéni érdekekkel veszi figyelembe. Amíg *egyetlen* ember cselekszik így, addig tényleg nem is lesz baj – a probléma ott kezdődik, ha ezt elkezdik túl sokan „felismerni”. Amíg csak a szomszédom gondolja az előbbit végig (és dönt az oltás megtagadása mellett), addig nincs baj, amíg csak 10 ember, addig nincs, ha 100, valószínűleg akkor nincs – de egy ponton túl baj lesz: beindul a járvány. (Az előző alpontból látszik ennek pontos magyarázata.)

Holott még ekkor is elmondható, hogy *külön-külön* mindenki olyan döntést hozott, ami az ő *egyéni* nézőpontjából optimális volt! Mégis, társadalmi szinten végeredményben egy *nagyon nem optimális* helyzet állt elő az *egyénileg optimális* döntések eredőjeként. Talán sokan ismerik ezt a szituációt játékelméletből – ez a nevezetes *közlegelők tragédiája*. Ha valaki még nem hallott volna róla, nagyon röviden leírom.

Adott egy kis falu, benne 10 gazdával. Mindenkinek van egy tehene, melyek a falu szélén lévő (mindenki által szabadon használható) legelőn legelnek. A legelő bőségesen

elég a 10 tehén ellátásához, így minden tehén egészséges, kövér. Igen ám, de egyszer csak az egyik gazdának szögetüt a fejében a gondolat: ha a legelő elbír 10 tehenet, akkor elbír 11-et is, egyetlen tehén ide vagy oda nem számít. Milyen jó ötlet lenne tehát venni még egy tehenet és azt is kihajtani legelni...! Jó, lehet, hogy alig észrevehetően minden soványabbak lesznek, de ezt bőségesen kárpótolja, hogy neki már két tehene lesz, nem egy. Valóban, a gazda vesz egy tehenet, és hamar kiderül, hogy igaza volt, tényleg nagyon jól járt: minden tehén szinte ugyanolyan kövér, de neki már kettő van. Ekkor egy másik gazdának is eszébe jut ugyanez – esetleg azért (is), mert *látta*, hogy az előbbi milyen jól járt! –, és ő is két tehenet hajt ki. Még ekkor sincs nagy változás, talán akkor sem, ha hárman cselekednek így – lehet, hogy ekkor már láthatóan soványabbak lesznek a tehenek, de a kettő még így is megéri az egy helyett. Igen ám, de amikor a negyedik és ötödik is kedvet kap, akkor már nem egyszerűen láthatóan soványabbak lesznek a tehenek, hanem határozottan soványak (kis faluhoz kis közlegelő tartozik), ha pedig a hatodik és hetedik is két tehenet küld ki, akkor szinte gebék. A dolog végeredménye, hogy az összes összezsúfolt tehén éhen fog dögleni – holott kezdetben mindenkinél volt egy szép kövér jószága.

Nem akarok erről részletes analízist adni (könyvtárnyi irodalmi foglalkozik a témaival), számunkra most csak az a fontos, hogy szinte tökéletesen leírja azon dilemma alapmechanizmusát, ami a védőoltásokkal kapcsolatban is jelentkezik: az egyéni szinten (marginálisan) optimális döntések társadalmi szinten *nem* optimális döntéssé aggregálódnak. (Azért csak szinte, mert a fenti példában van egy olyan momentum is, ami a védőoltások kapcsán nem jelenik meg: az, hogy a második, harmadik és összes többi gazda esetében a korábbiak magatartása kifejezetten – és egyre erősebb – kényszert jelent arra nézve, hogy ő is felküldje a második tehenet – hogy legalább veszteség ne érje őket a többiek miatt. A védőoltásnál ez természetesen nem jelenik meg, hiszem még ha a nyájimmunitás teljesen el is veszlik, az egyéni védőhatás még mindig ott van. Erre is tekintettel talán a leg pontosabb – bár kevésbé klasszikus... – példa a „nem jól szigetelt és közösen fűtött ház tragédiája”: ha az összes szomszédom jól befűti a lakását, akkor nekem nem, vagy kevésbé kell fűtenem. Amíg egy, vagy legfeljebb néhány ember csavarja emiatt lejjebb a fűtést a lakásában nem is történik semmi gond, ők spórolnak, és mindenhol meleg lesz. Ha azonban túl sok ember dönt így, akkor azon fogja mindenki kapni magát, hogy bár lehet, hogy néhányan spóroltak, de cserében mindenki vacog...)

Bármilyen paradox első hallásra, de ennek fényében a kötelezőség akár kedves gesztusnak is minősíthető az állam részéről, hiszen „megspórolja” az egyénnek ezt az etikai dilemmát. Másként megfogalmazva: hogyan várhatnám el, hogy széles körben oltassa magát mindenki, ha én magam is azt írtam az előbb, hogy az egyén önmagában ezzel rosszul jár (és csak társadalmi szinten térül meg a dolog)? – a kötelezőség azonban megspórolja ezt a problémát. Senki nem fogja úgy érezni, hogy az ő személyes döntése veszélyezteti a tulajdon gyermekét – valamiféle társadalmi szempontok miatt –, hiszen a kötelező rendszerben az állam hozza meg ezt a döntést, nem az egyén, aki így mentesül a fenti dilemma alól.

Ezért emlegettettem etikai kérdéseket: ha valaki megtagadja a védőoltást, akkor ő a gazda, aki felhajtja a második tehenét a legelőre. Biztos, hogy így szeretne tükrbe nézni...?

14. fejezet

Rövid összefoglaló értékelés

„Az orvoslás a bizonytalanságok tudománya és a valószínűségek művészete.”
(William Osler)

Életünk tele van kockázatokkal.

Hogy még rosszabb legyen a helyzet, ezek egy része kikerülhetetlen kockázat. Ha kimegyünk a házból, kockáztatjuk, hogy elüt egy autó. Ha nem megyünk ki, kockáztatjuk, hogy ránk dől a ház. Nyilvánvaló, hogy ilyen esetekben csak a kockázatok összehasonlítása, illetve a velük nyert előnyökkel való szembesítés segíthet döntést hozni. A *kockázat/haszon elemzés*.

Ez a jó pont arra, hogy elmeséljek egy személyes történetet. Állandó kérdés az orvosok között, hogy pontosan mit és hogyan kell mondani a betegeknek a beavatkozások veszélyességéről. Hogy szerintem mi erre a legjobb válasz (amit az is igazol, hogy máig emlékszem rá), azt a következő történet mutatja. Gyerekkoromban valamilyen vizsgálatnak akartak alávetni. Már nem emlékszem pontosan milyen vizsgálat volt, de mivel elég kicsi voltam, azt hiszem mindegy is. A lényeg, hogy féltem tőle, nagyon húzódottam, hímeztem-hámoztam és végül kínomban, hogy valahogy megússzam, azt kérdeztem az orvostól, hogy „nade ez nem kockázatos?”. Mire az orvos azt mondta: „De igen. A beavatkozásnak van kockázata. Viszont a beavatkozás elmaradásának is van kockázata!!” Namost, szerintem ez a tökéletes válasz erre a kérdésre. Egyrészt őszinte, nem tagadta le, hogy mi a helyzet, másrészt viszont frappánsan rámutat a valóság kegyetlenségére (azaz, hogy ha kirohanok, és azt mondjam, hogy nem, én ezt nem akarom, azzal sem kerültem el a kockázatokat). Kényszeríti az embert, hogy ne engedjen az érzelmeinek, és próbáljon racionálisan döntenи (azaz a kockázatok mérlegelése alapján ottmaradni a vizsgálatra).

A védőoltások beadása kockázattal jár. Ez tény. A védőoltás-ellenesek azonban szeretnének olyan hangulatot kelteni, amelyben úgy tűnik: mivel a védőoltások beadása kockázatos, ezért mennyi minden elkerülnünk, ha nem adjuk be. A mondat első tehát fele igaz (persze ők ezt igyekeznek minden módon, nyílt hazugságok árán is, felnagyítani), a második fele viszont félrevezetés: az oltás be nem adása ugyan valóban megkíméli az alanyt az *oltás kockázatától*, viszont *automatikusan* kiteszi a *nem-oltás kockázatának*. Szemben a védőoltás-ellenesek sugalmazásával, nem arról van szó, hogy aki nem oltatja be a gyermekét, az nem teszi ki veszélynek, hanem arról, hogy *másfél* veszélynek teszi ki. Aminek viszonya az oltás veszélyeihez nem triviális kérdés. Lehet, és kell is

megvizsgálni... de csak tények, és nem rémhírek alapján. Az minden esetre biztos, hogy a beállítás, miszerint az ember az oltással kockázatot vállal, amit az oltatlansággal elkerül, teljesen fals. A beavatkozásnak van kockázata... de a beavatkozás elmaradásának is.

Megalapozott döntést tehát csak kockázat/haszon elven lehet hozni. És ez az, amiben a védőoltások lényegében verhetetlenek: a hatásosság részben bemutattam, hogy milyen drámai javulást hoztak a megbetegedési statisztikákban, a biztonságosság részben bemutattam, hogy mindezt milyen kevés kockázat árán. Ahogy valaki egyszer írta: „a védőoltások *majdnem ingyen* ebédet jelentenek”.

Nyilván ezt a mérlegelést el lehet végezni minden oltásra és betegségre, most csak egy egyszerű példát hoznék: a kanyaró esetét. (Ennek az elemzésnek a részletes kifejtése korábban olvasható (12. fejezet), most csak a lényeget eleveníttem fel.) Ez azért jó példa, mert olyan ragállyós betegségről van szó, hogy ha nem oltanánk ellene, akkor szinte minden gyermek megkapná. Így tehát a kockázat/haszon elemzésnél nem kell a megbetegedés valószínűségét számításba venni, az gyakorlatilag 100%. Vagy szinte mindenkit beoltunk, vagy szinte mindenki megbetegszik. A 14.1. táblázat mutatja a lehetőségeket²⁷³!

14.1. táblázat. A kanyaró és a kanyaró ellen védő MMR-oltás lehetséges szövődményei, bekövetkezési valószínűségeikkel együtt

Szövődmény	Kanyaró	MMR-oltás
Láz	98%, általában magas	2-10%, ritkán magas
Kiütés	98%	5%, csak gyengén
Hasmenés	5-8%	1%-0,1%
Középfülgyulladás	3-7%	1%-0,1%
Tüdőgyulladás	1-6%	nem ismerten kicsi
Lázgörcs	0,1-2%	1/1000 - 1/3000
Trombocitopénia	0,1-4%	1/30 000 - 1/50 000
Encephalitis	1/500 - 1/10 000	< 1/1 000 000, ha nem nulla meghatározhatatlanul kicsi, ha nem nulla
SSPE	1/50 000 - 1/200 000	
Anafilaxia az oltás valamely összetevőjére	0	< 1/100 000

Lehet választani! Itt egyszerű a helyzet, szó szerint e kettő oszlop között kell választani,

²⁷³Quast, Stück, *Masern, Mumps und Röteln*; Bohlke, Davis, Marcy, Braun, DeStefano, et al., “Risk of Anaphylaxis After Vaccination of Children and Adolescents”; Perry, Halsey, “The Clinical Significance of Measles: A Review”; Barlow, Davis, Glasser, Rhodes, Thompson, et al., “The Risk of Seizures after Receipt of Whole-Cell Pertussis or Measles, Mumps, and Rubella Vaccine”; Miller, Andrews, Stowe, Grant, Waight, et al., “Risks of Convulsion and Aseptic Meningitis following Measles-Mumps-Rubella Vaccination in the United Kingdom”; Carabin, John Edmunds, Kou, Hof, Hung Nguyen, “The average cost of measles cases and adverse events following vaccination in industrialised countries”; Duclos, Ward, “Measles Vaccines”.

azt sem lehet mondani, hogy „jó, de ha nem lenne oltás, attól még nem biztos, hogy mindenki elkapná a betegséget”, mert speciel pont a kanyaró esetében ez biztos.

A probléma csak az (amit a védőoltás-ellenesek természetesen gátlástalanul ki is használnak), hogy a dolog jellegéből adódóan a két oszlopnál eltér a *tényleges* kockázat és az *észlelt* kockázat viszonya. Az oltáshoz kapcsolódó kockázat nagyon is konkrét, azonnali, látványos, jól követhető veszélyeket fed: mondjuk az MMR-oltás esetén 1 az 1 millióhoz az esélye annak, hogy a gyermek magától az oltástól agyvelőgyulladást kap. Tehát 1 az 1 millióhoz eséllyel beledöfik a gyermekembe a tűt, és jövő héten már az intenzív osztályon fekszik. Ezt még leírni is ijesztő volt, még nekem is. Ezzel szemben viszont egy olyan kockázat áll, amiről racionálisan hiába tudjuk, hogy minimum százszor nagyobb (1/10 000), azonban jellegében homályos, jövőbeli, bizonytalan, az ember hajlamos azt mondani rá, hogy „ááá, csak nem lesz olyan peches, ugyan már, majd pont ő, mekkora ennek az esélye”. A másik tényező, ami a védőoltás esetében az észlelt kockázatot felnagyítja a ténylegeshez képest az, hogy az oltás esetén aktív közreműködésre van szükség, egy szándékos beavatkozásról van szó, melynek sokkal súlyosabbnak érzékeli az ember a következményeit, mint egy olyannak, ami „a természetet következtében”, általunk befolyásolhatatlan módon történik. Összességében hiába jóval kisebb a védőoltásnál a mellékhatás valószínűsége számszerűen, az azonnaliság, a nagyobb konkrétság és az aktív közreműködés miatt az emberek nagyobbnak érzékelik.

Pontosan tudjuk, hogy az oltások elhagyása, de ami még fontosabb: akár csak kevésbé teljes körű beadása esetén mi történne. Több megbetegedés lenne, több szövődmény lenne, több gyermek nyomorodna meg (most nem beszélve a *többi hatásról*, 11. fejezet...), és igen, több is halna meg. Ezt már száz alkalommal kipróbtálták – szerencsére inkább csak más országokban –, semmi szükség arra, hogy néhány manipulátor, csaló, vagy megtévesztett laikus kedvéért tegyünk egy próbát százegyedszer is. A védőoltási rendszer, illetve a védőoltások korszerűsítésére természetesen folyamatos igény kell legyen, és ehhez minden konstruktív kritikára szükség is van, de megalapozatlan rémhírek, levegőbe bemondtott spekulációk alapján senki nem várhatja, hogy gyermekek egészségét veszélyeztessük.

De az is elemi érdeke a magyar közegészségügynek, hogy ez ne csak az intézményrendszeren műljon, hanem, hogy ebben minél több laikus, szülő is partner legyen; amit hiszem, hogy csak a felvilágosítás, az ismeretterjesztés révén lehet elérni.

A. függelék

Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások

Ebben a fejezetben azt fogom vizsgálni, hogy a védőoltásokból származó alumíniumterhés hogyan viszonyul az anyatejből (illetve általában: a táplálkozásból), tehát a teljesen természetes forrásból származó alumíniumterheléshez. Másodlagosan bemutatom azt is, hogy mindez hogyan viszonyul az elfogadott beviteli limitekhez – szigorúan csak amolyan kiegészítésképpen. Legjobb tudomásom szerint *ez lesz az első magyar viszonyokra vonatkozó számítás* ebben a témaban. (Ezt most kivételesen csak részben szánom kritikának a magyar szervek felé, hiszen a vakcinák biztonsága szempontjából nyilván nem oszt és nem szoroz, hogy valaki átszámítja-e a nemzetközi irodalmat pl. a magyar oltási naptárra – de más részről azt gondolom, hogy az anyukák megnyugtatása szempontjából viszont nagyon nem mindegy! Ennyiben tehát mégiscsak kritika, hogy idáig ezt senki nem tette meg; én legalábbis semmi ilyennek nyomát sem találtam a hivatalos magyar szervek oldalain.) A dolog teljesen nem elhanyagolható, hiszen például az amerikai oltási rend minden oltásában, minden azok ütemezésében eltér a magyartól. Természetesen szakmai értelemben nem sok újdonság lesz ebben az írásomban – végeredményben csak „testreszabom” a nemzetközi irodalmat a magyar viszonyokra (magyar oltási naptár, magyar oltóanyagok, magyar gyermek antropometriai adatai).

A számításokat Wolfram Mathematica 9.0 alatt végeztem.

A.1. Alapmegoldás

Úgy fogjuk tehát összevetni a természetes forrásokból és a védőoltásokból származó alumíniumbevitelt, hogy kiszámoljuk az ún. terhelést, ami a két forrásból származik. (Terhelésen azt értjük, hogy a szervezetben mennyi alumínium található adott időpillanatban az adott forrásból.) Ennek a kiszámításához természetesen bizonyos modellfeltevésekkel kell majd elni; itt az lesz a jellemző, hogy még kevés modellfeltevést használok, ezért csak közelítő (de cserében robusztus) megoldás nyerését várhatjuk. Késsőbb, a következő pontban, finomítani fogom az itteni modellt valóságúbb szempontok bevonásával.

Az első életévre fogok számolni, mert egyrészt ekkor kapja a gyermek az alumínium-tartalmú oltások többségét, másrészt későbbiekben mind a testtömege, mind a táplálkozási alumínium bevitelle annyira megnő, hogy fel sem merül a toxicitás kérdése.

Ebben a pontban a nem jelölt modellfeltevések (valamint egyáltalán: a számítás

logikája és menete) Keith és mtsai cikkéből²⁷⁴ valamint Mitkus és mtsai cikkéből²⁷⁵ származnak.

A.1.1. Táplálkozásból származó természetes alumíniumterhelés

Ahhoz, hogy meghatározzuk, hogy egy csecsemő szervezetében adott időpillanatban mennyi természetes forrásból származó alumínium van, szépen végig fogunk menni azon az útvonalon, ahogy az bejut a szervezetébe: mennyi alumínium van az anyatejben (tápszerben), ennek mekkora része kerül be a szisztemás keringésbe, ami bekerült, az mennyi ideig marad ott? – ebben a pontban ezekre a kérdésekre fogunk válaszokat keresni.

A táplálkozással bevitt alumínium mennyisége

A kutatást ott kell kezdenünk, hogy egyáltalán mekkora az a mennyiség, ami alumíniumból az anyatejjel (tápszerrel) bejut az emésztőrendszerbe.

Az anyatej alumínium-koncentrációja a mérések szerint két nagyságrendet átfogó biológiai variabilitást mutat, leírtak már 5 µg/l és 380 µg/l koncentrációt is. A tipikus érték 40 µg/l. A tápszerek átlagosan 225 µg/l, maximálisan²⁷⁶ 700 µg/l alumíniumot tartalmaznak. A bevitt táplálék (legyen az akár anyatej, akár tápszer) alumíniumkoncentrációjára a továbbiakban egységesen a c jelölést fogom alkalmazni.

Ehhez még egy dolgot kell hozzávennünk: egy csecsemő a születéskor napi $V_{\min} = 670$ ml folyadékot fogyaszt el, féléves korára ez napi $V_{\max} = 900$ ml-re nő. Az egyszerűség kedvéért tételezzük fel, hogy a kettő között lineáris az átmenet. Ezen információk birtokában már meghatározható a bevitt alumínium mennyisége az első fél évben; a második fél évre – a félszilárd táplálkozásra történő áttéréssel – azt feltételezem az irodalmi adatok alapján, hogy az alumínium bevitt mennyisége napi $m_{\text{ss}} = 0,7$ mg.

Mindezeket egybevetve a táplálkozással bevitt alumínium napi mennyisége:

$$\tilde{m}_{c,V_{\max},V_{\min},m_{\text{ss}}} (t) = \begin{cases} \left[V_{\min} + \frac{t}{6 \cdot 30} \cdot (V_{\max} - V_{\min}) \right] \cdot c & \text{ha } t < 6 \cdot 30 \\ m_{\text{ss}} & \text{ha } t \geq 6 \cdot 30 \end{cases},$$

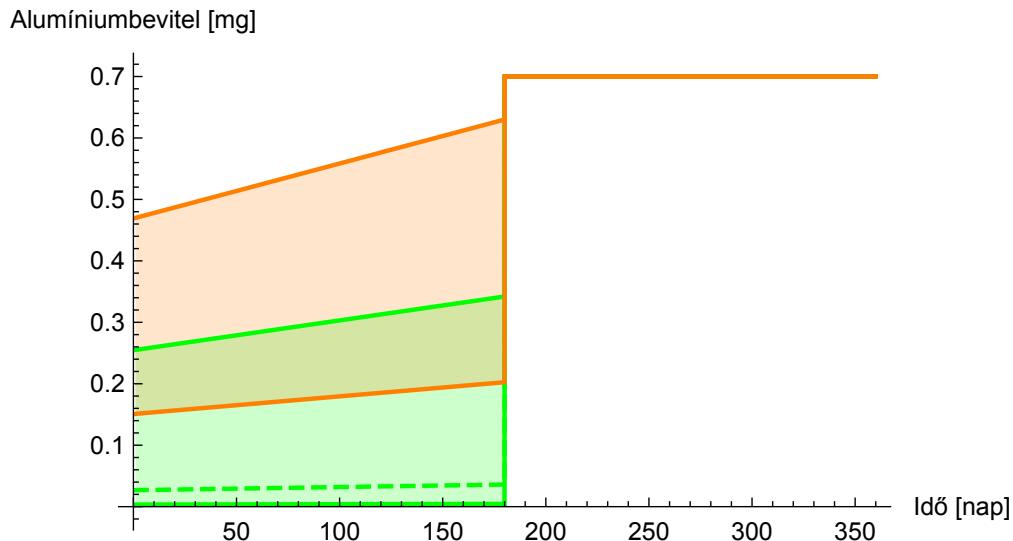
ahol t az idő, napban mérve.

Ezt a függvényt az A.1. ábra szemlélteti (zöld az anyatejjel, narancssárga a tápszerrel bevhető mennyiség tartománya; az anyatej esetében szaggatott vonal a tipikus értéket jelöli).

²⁷⁴L. Keith, D. Jones, C. Chou. “Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations”. In: *Vaccine* 20, Supplement 3 (2002), S13–S17. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/S0264-410X\(02\)00165-2](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00165-2). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001652>.

²⁷⁵R. J. Mitkus, D. B. King, M. A. Hess, R. A. Forshee, M. O. Walderhaug. “Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination”. In: *Vaccine* 29.51 (2011), pp. 9538–9543. ISSN: 0264-410X. DOI: [10.1016/j.vaccine.2011.09.124](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11015799>.

²⁷⁶Keith és mtsai eredeti cikkében 1150 µg/l szerepelt, én ezt azonban egy frissebb közlemény alapján kicsit mérsékeltem – ezzel is a védelmükök biztonsága ellen dolgozva. S.-A. Burrell, C. Exley. “There is



A.1. ábra. Anyatejből (zöld régió, szaggatott vonal: tipikus érték), illetve tápszerből (narancssárga régió) származó alumíniumbevitel lehetséges tartománya

Az alumínium biohasznosulása

Ezzel azonban még nem vagyunk kész, hiszen a megevett alumínium természetesen nem kerül be minden a szisztemás keringésbe – azaz, figyelembe kell venni a felszívódást. Szép szóval: ez az orális biohasznosulás kérdése. Már említettem is, hogy alumíniumnál ez rendkívül fontos kérdés, hiszen – szemben a formaldehiddel – a felszívódási faktor nagyon kicsi (százalék alatti) – épp emiatt nem lehet a kérdést, szemben a formaldehiddel, „ránázésre” eldönteni. Ezt az orális biohasznosulást $F_{\text{táplálék}}$ -kal jelölve (atalva arra, hogy ez a táplálékkal bevitt alumínium biohasznosulása), a következő képletet kapjuk a szisztemás keringésbe kerülő (tehát már nem egyszerűen a bevitt) alumínium napi mennyiségrére:

$$m_{c, V_{\max}, V_{\min}, m_{\text{ss}}, F_{\text{táplálék}}}(t) = \begin{cases} \left[V_{\min} + \frac{t}{6 \cdot 30} \cdot (V_{\max} - V_{\min}) \right] \cdot c \cdot F_{\text{táplálék}} & \text{ha } t < 6 \cdot 30 \\ m_{\text{ss}} \cdot F_{\text{táplálék}} & \text{ha } t \geq 6 \cdot 30 \end{cases} .$$

A felszívódási faktort nem lehet egyértelműen megadni, mert a különböző vegyületek különbözőképp viselkednek: az orális biohasznosulás a 0,01%-tól (alumínium-hidroxid) az 1%-ig változik az irodalmi adatok alapján; ezen belül az alumínium-laktátra $F_{\text{táplálék}} = 0,78\%$ -ot szoktak mondani, így a továbbiakban ezzel fogok számolni.

(still) too much aluminium in infant formulas". In: *BMC Pediatrics* 10.1 (2010), p. 63. ISSN: 1471-2431.
DOI: [10.1186/1471-2431-10-63](https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-63). URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/63>.

Az alumínium raktározódása

Raktározódáson (vagy retención) azt értjük, hogy abból az alumíniumból, ami egyszer bekerült a szisztémás keringésbe – tehát figyelem, nem csak bevittük, hanem már fel is szívódott! –, adott idő elteltével mennyi található meg még a szervezetben. (Hiszen attól még, mert bekerült, ki is kerül idővel, különféle kiürülési folyamatokon keresztül.)

Természetesen az erre vonatkozó kinetikai méréseket ténylegesen el is végezték. A klasszikus eredmény Priest és mtsaié²⁷⁷, akik azt találták²⁷⁸, hogy az alumínium szervezetben visszamaradását jól leírja a

$$R(t) = 0,293e^{-0,595t} + 0,114e^{-0,172t} + 0,065e^{-0,000401t}.$$

függvény, ahol $t \geq 1$ az eltelt idő, napban mérve. Ez egy ún. retenciós függvény, ami megadja, hogy a felvett (tehát mégegyszer: a szisztémás keringésbe bejutott, azaz nem egyszerűen a bevitt) alumínium mekkora része található meg a szervezetben adott t idő után. Úgy is fogalmazhatunk, hogy ha valaki szisztémás keringésébe bekerül 1 mg alumínium, akkor a fenti függvény mutatja, hogy abból a t -edik napon mennyi van még a szervezetében.

Az érzékeltetés kedvéért, ezt a függvényt az A.2. ábra mutatja.

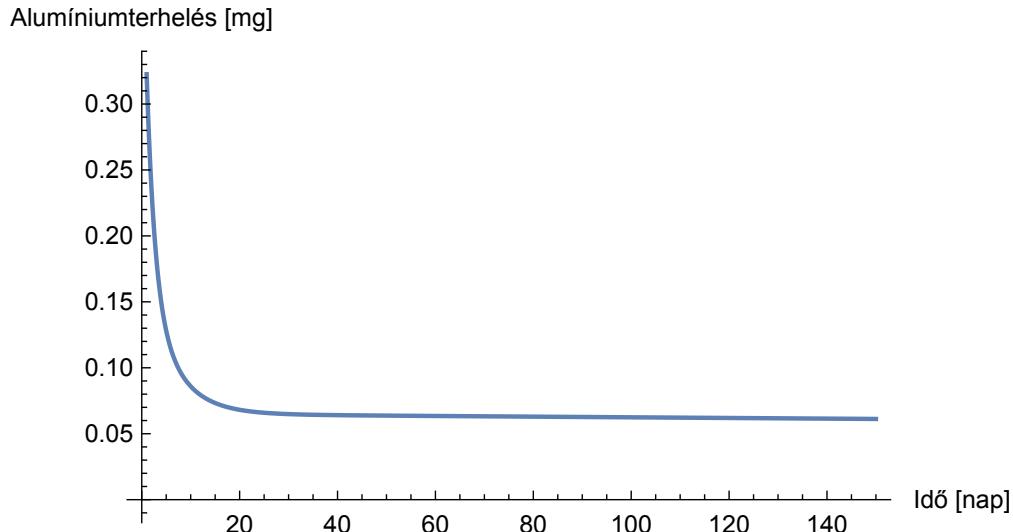
Látható, hogy a görbe három szakaszból áll: egy kezdeti nagyon gyors kiürülési szakaszból, egy középső, egész picit lassabb szakaszból (ez a kettő a fenti ábrán eléggé egybemosódik), és végül egy harmadik, drámaian lassabb végső kiürülési szakaszból. (Ezeket a fenti összegben szereplő egyes tagok képviselik. Láthatóan mindegyik exponenciális lecsengésű, így a biológiai felezési idő könnyen meghatározható: az első szakaszra $\ln 2 / 0,595 = 1,2$ nap, a másodikra 4 nap, a harmadikra 1729 nap.)

Hangsúlyozom azt a fent már említett tényt, hogy a függvény csak a $t \geq 1$ tartományra (tehát az első nap utáni viselkedésre) ad választ – szándékosan így becsülték meg, hogy elkerüljék a nagyon gyors változású, és emiatt bizonytalanabbul illeszthető első napot. (Ez magyarázza azt is, hogy 0-ban miért nem 1 értéket vesz fel.) Ennek folytonos bevitel esetén (tehát a táplálkozásnál) értelemszerűen nincs jelentősége, de a védőoltások esetében majd lesz: ott e függvény használata az első napi terhelést nyilván alá fogja becsülni. A dolog azonban nem okoz problémát, hiszen azt még a védőoltás-ellenesek sem állítják, hogy az alumíniumnak akut toxicitása volna, így az első nap, jobban mondva inkább az első néhány óra – vegyük figyelembe ugyanis, hogy mérések szerint²⁷⁹ a vér

²⁷⁷N. Priest, D. Newton, J. Day, R. Talbot, A. Warner. “Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates”. In: *Human & Experimental Toxicology* 14.3 (1995), pp. 287–293. doi: [10.1177/096032719501400309](https://doi.org/10.1177/096032719501400309). URL: <http://het.sagepub.com/content/14/3/287.abstract>; N. Priest. “The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update”. In: *Journal of Environmental Monitoring* 6 (5 2004), pp. 375–403. doi: [10.1039/B314329P](https://doi.org/10.1039/B314329P). URL: <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2004/EM/b314329p>.

²⁷⁸A vizsgálat hátránya, hogy a hosszútávú követést csak egy alanyra végezték el (így az emberek közti variabilitást nem tudja becsülni, ezt csak rövidebb időtávra határozták meg), ráadásul ő is egy felnőtt volt (erre később még visszatértek). Előnye, hogy cserében viszont arra az egy alanyra 12 év (!) hosszú utánkövetés érhető el, így a nagyon hosszú távú kinetika is becsülhető volt.

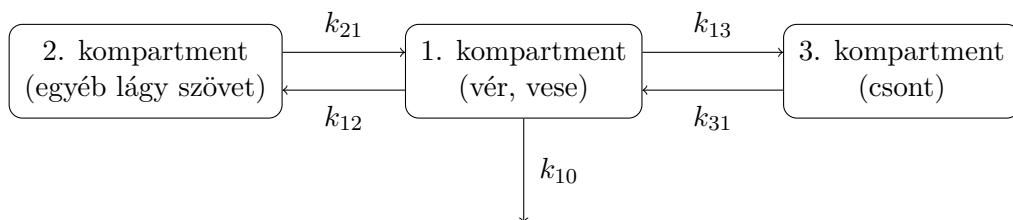
²⁷⁹Priest, Newton, Day, Talbot, Warner, “Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates”.



A.2. ábra. Egységnnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája

alumínium-koncentrációja már a beadást követő 15 percben felére esik! – alábecslése nem sok vizet zavar; mi most úgyis a *hosszútávú* hatásokra leszünk kíváncsiak. A dolog már csak azért is fair, mert majd a táplálkozásnál sem fogunk a bevitel azonnali hatásával számolni. (Ráadásul amikor majd figyelembe vesszük a védőoltásokban lévő alumínium felszívódásának a kinetikáját, azaz, hogy ez a felszívódás nem azonnali, akkor az egész kérdés szinte okafogyottá válik.)

A fenti tri-exponenciális függvény egy háromkompartmentes kinetikának felel meg, egy centrális és két periferiális kompartmenttel, úgy, hogy kiürülés csak a centrális kompartmentból lehetséges. Ez a farmakokinetika egyik klasszikus modellje, így részletezés helyett inkább csak a modellet mutatom meg grafikusan ([A.3. ábra](#)).



A.3. ábra. Az alumínium farmakokinetikájának kompartment-modellje

Ez az ábra – érdekességeként – tartalmazza azt is, hogy a feltételezések szerint mik az egyes kompartmentek anatómiai realitásai.

Az ábrán feltüntetett sebességi állandók a fenti retenciós függvényből meghatározhatóak, ez egy klasszikus farmakokinetikai feladat jól ismert megoldással²⁸⁰, úgyhogy itt most

²⁸⁰M. Gibaldi, D. Perrier. *Pharmacokinetics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series*. Dekker,

csak a végeredményt közlöm:

$$\begin{aligned}k_{21} &= 0,2147 \text{ nap}^{-1} \\k_{12} &= 0,0758 \text{ nap}^{-1} \\k_{31} &= 0,000464 \text{ nap}^{-1} \\k_{13} &= 0,065 \text{ nap}^{-1} \\k_{10} &= 0,41095 \text{ nap}^{-1}\end{aligned}$$

Jelölje $X_1(t)$, $X_2(t)$ és $X_3(t)$ az első, második és harmadik kompartmentben lévő alumínium mennyiségét rendre. Ezzel a jelöléssel a kompartmentális rendszer dinamikáját a következő három (lineáris, állandó együtthatós) differenciálegyenlet írja le:

$$\begin{aligned}\frac{dX_1(t)}{dt} &= -k_{10}X_1(t) + k_{21}X_2(t) + k_{31}X_3(t) - k_{12}X_1(t) - k_{13}X_1(t) \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= k_{12}X_1(t) - k_{21}X_2(t) \\ \frac{dX_3(t)}{dt} &= k_{13}X_1(t) - k_{31}X_3(t)\end{aligned}$$

az

$$\begin{aligned}X_1(t) &= 0,293 + 0,114 + 0,065 = 0,472 \\X_2(t) &= 0 \\X_3(t) &= 0\end{aligned}$$

kezdeti feltételekkel.

Bárki ellenőrizheti, ha megoldja ezt a differenciálegyenlet-rendszert, hogy az valóban a fenti retenciós függvényt adja. Ezen a ponton felmerülhet a kérdés, hogy ha ezzel a kompartmentális hókusz-pókusszal végeredményban ugyanoda jutottunk el, akkor mi értelme volt az egésznek? A kérdés jogos, ezen a ponton még valóban semmi, de az elemzésünk későbbi továbbfejlesztéséhez szükségünk lesz a kompartmentális megközelítésre is.

Végeredmény

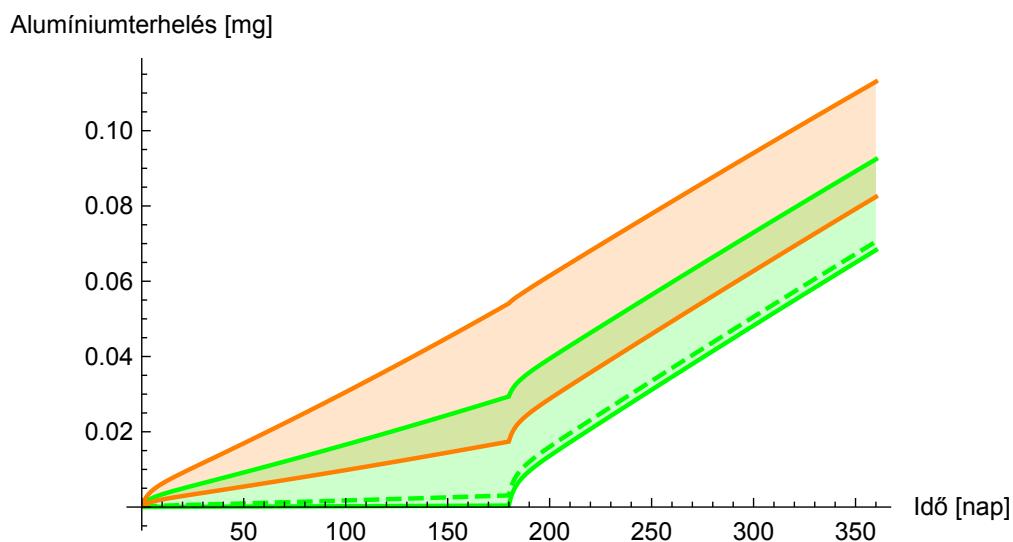
A fentiek tehát megadják, hogy egy egyszeri, szisztemás keringésbe került dózis (bólus) hogyan viselkedik: ha m dózis jut a szisztemás keringésbe, abból a t -edik napon $m \cdot R(t)$ lesz még a szervezetben. Ez tehát például a vakcinák számításához kitűnően alkalmazható lesz; viszont a táplálkozás bonyolultabb ügy, hiszen az nem egyszeri, hanem ismétlődő bevitelt jelent. Különösen ebben a korban (napi sokszori táplálkozás) nem vétünk nagy hibát, ha elhanyagoljuk ennek a diszkrétségét, azaz úgy vesszük, hogy folytonos a bevitel.

Ekkor persze az m jelentése már nem *dózis*, hanem *rátá* (dózis/nap); és az ebből származó terhelést – a folytonosságnak hála – egyszerű integrálással kapjuk:

$$B_{c,V_{\max},V_{\min},m_{\text{ss}},F_{\text{táplálék}}}^{(\text{táplálék})}(t) = \int_{s=0}^t m_{c,V_{\max},V_{\min},m_{\text{ss}},F_{\text{táplálék}}}(s) R(t-s) \, ds.$$

(Ne felejtsük el, hogy az integrandusban $R(t-s)$ -sel kell rászoroznunk a beviteli rátára, nem $R(s)$ -sel – a kettő csak időben állandó rátá esetén lenne mindegy!) Ez a konvolúciós integrál úgy is felfogható, mintha elcsúsztatott koncentráció-görbéket adtunk volna össze.

Behelyettesítve az eddig kiszámoltakat, és elvégezve az integrálást, meghatározható a táplálkozásból származó, szervezetben maradó összmennyiség, ezt nevezzük a továbbiakban alumíniumterhelésnek. Ezt az A.4. ábra mutatja (a színek jelentése ez eddigivel egyezik).



A.4. ábra. Anyatejből (zöld régió, szaggatott vonal: tipikus érték), illetve tápszerből (narancssárga régió) származó alumíniumterhelés lehetséges tartománya

A.1.2. Védőoltásokból származó alumínium terhelés

Az előzőek fényében a védőoltásokból származó alumíniumterhelés meghatározása igen könnyű lesz. A jelenleg hatályos, 2016-os Védőoltási Módszertani Levélen alapuló magyar oltási naptár szerint a számunkra releváns időszakban egy oltás van, ami nem tartalmaz alumíniumot (BCG), és kétszer három, ami igen (DTaP-IPV-Hib és PCV). Ez utóbbiakhoz jelenleg a Pentaxim és a Prevenar13 nevű oltóanyagot használják, az előbbi adagonként 0,3, az utóbbi 0,125 mg alumínium-hidroxidot tartalmaz; az előbbi a csecsemők 2, 3 és 4 hónapos korukban kapják, az utóbbi 2, 4 és 12 hónapos korukban. (Ezt a legutóbbi a csecsemők terhelés elemzésekor értelemszerűen nem veszem figyelembe, de a későbbi hosszabb távú elemzésekben természetesen igen.) Egyelőre feltételezem, hogy a

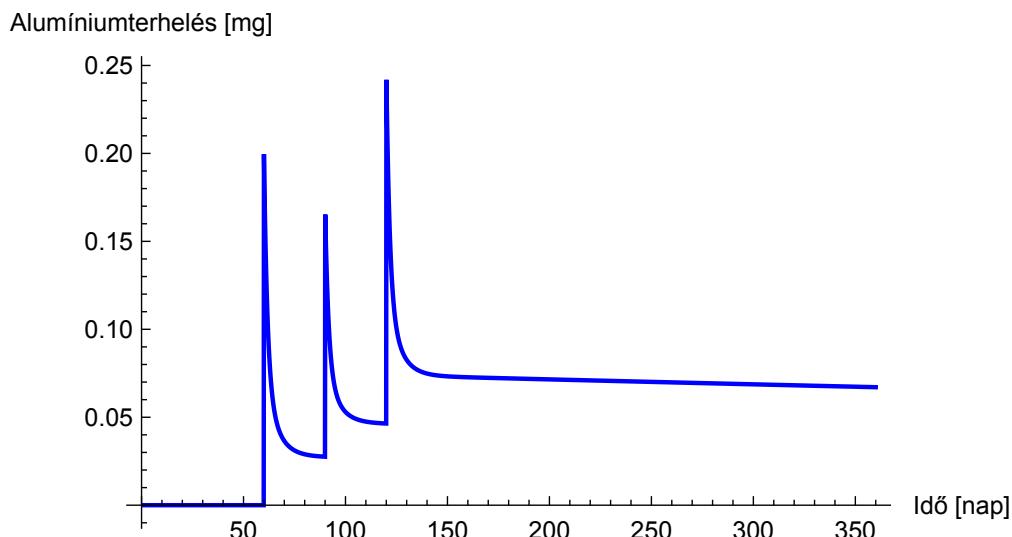
A. függelék Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások

védőoltásokban lévő alumínium biohasznosulása $F_{\text{vakcina}} = 100\%$, és, hogy felszívódásuk azonnali a beadás pillanatában. (Próbálok magam ellen csalni.)

Nincs más dolgunk tehát, mint (háromszor) alkalmazni a retenciós függvényt, és így megkapjuk a vakcinákból származó alumíniumterhelést:

$$B^{(\text{vakcina})}(t) = \begin{cases} 0 & \text{ha } t < 60 \\ 0,425 \cdot R(t-60) & \text{ha } 60 \leq t < 90 \\ 0,425 \cdot R(t-60) + 0,3 \cdot R(t-90) & \text{ha } 90 \leq t < 120 \\ 0,425 \cdot R(t-60) + 0,3 \cdot R(t-90) + 0,425 \cdot R(t-120) & \text{ha } t \geq 120 \end{cases}$$

Ezt a szokott módon grafikusan ábrázolva az A.5. ábra mutatja.



A.5. ábra. Védőoltásokból származó alumíniumterhelés

A.1.3. Beviteli limitek

A teljesség kedvéért, de hangsúlyozottan csak kiegészítés gyanánt, bemutatom azt is, hogy ez a terhelés hogyan viszonyul a nemzetközi határértékekhez. Tekintetbe véve, hogy e limitek bevitelre – és nem terhelésre – szabnak korlátot, így a fentiekkel való összevetéshez nyilván átszámítás szükséges: az engedélyezett *terhelést* úgy kapjuk meg, hogy feltételezzük, hogy az alany minden nap épp az engedélyezett *bevitelt* fogyasztja el. (Tehát kiszámítjuk, hogy mennyi alumínium lesz a szervezetében, ha a maximális engedélyezett bevitelt használja ki.)

Két alapvető szabványt érdemes megemlíteni a témaban. Az egyik az amerikai ATSDR, mely az alumíniumra 1 mg/ttkg/nap ún. MRL-t (minimális kockázati szintet) állapított meg²⁸¹. (Az MRL az a szint, aminek bevitelle valószínűíthetően *semmilyen* kockázattal

²⁸¹ Toxicological Profile for Aluminum. U.S. Department of Health, Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances, and Disease Registry. 2008.

nem jár, adott végpont – alumínium esetében ez a védőoltás-ellenesek kedvence, a neurotoxicitás volt – tekintetében. Ráadásul konkrétan az alumínium limitje középtávú (14-364 nap) és krónikus (≥ 365 nap) expozícióra vonatkozik, nem is epizodikusra, így még szigorúbb is, mint ami a védőoltások esetében releváns lenne.) A másik szabvány az európai EFSA 1 mg/ttkg/hét korlátja²⁸² – az ATSDR-nél drasztikusan szigorúbb limit oka, hogy ezt arra terveztek, hogy akár egy egész életen át történő folyamatos ilyen mértékű bevitel is biztonságos legyen. A szabvány annyira ultra-biztonságos, hogy vizsgálatok szerint az európai népesség nagyobb része e pillanatban is átlépi, mégpedig védőoltásuktól teljesen függetlenül, a táplálkozásval (van, aki többszörösen...); ennek ellenére ezt is fel fogom használni viszonyításként, noha nyilván összehasonlíthatatlannak szigorúbb, mint ami valóban releváns lenne egy életünkben összesen néhányszor megismétlődő bevitelre.

További probléma, hogy a limitek testtömegre vannak megadva, így a belőlük adódó terhelés attól is függ, hogy milyen súlyú csecsemőről beszélünk. Azért, hogy a lehető legjobban csaljak a vakcinák ellen, referencia-csecsemőként egy 3. testtömegpercentilisen lévő lányt használtam – ez volt az irodalmi adatokban elérhető legkisebb testtömeg adott életkorra. (A 3. testtömegpercentilis jelenti azt a testtömeget, amiről elmondható, hogy az adott életkorú és adott nemű csecsemők 97 %-a ennél nagyobb tömegű.) Az adatokat a magyar Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményeiből²⁸³ vettetem át. (Ez eleinte havonta, majd féléves kortól egyéves korig kéthavonta tartalmazza nemenkénti bontásban a 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 percentilis testtömegeket.) Adott napra vonatkozó testtömeget ezen adatokból harmadrendű interpolációval számoltam.

Ezek alapján az A.6. ábra szerinti limiteket kapjuk alumíniumterhelésre (a magasabban futó görbe értelemszerűen az ATSDR-, az alacsonyabb az EFSA-szabvány alapján készült).

A.1.4. Mindent egybevetve

Ha most az összes eddigi eredményt egy ábrán jelenítjük meg, akkor a következő, a védőoltás biztonságosságának megítélése szempontjából kulcsfontosságú grafikonhoz jutunk (A.7. ábra).

Jól látható, hogy az ATSDR-korlát rá sem fér az ábrára, ahhoz, hogy ezt ábrázolni tudjuk, még a függőleges tengelyt is át kell skálázni (A.8. ábra).

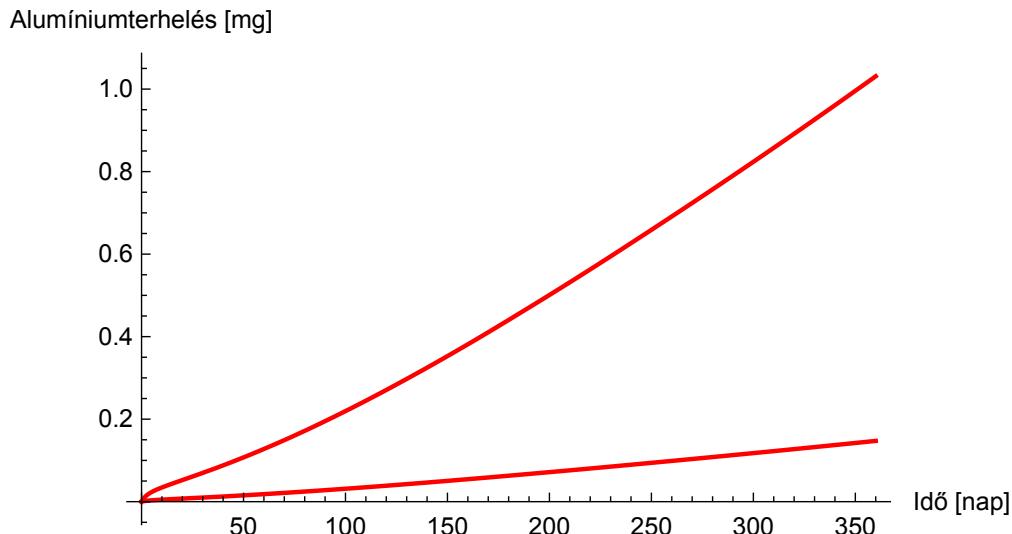
A.2. Az alapmegoldás finomítása

Ebben a pontban a fenti eredményeket fogjuk pontosítani azáltal, hogy finomabb észrevételeket is beépítünk a számításokba. Általánosságban is elmondható, hogy ezek a

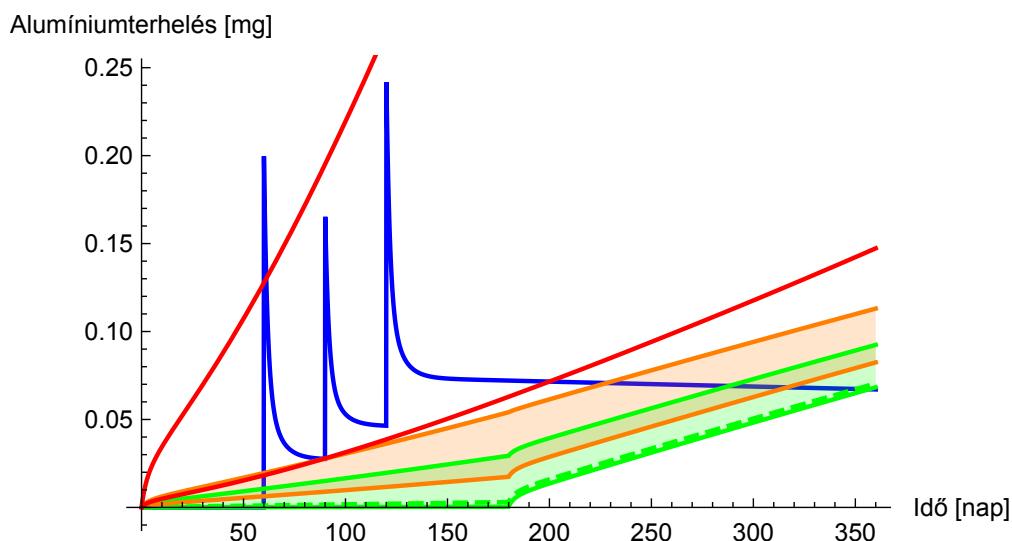
²⁸²European Food Safety Authority. *Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials on a request from European Commission on Safety of aluminium from dietary intake*. Tech. rep. 754. European Food Safety Authority, 2008, pp. 1–34. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.754. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/754>.

²⁸³K. Joubert, S. Darvay, G. Gyenis, Ö. Éltető, K. Mag, et al. *Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig I.* tech. rep. Központi Statisztikai Hivatal Népességtudományi Kutatóintézet, 2006.

A. függelék Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások



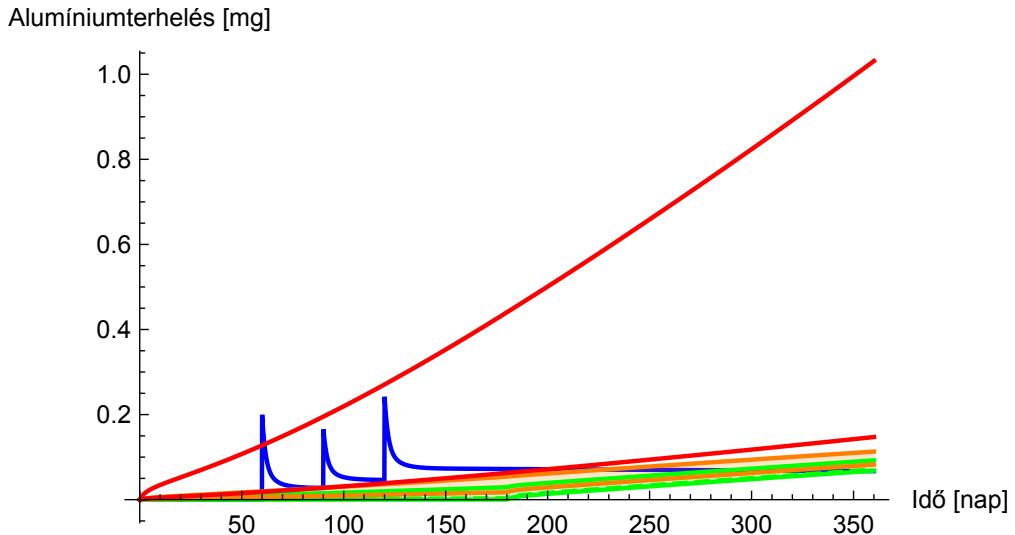
A.6. ábra. Az alumíniumterhelésre adódó limit az ATSDR- (magasabban húzódó vonal) és az EFSA- (alacsonyabban húzódó vonal) előírások beviteli határértékei alapján



A.7. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az erre vonatkozó limitekkel

számítások – lévén, hogy újabb modellfeltevéseket tesznek szükségessé – rontják az eredmény robusztusságát, viszont a némileg nagyobb bizonytalanságért cserében lényegesen reálisabb, pontosabb képet adnak.

Ebben a pontban a nem jelölt modellfeltevések – valamint egyáltalán: a számítás



A.8. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az erre vonatkozó limitekkel (nagyobb függőleges ábrázolási tartomány)

logikája és menete – Mitkus és mtsai cikkéből²⁸⁴ származnak.

A.2.1. A glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevétele

Az egyik pont, ahol a fenti számításban csaltunk, az, hogy a kompartmentek közötti időállandókat, így a kiürülés sebességállandóját is, egy felhőttől kimért adatsor alapján adtuk meg. Ez azért gond, mert csecsemőkben (különösen újszülöttekben) a glomeruláris filtráció, ami esetükben az alumínium eltávolításának legfontosabb útja, még fejletlen, így minden okunk megvan feltételezni, hogy náluk ez az állandó kisebb. (A dolog ugye azért nem mindegy, mert így mind a természetes – táplálkozásból adódó –, mind a vakcinákból származó felhalmozódó alumíniumterhelés rögtön nagyobb kell legyen, hiszen lényegében arról van szó, hogy az eltávolítás kevésbé hatásos.)

Ennek becsléséhez Mitkus és mtsai egy olyan vizsgálat eredményeit használták fel, mely több mint száz gyermek kreatinin clearance adatait mérte le 13 éven keresztül. (A kreatinin clearance-ét a vesefunkció, így a glomeruláris filtráció hatásosságának hozzávetőleges jellemzésére használhatjuk.) Mivel ez a görbe kezdetben meredeken nő, aztán az életkor előrehaladtával kilaposodik, hogy aszimptotikusan elérje a felnőttkori értéket, a szerzők Michaelis–Menton-függvényel közelítették. Ennek alakja – átnormálva úgy, hogy az aszimptotikus érték 1 legyen –:

$$f(t) = 0,361 + 0,639 \cdot \left(\frac{t}{t + 231,462} \right).$$

²⁸⁴Mitkus, King, Hess, Forshee, Walderhaug, “Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination”.

Ezt most alkalmazva az alumínium kiürülési állandójára, arra jutunk, hogy az ne egy $k_{10} = 0,41095 \text{ nap}^{-1}$ (időfüggetlen) konstans legyen, hanem egy időfüggvény:

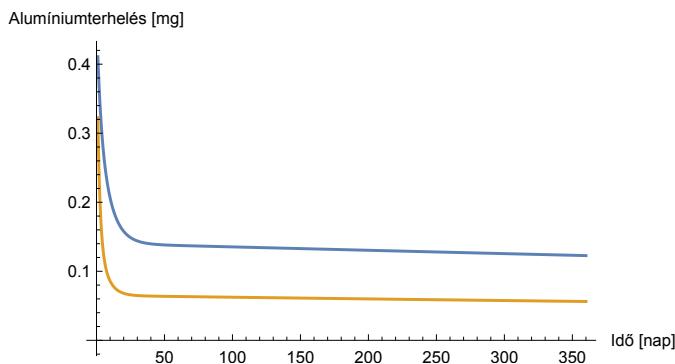
$$k_{10}(t) = f(t) \cdot 0,41095.$$

Ezzel a kinetikát leíró differenciálegyenlet-rendszer:

$$\begin{aligned}\frac{dX_1(t)}{dt} &= -k_{10}(t) X_1(t) + k_{21}X_2(t) + k_{31}X_2(t) - k_{12}X_1(t) - k_{13}X_1(t) \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= k_{12}X_1(t) - k_{21}X_2(t) \\ \frac{dX_3(t)}{dt} &= k_{13}X_1(t) - k_{31}X_3(t)\end{aligned}$$

változatlan kezdeti feltételekkel.

A módosulás formailag minimális, de tartalmilag nagy, hiszen ez már nem állandó együtthatós rendszer, így nincs szimbolikusan előállítható megoldása. (Csak akkor lenne, ha az $\mathbf{A}(t)$ együtthatómátrixra teljesülne az $\mathbf{A}(t) \cdot \int_0^t \mathbf{A}(s) ds = \int_0^t \mathbf{A}(s) ds \cdot \mathbf{A}(t)$ alakú felcserélhetőség, itt (a fenti $f(t)$ mellett) azonban ez, könnyen ellenőrizhető módon, nem valósul meg.) Ezt már csak numerikusan tudjuk megoldani valamilyen alkalmas módszerrel (pl. Runge–Kutta-módszer). Ha megkaptuk a megoldást, akkor $X_1(t) + X_2(t) + X_3(t)$ -ként adódik a retenciós függvény. Ezt, és az eredeti retenciós függvényt mutatja az A.9. ábra (itt már fontos hozzátenni, hogy az új retenciós függvény azzal a feltevéssel készült, hogy a beadás születéskor történik – hiszen itt már ugye nem mindegy, hogy milyen életkorból indulva számítjuk a raktározódást).

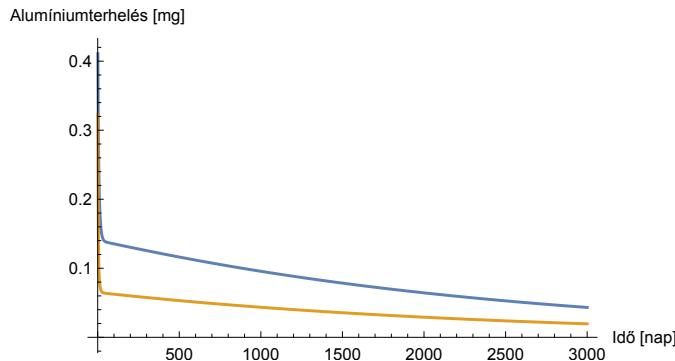


A.9. ábra. Egységnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével

Látható, hogy az új feltételezések mellett – ahogy az várható is volt – az alumínium raktározódása nagyobb.

Persze az is sejthető, hogy nagyon hosszú távon a különbség csökken (szemben a fenti ábrával, ahol az időtartam rövidsége miatt nem látszik semmilyen közeledés), hiszen ezek a modellfeltevések épp azt jelentik, hogy a kiürülés idővel eléri a felnőttkorit. Ellenőrizzük ezt (A.10. ábra)!

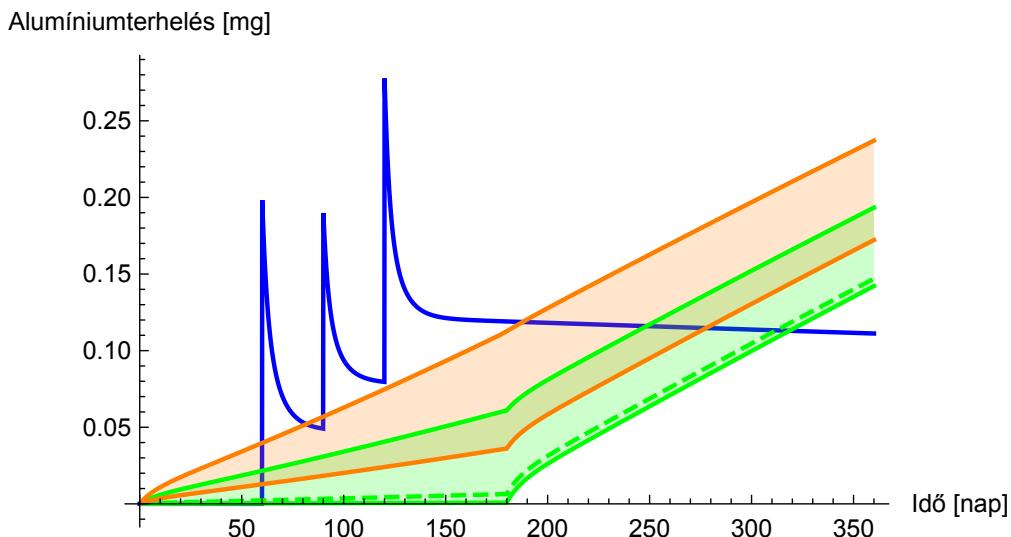
A.2. Az alapmegoldás finomítása



A.10. ábra. Egységnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével (nagyobb vízszintes ábrázolási tartomány)

Látszik, hogy a várakozásunk teljesült, nagyon hosszú időt várva – az elért nagyobb kiürülés miatt – a két közelítés közti különbség eltűnik.

Most, hogy megvan az új retenciós függvényünk, azt ugyanolyan numerikus integrálásban (illetve egyszerű összegzésben) felhasználva kapjuk a végeredményt. Ezt mutatja az A.11. ábra).

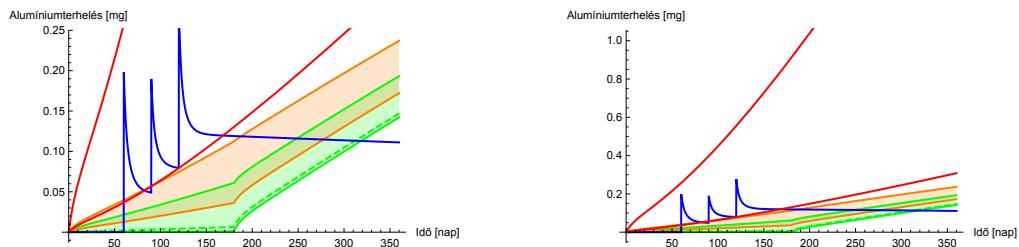


A.11. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével

Látható, hogy minden két forrásból (természetes és védőoltás) származó alumíniumterhelés is feljebb kúszott. Mindezt a limitekkel az A.12. ábra mutatja.

A magyarázat világos: az előbb említett effektus azt a bevitelt érinti legjobban, amelyik a legnagyobb mennyiségű – azaz a limiten történő táplálkozást. Ennek tudható be, hogy legjobban a piros vonalak emelkedtek meg (így a vakcinákból származó terhelés már a

A. függelék Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások



A.12. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel

jelentősen szigorúbb korlátot is alig éri el).

A.2.2. Az injekcióban adott alumínium lokális felszívódása

Van egy második pont is, ahol ismét egy olyan feltevéssel éltem, ami megint csak durván rontotta a vakcinák biztonságát: azzal számoltam, hogy az oltással beadott alumínium azonnal, abrupt módon felszívódik, és teljes mennyiségében, késleltetés nélkül a szisztemás keringésbe kerül – ahogy azt az ábrákon lévő „tüskék” is szépen mutatják. Noha ez a kinetikai számításokat nyilván lényegesen megkönnyítette matematikai szempontból, mindennek mondható, csak reálisnak nem (különösen, ha figyelembe vesszük, hogy az alumínium adjuvánsok használatának egyik oka *épp az*, hogy a lokális felszívódást elnyújtásak...). Kicsit precízebben: a védőoltásokban használatos alumínium adjuvánsok mind oldhatatlan alumínium sók, márpedig felszívódás és disztribúció csak azt követően várható lényeges mértékben, hogy a citrát-képződés révén oldható alumínium sók képződtek.

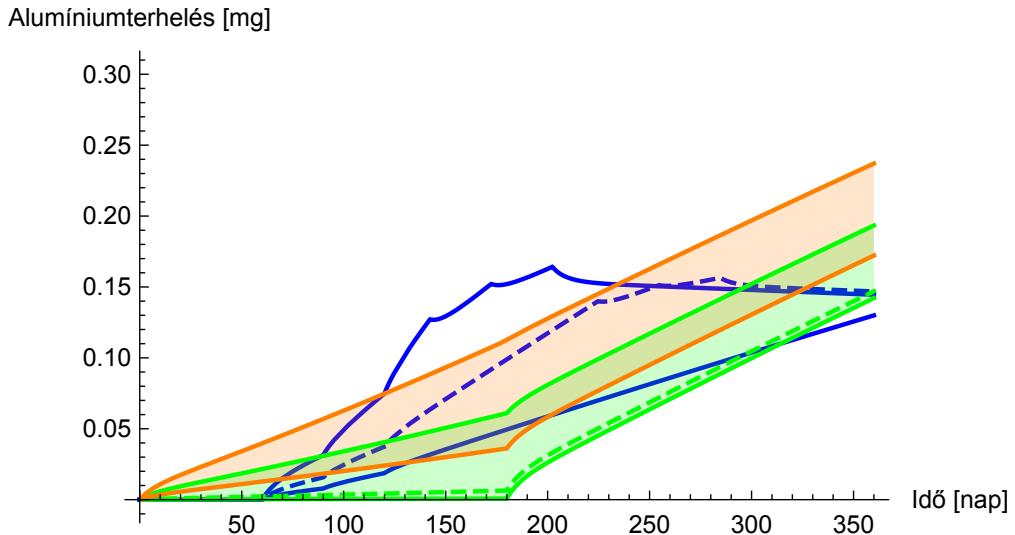
Szerencsére erre vonatkozóan vannak empirikus eredmények. Bár korlátozott erejűek (kismintásak és állatkísérletek), de azért hozzávetőleges képet alkothatunk: egy kísérlet szerint az injekcióval, intramuszkulárisan (azaz izomba, tehát pontosan a védőoltásokkal megegyező módon) beadott, a védőoltásban találhatóval megegyező alumínium-hidroxid adjuváns mindenkorán 17%-a került be a szisztemás keringésbe a vizsgálat 28 napja alatt! Az egyszerűség kedvéért tételezzük fel, hogy a felszívódás állandó rátájú (tehát $\frac{0,17}{28}$ nap⁻¹) minden vizsgálat időtartama alatt, minden vizsgálat után (tehát a teljes felszívódáshoz $28/0,17 = 165$ nap kell).

Bár Mitkus és mtsai eredeti cikke²⁸⁵ e tekintetben csak ennyi elemzést végez, én egy nagyon picit továbbmentem: mivel a felhasznált paraméterben komolyabb bizonytalanság van (elsősorban az állatkísérletes forrás miatt), azt is kipróbáltam, amilyan érzékenység-vizsgálatként, hogy mi történik, ha a fenti felszívódási rátát felére csökkentem, illetve kétszeresére növelem.

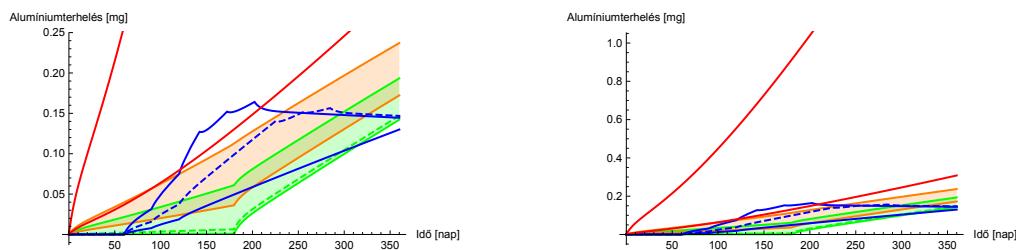
Ezt figyelembe véve a természetes és mesterséges forrásokból származó alumíniumterhelést az A.13. ábra mutatja (utóbbinál a szaggatott a felhasznált paraméterrel, a két vastag vonal a fent részletezett alá- és fölébecslésekkel kapott eredmények).

Mindezeket a limitekkel az A.14. ábra mutatja.

²⁸⁵Mitkus, King, Hess, Forshee, Walderhaug, “Updated aluminum pharmacokinetics following infant



A.13. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének és az injekcióban adott alumínium felszívódásának a figyelembevételével



A.14. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének és az injekcióban adott alumínium felszívódásának a figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel

A.2.3. Születéskori alumínium-teher

Az alumínium minden ember szervezetének, így a várandós nőkének is természetes alkotója – ennek fényében nem meglepő, hogy az újszülöttek szervezetében már világrajövetelükkor is van alumínium. Az eddigi számítás ezt figyelmen kívül hagyta, így nagyon durván csaltam a védőoltások biztonsága ellen, hiszen ezt a – mint majd hamarosan látni fogjuk, egyáltalán nem elhanyagolható – mennyiséget „elfelejtettem” feltüntetni a természetes terhelésnél.

Erre, mármint az újszülöttek szervezetének alumínium tartalmára vonatkozó közvetlen vizsgálat nincs az irodalomban, de olyan, ami újszülöttek vérszérumában mérte le az alumínium-koncentrációt, van. Eszerint az újszülöttek átlagos szérum alumínium-

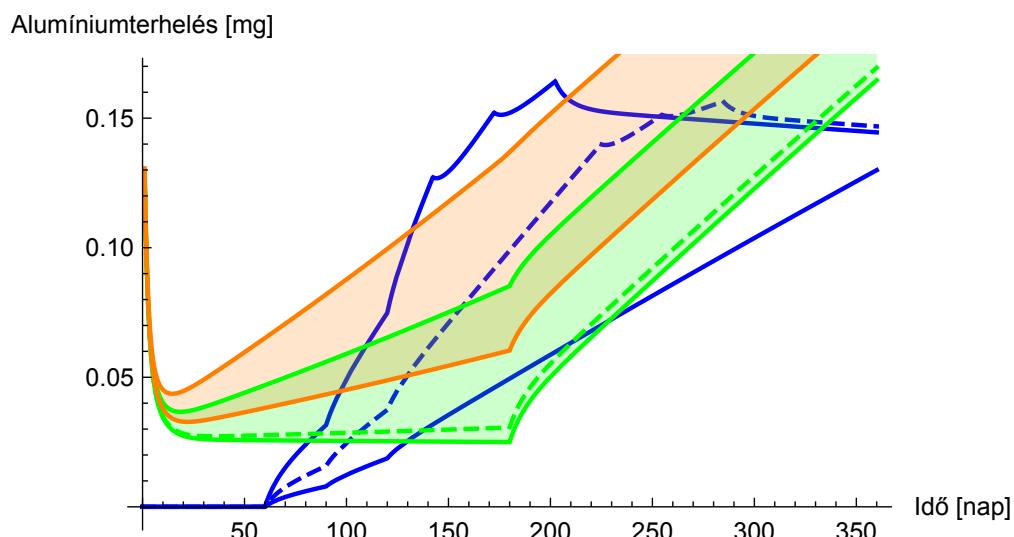
exposures through diet and vaccination”.

A. függelék Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások

konzcentrációja $0,16 \mu\text{mol/l}$. Mivel a vérben keringő alumínium 90%-a található meg a szérumban, így a teljes vér alumínium-konzentrációját kereken $0,18 \mu\text{mol/l}$ -nek vehetjük. (Ez jó egyezésben van a vér alumínium-konzentrációját közvetlenül kimérő vizsgálatok eredményeivel is.) Hasonlóképp továbbmenve, figyelembe véve, hogy a szervezetünkben található összes alumínium kb. 4%-a van a vérben minden életkorban, azt kapjuk, hogy egy újszülött teljes szervezetének alumínium-konzentrációja $4,4 \mu\text{mol/l}$. 3 kg körüli (jórészt vízből álló, így 1-hez közelű sűrűségű) újszülötttel számolva (itt most nem muszáj precíznek lennünk, e számítás többi hibaforrása úgyis nagyobb ennél), és figyelembe véve, hogy az alumínium moláris tömege 27 g/mol , azt kapjuk, hogy ez nagyjából $0,4 \text{ mg}$ születéskori alumínium-terhet jelent.

Ezen $0,4 \text{ mg}$ in utero terhelés sorsát illetően a vakcinák biztonsága szempontjából legrosszabb opciót választottam, azaz azt feltételeztem, hogy ugyanolyan retenciós függvény szerint üriül ki, mint egy intravénás bólusban beadott $0,4 \text{ mg}$ alumínium.

Ezt figyelembe véve újra elkészíthetjük a fenti ábrát, hogy megkapjuk a következő, pontosabb eredményt, amit az A.15. ábra mutat (itt már a zöld és narancssárga területek és görbék jelentése természetesen nem „táplálkozásból származó” alumíniumterhelés, hanem „természetes forrásból származó” alumíniumterhelés, azaz a táplálkozásból származó és az in utero terhelés összege).

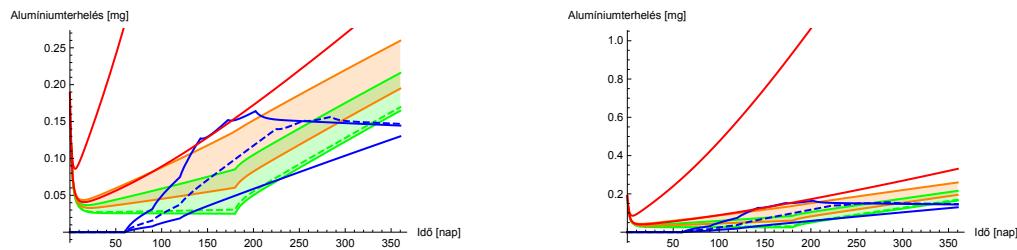


A.15. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének, az injekcióban adott alumínium felszívódásának és a méhen belül alumíniumterhelésnek a figyelembenével

Mindezek a limitekkel az A.16. ábra mutatja.

Összefoglalón megállapíthatjuk, hogy egy csecsemő életének első 60 napjában semmilyen alumíniumterhelésnek nincs kitéve a védőoltások következtében hazánkban; ezt követően pedig az oltásokból adódó alumíniumterhelés eleinte a természetes terheléssel összemérhető, az első életév után pedig egyenesen elhanyagolható mellette. (Ennek

A.2. Az alapmegoldás finomítása



A.16. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének, az injekcióban adott alumínium felszívódásának és a méhen belül alumíniumterhelésnek a figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel

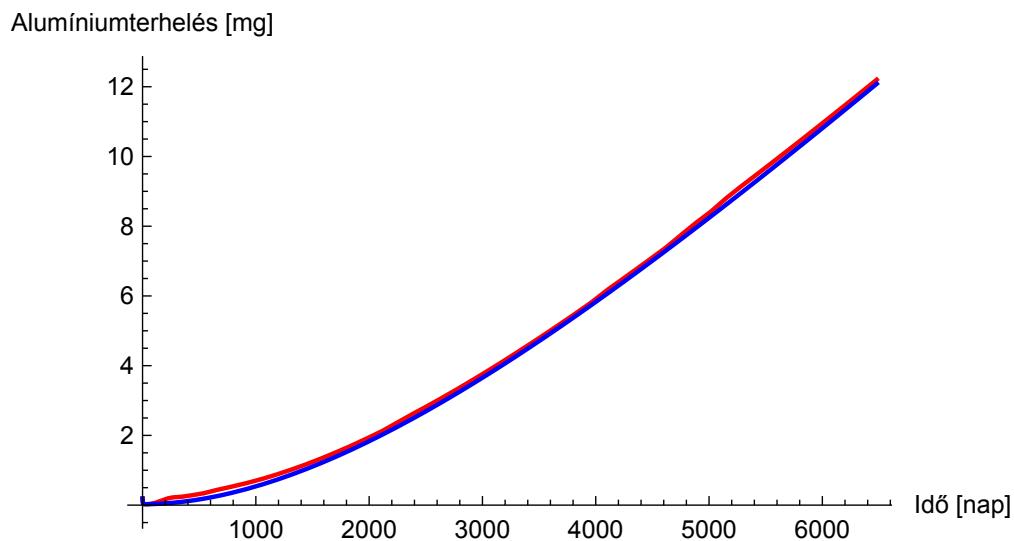
fényében nem meglepő, hogy a védőoltásokból származó alumíniumterhelés még a létező legszigorúbb, egész élethosszon át tartó folyamatos bevitelre megállapított limitet sem lépi át.) Márpedig a biztonság megállapításában ez a legszilárdabb fogódzkodó!

Mindezeket szemléltethetjük másképp is: tekintsük az első 18 év egészet! (Noha világos, hogy a gyermekek fejlődésében vannak kritikus időszakok, ezért igenis indokolt az ezekre fókuszáló elemzés is, de most, hogy ezt megtettük a fentiekben, nem felesleges kicsit bővítenünk a horizontot.) Az A.17. ábra azt mutatja, hogy mennyi alumínium van egy gyermek szervezetében, ha a teljes kötelező oltási program összes védőoltását hiánytalannul, pontosan az oltási naptár szerint megkapja (piros görbe), és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe). Az ábra azzal a feltevéssel készült, hogy a táplálkozási alumíniumbevitel lineárisan éri el a felnőttkori 7 mg-ot (amivel még ugyancsak óvatos is voltam, hiszen így például az első év végi bevitel még csak 0,38 mg, ami a fele a valósnak...), továbbá figyelembe veszi, hogy a hepatitis B oltásokban más mennyiséggű (0,5 mg a 0,3 helyett) alumínium van.

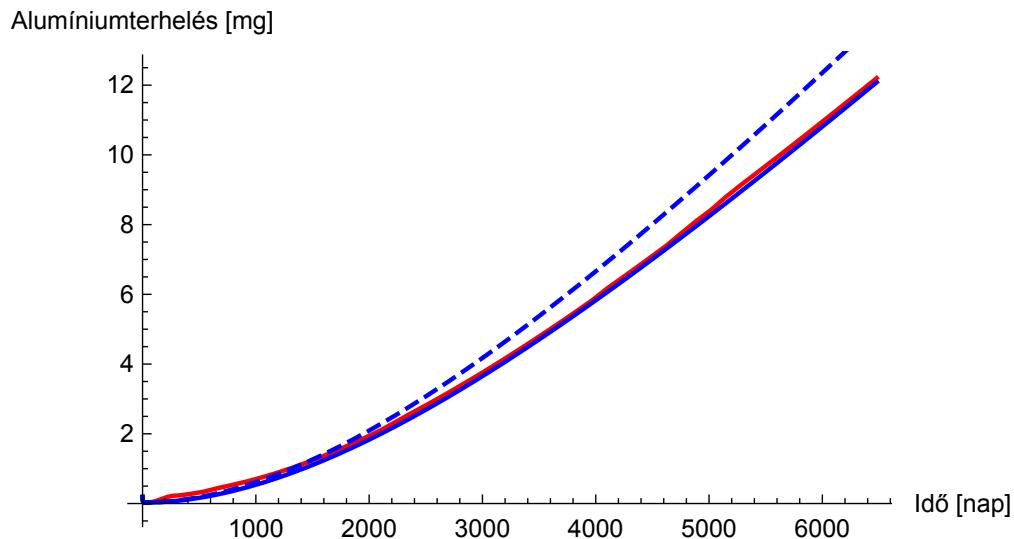
Emlékeztetőül: a kék görbe a védőoltás-ellenesek szerint az idilli állapot, míg a piros az, melyben a vakcinákból származó borzasztó alumíniumterhelés miatt ránk szabadulnunk betegségek tucatjai autizmustól az epilepsziáig...

Viszont ha valaki netán napi 8 mg alumíniumbevitelig jut el, ugye ez még bőven belefér a táplálkozással történő természetes alumíniumbevitel mennyiségének *természetes* ingadozásába (sőt, ez még mindig a EFSA-szabvány *alatt* van, még egy 60 kg-os ember esetében is – noha említettem, hogy ez a szabvány olyan paranoiás, hogy az európai lakosság egy jó része kimondottan átlépi), akkor a szervezetében lévő alumínium mennyiségenek alakulását az A.18. ábra szaggatott vonala mutatja (az előző ábrára vetítve).

Azt hiszem, ez nem igényel további kommentárt.



A.17. ábra. A szervezet alumínium terhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe), 7 mg-os felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve



A.18. ábra. A szervezet alumíniumterhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe; folytonos: 7 mg, szaggatott: 8 mg felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve)

Tárgymutató

adaptív immunitás, 45

anatómiai gát, 42

anekdotikus bizonyíték, 161

antigén, 42

antigénprezentáció, 45

antitest (ellenanyag), 49

B limfocita, 45

B sejt receptor, 46

celluláris immunválasz

szerzett immunitásé, 49

veleszületett immunitásé, 44

centrális tolerancia, 47

citokin, 43

citotoxikus T limfocita (Tc), 48

confounding, 122, 143

diftéria, 30, 97

effektív reprodukciós szám, 56, 58

elemi reprodukciós szám, 57

elsődleges (vagy centrális) nyirokszerv, 53

eset-kontroll vizsgálat, 123

fagocitózis, 44

fagocita, 44

Haemophilus influenzae b, 34, 97

Hepatitis B, 37

humorális immunválasz

szerzett immunitásé, 49

veleszületett immunitásé, 44

immunológiai memória, 51

immunrendszer, 41

járványos gyermekbénulás, 33, 99

kanyaró, xviii, 35, 94

klinikai kísérlet, 122

klonális expanzió, 47

kohorsz vizsgálat, 123

komplementrendszer, 43

limfocita-aktiváció, 47

másodlagos nyirokszerv, 53

makrofág, 44

maternális immunitás, 50

megfigyeléses vizsgálat, 121, 122

memóriasejt, 52

mumpsz, 36

perifériás tolerancia, 47

plazmasejt, 49

Pneumococcus, 38

primer hatástanlanság, 55

rubeola, 36

segítő (helper) T limfocita (Th), 47

szabályozó (regulátor) T limfocita (Treg),

48

szamárköhögés, 32, 95

szekunder hatástanlanság, 56

szelektív és univerzális oltási stratégia, 77, 266

T limfocita, 45

T sejt receptor, 46

természetes ölö (NK) sejt, 44

tetanusz, 31

tuberkulózis, 29

Tárgymutató

vakcinációs „mézeshetek” („honeymoon”)
effektus, 68
veleszületett immunitás, 42