

# Védőoltásokról

a tények alapján

Ferenci Tamás

E-mail: [vedooltas@medstat.hu](mailto:vedooltas@medstat.hu)

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

2016. október 27.



# Tartalomjegyzék

<b>I. Bevezetés</b>	<b>1</b>
<b>1. Beköszöntő</b>	<b>3</b>
<b>2. Tartalomjegyzék gyanánt</b>	<b>7</b>
<b>3. A védőoltásokról általában</b>	<b>13</b>
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 dióhéjban . . . . .	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 (rőzsahimlő) . . . . .	36
3.8.10. Hepatitis B (B típusú fertőző májgyulladás) . . . . .	37
3.8.11. Pneumococcus . . . . .	38
<b>4. Egy kis immunológia</b>	<b>41</b>
<b>5. A közösségi (vagy nyáj-) immunitás</b>	<b>55</b>
<b>6. Járványügyi adatok és forrásaik</b>	<b>85</b>
6.1. Amerikai Egyesült Államok . . . . .	85
6.2. Európa . . . . .	86
6.3. Egyesült Királyság . . . . .	87
6.4. Nemzetközi adatok . . . . .	87

<b>II. Hatásosság, biztonság, minőség</b>	<b>89</b>
<b>7. Hatásosság</b>	<b>91</b>
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 átoltottságú 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
<b>8. Biztonság</b>	<b>141</b>
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 „következtében” 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. Gyermekkori 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
<b>9. Minőség</b>	<b>243</b>
<b>III. Záró gondolatok</b>	<b>247</b>
<b>10. Jogi szempontok a magyar védőoltási rendszer kapcsán</b>	<b>249</b>
10.1. Az Ovidói Egyezmény és a visszautasíthatóság . . . . .	249
10.2. A magyar kötelező védőoltási rendszer jogi alapjai . . . . .	250
<b>11. A védőoltások szükségességéről</b>	<b>255</b>
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
<b>12. A kockázat-haszon mérlegelésről</b>	<b>259</b>
12.1. A kockázat-haszon mérlegelés alap gondolata . . . . .	259
12.2. Eltérő kockázat-haszon mérlegű csoportok egy populáción belül . . . . .	264
12.3. Ritka betegségek megelőzése: az abszolút és a relatív kockázat . . . . .	265
12.4. A kockázat érzékelése, kommunikációja . . . . .	268
<b>13. Megfontolások a kötelezőség kapcsán</b>	<b>273</b>
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: gyermekekről döntés . . . . .	279
13.2.2. Gazdasági megfontolások . . . . .	280
13.2.3. Epidemiológiai megfontolások . . . . .	280
13.2.4. Morális megfontolások . . . . .	284
<b>14. Rövid összefoglaló értékelés</b>	<b>287</b>
<b>A. Az alumínium farmakokinetikájához kapcsolódó részletszámítások</b>	<b>291</b>



# 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 $VE_{\text{szekunder}}$ 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) . . . . .	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

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 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) . . . . .	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.	Bárányhimlős 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 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 . . . . .	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 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 fertőzöttek 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, sematikusán . . . . .	106
7.16. Kanyarós megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években . . . . .	108
7.17. Mumpszos 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, folyamatábrászerűen . . . . .	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 kampánnyal (a piros vonal a becslhető háttérarányt 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 megszorodása időben koncentráltan végrehajtott oltási kampányt követően . . . . .	180

8.5. 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 . . . . .	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 bélbetüremkedésekről 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 . . . . .	191
8.9. Autizmus (vastag görbe), mentális retardáció (háromszög) és tanulási nehézség (négyyszög) 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 négyyszög) 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 természetes 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 alumíniumbevittelt 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 alumíniumbevittelt feltételezve) . . . . .	238
12.1. A kanyaró (A panel) és a kanyaró ellen védő oltás (B panel) lehetséges kimenetelei, becült 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 alumíniumbevittelt 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 bevittelt határértékei 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 glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel . . . . .	304
A.13.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének és az injekcióban adott alumínium felszívódásának a figyelembevételével . . . . .	305
A.14.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének és az injekcióban adott alumínium felszívódásának a figyelembevételével, összevetve az erre vonatkozó limitekkel . . . . .	305
A.15.A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének, az injekcióban adott alumínium felszívódásának és a méhen belül alumíniumterhelésnek a figyelembevételével . . . . .	306
A.16.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 . . . . .	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 alumíniumbevittelt 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 alumíniumbevittelt 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 átoltottság, 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 átoltottság, 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 antigénre a memóriasejtek száma és hatékonysága nő.

## Vakcinológiai alapfogalmak

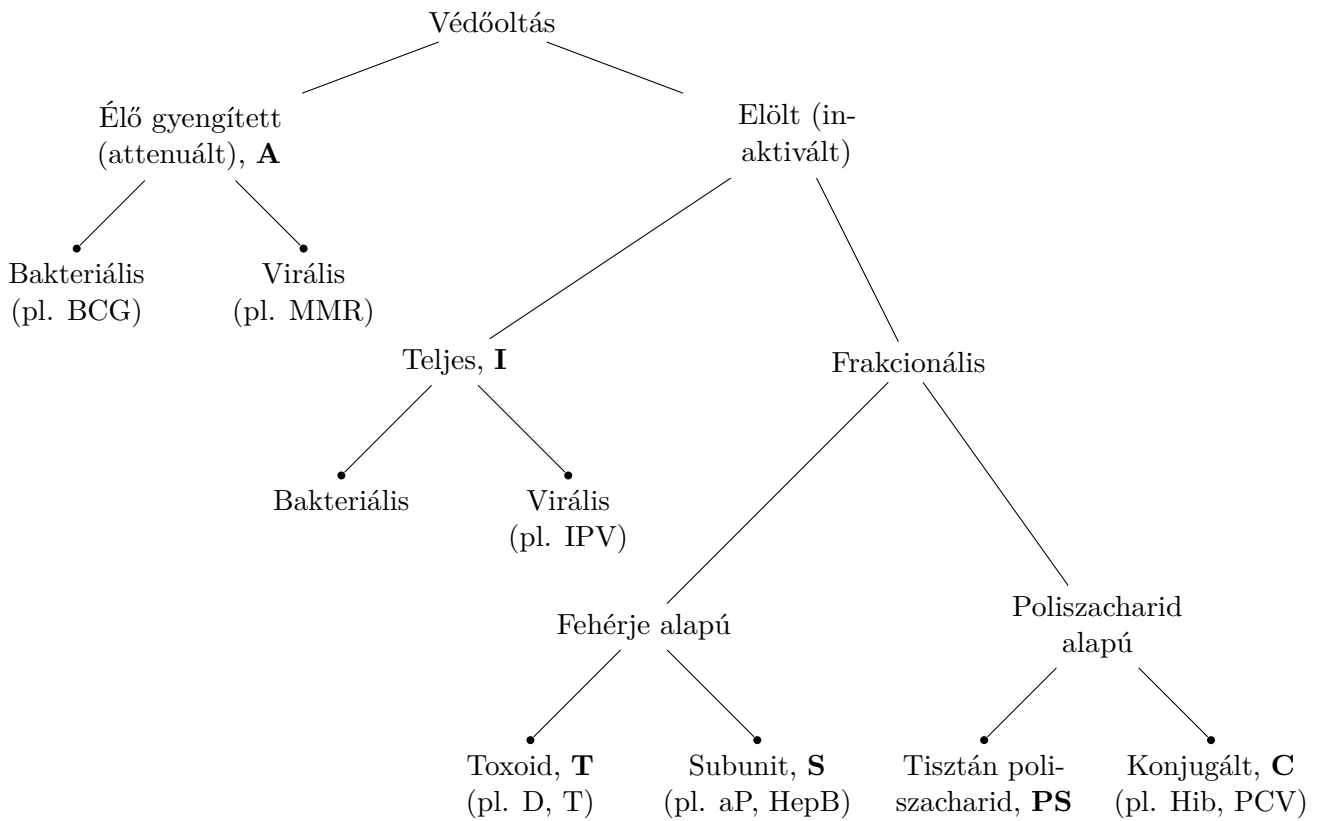
**Védőoltás (vakcináció)** Adott kórokozó elleni tartós védettség mesterséges kialakítását specifikus immunválasz kiváltásával megcélzó módszer. A védőoltások tartalmazzák a kórokozó protektív antigénjét, de nem okoznak a természetes fertőzésnek megfelelő betegséget.

**Védőoltások típusai** A védőoltások főbb típusai a következők:

- A** Élő legyengített (attenuált; attenuated, live attenuated): a vakcina élő, de kórokozó képességétől valamilyen módon megfosztott ágenszt tartalmaz.
- I** Elölt (inaktivált; inactivated, killed): a vakcina az ágenszt már nem élő, hanem valamilyen úton elölt – és így természetesen kórokozó képességétől megfosztott – formában tartalmazza.
- T** Toxoid (toxoid): a vakcina az ágens által termelt, de kórokozó képességétől valamilyen úton megfosztott toxint tartalmazza.
- S** Subunit (subunit): a vakcina az ágens összetevői közül csak a protektív antigén(ek)e)t tartalmazza (szokás emiatt tisztított protektív antigénnek 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	
<i>Magyar</i>	<i>Orvosi</i>	<i>Angol</i>	<i>Német</i>	<i>Faj</i>	<i>Nemzetség</i>	<i>Család</i>	<i>Név</i>	<i>Típus</i>
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		T
Szamárhöhögés	Pertussis	Whooping cough	r Keuchhusten	B. pertussis	Bordetella	Alcaligenaceae		S
Járványos gyermekbénulás	Poliomyelitis	Poliomyelitis	e Poliomyelitis	Poliovírus	Enterovirus	Picornaviridae	IPV	I
Többféle <sup>a</sup>	-	-	-	H. influenzae b	Haemophilus	Pasteurellaceae	Hib	C
Többféle <sup>b</sup>	-	-	-	S. pneumoniae (pneumococcus)	Streptococcus	Streptococcaceae	PCV	C
Kanyaró	Morbilli	Measles	e Masern	Kanyaróvírus	Morbillivirus	Paramyxoviridae	MMR	A
Mumpsz	(Parotitis epidemica)	Mumps	r Mumps	Mumpszvírus	Rubulavirus	Paramyxoviridae		A
Rózsahimlő	Rubeola	Rubella (German measles)	e Röteln	Rubeolavírus	Rubivirus	Togaviridae		A
Májgyulladás	Hepatitisz B	Hepatitis B	e Hepatitis B	Hepatitis B vírus	Orthohepadnavirus	Hepadnaviridae	HepB	S

<sup>a</sup>Ún. invazív Haemophilus influenzae b fertőzések: Hib agyhártyagyulladás, Hib szepszis, gégefedő-gyulladás.

<sup>b</sup>Egyes 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 átoltottság 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 szempontokból a lehető legjobban hasonlítanak, időben visszakövetjük, megnézve, hogy az egyes alcsoportok milyen arányban voltak kitéve a vizsgált expozíciónak. (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 expozíciónak kitétség 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 átoltottsági arány.

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

**Incidencia** Adott betegségből valamilyen időtartam alatt (és esetleg valamilyen részcsoponton 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 expozíciónak. Tipikus példája a randomizált kontrollált kísérlet, melyben – legegyszerűbb esetben – az alanyokat véletlenszerűen két csoportra osztják, az egyik csoportot kiteszik a vizsgált expozíciónak, 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 expozíciónak ki tett és ki nem tett alcsoportokkal, időben végigkövetjük, megnézve, hogy az egyes alcsoportokban milyen arányban alakul ki a keresett végpont. (Ha az expozíció feltételezhetően káros, akkor ez tipikusan valamilyen nemkívánatos esemény, ha feltételezhetően 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 lehetőleg jobban 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 betegségben elhunytak száma a betegségben megbetegedettek számához viszonyítva (esetleg a megbetegedettek valamilyen részcsoportján 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 expozíciónak. 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.

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

**Mortalitás** Adott betegségből, vagy minden okból összesen valamilyen időtartam alatt (és esetleg valamilyen részcsoporton 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 részcsoponton belül) a betegek aránya a vizsgált csoport létszámához 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 feleltették meg. Például egy vérnyomás-csökkentő hatását vizsgáló kutatás lehetséges végpontja egy adott protokoll szerint mért szisztolés vérnyomás.

**Zoonózis** 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 legnagyobb 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 (tisztá 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 nőttem 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%-át<sup>1</sup>. 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 higiénia, 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

---

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

kanyarós halálozások becsült száma évi 337 ezer volt. 2006-ban 50 ezer<sup>2</sup>. Nem azért, mert ilyen szédületes fejlődésen ment keresztül Afrika életszínvonala, illetve szociális, higiénias 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 végzik 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 tűntek el a nagy semmibe. A kellő átoltottság elrejti őket a szemünk elől – ez azonban hajszálpontosan annyira törekeny állapot, amennyire az átoltottság is az.

A védőoltások tehát saját sikerességük miatt is kerültek nehéz helyzetbe: elmúltott a félelemérzetünk. A betegségek elmaradásával kevésbé kézzelfogható a védőoltások hatása – ez vezetett a használatuk jogosságával kapcsolatos kritikák erősödéséhez<sup>3</sup>. 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 apellálás (hogy kiiktassák a mondanivalójukkal szembeni racionális gondolkodást), primitív vizuális manipulációk, féligazságok vegyítése egész hazugságokkal, pánikkeltés, és nem egy esetben teljesen nyílt, közvetlen hamisítások. (Mindegyikre bőségesen hozok példát a későbbiekben.)

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

---

<sup>2</sup>E. 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>.

<sup>3</sup>Mindig 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 botrányt – a „Pistike (13) borzasztó kínok között halt meg az oltás következtében – SOKKOLÓ képek a belső oldalon!” típusú címodalakkal 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 természettudományos 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 céloom nem az lesz, hogy általában bemutassam a védőoltásokat vagy a védőoltással megelőzhető betegségeket: a témát leszűkítem a védőoltások olyan aspektusaira, amelyeket a védőoltás-ellenesek általában támadni szoktak.

Félreértés 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 szimpatikus 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 tűztem 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 gyermekek 83,7%-a egy héten belül belehal.”)
2. Anti-populizmus („Mi az egyszerű emberek pártján állunk, szemben az elnyomó, csak a saját nyereségükkel törődő gyógyszergyárakkal!”)
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 hallhatuk 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?!”)

5. Ismeretterjesztés (Ez sajnos kicsit szomorúbb dolog, úgyhogy ide nem is írok ilyen vicces karikírozó 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 érhetőek 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 fényévekre 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 témában: „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 kizárólag engem terhel. (Természetesen, ahogy már mondtam is, minden ilyen hibára történő figyelmeztetést szívesen veszek.)

Email-es elérhetőségem: [vedooltas@medstat.hu](mailto:vedooltas@medstat.hu).

Ezek az írások részekre szedve, blog formájában is elérhetőek 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 mindössze egy rövid összefoglalót (3. fejezet) adok általában a védőoltásokról, és a védőoltással megelőzhető fertőző betegségekről.

Egy dolgot viszont mindenképpen ki szeretnék emelni már a legelején: azt a kérdést, hogy miért adunk védőoltásokat (5 fejezet). Látszólag értelmetlenül nyilvánvaló kérdés, amire mindenki tudja a választ („hogya a beoltott személy később ne betegedjen meg”), de valójában kicsit bonyolultabb a helyzet – ezt érdemes már a legelején megbeszélni, 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 témánkra, nagyon fontosnak tartom a témakör 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: alkalmas-e a védőoltás a főhatás elérésére, azaz a betegség megelőzésére?
2. Biztonság: jól ismertek-e, és súlyosságukban az elérendő 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 beszélni. 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 mindhárom 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.

Ez a fejezet egyfajta tartalomjegyzékként szolgál, ahol összegyűjtöm – a fenti csoportosításban – a további fejezeteket. Ahogy a *Beköszöntőben* (1. fejezet) is utaltam rá, az a célom, 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, amelyeket 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 mindegyik védőoltásra vonatkoztatható mindegyik 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 előbbiek a fejlettebbek).
- C) *Abból a tényből* (7.3. alfejezet), hogy a manapság lezajló járványok aránytalan többségben érintik az oltatlanokat.
- D) Az előbbi három, epidemiológiai jellegű bizonyítékon túl bizonyos védőoltások esetében *klinikai kísérletek* (7.4. alfejezet) adatai is igazolják a hatásosságot.

Érdeemes 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 kanyarójárványokban elsősorban oltatlanok betegszenek meg.

### II. *Biztonság* (8. fejezet)

Mint minden gyógyszernek, így a védőoltásoknak is lehetnek mellékhatásaik, 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 cáfolom állításukat.

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 alapelv, 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 „jobbik eset”. Az itt következő kérdésfeltevések, noha számomra teljesen nyilvánvaló, hogy nem valamiféle tudományos kutatás eredményeként adódtak, hanem előre eldöntött prekoncepció 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 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).

D) „Veszélyes” „összetevők” a védőoltásokban (8.4. alfejezet). A védőoltás-ellenesek egyik klasszikus trükkje, hogy olyanokkal riogatják a témában 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 mennyiségben – 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 mennyiségben 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 veszélytelenségéről: egy sor esetben olyan anyagokról van szó, amelyekkel nap mint nap találkozunk, ráadásul sokszor a vakcinákban lévő többszörösen meghaladó mennyiségben. (Sőt, néha nemcsak mint környezet-szennyező 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](http://vedooltas.blog.hu/2012/09/04/tartalomjegyzek_gyanant#badstatistics).

### III. Minőség (9. fejezet)



A védőoltásokat ugyanolyan körülmények között gyártják, mint bármely más gyógyszer. Aki ismeri ezt a világot, az tudja, hogy ez mit jelent – mégis, néha hallani a védőoltás-ellenesektől olyanokat, hogy a vakcinák „könnyen 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 témára: 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, egyrészt 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 vászonzóból készült takarót sem tűrték 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 dúlt benne, nem esett össze, s meglepő módon ellenállt a fájdalmaknak, úgyhogy a legtöbbször 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 legtöbbször 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 egyikben, 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

embereket, ha észrevették, hogy megtámadta őket a betegség, mert átadva magukat a reménytelenségnek, gondolatban már eleve lemondtak 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 féltve 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 száralmat 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, túlradó örömben 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 dúlt a pusztulás, egymás hegyén-hátán heverve lehellték 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 máglyákra, 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 témánk szempontjából izgalmas, az a következő megállapítás az idézet közepe tájáról:

De a legnagyobb száralmat 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 védelemet 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, évezredekkel) 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 törődött 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 jelenségnek, amely később az *immunitás* nevet kapta.

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

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

A fentiek egy nagyon elgondolkodtató következtetésre vezettek. Úgy tűnik, az embernek – ebből a szempontból – kétféle állapota van: egy, amelyben 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 szándékosan megfertőzzük kanyaróval – de nem lehetne valahogy úgy indukálni mesterségesen az immunitást, hogy közben nem a betegség teljes kockázatának

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 vissza<sup>4</sup>, sőt, egyes – igaz megkérdőjelezett, és jóval bizonytalanabb – állítások szerint egészen a X. századra. Ekkor már alkalmazták Kínában a *variolációnak* (variolizációnak) 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 után<sup>5</sup> – Lady Mary Wortley Montagu, a konstantinápolyi brit nagykövetség felesége találkozott ezzel a módszerrel. Miután testvérét feketehimlőben vesztette el, úgy döntött, hogy saját gyermekét aláveti ennek az eljárásnak. Sikeresen 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 megfékezésére már 1717-ben (tehát egy évvel Montagu hazatérése *előtt*) bevetette 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 is<sup>6</sup>. Lehet tehát, hogy a variolációt valójában egy hazánkfia 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 kaparékot (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 átvészélése a természetes himlő ellen is immunitást ad.

A korszakban természetesen nem értették, nem is érthették, hogy ez miért van így, de a dolog mindenesetre működött. A fenti két körülmény *együttesen* kellett – ha bármelyik is hiányzott volna, a variolációnak nem lett volna értelme. Viszont mivel mindkettő fennállt, így máris 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. Érdeemes megfigyelni, hogy a döntés már itt is jelentett dilemmát (pszichológiailag is, amit nem lehet egyszerűen százalékokra lefordítani). Ha varioláltatom magam, akkor a néhány

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

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

<sup>6</sup>D. 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. URL: <http://www.akademiai.com/content/W811517618306665>.

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 megússza 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 konkrétak, 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. Látni fogjuk, hogy ez a dilemma a mai védőoltásokkal kapcsolatban is jelentkezik.

Ma már nehéz megmondani teljes bizonyossággal, de minden bizonnyal két trükk volt, amelyek az eljárás működőképességét adták. Először is, valójában nem akármilyen himlőstől 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 betegségben szenvedőktől vettek kaparékot, minden bizonnyal 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 hasonlóak, hogy az egyik vírus okozta betegség kiállása a másik ellen is védelmet ad. Ezt hívják keresztimmunitásnak. A másik trükk a bejuttatás módszere volt: ezek az eljárások kimondottan „disztálisan” juttatják 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*.

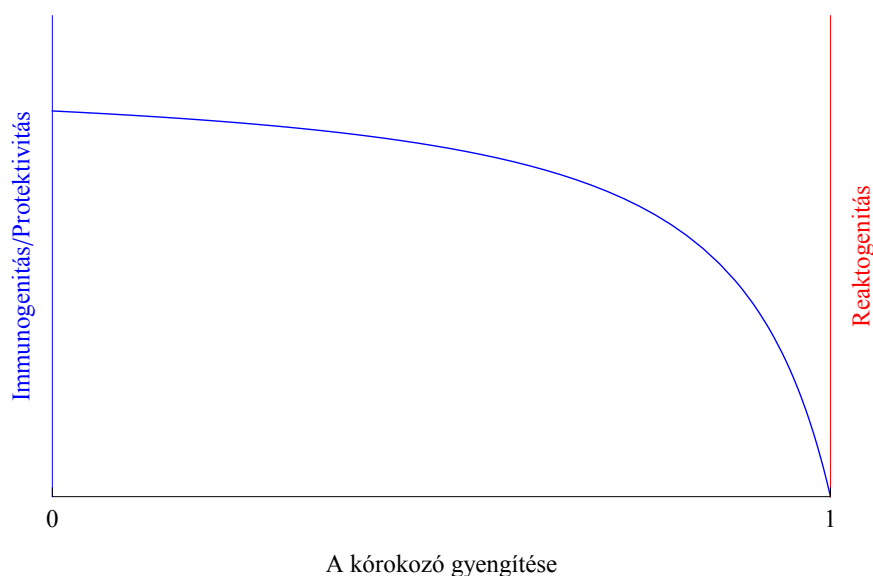
### 3.3. A védőoltások logikája

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 (keresztimmunitás 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 elölt 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 elölt kórokozó is tudja hordozni.

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 mennyiségiek, mint most sugallani fogom (természetesen nem arról van szó, hogy „hígítjuk” a kórokozót), hanem minőségiek. 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 védettség 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.

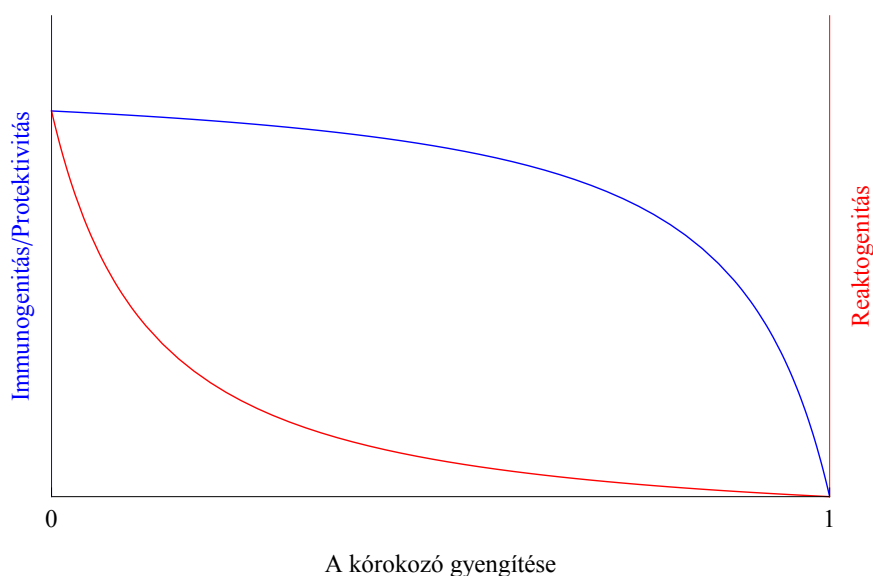


3.1. ábra. Egy védőoltás protektivitása és a benne lévő kórokozó gyengítettsége közti összefüggés, sematikusán

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



Igen ám, csak hogy van egy másik szempont is: a *reaktogenitás*, tehát az, hogy az oltóanyag milyen erős – adott esetben kockázatos, az eredeti betegséghez közeli tüneteket létrehozó – immunválaszt vált ki. Ennek a lefutása eltérő (3.2. ábra). A reaktogenitás akkor a legkifejezettebb, 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, sematikus

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 kizárólag azért léteznek, 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 vettünk 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

acelluláris (csak legfontosabb immunitást kiváltó, tehát protektív antigéneket tartalmazó) pertussis vakcinára – azaz jobbra léptünk a grafikonon. (Ma már bizonyítottnak tekinthető, hogy az acelluláris 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 védelemre 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 antigénekkal. Például a meningococcus B típusának tokantigénjei (ez lenne a protektív antigén) olyan mértékben hasonlóak az emberi szervezetben is meglévő 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 dózissal 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 betegségnek való expozícióra van szükség, így a kísérletes vizsgálat, ahol mi irányítanánk ezt az expozíciót – magyarázandóan 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 betegségnek mi tennénk 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 védettségben 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 *mellékhatás-kockázatot*, amely több mindent foglal magába. A reaktogenitás azzal van összefüggésben, hogy az oltás antigénjeivel indukálja az immunrendszert, 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 (nagyon magas láz, tályogképződés), 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 betegségnek* is nevezni. A fentiek fényében érthető, hogy ez is egy természetes, önmagában aggodalomra okot nem adó esemény, amely pusztán azt jelzi, hogy az oltott immunrendszere válaszol az oltásra.

Ettől meg kell különböztetni azokat az eseteket, amikor a tapasztalt mellékhatás nem tudható be az immunrendszer indukcióra adott természetes válaszához. 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 kórkép (demyelinizáció) alakult ki. Ennek a betegségnek nyilvánvalóan a világon semmi köze a veszettséghez, ez tehát nem oltási reakció. Az ilyet nevezzük *oltási szövődményeknek*. 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-

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 elszenvedőt persze nem vigasztalja, de szerencsére szintén nagyon ritkák: 2014-ben Magyarországon 37 ilyen 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.) szakaszt). 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 célirányosan 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 irányelve (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 összeített 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 tehenészlányok valamilyen oknál fogva kevésbé fogékonyak a feketehimlőre, mint más emberek. Az már Jenner előtt ismert volt, hogy e mögött

az a jelenség áll, hogy őket 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 variolációnál 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 szándékosan is létre tudna hozni tehénhimlős megbetegedést, akkor egy új, az eddigieknél 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 tehenész lány tehénhimlős hólyagjából vett váladékkal mindkét kezén inokulálta James Phippsset, kertészének nyolcéves kisfiát. A kísérlet sikerült: Phipps csakugyan elkapta a tehénhimlőt, majd – némi gyengélkedéstől eltekintve – eseménytelenül fel is gyógyult belőle. Ezzel Jenner az első kérdést megválaszolta: a tehénhimlős inokulum 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 mondanánk, hogy magasabb bizonyító erejű, kísérletes bizonyítékot szerez. E célból Phippsset július 1-én a hagyományos variolációs módszerrel szándékosan megfertőzte – és nem történt semmi! A varioláció szokásosan kiváltja az enyhe megbetegedést, Phippsnek azonban kutya baja sem lett. A biztonság kedvéért még többször is variolálta Phippsset, mindannyiszor 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 óvatosságnak kellene lennie, és nem volna szabad kockára tennie megbecsültségét azáltal, hogy olyasmit nyújt be a tanult testület elé, 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 könyvecskéjét, amelyben már 23 esetet prezentált. (Beleértve 12 történelmi példát olyanokról, akik átettek 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 témában, ami miatt neve minden bizonnyal 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 mindezt rigorózus empirikus alapon.

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

Mai szóhasználattal azt mondhatjuk, hogy Jenner élő, 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 lépésben 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 idegrendszert 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 gerincvelőjét még ki is szárította egy erre a célra 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 környezetbe – 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 átoltások miatt az fog számára túlélési előnyt biztosítani, ha az új környezetben képes jól szaporodni. Ez a szelektív nyomás ahhoz fog vezetni, hogy – kellően kitartóan végzett átoltások 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 átoltás 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 átoltást kell végezni, az vírusról vírusra változik: a bárányhimlő Oka törzsét mindössze 28-szor kellett átoltani, és máris védőoltásban beadható gyengeségű lett, a sárgaláz 17D törzsét viszont több mint 280-szor kellett átoltani 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 – átoltásokkal *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 kérte 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

vírust, de másrésről még nem volt beteg, így remény is volt a sikeres vakcinációra), ám a helyzet nem volt könnyű. Pasteur maga nem volt orvos, így nem hogy 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 megkezdte 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, mind a kor 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 immunrendszert 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 megbirkózni. Ilyen immunhiányt jelentenek bizonyos immunológiai betegségek, károsodások (pl. agammaglobulinaemia), rosszindulatú 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 elölt kórokozóval való találkozás is képes lehet megfelelő, később védelmet kiváltó immunválaszt létrehozni – magyarul egy elölt 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 számarköhöges vakcina. Ezt az 1930-as évek elején fejlesztették ki: akkor már ismerték



és tudták tenyészteni a pertussist okozó baktériumot, az oltás pedig nem más volt, mint az ilyen baktériumtenyészet elölt szuszpenziója. Az inaktiválás történhetett fizikailag, például hőhatással, vagy kémiaiilag, 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 Glenn) rájött, hogy ha a toxint formaldehiddel kezeli, akkor az elveszíti betegségkeltő 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 hátrányaik, mint az élőknek: immunhiányos állapot sem jelent feltétlen ellenjavallatot és elvileg is kizárt, hogy az oltás a betegséget okozza. Sajnos cserében az immunrendszert 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 elölt 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 ebbe szükségessé, hogy a teljes sejtes vakcina nem csak a protektivitás szempontjából lényeges antigéneket hordozta, hanem a szó szoros értelmében több ezer továbbit 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.

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 felhagytak, 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 fehérjénknek. Ettől kezdve nincs más dolgunk, mint előállítani ezt a szekvenciát, majd valamilyen organizmussal – a hepatitis B oltás esetén ez a *Saccharomyces cerevisiae*, azaz a közönséges sütőélesztő – lefordíttatni 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), kisgyermeknél, 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 (kisgyermeknél, 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 fentieknél 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

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 fajta okozta fertőző, ragályos betegség, amely cseppfertőzéssel terjed. A *Mycobacterium tuberculosis* elsődleges rezervoárja az ember, de állatok is megfertőződhetnek, más *mycobacterium*oknak 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 függenek 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, éjszakai 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 nyirokrendszert 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 immunológiailag 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 kezeléseknél 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*-ot, hanem egy rokonát, az elsősorban tehéneket megbetegítő *Mycobacterium bovis*-t tartalmazza, ilyen értelemben tehát Jennerileg gyengített, de ezt még Pasteur úton is attenuálták: egy történelmileg is egyedülálló kitarással végzett fejlesztés során 13 éven (!) keresztül folyamatosan újra és újra átoltották, mígnem elértek egy olyan állapotot, hogy a baktérium visszafordíthatatlanul elvesztette

betegségkókozó képességét (ép immunitású emberben). Az oltás a felnőttkori tüdő TB-vel szemben nem nyújt meggyőző fokú védelmet, de a súlyos gyermekkori 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, ragályos betegség, amely cseppfertőzéssel, közvetlen érintkezéssel és fertőzött tárgyak útján terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja 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 szövetszűrlést 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 időseknél 20% is lehet.

A torokgyíkot már Hippokratész is leírta; a kiváltó baktériumot Klebs azonosította először 1883-ban és Löffler tudta tenyésztetni (1884). A toxint 1888-ban Roux és Yersin mutatta ki. Két évre rá Kitasato és von Behring tengerimalacokat fertőzött meg hőkezelt toxinnal, majd megmutatták, hogy ezután az állat vérszéruma felhasználható mind a betegség megelőzésére, mind a gyógyítására. Ezt nevezték diftéria antitoxinnak. (Mai szóval azt mondanánk, 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 toxint 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 toxint tudja semlegesíteni.) E felfedezést követően hamar beindult az antitoxin ipari méretű előállítás – 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 szérumból állítottak elő. Az első mai értelemben vett (aktív) védőoltást a diftéria ellen 1907-ben állította elő von Behring. Inaktivált vakcinát készített: fogta a diftéria toxint, 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

igazi áttörést Ramon (és Glenny) tevékenysége hozta meg, aki 1923-ban felfedezte, hogy a toxint formaldehiddel kezelve az elveszti a betegségokozó képességét, viszont immunogenitását nem. Ezt nevezték 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 spóras baktérium okozta fertőző, de nem ragályos betegség, mely elsősorban szennyezett 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 szájjárat okozó görcs formájában. A görcsök azután súlyosbodnak és továbbterjednek, általában lefelé haladva: a szájjár 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; mindez borzalmas fájdalommal jár. Megemlítendő, hogy újszülötteknél 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 ingerülettovábbítást és blokkolja a gátló ingerületek izmokhoz jutását, ez okozza az akaratlan, igen erős izom-összehúzóásokat.

A halál legtöbbször a gége- és légzőizmok görcse vagy a többszörös csont- vagy gerinctörés miatt következik be. Kezeletlenül a halálozási arány az 50%-ot, köldöktetanusztál 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 sikerrel 1897-ben. Ramon igazolta, hogy a tetanusz toxinja – ismét csak a diftériához hasonló módon – formaldehiddel az antigéntulajdonságainak megtartása mellett inaktíválható; 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 cseppfertőzés 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 hétben nő, aztán két-három hétig 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 csillószőreikben 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 fejlesszenek 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 típusától 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

acelluláris 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, ragályos betegség, mely elsősorban széklettel (feco-oralis úton) terjed. A kórokozó egyetlen ismert rezervoárja az ember.

A poliovírusal 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 (aszéptikus 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 erősödnek, súlyos izomfájdalmak és -görcsök 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 kisgyermekkorban 2–5%-tól a felnőttkori 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 sporadikus eseteket okozott, azonban 1910-től kezdődően a fejlett országokban hirtelen megugrott az előfordulása<sup>7</sup>. A poliovírust, mint a betegség okozóját 1908-ban azonosította Landsteiner és Popper (de a ragályosságot 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-

<sup>7</sup>E jelenség okát teljesen biztosan nem ismerjük, de elég sok indirekt bizonyíték utal arra, hogy – paradox módon – a higiénias viszonyok javulása volt a felelős: rossz higiénias körülmények között a csecsemők aránylag korán találkoznak a különféle enterovírusokkal, ami az idő alatt ad számukra immunitást, amíg az anyai antitestek még védik őket a klinikai megbetegedéstől. A higiénia javulásával azonban az első találkozás időpontja egyre későbbre tolódik, mígnem 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.

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 országaiban terjedt el – elsősorban Csumakov révén – később azonban az Egyesült Államokban, majd a harmadik világ országaiban is alkalmazni kezdték. Itt a mai napig alkalmazásban van, azonban a fejlett országokban az utóbbi egy-két évtizedben felhagytak vele. Ennek oka, hogy bár szinte minden az OPV mellett szól (robosztus 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 mutáción is, ami éppen a gyengítését tünteti el. Ilyen formában, bár elképesztően ritkán, de elképzelhető, 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 kérdőjelezi 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 sikeressége 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 szepszis és a gégefedő-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 invazív válik, belép a vérkeringésbe, és kiváltja a klinikai megbetegedést.

A tünetek és a patomechanizmus az okozott betegség formájától függenek.

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.



A Haemophilus influenzae-et 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-poliszacharidját 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 szisztémás 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 átvészelése 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 legvesélyeztetettebbek.

A kanyarót először al-Razi arab orvos írta le egyértelműen azonosíthatóan a IX. században, de elképzelhető, hogy korábbi, bizonytalanabb leírások is ennek a betegségnek 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 találkozásakor 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

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 mindkét oldali, és érinthet további nyálmirigyeket, ritkábban más mirigyeket (például a hasnyálmirigyét, 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 mirigyek 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 tenyésztette 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.

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. Fel-nőtteknél 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 rendellenességhez 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 kórkép 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 betegségként, 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 hétig 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 hétig meglehetősen specifikusak (levertség, étvágytalanság, hányinger, hasi fájdalom stb.), majd pár nap múlva jön a jellegzetes besárgulás. Ez általában 1-3 hétig tart, és sötétsárga vizelettel, világos széklettel jár. Ennek elmúltával jellemzően 6 hónapon belül oldódik a fáradtság is, és megszűnnek az akut májgyulladás tünetei.

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

elemében értett folyamat során.

Az akut hepatitis B fertőzések túlnyomó része meggyógyul, vagy látszólag meggyógyul, az esetek mindössze 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 gyermekeknél 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 tünettől nem jár, két szempontból mégis problémát okoz: egyrészt, 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 sejtkultúrára tenyészteni, a védőoltás szempontjából így kulcsfelfedezésnek bizonyult, hogy a vírus egy felületi antigénje, az ún. hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) elleni immunitás véd a vírust fertőződés 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 mindössze 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 gyermekeknek 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

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 felettiak 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 elölt kórokozó alapuló pneumococcus elleni védőoltás előállításával, igen kevés sikerrel. 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). Aból 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 „könnyebb dolguk van”, mint az oltás által lefedett szerotípusoknak, hiszen ezek folytonos versenyben vannak egymással – mi pedig lényegében „besegítünk” az egyik oldalnak az oltással, azaz szelektív előnybe hozzuk a vakcinában nem reprezentált szerotípusokat. E szerotípusok így létrejövő 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 kompenzálta az 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 térítésmentessé tettek a gyermekek számára. Alkalmazása 2014-től kezdve kötelező.



## 4. fejezet

### Egy kis immunológia

Az emberi szervezet létének 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 (*végrehajtás, 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 véd 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-

ja<sup>8</sup>. Céloom egyúttal, hogy bemutassam a háttérét 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* (barrierék), 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 velünk 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, *antigénnek* nevezzük.

A szervezetbe jutó antigének először általában az ún. *veleszületett immunitással* (vagy természetes, natív immunitás) kerülnek kapcsolatba. Ez immunrendszerünk ősbibb 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-nak<sup>9</sup> nevezni. Vegyünk 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: mindig valamilyen sejt felszínén (ilyenek a TLR-receptorok), vagy annak belsejében (ilyenek a NOD-receptorok) találhatóak, a szokásos elnevezésük *mintázatfelismerő receptor*, angol rövidítéssel PRR<sup>10</sup>. 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

<sup>8</sup>A. 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.

<sup>9</sup>Pathogen-associated molecular pattern, azaz kórokozókhoz kötődő molekuláris mintázat.

<sup>10</sup>Pattern recognition receptor.



típusából alakulnak ki, a dendritikus sejtek és az epitélisejtek. 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 mindössze néhány tucat típusból kerülnek ki.

Látható, hogy a felismerési folyamat a veleszületett immunválaszban nem specifikus, a szónak olyan értelmében, hogy nem *adott, 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 mindig ugyanúgy néz ki (például az emberi mintázatafelismerő receptorok mindenkién pontosan ugyanazok), és idővel sem változnak, azaz mindig 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 „örszemek” ezek révén közlik, hogy „katonákra” 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 mindig ugyanaz lesz, mely megvalósítja az információtovábbítást, hiszen a válaszadást fogja – többek között – támogatni. A kaszkád lefutását számos elem szabályozza, illetve önmagára visszaható lépéseket, 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 funkciónak* is nevezni (kifejti a hatást, azaz effektust). Ennek módszereit érdemes

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

A veszületett immunitás legfontosabb *celluláris immunválasza a fagocitózis*. Ez azt jelenti, hogy a leküzdendő sejtet vagy molekulát az immunrendszer sejtje körbeöleli, bekebelezi, majd miután az a sejten belülré került, különféle enzimekkel és nagyon hatékony oxigén gyökökkel szétbontja, így megsemmisítve azt, a lebontott maradványokat pedig kibocsátja a sejtéből. Az immunrendszer egyes sejtjeinek kifejezett feladatuk a fagocitózis végrehajtása, ezeket szokás *fagocitáknak* vagy *falósejtnak* nevezni. Egyik legfontosabb típusukat a *makrofágok* jelentik: ezek a fehérvérsejtjeink monocita nevű típusából képződnek a szervezet különböző részeiben, jórészt miután kiléptek a vérkeringésből. 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 veszületett immunitás celluláris válaszának az ún. *természetes ölő (NK) sejtek* jelentik. Ezek a fehérvérsejtek limfocitának nevezett típusaival rokonok, és két szempontból is eltérnek működésüket tekintve az előbbiektől. Egyrészt 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 fagocitákétól: az NK sejtek nem bekebelezik a célpontot, hanem sejt méregként viselkedő fehérjéket bocsátanak ki rá (citotoxikus hatás), illetve a fagocitákhoz hasonlóan ők is részt vesznek jeltovábbító funkcióban is: megjelölik a célpontot további immunválaszra.

A veszületett 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 sejt szerűként – képes leküzdni az idegenként megjelölt célpontot.

A veszületett immunrendszer válaszási 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 jórészt elhalt neutrofil granulocitákból áll.)

Mindezeket összefoglalva: a veszületett 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 törzsfajlás 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 későbbiekben 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 hármasság tagolásnak megfelelően – hiszen természetesen itt is élni fog ez a hármasság.

Az első lépés a *felismerés*. Az adaptív immunitás esetében két sejttípus végzi a felismerést: a B és a T limfocita; mindkettő a fehérvérsejtjeink 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 *antigénprezentációnak*. Sokféle sejt képes erre, ám vannak, amelyeknek ez a kifejezett „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 mást is tesznek: bekebelezik a sejtet, de teljes lebontás mellett azt az átalakítást is elvégzik, amire a T sejteknek szükségük van a felismeréshez<sup>11</sup>. 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 lépéseket, 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-fehérje létezik. Az MHC-I-hez a prezentáló sejten *belül* képződött

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

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 immunitásától. 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 nemzetségre 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)<sup>12</sup>. 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 mindössze 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 egyféle antigént<sup>13</sup>).

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 csírvonalban 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 elképesztően sokfélék tudjanak lenni, annak ellenére is, hogy a mögöttük lévő genetikai háttér egységes, és közel nem tud ennyi variációt lehetővé tenni 2) valamilyen 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 szakaszaik – 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

<sup>12</sup>Az 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.

<sup>13</sup>Egy sejt felszínén több receptor is található, de mindegyik *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 szelekción is<sup>14</sup>, 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 picit 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 expanzió*nak. (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 immunrendszertől, 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 *kostimuláció*nak 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 sejtekké 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

<sup>14</sup>A B sejtek pozitív szelekciójáról nagyon keveset tudunk.

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- $\gamma$ -t (interferon- $\gamma$ -t) és IL-2-t bocsátanak ki, ezek a már látott sejtek közül a makrofágokat és az NK sejteket aktiválják, valamint a szerzett immunitás (hamarosán bemutatandó) celluláris válaszában 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 – mindkettő valóban az extracelluláris kórokozók ellen fog hatni.

A CD4+ T sejtekből még egy csoport tud differenciálódni: a *szabályozó (regulátor) T limfociták* (rövidítésük: Treg), melyeknek szerepe elsősorban az elindult limfocita expansió 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 megtörténhet 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. Akárhogy is, ha megtörtént az aktiváció, akkor ugyanúgy klonális expansió következik, ám az így létrejött Tc sejtek már közvetlen effektor funkcióval bírnak, melyet mindjárt látni is fogunk.

Végezetül nem beszéltünk még a B sejtekről. Ezek aktiválódása kapcsán meg kell különböztetnünk az ún. T-dependens és a T-independens antigéneket. Az előbbieket azokat az antigéneket jelölik, melyek révén a B sejt tud kapcsolódni majd aktiválódni – de csak akkor, ha T sejt is jelen van. Ebben az esetben a B sejt lényegében antigénprezentáló sejtnek 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 expansió 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 előbbiekben láttuk is, hogy a beindulásukat megelőző információfeldolgozáshoz, azaz a működésükhöz 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 versenyt.

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 válaszában 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 póruson bejutva kiváltja az apoptózist.)

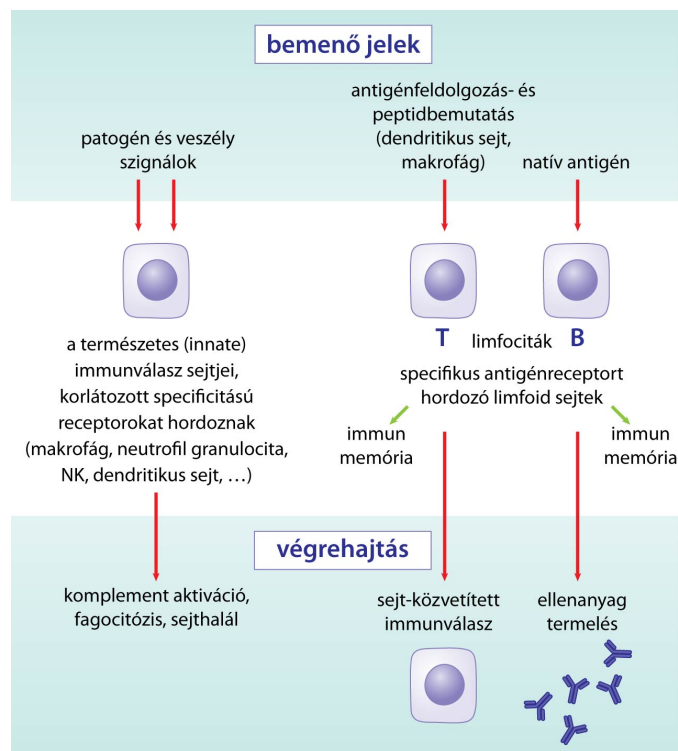
A *humorális válasz* effektorai az ún. *antitestek (ellenanyagok)*, vagy más szóval *immunglobulinok*. Ezeket az oldható fehérjemolekulákat a B sejtek termelik, a fent említett expansió után. Kicsit részletesebben elmondva arról van szó, hogy a B sejtek az aktiválódást követően nem csak felszaporodnak,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

Arról van ugyanis szó, hogy az antitestek specifikusan tudnak kötődni egy antigénhez, márpedig 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 sejtet a veleszületett immunitás számára, és beindítja a komplementrendszer, valamint segíti a fagocitózist.

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

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 erősségük. 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, jelentőségéről keveset tudunk. Végezetül az *IgE* izotípusú antitestek a paraziták elleni védelemben, és az allergiás reakciókban játszanak szerepet. (Hozzákötődnek 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.

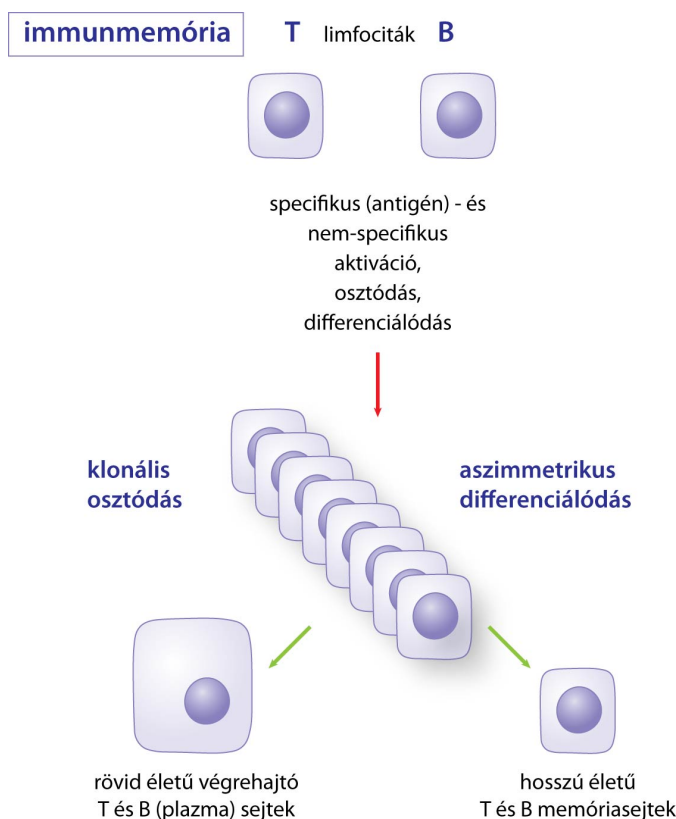


4.1. ábra. Az immunrendszer folyamatai és működése nagy áttekintésben.



Egy kérdés maradt nyitva még: mi a „karmester”, jelen esetben a Th2 limfociták szerepe a B sejtés, humorális válaszban? A T-independens antigének esetén semmi, ilyenkor az aktiváció és expanszió 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 elérik, hogy a B sejtek végül is egyéb izotípusú antitesteket is termeljenek.

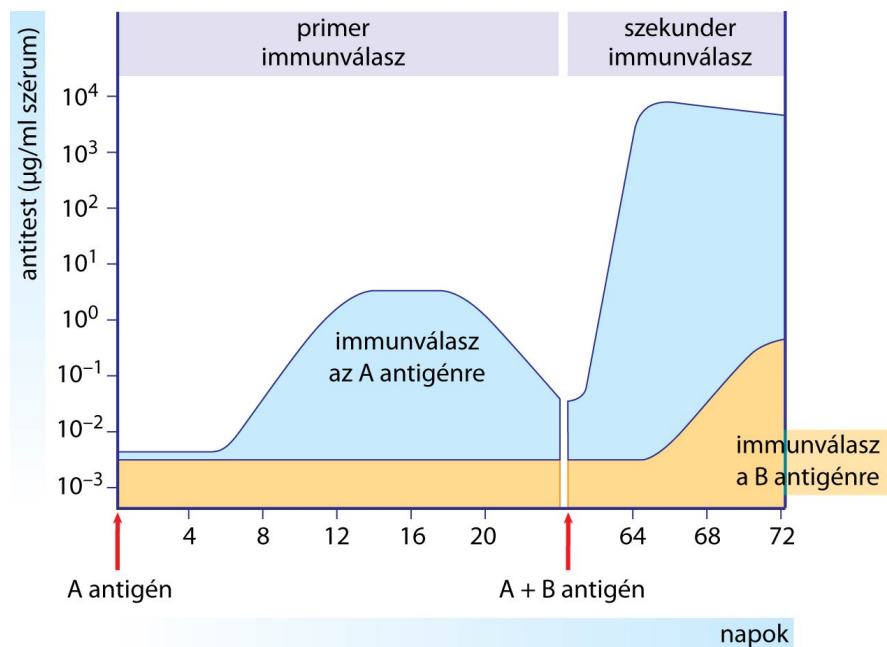
Végezetül egy nagyon fontos kérdést kell még megbeszélni, mely az egész szerzett immunitás egyik legalapvetőbb jellemzője. Ez pedig az a képessége, hogy – szemben a veleszületett immunitással – *tanuljon* a korábbi találkozásokról. Tehát bár az első találkozásnál nem fog hatékony választ adni, de másodszor, 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 találkozásakor.) 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 expansziója után a szervezet nem számolja

fel az összes elszaporodott limfocitát. Egy részüket igen, hiszen az autoimmunitás elleni védekezés egy fontos mechanizmusa, hogy az expansió leállítására is vannak jelpályák, ám a limfociták egy része nem elpusztul, hanem átalakul ún. *memóriasejtté*. 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 expansió és lezárása néhány napos, hetes folyamat, addig a memóriasejtek hosszú élettartamúak: évekig, sőt, évtizedek a szervezetben maradnak. A jelentőségüket 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 sejtté alakulnak) – csak hogy 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 – mindössze 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 fejlődéséről. A legtöbb immunrendszerben dolgozó sejt a vérünk fehérvérsejtnek nevezett alakos elemének<sup>15</sup> 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 vörösvértestek, a vérlemezkék, 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 mindkét típusú 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 érésükhöz 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 csontvelő<sup>16</sup>. 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 érési centrumból a perifériára: átkerülnek *másodlagos nyirokszervekbe*. A legfontosabb ilyen másodlagos nyirokszerv a lép és a nyirokcsomók, de ugyanígy másodlagos nyirokszervet jelentenek a mandulák, a feregnyúlvány (köznapi nevén a vakbél), ma már tudjuk, hogy ilyen szerepet töltenek 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 utazva<sup>17</sup> jut el a legközelebbi nyirokcsomóba. Itt már várják őt a limfociták és sor kerül a fent leírt folyamatok beindulására. Minden nyirokcsomónak vannak „odavezető” (afferens) nyirokereik, itt lépnek be az APC-k és a limfociták (a perifériára kikerülésük során), valamint „elvezető” (efferens) nyirokereik, itt lépnek ki a feldolgozás utáni, illetve szükségtelenné vált sejtek; ezek nagyobb nyirokcsomókba vagy – végeredményben – valamely vénába torkollnak. Kevesen gondolnák, de

<sup>15</sup>A vérünkben két további alakos elem található: a vörösvértestek, melyeknek elsősorban az oxigénszállításban van szerepük, és a vérlemezkék, melyek elsősorban a véralvadásban vesznek részt.

<sup>16</sup>De angolul így is kijön a rövidítés: bone marrow.

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

felőttben napi 15-20 liter vér szőrődik 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 valószínűséggel 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 kitegyük 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 is.

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 mindenkivel, 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 folyamat 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 kimérhető<sup>18</sup> 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,

<sup>18</sup>I. 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](http://jid.oxfordjournals.org/content/189/Supplement_1/S123.abstract).

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 védik 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  $\frac{9\,999\,999}{10\,000\,000} = 99,99999\%$ , 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 védtelen lenne. Ezt a jelenséget, tehát azt, hogy valaki azért védett, mert bár immunológiailag 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 ösztársadalmi 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 (immunológiailag) 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 másikkal 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 érintkezéssel terjed, így ott alacsonyabb (hiszen a szexuális érintkezés feltételezi az egy légtérben 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 hét körüli, HIV-nél a körülményektől 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 betegségeknel a csatornázás, szennyvíztisztítás), de szexuális úton terjedő betegségeknel 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 társadalmiakat egyaránt – összefogva megmutatja azok eredőjét 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 adatokból<sup>19</sup>, ráadásul a társadalmi tényezők nagyon különbözhetnek 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  $R_0$ -jai<sup>20</sup> 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 körüli ez az érték.) A mumpsz sokkal visszafogottabb ilyen szempontból, 10 alatti az elemi reprodukciós száma. És végül ott van, félig-meddig szándékos kakuktktojásként, 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, lényegében<sup>21</sup>

<sup>19</sup>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. URL: <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/2/4/281>.

<sup>20</sup>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>.

<sup>21</sup>A kérdésfeltevésünk szempontjából („egy beteg hány másikat exponál a betegségnek”) az alanyak természetesen már mindenképp eleve betegnek kell lennie, úgyhogy úgy tűnhet, hogy az oltottnak 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

5.1. táblázat. A legfontosabb védőoltással megelőzhető fertőző betegségek elemi reprodukciós számai (közelítő 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  $R_0 \cdot P$  védett 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 kettéválasztani. Egyrészt a védettségnek vannak, illetve lehetnek természetes okai: az anyai korábban már átesett a betegségen, csecsemő és a méhen belüli korban a szervezetébe átkerült anyai antitestek még védik, 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 dolog 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).

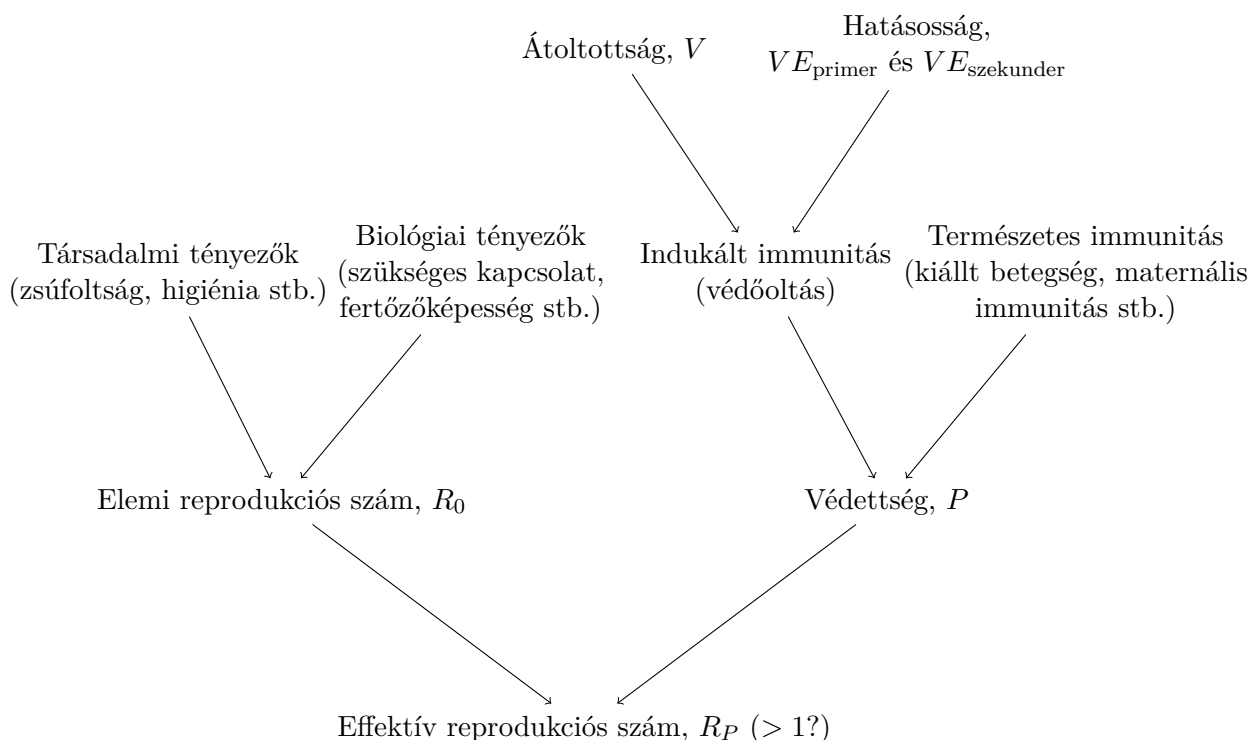
A biológiai és a társadalmi tényezők meghatározzák az  $R_0$ -t. Ez megfelelő módszerekkel megbecsülhető, adott körülmények között adott betegségre jellemző – bár általában nem pontosan ismert – érték. A védettek  $P$  aránya meghatározza az effektív reprodukciós számot:  $R_P = R_0(1 - P)$ . Na de mit mondtunk kiinduláskor? Hogy 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 min múlik, kitör-e járvány: akkor fog ez előfordulni, ha a védettek aránya  $1 - \frac{1}{R_0}$  alá esik, ahol  $R_0$ -t az adott betegségekre és populációra kell meghatározni (a mi viszonyaink között az 5.1. táblázat tartalmazza a közelítő értékeit). Például rubeolajárvány 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% védtelen, ők sem fognak megbetegedni – hiszen ha nem tud járvány kitörni, akkor nem lesz kitől elkapniuk a betegséget! Ez a nyájimmunitás<sup>22</sup>!

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 emlegettem. Ez olyannyira így van, hogy a nyájimmunitás fogalmát már jóval az

<sup>22</sup>Fine, “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>.

előtt felismerték, hogy a legtöbb ma használatos védőoltást egyáltalán feltalálták volna. **Klasszikus megfigyelés** (7.1. alfejezet), hogy a védőoltás előtti érában 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 visszatöltik 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 átoltottság. Ebben az esetben tehát az előbbi  $P < 1 - \frac{1}{R_0}$  kritérium azt jelenti, hogy a feltételünk

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

azaz megkaptuk, hogy mi az az átoltottság, ami alatt megszűnik a nyájimmunitás és kitörhetnek járványok. Megfordítva: meg tudjuk határozni, mégpedig számszerűen, hogy milyen minimális átoltottságot 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 ragályosabb a betegség, annál nagyobb átoltottságra van szükség a nyájimmunitás fenntartásához, és így az oltatlanok indirekt megvédéséhez. Mindazonáltal 95% még a kanyaró legragályosabb feltételezése mellett is elég, 5% oltatlant tehát „elvisel” a rendszer. Rubeola vagy diftéria esetén ennek akár háromszorosát is. Másrésztől, tetanusz esetén lehetetlen nyájimmunitást létrehozni – mivel ezt a kórokozót nem másik embertől kapják el a betegek, így az átoltottság, mindegy milyen a mértéke, semmilyen indirekt védelmet nem jelent az oltatlanoknak<sup>23</sup>.

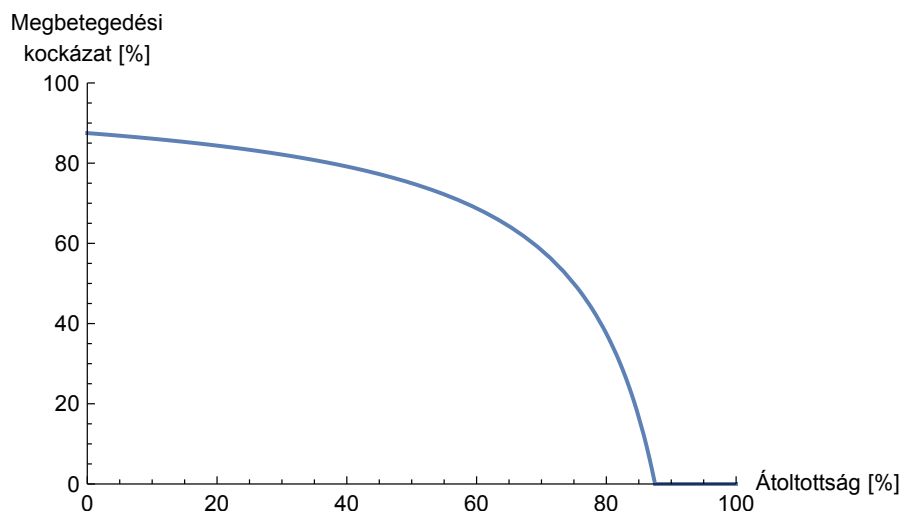
Komolyabb, ún. dinamikus modellekkkel, melyekről később még én is fogok szót ejteni, azt is meg lehet határozni, hogy mi történik, ha nem érjük el a fenti küszöböt. Erre mutat példát<sup>24</sup> az 5.2. ábra.

<sup>23</sup>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.

<sup>24</sup>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

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.) Érdeemes 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 melleleg az epidemiológiai modellezés első nagy eredménye volt a XX. század elején.

Közelítsük most a modellünket 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  $VE_{\text{primer}}$ -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  $VE_{\text{primer}}$  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 dologtól 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 betegségekre, és pár tipikus oltás-hatásosságra az 5.3. táblázat mutatja, az eddigi táblázatok folytatásaként.

Érdeemes felhívni a figyelmet, hogy itt már 100% feletti 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 modellünk ún. *statikus modell* volt, tehát nem foglalkoztunk időtényezővel. Nem törődtünk azzal, hogy a járványok hogyan haladnak időben, hogy a fertőzések mikor következnek be stb. Könnyen elképzelhetőek 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 átoltottság, 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 – védettség hiányában – mindkettő 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 modellekre* van szükség. Azért hoztam fel épp most ennek a témáját, 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 lezajló jelenség.

E modelleknél, illetve általában a fentieknél kifinomultabb modelleknél 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 tárgyalja<sup>25</sup> ezeket az epidemiológiai modelleket. Én itt most csak néhány –

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

érdekes és tanulságos – végeredmény közlésére szorítkozom.

Kezdjük először a szekunder tökéletlenséggel! Egy lehetséges modell<sup>26</sup> ennek vizsgálatára az ún. *SIRV-modell*<sup>27</sup>. 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 emberöltőn 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 szorozóként 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  $\mu$  a halálozás<sup>28</sup>,  $\omega$  pedig a gyengülés előbb említett rájája. 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 mindössze 43%, de még várhatóan 100 év alatt<sup>29</sup> gyengülő oltás hatásossága is csak 60%! Mindezt az 5.3. ábra kék görbéje 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](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://epubs.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>.

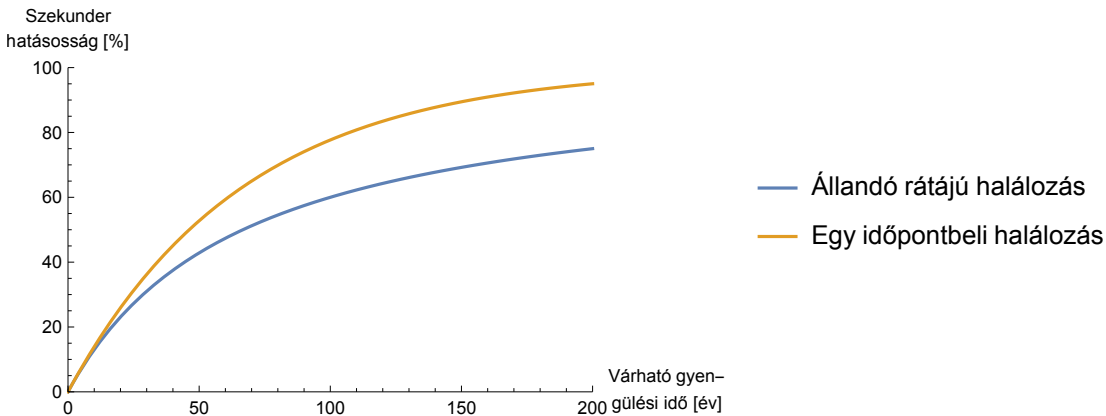
<sup>26</sup>Fontos látni, hogy itt már többféle modell közül választhatunk, melyeknek számos paramétere is van. Ezek meghatározása a gyakorlatban persze lényeges – és bonyolult – feladat, én most azért nem foglalkozom ezzel, mert csak a legfontosabb modellek legillusztratívabb eredményeit akarom bemutatni.

<sup>27</sup>A. 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>.

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

<sup>29</sup>Ez 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.

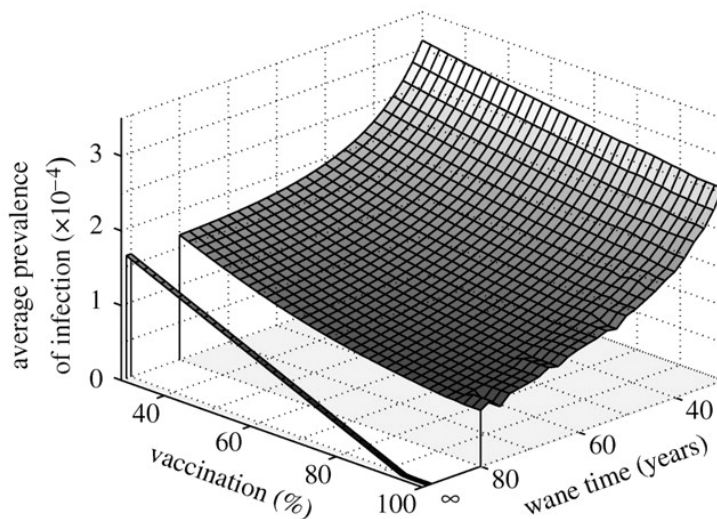


5.3. ábra. Védőoltás  $VE_{\text{szekunder}}$  szekunder hatásossága, az oltás gyengülésének várható ideje függvényében; kb. 67 év várható élettartam feltételezése, és kétféle korfa mellett: vagy 1,5%-os, állandó halálozási ráta (kék görbe), vagy mindenki megéri a várható élettartamot és akkor mindenki 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 modelleknél már elég sokféle feltételezéssel kell élnünk, 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 utánaszámol, 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 korfákhoz 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 realisabb modellel, mint az előzővel. Ez tehát egy jó példa arra, hogy a valódi viszonyok pontosabb figyelembevételével a modellt is közelíti a valósághoz.

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 realiztikusabb eredményt kapjunk. Erre mutat példát az 5.4. ábra, mely egy összehasonlíthatatlanul komplexebb modell<sup>30</sup> eredményeit mutatja, ami ráadásul nem csak a népességszintű jelenségeket, hanem az egyéni immunológiai folyamatokat is modellezi.



5.4. ábra. 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)

A végtelen gyengülési idő a szekunder értelemben tökéletes vakcinát jelenti, így ennek a görbéje 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 tökéletlenségnek 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,

<sup>30</sup>J. 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 kitörni<sup>31</sup>.)

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 semennyire, vagy azt, hogy mindenki 80%-os erősségű védettséget nyer...? Mi eddig az előbbit értettük ez alatt, de pusztán az egyszerűsítés kedvéért: az utóbbi is ugyanolyan értelmes lehetőség, csak épp ahhoz 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: mindkét 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 semennyire,
- vagy, hogy minden beoltott 81%-os erejű védelmet nyer (értve 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 semennyit,

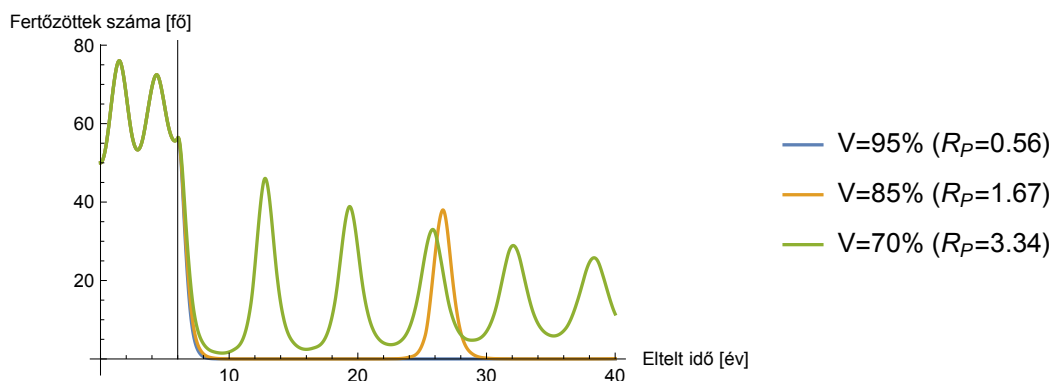
a lényeg, hogy mindhárom esetben 100 embert exponálva a kórokozónak (elemi reprodukció) 81 fog ténylegesen megbetegedni (effektív reprodukció). Mondhatjuk például, hogy a védetté válás arányát egy  $VE_{\text{primer,arány}}$  jelű tényezővel mérjük, a védelem erősségét pedig egy  $VE_{\text{primer,erősség}}$  jelűvel (mennyivel csökken a megbetegedési kockázat, 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 átoltottság pedig marad változatlan.

<sup>31</sup>J. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X03004493>.

Mindent egybevetve azt mondhatjuk, hogy a vakcináknak háromféle tökéletlenségük lehet<sup>32</sup>: 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 érában, tehát az első 5 évben, a kanyaró valóságban is tapasztalt kétéves ciklusú ingadozását<sup>33</sup>, melyről már itt is volt szó.) A 6. évben elindítunk egy oltási programot, primer és szekunder értelemben egyaránt tökéletes vakcinával. Az ábra három scenárió esetén mutatja a későbbi történéseket (40 évre

<sup>32</sup>A. 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://rspb.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://epubs.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).

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

előre), melyek közül kettőben semmi meglepő nincs. Ha az átoltottság 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 átoltottság 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 átoltottság 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”) jelensége<sup>34</sup>.

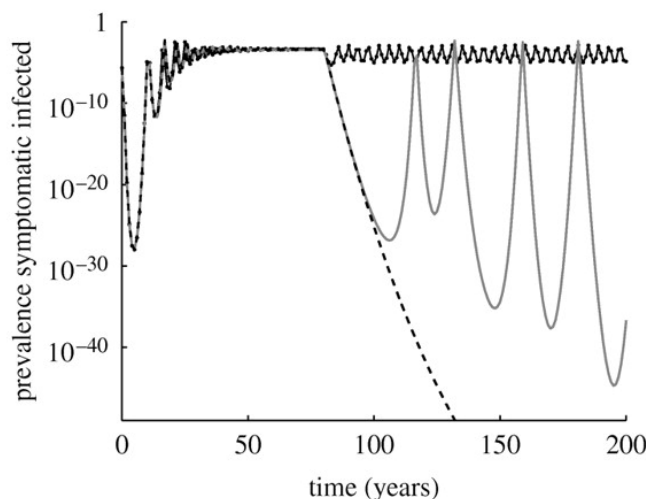
Mi a jelenség magyarázata? Az, hogy ha az effektív reprodukciós szám nagyobb ugyan 1-nél, *de csak kicsivel*, akkor igen lassan gyűlnek a fogékonyak, akik körében a járvány majd később berobbanhat. Ez alatt megbetegedés nem fordul elő, mert a fogékony halmaz nem elég nagy ahhoz, hogy önfenntartó terjedés tudjon benne beindulni. Amint azonban eléri a kritikus méretet, szinte az egész populáción 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 átoltottság, 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”, előtör a betegség. Ez a példa is arra figyelmeztet, hogy csak azért, mert egy betegség régóta nem fordult elő, akár szó szerint semennyire, még nem lehetünk benne biztosak, hogy meg is szabadultunk tőle – rossz esetben kitörhet a járvány szinte minden előzmény nélkül is. Erre mindig gondolnunk kell népegészségügyi szinten. Természetesen ez nem jelenti azt, hogy teljesen eszköztelenek vagyunk ezzel szemben: rendelkezésre állnak immunológiai eszközök egy alany fogékonyságának a felmérésére, márpedig ha ilyeneket elég sok, lehetőleg véletlenszerűen kiválasztott emberen alkalmazunk<sup>35</sup>, akkor jó képet tudunk

<sup>34</sup>Scherer, 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](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](http://journals.cambridge.org/article_S0950268800067170).

<sup>35</sup>K. 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=>

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 éppen hogy 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 átoltottság, 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 valószínűséggel 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.

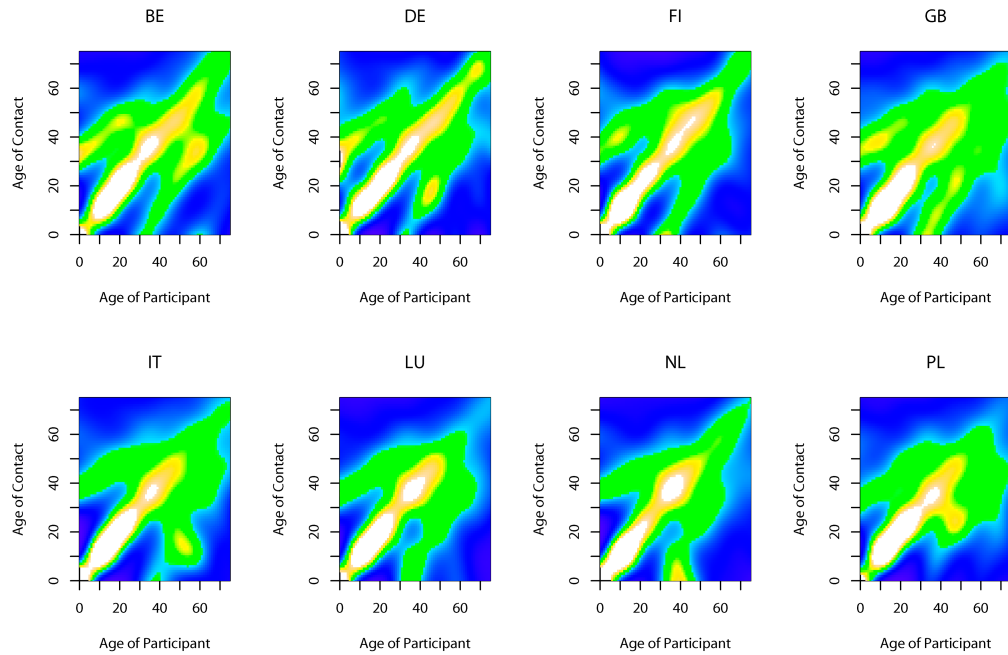
Nézzük most meg, hogy milyen következményei lehetnek annak, ha – persze az elemzés bonyolítása árán – figyelembe vesszük ezeket a finomabb tényezőket is.

Az egyik fontos ilyen, tökéletes keveredést sértő, struktúra az *életkori 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 alaposágú felméréseket, egy ilyennek<sup>36</sup> 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 idősök 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-mátrixnak<sup>37</sup> nevezünk (az angol 'ki kitől kapja meg a betegséget'-mátrix

<sup>36</sup>J. 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>.

<sup>37</sup>R. 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](http://journals.cambridge.org/article_S002217240006160X).



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-mátrixról<sup>38</sup> beszélünk (az angol ’következő generáció mátrix’ rövidítéséből). Az érdekes az, hogy az NGM-mátrixból kiszámolható egy mátrixalgebrai művelettel<sup>39</sup>, hogy egy ilyen strukturált populációban *össességében* 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. fogékonyokról 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

<sup>38</sup>O. 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>.

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

számos ilyen modellt használnak<sup>40</sup>.

Ide kapcsolódik egy fontos megállapítás a szekunder hatásosság, azaz az oltások adta védelem gyengülése kapcsán. Bizonyos betegségeknel kiemelt érdek fűződik egy meghatározott életkorú csoport megvédéséhez, erre a számárköhögés a tipikus példa, ahol a legkisebbek megvédése a legfontosabb, mert ők vannak különösen nagy, az idősebbeket sokszorosán meghaladó kockázatnak kitéve. Amennyiben az oltásunk nem ad rendkívül hosszú távú védelmet – sajnos a számárköhögés elleni oltás, különösen a ma használatos, kevesebb mellékhatást okozó, de ezzel együtt kevésbé robusztus immunitást adó változata féltő, hogy ilyen – akkor az eddigiekből úgy tűnhet, hogy nem tudunk nyájimmunitást kialakítani. Itt jön azonban a segítségünkre az életkori 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 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 kicsikkel 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, újszülötteknél és csecsemőknél is hasonló a helyzet, annyi különbséggel, hogy ott nem az azonos életkorúak, hanem a szülők, testvérek, esetleg nagyszülők, nagynénik stb. jelentik a leggyakoribb kontaktust. És ez nem csak elméleti spekuláció: végeztek vizsgálatokat, melyek sziszifuszi munkával kinyomozták minden egyes csecsemőkori számárköhögéses esethez, hogy a beteg pontosan kitől kapta meg a kórokozót, e vizsgálatok azt találták, hogy a forrás vagy a szülők valamelyike, vagy testvér, de mindenesetre közvetlen családtag az esetek legkevesebb kétharmad részében<sup>41</sup>. 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 tökéletesen vakcinával is – ha az érintkező rokonokat a gyermek érkezése

<sup>40</sup>C. 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/imamb/1.2.169](https://doi.org/10.1093/imamb/1.2.169). URL: <http://imamb.oxfordjournals.org/content/1/2/169.abstract>; D. H. Knippl, 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.science.org/journals/displayArticlesnew.jsp?paperID=5841>.

<sup>41</sup>A. 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: [10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d). URL: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2007/04000/Transmission\\_of\\_Bordetella\\_pertussis\\_to\\_Young.5.aspx](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>.

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 átolottsággal, 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 idősök vannak – már pusztán életkorukból fakadóan, de gyakran az ilyen korban már nem ritka betegségeikből adódóan is – kitéve a legnagyobb influenzakockázatnak, másfelől viszont épp náluk megyünk a legkevesebbre az oltással, hiszen – pont az előbbieket miatt – az ő immunrendszerük fog az oltásra is a legkevésbé reagálni. Mi a megoldás? Oltunk 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) védettségéből fakad, hanem abból, hogy nincs kitől megkapni a betegséget – pont ezt érzük el, ha az idősekkel érintkező személyek mind védettek, márpedig közülük is a leggyakoribb kontaktust a gondozók jelentik. Sajnos az influenza elleni oltás még a számárköhögés elleninél is sokkal megbízhatatlanabb, így e stratégia tényleges gyakorlati működőképességére vonatkozó eredmények vegyesek<sup>42</sup>.

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 levezethető<sup>43</sup>, 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

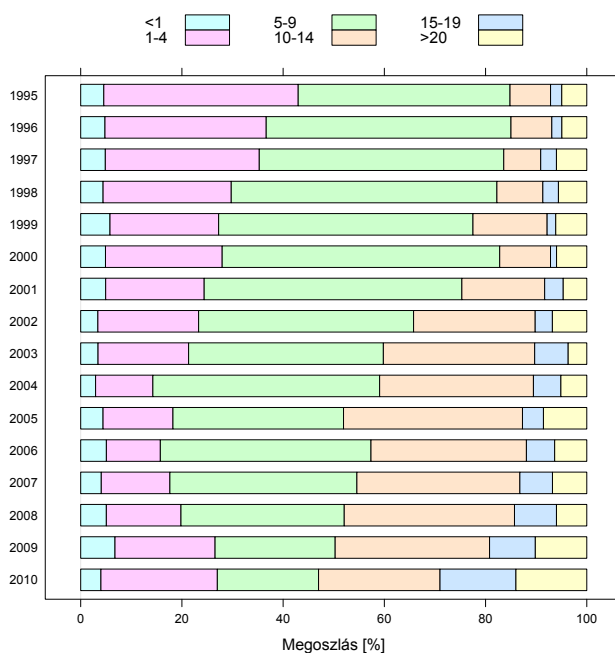
---

<sup>42</sup>R. 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>.

<sup>43</sup>Fine, “Herd Immunity: History, Theory, Practice”.



fertőzéssel. Ezen elmélet helyességét a gyakorlati adatok<sup>44</sup> is alátámasztják (5.8 ábra).



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

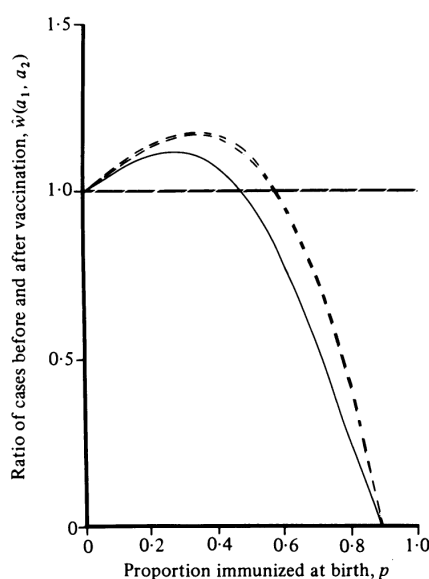
Ez a jelenség semmilyen problémát nem okoz akkor, ha a betegség kockázata nem függ össze az életkorral, sőt, kimondottan jó is lehet abban az esetben, ha a kockázat életkorral csökken. Erre már szerepelt is nemrég egy példa, a számarköhögés: ott nem csak, hogy nem baj, de kifejezetten jó hír a megbetegedések 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 bárányhimlő (melynek minden komplikációja sokkal-sokkal gyakoribb felnőttkorban) és a rubeola (mely a várandós 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?

<sup>44</sup>J. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1086/522156). URL: [http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement\\_2/S71.abstract](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.

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 megvizsgálható<sup>45</sup>. 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 mindenképp 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 jól 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 mindenképp). Külön felhívom a figyelmet arra, ami 85% környékén történik: ez a nyájimmunitás, amit korábban már alaposan

<sup>45</sup>R. 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. URL: [http://journals.cambridge.org/article\\_S002217240002893X](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: ahhoz 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 mindig 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 – ahhoz viszont nagy átoltottságra kell törekedni, mindenki oltását megelőzve (univerzális oltási stratégia). (Tehát fiúkat is oltva – igaz, hogy a betegségtől csak lánynak 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 elsöprő sikert hoztak az univerzális stratégián alapuló oltási programok. (Magyarországon 1990 óta összesen nem fordult elő 10 veleszületett rubeola szindrómás eset.)

Ellentmondásosabb a helyzet a bárányhimlő esetében. Nem kis részt amiatt<sup>46</sup>, mert

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

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 bárányhimlőnek 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 oroslánrészét), 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 célirányosan a kockázati csoportokat oltjuk (azaz összességében keveseket), *vagy* lehetőleg mindenkit – de a kettő közötti megoldásokból baj lehet (mivel többet veszünk az életkori eloszlás eltolódásával, mint amennyit nyerünk az esetszám csökkenésével). Pontosán ezért van az, hogy a vonatkozó WHO-ajánlás<sup>47</sup> is azt mondja, hogy fejlett országokban a bárányhimlő 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 szelektíven<sup>48</sup>.

Végezetül érdemes megjegyezni, hogy természetesen az életkori – és egyéb – egyszerű struktúrák figyelembevétele sem jelenti az emberek közti kapcsolatok tökéletes leírását. Az, hogy ki kivel kerül kontaktusba, igen bonyolult a valóságban, van, aki sokakkal, van aki kevéssel, ennek szabályszerűségeire meglehetősen komplex vizsgálatokat folytattak. Ezt igyekeznek megragadni az epidemiológia egy új, izgalmas ága, az ún. *gráf-modellek*, a *hálózatelemzés* eszköztárának az alkalmazása<sup>49</sup>. Ezeket a modelleket úgy kell elképzelnünk, mintha minden embernek megfeleltetnénk egy pontot egy lapon, és két pontot (embert) akkor kötünk össze, ha köztük – 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 bárányhimlő elleni oltásnak betudható növekedés az övsömör előfordulásában.

<sup>47</sup>World 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>.

<sup>48</sup>N. 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>.

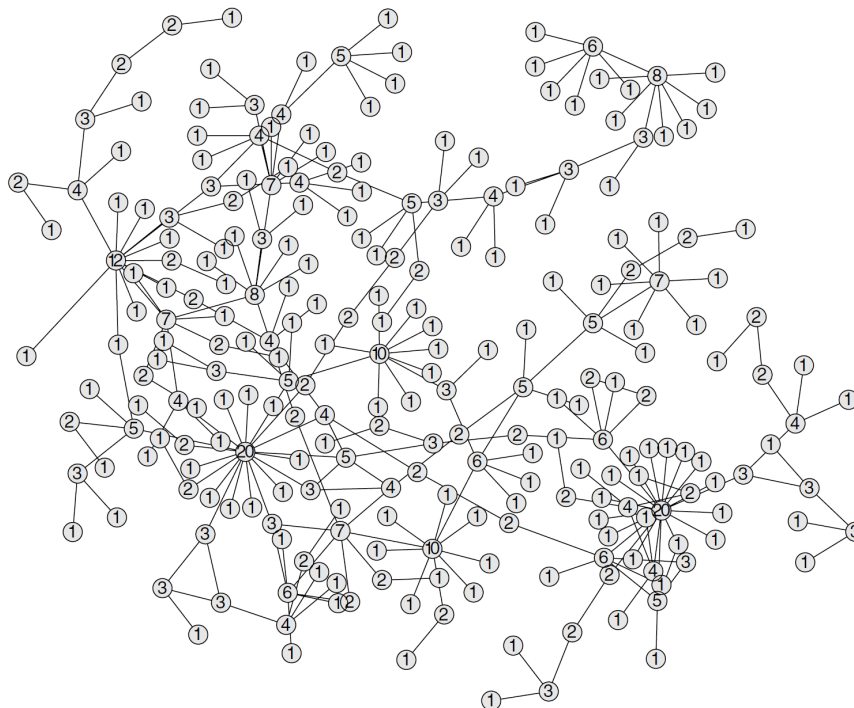
<sup>49</sup>M. J. Keeling, K. T. Eames. “Networks and epidemic models”. In: *Journal of The Royal Society Interface* 2.4 (2005), pp. 295–307. ISSN: 1742-5689. DOI: [10.1098/rsif.2005.0051](https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0051). URL: <http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/2/4/295>.

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 kellene 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 betegséghez (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 élre 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 múlni azon, hogy pontosan milyen definíciókat alkalmazunk az adatgyűjtés során. Mindazonáltal a gyakorlatban – épp az ilyen információ értékesége miatt – a nehézségek ellenére is számos vizsgálatot folytattak, mely a betegségek terjedését lehetővé tevő hálózatok feltárását irányozta. Alapvetően három módszer alkalmazása jöhet 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 népegészségügyi szervek amúgy is tesznek egy járvány kitörésekor, cserében nem tudja az egész hálózatot feltárni, hiszen abban az összes átadásra *alkalmas* kapcsolat kellene, hogy szerepeljenek, itt pedig csak a ténylegesekről lesz információ); a megbetegedett személy – lehetőleg a járvány kiindulópontja – összes kapcsolatának felkutatása, a közülük fertőzöttnek bizonyuló összes kapcsolatának felkutatása és így tovább (ez még mindig nem ad képet a teljes hálózatról, hiszen a nem fertőzöttek kapcsolati rendszeréről nem lesz információnk, de azért a legfontosabb részekről jó képünk lesz, cserében jóval munkaigényesebb is, mint az előző megoldás); és végül a harmadik lehetőség, hogy az alanyainkat megkérjük, hogy vezessenek naplót a kontaktusaikról (ez már teljes képet ad a hálózatról, eltekintve attól a nehézségtől, hogy a különböző alanyok naplóját hogyan tudjuk összekapcsolni, cserében bejön az összes

korábban felsorolt probléma).

Egy gyakorlati példát mutat egy ilyen módszerekkel feltárt hálózatra az 5.10. ábra<sup>50</sup>.

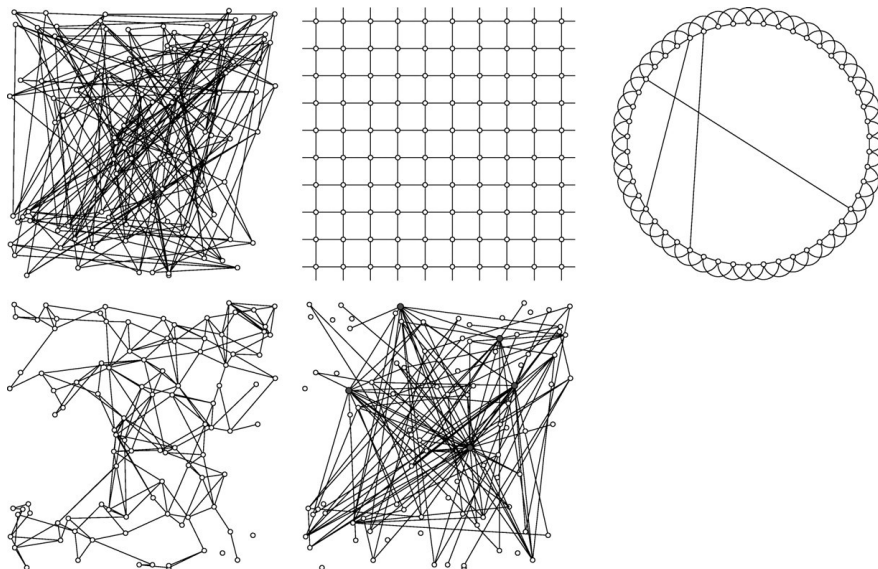


5.10. ábra. Az amerikai Colorado Springs városában kitört HIV/AIDS-járvány kapcsolati hálója (1980-as évek). Minden pont egy személy, két személy össze van kötve, ha közöttük fertőzés átadására alkalmas kapcsolat valósult meg (a pontokra írt számok a kontaktusok számát jelzik). A hálózat összeállítása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

Nagyon érdekes kérdés, hogy ezek a hálózatok milyen tulajdonságokkal rendelkeznek – ha már egyszer megvan a hálózatunk, akkor ennek elemzésére jól ismert eszközkészlet 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 lemerésére rendelkezésre állnak mutatók, melyeknek csak meg kell adnunk – alkalmas számszerű leírással – a hálózatot, és azonnal jellemzik, hogy mennyire áll fenn ez a tendencia. Hasonlóan elérhetőek mutatók arra, hogy milyen útvonalak vannak az egyes emberek között, esetleg elkülöníthetőek-e komponensek a gráfban, mennyire központi az egyes emberek szerepe és így tovább.

<sup>50</sup>J. 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](https://doi.org/10.1136/sti.78.suppl_1.i159). URL: [http://sti.bmj.com/content/78/suppl\\_1/i159.abstract](http://sti.bmj.com/content/78/suppl_1/i159.abstract).

A gráf-modelleken 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 próbáljunk 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 lévő 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, ezeknél igen, hiszen mi hoztuk őket létre, és így tulajdonságaik – elméleti levezetéssel 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 hozza az ilyeneken terjedő

járványok jellemzőit<sup>51</sup>. Ha ezt megválaszoljuk, akkor sokkal valóságosabb ismereteket tudunk nyerni a járványokról, előrejelezni oltási programok hatását stb., azáltal, hogy az emberek közti kapcsolatokat realiztikusabban 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 koncentrálnak, 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 átoltottság, azaz térben csoportosulnak a nem védett gyermekek.

Az eddigieket összefoglalva: a legtöbb védőoltással megelőzhető fertőző betegség, illetve védőoltás esetén van egy – a pontos körülményektől függő értékű – minimális átoltottság, 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 Svájjal. 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 túlérzékenységi (anafilaxiás) eseménnyel reagált, az adott oltóanyaggal nem oltható.

---

<sup>51</sup>M. 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. szervátültetés) 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 most<sup>52</sup>, 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 körüli (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 öt éves 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 invazívvá válik, és megöli a gazdáját. Vagy átugrik másra, és megöli azt. Ez teljesen kiszámíthatatlan; viszont a védőoltás kiürítette a betegségnek 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 ahhoz, hogy még ezzel a bizonytalansággal együtt is meghaladjuk a kritikus átoltottságot, akkor az össztársadalmi védelem ugyanúgy szinte tökéletes lesz, mintha mindenkit beoltanánk, és az egyéni védelmek tökéletesek

<sup>52</sup>H. 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. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0800836>.

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 össznépeségi 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 egyrészt, mivel egyetlen oltás sem 100%-os hatásosságú, oltottakat is, másrészt 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 mindig az adott írás tartalmazza; itt most az epidemiológiai (morbidity, mortalitás 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](http://vedooltas.blog.hu/2012/09/05/epidemiologiai_adatok_kiskonyvtara)) a biztonság kedvéért hivatkozok egy általam lementett helyi másolatra is („tükröz”), 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](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 érhetőek el, így továbbfeldolgozásra nem a legalkalmasabbak. Erre tekintettel én belefektettem egy kis munkát, és összemásoltam mindent 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 nehezkesebbek. 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 elérhetőek bárki számára online:

<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
- Tetanusz: 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 érhetőek 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

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 amerikaiakra hasonlító módon. Ezek a HPA honlapján az egyes betegségeknél található 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 tartozóakat 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 elérhetőek 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 közöttieket) mind letöltöttem és összecsomagoltam, így már ezek is kényelmesen elérhetőek egy helyen, az alábbi linken: [http://medstat.hu/vakcina/CDR\\_HPR\\_1991\\_2015.zip](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, laboratóriumi megerősített esetek stb.), hanem átoltottságra vonatkozó statisztikákat is, továbbá sok más hasznos linket; mindezt 1980-tól napjainkig, a világ számos országára, melyek csoportosítva is lekérhetőek (pl. WHO Európai Régiójának országait szeretném látni). Az elérhetősége:

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

A fentiek közül az átoltottság<sup>53</sup> kiemelkedő jelentőségű, mert ez az adat más forrásokból

<sup>53</sup>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/>.

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 komponenset tartalmazó oltás (lényegében az MMR) és DTP. Innen tölthető le: [http://medstat.hu/vakcina/CISID\\_Coverage\\_WHOEuropeanRegion.xls](http://medstat.hu/vakcina/CISID_Coverage_WHOEuropeanRegion.xls).

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

## **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 előbbieket a gazdaságilag fejlettebbek, vagy előnyösebb társadalmi-szociális helyzetben vannak (7.2. alfejezet).
3. A manapság lezajló járványok aránytalan többségben érintik az oltatlanokat (7.3. alfejezet).
4. Bizonyos védőoltások esetén pedig klinikai kísérletek adatai igazolják a hatásosságot (7.4. alfejezet).

Érdeemes figyelni 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 (eradikálni): 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 mindenhol (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 mondom, 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 incidenciacsúszkák 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).

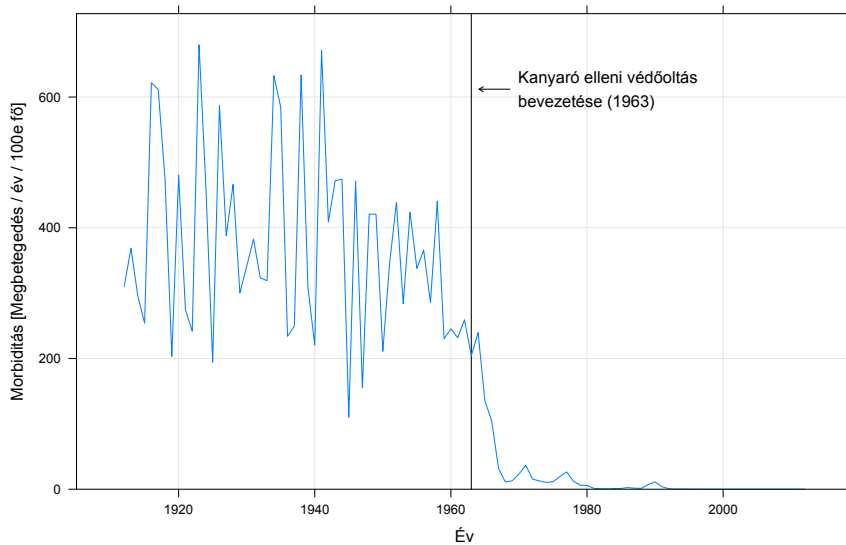
Az Egyesült Államokból 1912-től ismert a kanyaró éves incidenciája, ezt a 7.1. ábra mutatja.

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

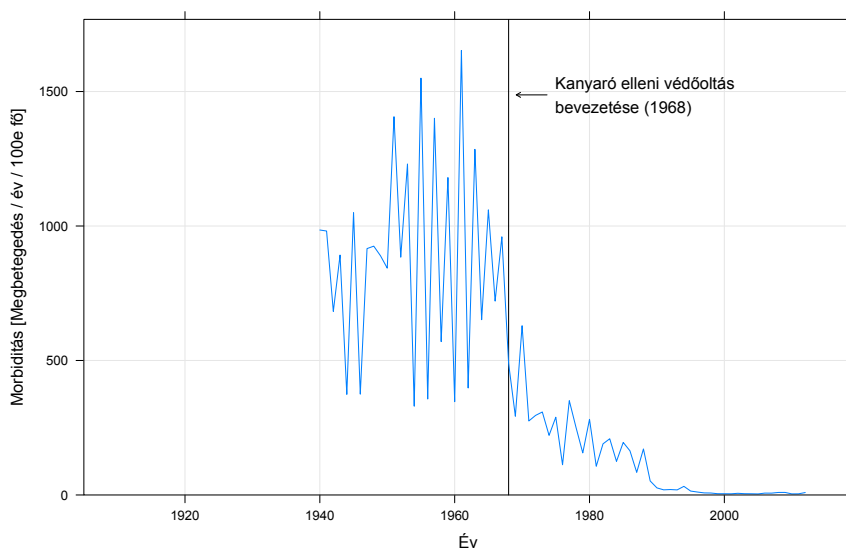
Ezek az adatsorok teljesen meggyőzően cáfolják azt a védőoltás-ellenes állítást is, hogy valójában a kanyaró már az oltások bevezetése előtt lényegesen visszaszorult. (Még rosszabb verzióban: az oltásoknak nem is volt hatásuk a visszaszorulásra. Ezzel a félrevezetéssel egy külön helyen (7.1.1. szakasz) 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 évvel 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



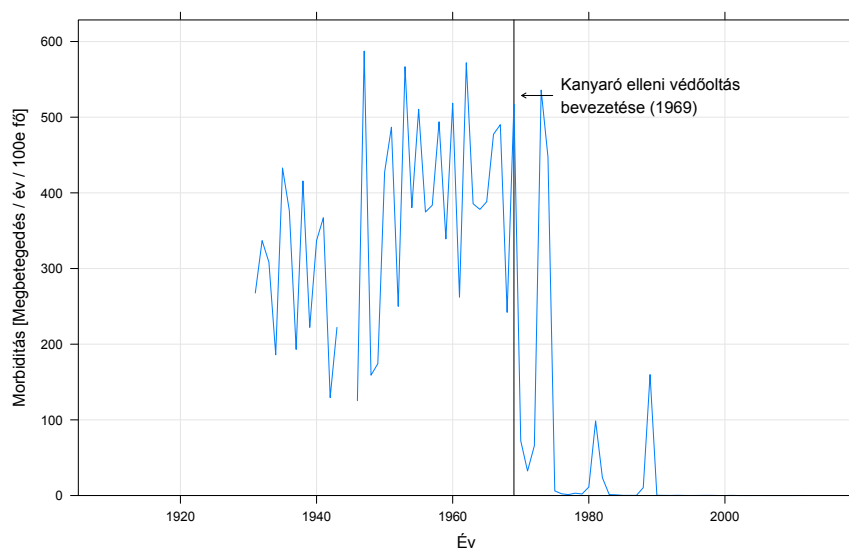
7.2. ábra. Kanyaró megbetegedések és a kanyaró elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1940–2012

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:

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 berobban 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 lakosságcsoportok, amelyekben, épp az elválasztás miatt, jórészt egymástól függetlenül zajlottak ezek a ciklusok. Az országos átlagban ezek kisimították egymás hatását.)

Nagyon érdekes azt is megnézni, 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 görbében.

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

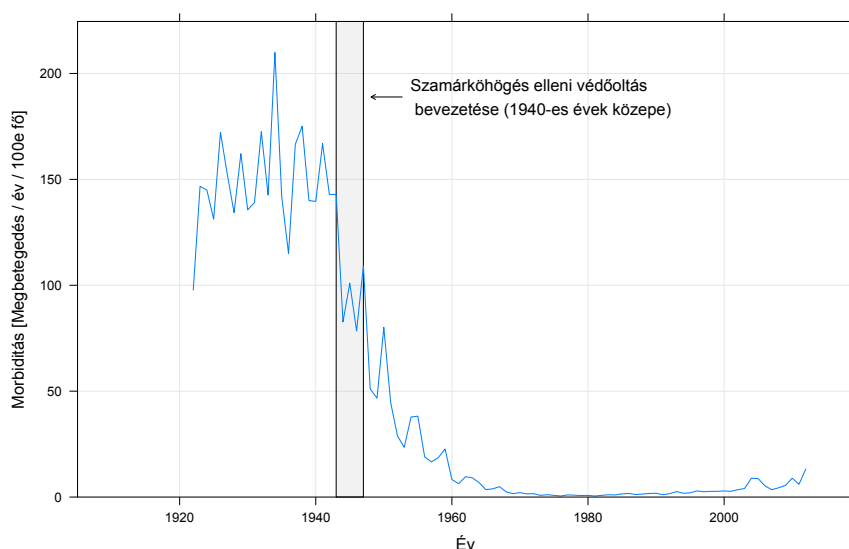
A fentiek után azt hiszem, ez már magáért beszél: az oltás bevezetése után – egy pár évvel későbbi fellángolástól eltekintve – szinte megszűnt a betegség. Ezt követően összesen két járvány tudott kitörni, de még ezek is lényegesen kisebbek voltak, mint az oltás előtti éra teljesen átlagos évei.

Egy érdekességre azért mégiscsak felhívnám 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 éveikhez képest sem. . .

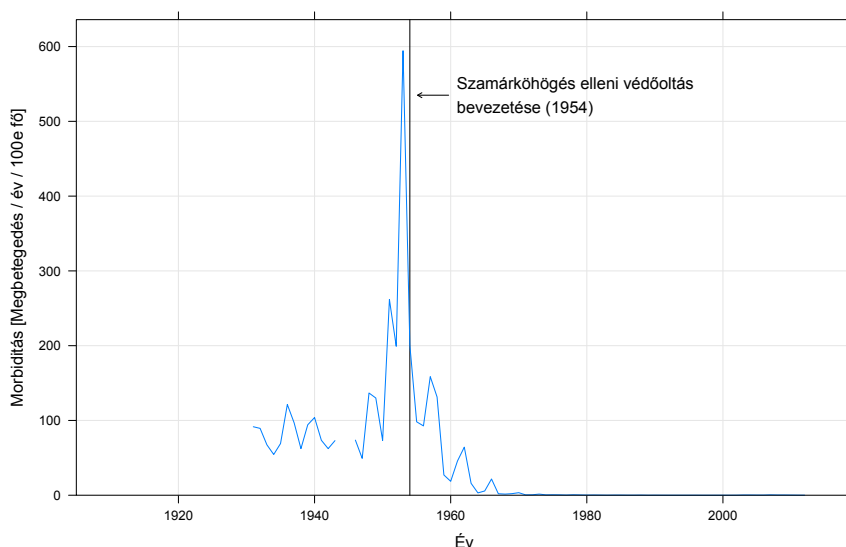
Visszatérve az Egyesült Államokra, érdemes a szamárköhögéses megbetegedéseket megnézni (7.4. ábra).



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



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

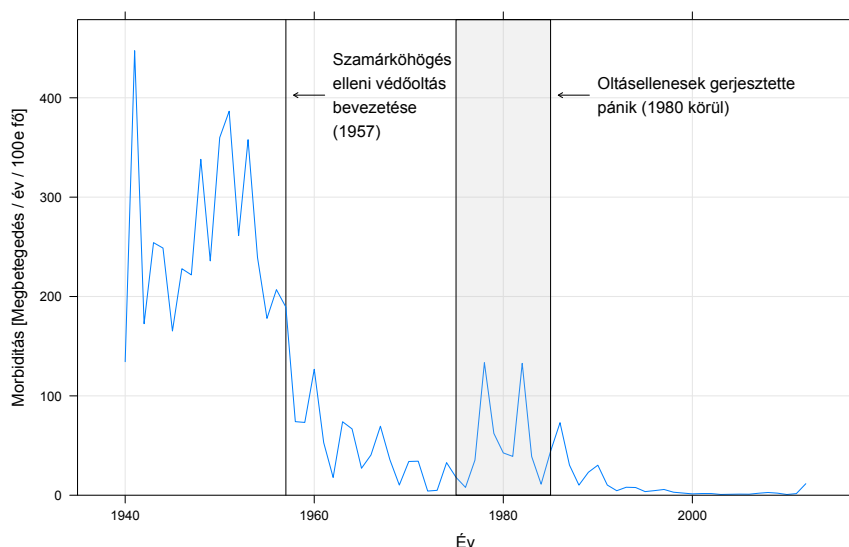
lenne beszélni, akár Magyarországon, akár az Egyesült Államokban: ennél az oltásnál, különösen az acelluláris változatánál, idővel érzékelhetően gyengül a védelem, így serdülő- és felnőttkori esetek előfordulhatnak. Ezek lefolyása azonban jóval enyhébb, sokszor csak az elhúzódó köhögés az egyetlen tünet, 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 jövevényvel 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 közönviszonyban sem lévő médiahisztéria, aminek következtében az átoltottság egészen drámai módon (országosan 80%-ról 30%-ra, egyes területeken 10% alá!) leesett a '70-es évek végére<sup>54</sup>. Az ábra szemléletesen mutatja ennek

<sup>54</sup>G. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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!

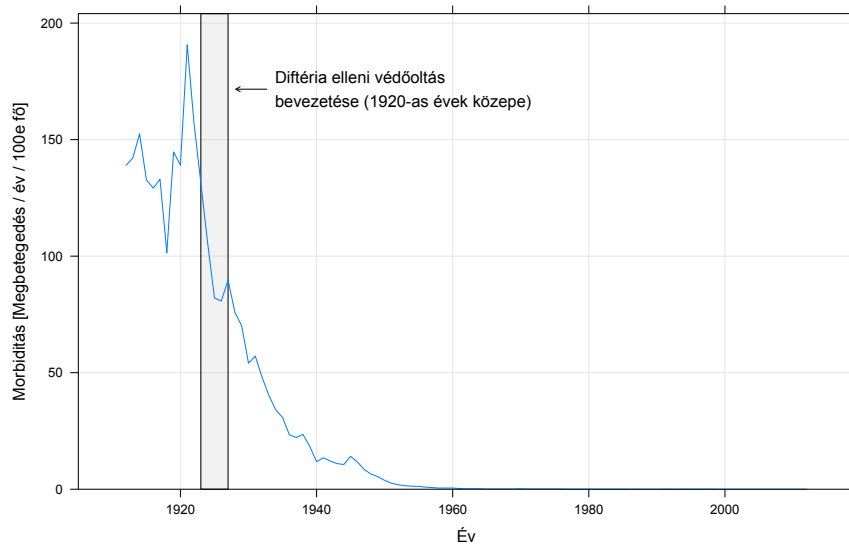
Nézzük most a diftériát az Egyesült Államokban (sajnos Magyarországon csak 1931 óta jelentésköteles a betegség, így nincs elég összehasonlítási alap az oltás előtti időszakból); ezt a 7.7. ábra mutatja.

Sajnos nem olyan jó, mint az előbbieket, különösen a kanyaró, mert nem sokkal a védőoltás bevezetése előtt tették 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).

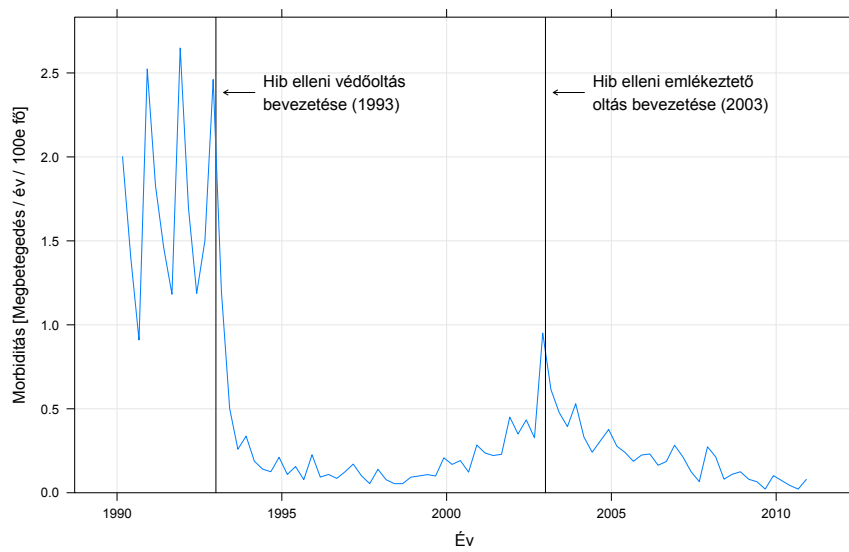
Ezzel nagyon sok szempontból rokon a meningococcus C adatsora, szintén az Egyesült Királyságból: ugyanabból az országból származik, hasonló időszakból, ugyanúgy negyedéves (sőt, helyenként havi) a frekvenciája; ezt mutatja a 7.9. ábra.

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 „kontrollcsoportként” 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 vettem figyelembe, nem az éves kumulált

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X03003025>.



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



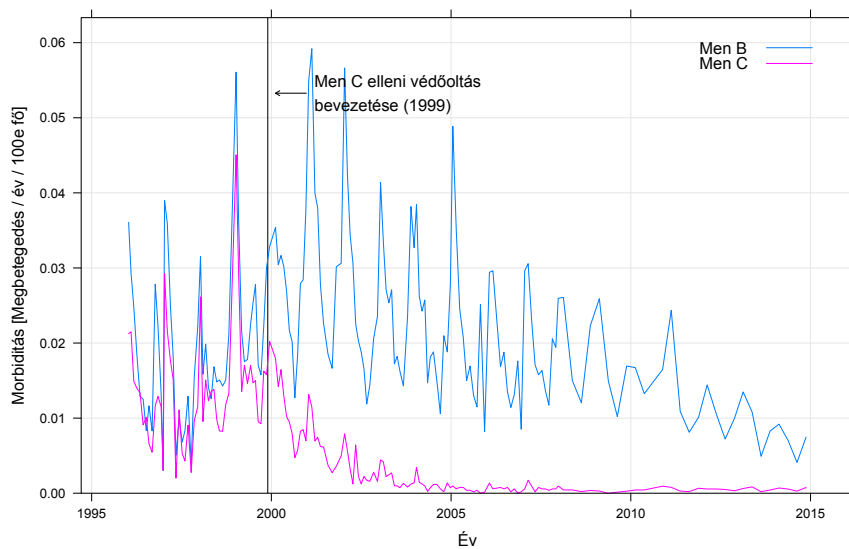
7.8. ábra. Haemophilus influenzae b (Hib) megbetegedések és a Hib elleni védőoltás az Egyesült Királyságban (Anglia és Wales), 1990–2010

adatot.)

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

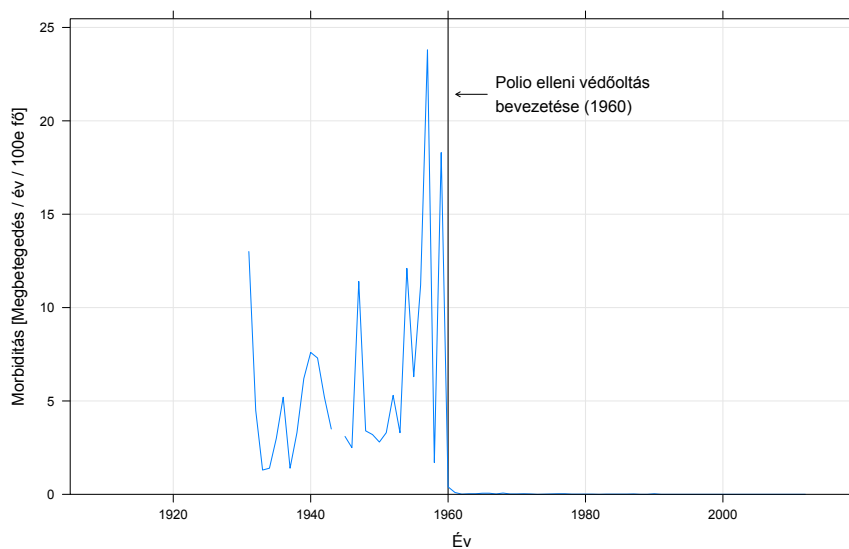


### 7.1. Betegségek visszaszorulása az oltások bevezetése után



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).

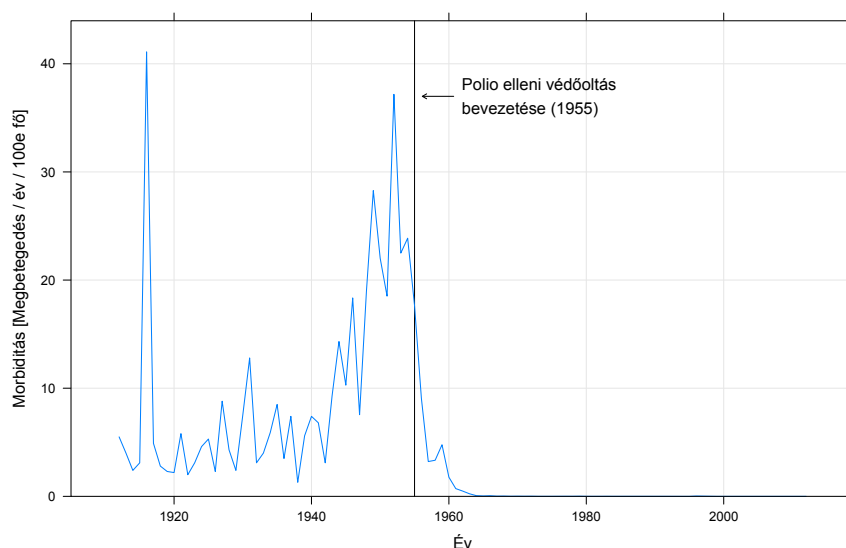


7.10. ábra. Járványos gyermekbénulás (polio) megbetegedések és a polio elleni védőoltás Magyarországon, 1931–2012

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 várná, 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.

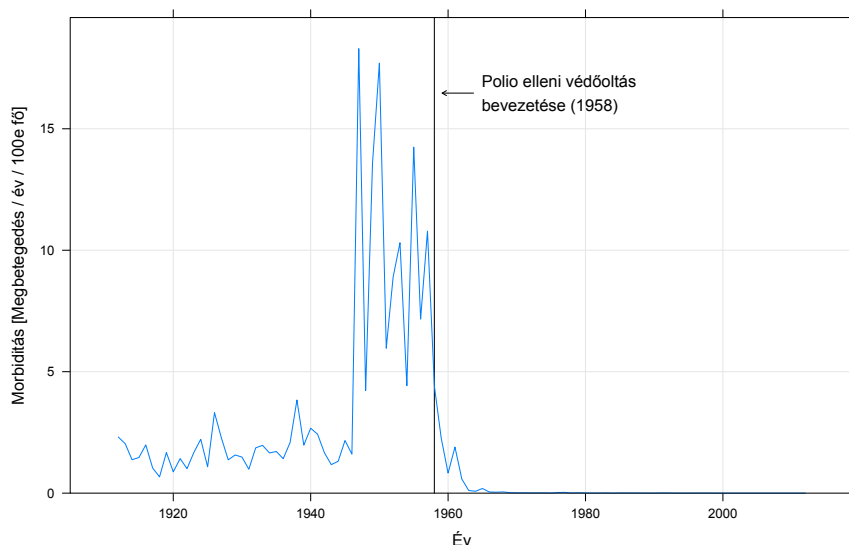
A polio-s megbetegedések előfordulását az Egyesült Államokban a 7.11. ábra mutatja. (A tüske a század legelején nem valamiféle adathiba, bár elsőre úgy tűnhet: ez a rettenetes 1916-os new york-i polio-járvány megjelenése, amely szinte a semmiből csapott le, olyan pusztítást végezve, ami nem hogy az előtt volt ismeretlen, de azt követően is, és amely máig sok szempontból epidemiológiai rejtély<sup>55</sup>.)



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

<sup>55</sup>N. 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. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-985X.2005.00372.x/abstract>.

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

Érdeemes 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 betegségeknel pedig azokat kerestem ki, amelyekre vonatkozóan a védőoltás bevezetése előtti időszakról is összevetést lehetővé tevő hosszúságú adatsor volt. Az adatok forrásáról az [epidemiológiai kiskönyvtárnál](#) (6. fejezet) írtam.)

Vajon a védőoltás-ellenesek mivel magyarázzák a fenti grafikonokat? Leginkább semmivel, 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 mindennapos, 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 hamisítás, 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 mindent eldöntő bizonyítéknak... de azért a semminél jócskán erősebbek, több okból is:

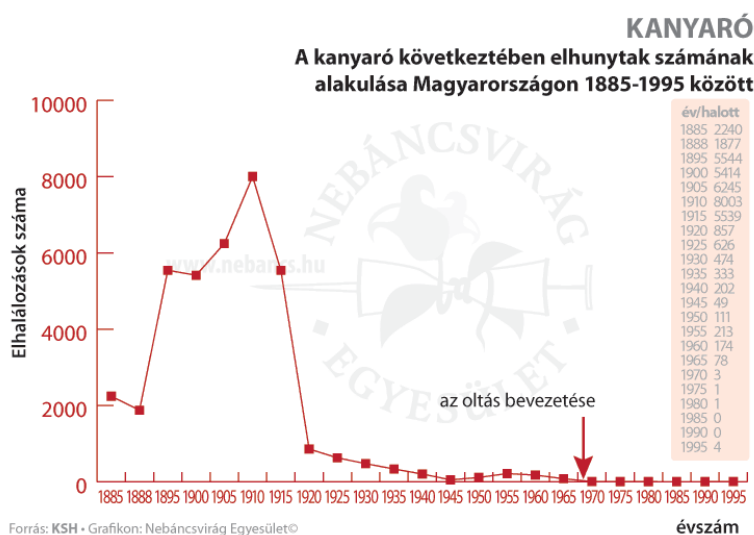
- Nem egyszeri esetről van szó, két értelemben sem: a fenti ábrák mutatják, hogy ez a jelenség (a) különböző országokban (b) különböző védőoltások esetében is tapasztalható. Azt még csak-csak el lehet képzelni, hogy valami más hatás, és nem a védőoltás okozta az USA-ban a kanyarós megbetegedések számának 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 kizárja – 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 moccan*. Ez tehát kizárja a tényezőket, 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

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

Zárásként megjegyzem, hogy az ilyen jellegű vizsgálatokat szokták *longitudinális ecological* elemzésnek nevezni az epidemiológiában<sup>56</sup>. Longitudinális, mert azt nézzük, hogy *ugyanazon* országban 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 előjellel! 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.

<sup>56</sup>D. 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 betegségben 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 bekéküljön, akkor a nyelvkétség lenne a helyes mérőszám. Így leírva kristálytisztának látszik, de valójában itt rejtik 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 kórban hányan betegedtek meg (morbidity), hanem azt, hogy hányan haltak meg (mortality)! Ami nagyon nem ugyanaz, és természetesen a világon 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 morbiditás 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 nyelvkétségéről közölnének grafikonokat, majd ezek alapján bejelentenek, hogy a védőoltásoknak nincs hatásuk. . .

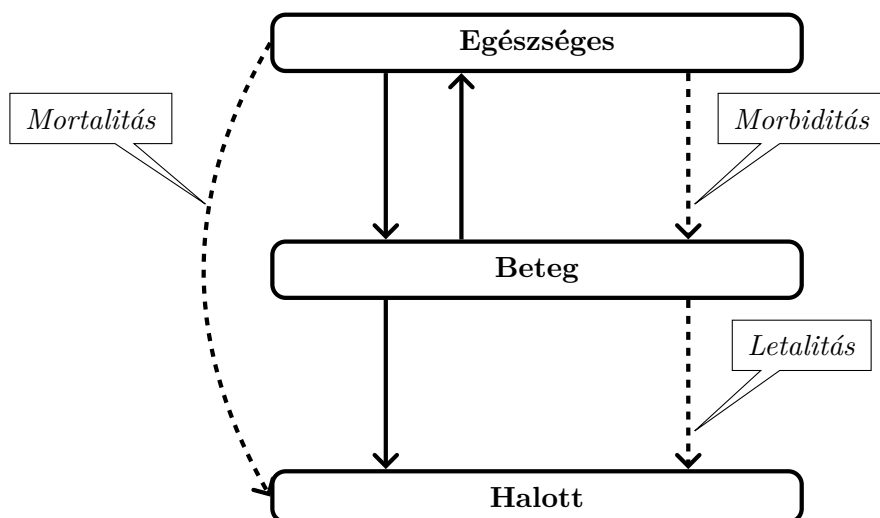
Ezen a ponton rögtön világos lesz az is, hogy ezzel a hamisítással miért jön ki az, amit sugallani akarnak, hogy ti. a védőoltásoknak nincs hatásuk. Az, hogy valaki megbetegszik-e, általában kevés dolog függvénye (a szerencsén túl) – a legtöbb betegségnél a szociális körülményeknek, egészségügyi ellátásnak stb. magára a megbetegedési kockázatra nincs túl nagy hatása. Ezzel szemben, az, hogy egy megbetegedett meghal-e, nagyon sok tényező függvénye; ezek közül elsődlegesen 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 ahhoz, 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 mortalitás 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 mortalitás mint mutató használata mellett csak egyetlen érv szólhat, ez pedig az, hogy azt kevésbé befolyásolja a betegség felismerése és a jelentési fegyelem; de ennek szerencséjére csak nagyon régi adatoknál, vagy nem egyértelműen diagnosztizálható, illetve nagyon enyhe betegségeknel 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;



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

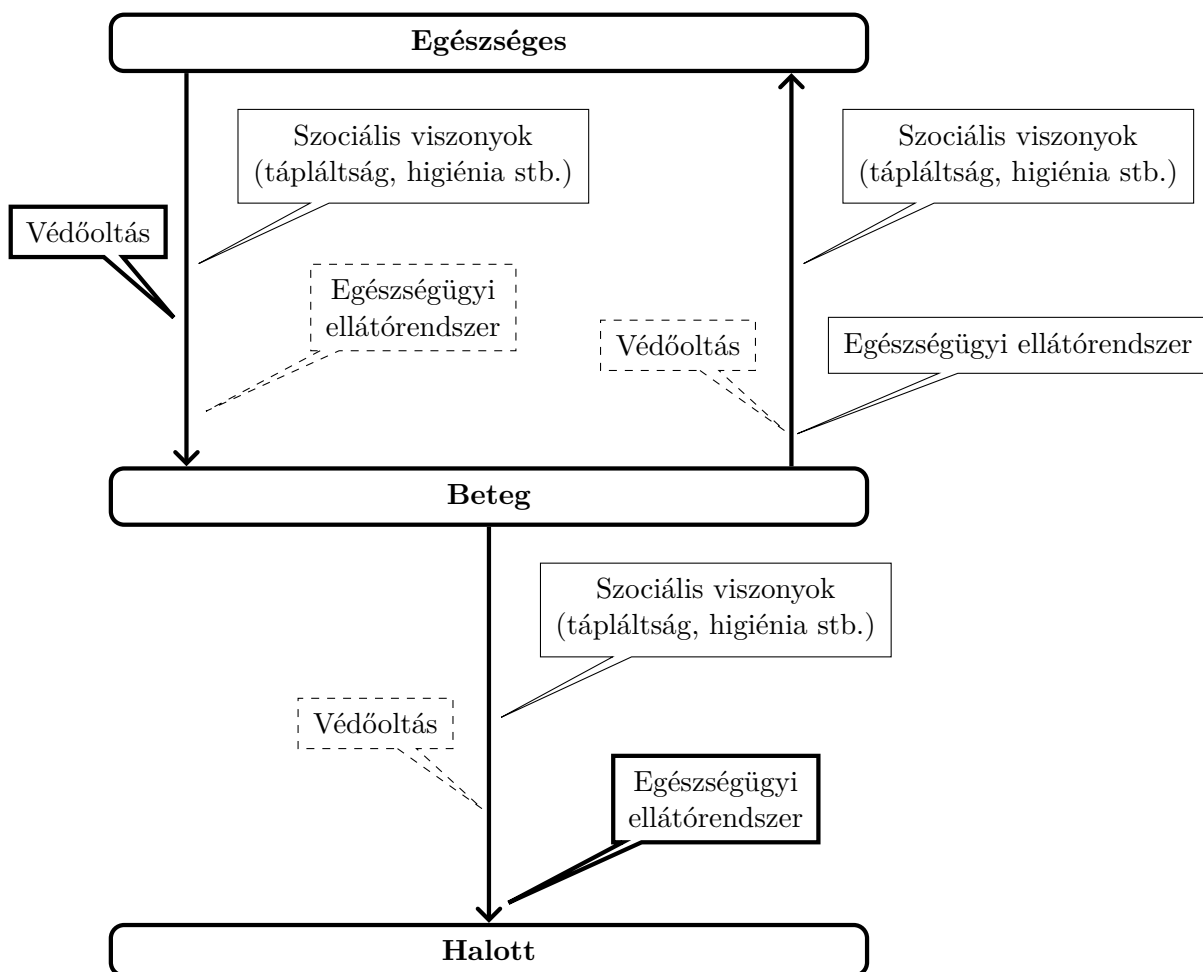
hasonlóan a többi is), a *letalitás* (angolban néha: fatalitás) az, hogy a betegek mekkora része hal meg, a *mortalitás* pedig a kettő eredője: hogy az egészségesek mekkora része hal meg.

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 bányahimlő. 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 betegsére változnak. (Lényegében tehát minden betegséghez lehetne egy-egy ilyen ábrát készíteni!) Vegyük a vektor, például egyes ízeltlábúak 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 rohagnak patkányok az utcán, akkor nyilván kevesebben kapják el a pestist... Hasonlóképp azoknál a betegségeknél (például hastífusz, vérhas, hepatitis A) amelyekben a kórokozó székllettel ürül, és székllettel szennyeződés útján terjed, ott a higiéniai viszonyok javulása



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

(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 életkörülmények). 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 mindig érdemes végiggondolni, hogy mit is látunk, és ennek mi köze a vizsgált kérdéshez.



(Az ebben a szakaszban bemutatott módszer meglehetősen általános védőoltás-ellenes körökben. A konkrét ábra azonban, amit citáltam, még két további, kifinomultnak aligha nevezhető további trükkel is él. Az egyik egészen mellbevágó: „véletlenül” nem a lakosságszámra vetített incidenciát, hanem az esetek abszolút számát adja meg, és simán megteszi, 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 cselebb: 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! Gondoljunk 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

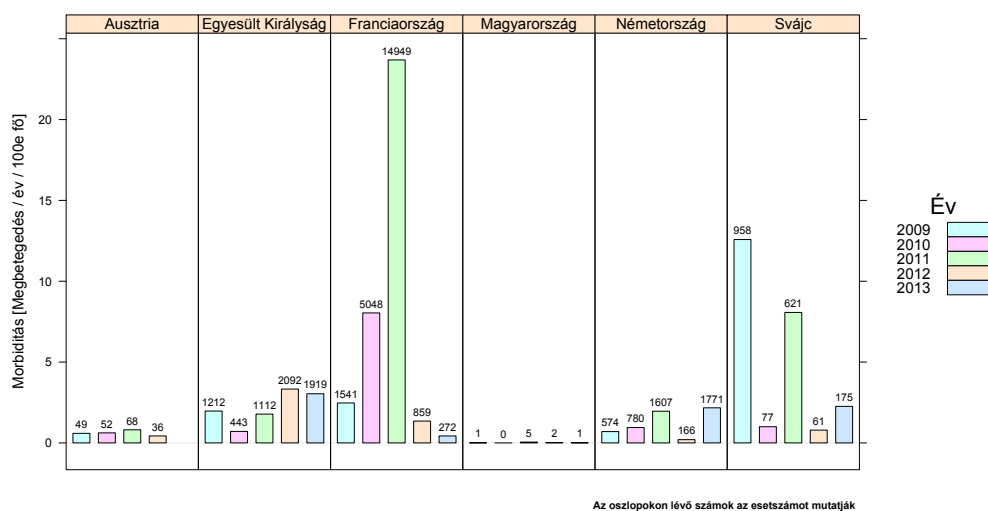
Ha a betegségek védőoltások bevezetése utáni visszaszorulására (adott országban) azt mondtuk, hogy longitudinális vizsgálatot jelentenek, akkor ez most egy *keresztmetszeti* elemzés lesz: azt fogjuk vizsgálni, hogy *ugyanabban* az időpontban, de *különböző* országokban hogyan alakul a megbetegedések 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 esetszámokban 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 érhetőek el (szemben mondjuk az invazív pneumococcus 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.

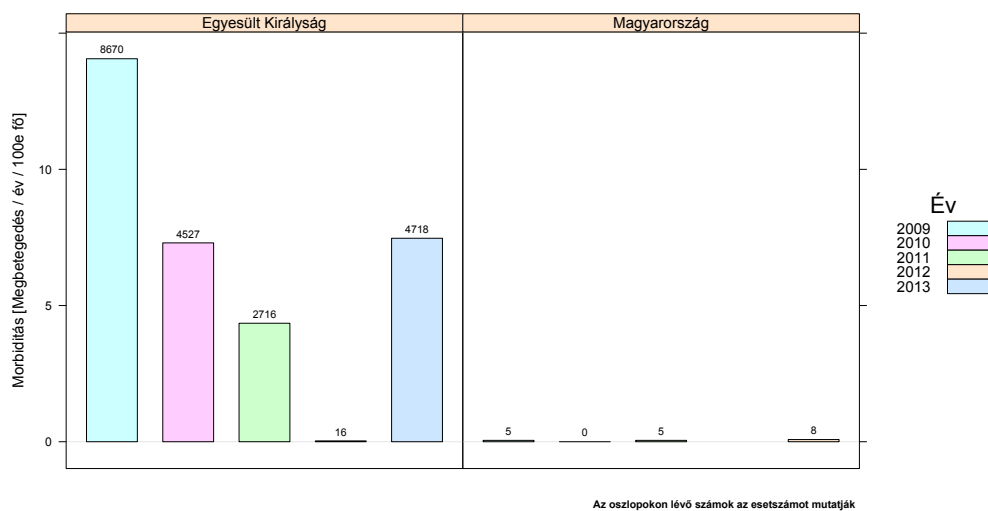
Sajnos nem mindegyik ország gyűjt adatokat minden betegségről, így ha egy grafikonon nem jelenik meg egy ország, akkor az azt jelenti, hogy az adott országban az adott betegségről nincsenek átfogó adatok. Mivel itt több országot kell összehasonlítani, így nagyon fontos, hogy egységes adatforrást használjunk,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

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 betegesszámat 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.

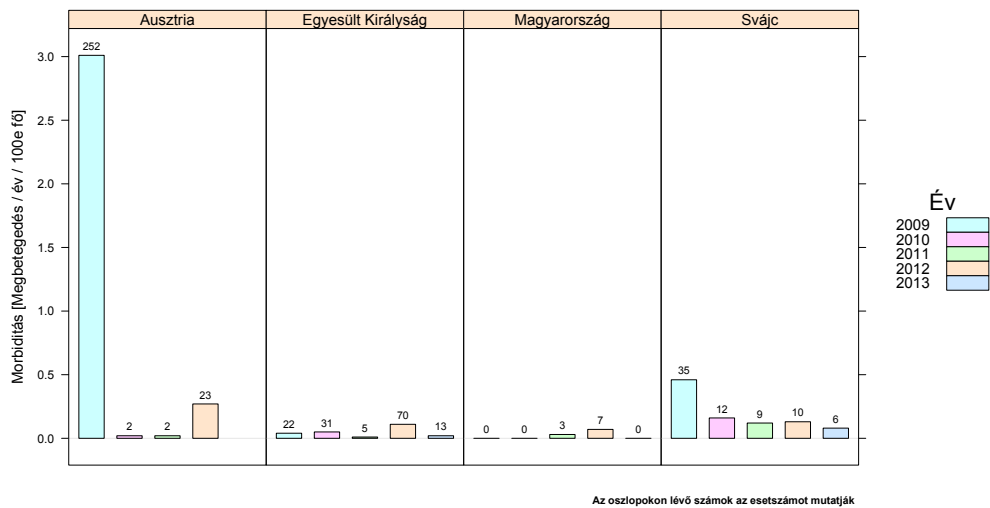


7.16. ábra. Kanyarós megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években

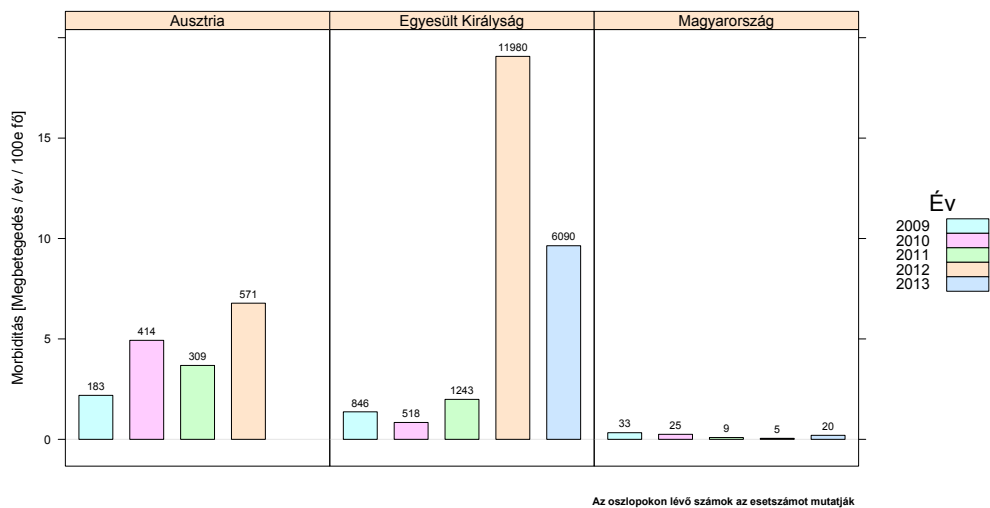


7.17. ábra. Mumpszos megbetegedések egyes európai országokban az utóbbi években

## 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 belemegyünk, érdemes – a mostani témánktól függetlenül – megfigyelni, hogy az infektológiában mennyire nem lehet „elégedetten hátradőlni”: Svájcban 2006-ban 71 kanyarós megbetegedés volt, egyetlen évre rá pedig 1040... Ilyen könnyen berobbanhat egy járvány, ha az átoltottság nem éri el a megfelelő szintet a nyájimmunitás fenntartásához!

Ezeket az adatokat máshogy is vizualizálhatjuk: sok országot vizsgálva az oszlopdiaagramok 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 betegségekre 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 kiábrázolhatjuk. (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 megbetegedéseket jelzi, logaritmikus beosztású, azaz egy ugráshoz *tízszer több* (!) megbetegedés tartozik, ahogy azt a térképek melletti skála is mutatja. A sötét 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 közötti pontos összehasonlításhoz igazából illene életkor és nem szerint standardizálni, de ehhez egyrészt nem álltak rendelkezésre a szükséges adatok, másrészt, bár ez precízebb lenne, de alapvető változást nyilván nem jelentene európai viszonyok között.)

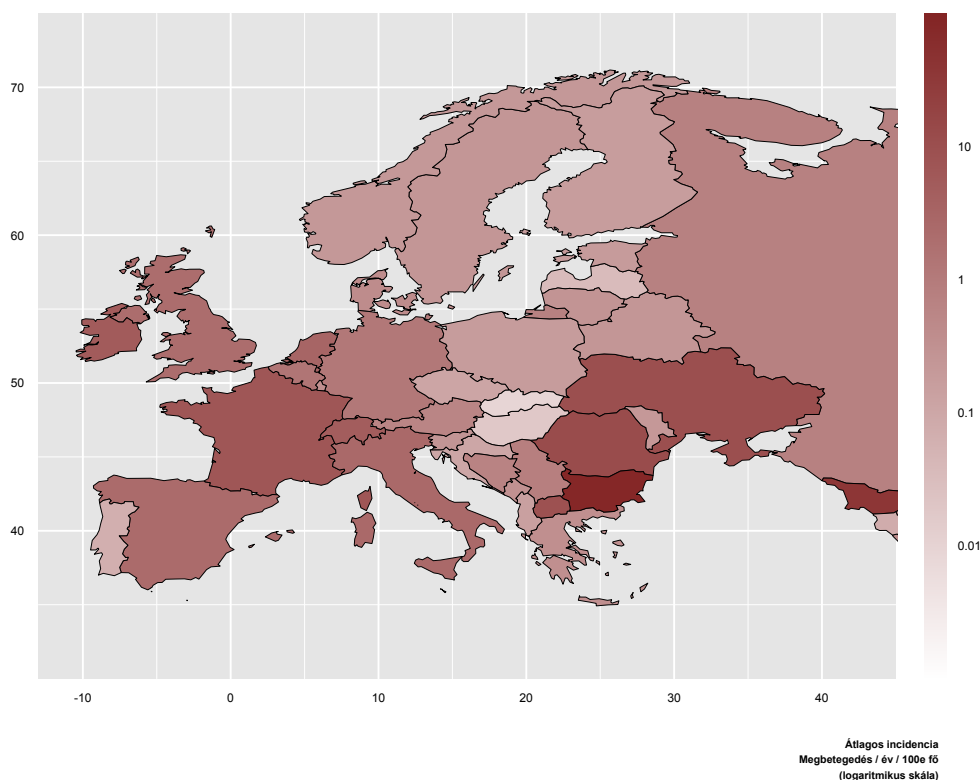
Érdekes megjegyezni, hogy a megbetegedési adatokat csak lazább és szigorúbb oltási rendszerű országok között érdemes összevetni, a számszerű átoltozottsággal nem – hogy miért, arról a *következő szakaszban* (7.2.1. szakasz) külön írok.

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 mindkettőt (és ez még a legegyszerűbb eset). Pontosán 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 átoltozottságot is befolyásolja). Elvileg ugyan minden további nélkül elképzelhető ez, de gondoljunk csak jobban bele: szándékosan olyan országokat választottam összehasonlításként, amelyek gazdasági fejlettségben,

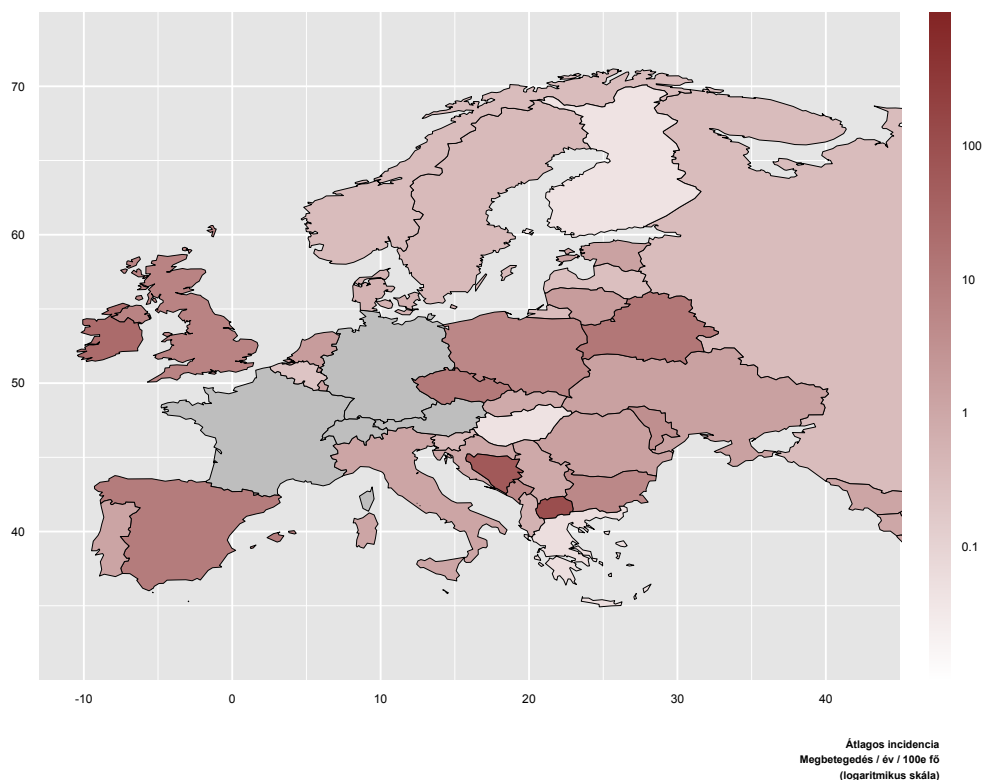
## 7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében



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

higiéniai 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 állapottal, 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 jelölhetnénk meg, de ezek túlnyomó többségét *gyakorlatilag* semlegesíti az a tény, hogy fejlettebb országokat választottam összehasonlításnak, ahol ezek a tényezők éppen hogy javítanak a megbetegedési statisztikákat, és nem rontanak.

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

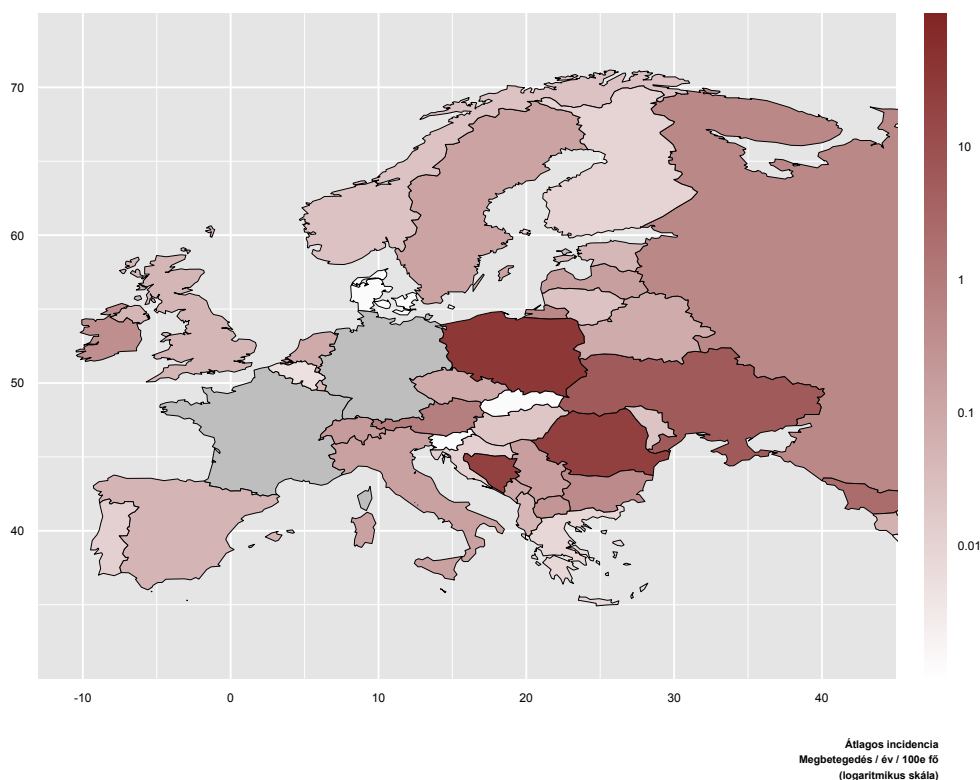
Az összehasonlítás kedvéért megjegyzem, hogy az ilyen jellegű vizsgálatokat szokták *keresztmetszeti ecological* elemzésnek nevezni az epidemiológiában<sup>57</sup>. Keresztmetszeti, mert azt nézzük, hogy *ugyanazon* időpontban, de *különböző* országokban hogyan alakulnak a megbetegedések, tekintettel 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 átoltottságú 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 átoltottság, mint nálunk. Értsd: tulajdonképpen szükség sincs a szigorú kötelezésre, ez lényeges konzek-

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

## 7.2. Országok közötti különbségek a védőoltási rendszer fényében

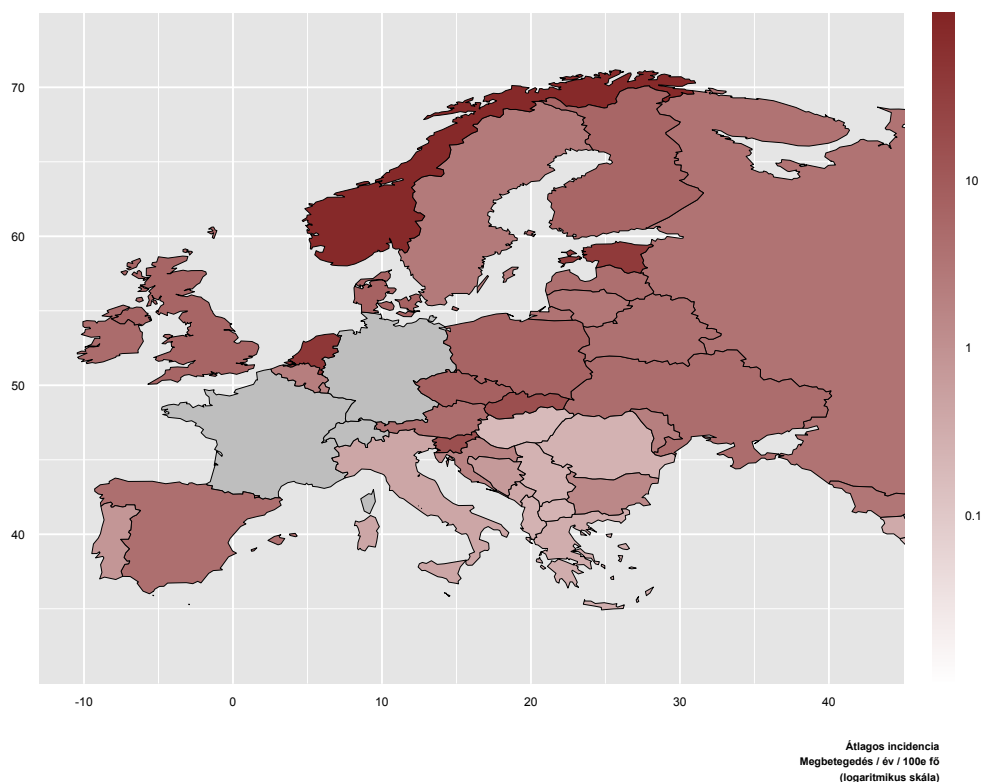


7.22. ábra. Rubeola járványügyi helyzete Európában, 2008–2012

vencia nélkül elhagyható lenne, hiszen a védelem szempontjából úgyis az átoltottság 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 átoltottság. (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 átoltottság így áll, hogyan lehet mégis ennyivel rosszabb a járványügyi helyzet Nyugat-Európában?

A magyarázat egyik része, hogy az átoltottság és az esetszám közti összefüggés nem lineáris. A nyájimmunitási határ – akár számszerűen is meg lehet határozni, hogy milyen átoltottságot 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.



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

Van azonban egy másik magyarázat is, ami manapság ennél is fontosabb. Erre hamar rájöhethünk, ha beleolvassgatunk, 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”<sup>58</sup>;
- Spanyolország, 2012: „109 eset került jelentésre... 66 egyáltalán nem részesült oltásban, a teljes oltási sorozatot mindössze 2 fő kapta meg... a járvány kitörésére egy olyan környéken került sor, ahol a romák jelentik a legnagyobb létszámú

<sup>58</sup>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”<sup>59</sup>;

- 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 túlnyomó többsége nincsen oltva”<sup>60</sup>;
- Svájc, 2011: „219 esetet jelentettek... a túlnyomó 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 felépült, 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]”<sup>61</sup>;
- Egyesült Királyság, 2013: „több mint ezer esetet (n=1073) jelentettek... a megerősített 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”<sup>62</sup>;
- 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 átoltottságokat 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 átoltottság nem is rossz, annyira legalábbis semmiképp, mint a járványok kitörésének a helyén.

<sup>59</sup>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>.

<sup>60</sup>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>.

<sup>61</sup>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>.

<sup>62</sup>M. Pegorie, K. Shankar, W. Welfare, R. Wilson, C. Khirya, 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) átoltottság alacsony volt, hanem azért, mert – a fenti leírásokból kivilágító, nagyon eltérő okokból, de – *lokálisan* alacsony volt!

Emlékezzünk vissza: a nyájimmunitási határról *szóló okfejtésnél* (5. szakasz) is megemlítettem, hogy mindez akkor 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 átoltottság 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 átoltottság rossz, hanem az, hogy az oltást visszautasító szülők térben is koncentrálnak!

Ezek miatt tehát az – országosan számolt – átoltottság nem túl jó mutató. Jobban belegondolva ez józan ésszel 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 semennyire sem, akkor akár 1 millió beteg is lehet – holott az országos átoltottság mindkét esetben *pontosan ugyanúgy* 90%! Épp emiatt sok járványügyi adatszolgáltató rendszer az átoltottság mellett külön is megadja, hogy az ország területi egységeinek mekkora része teljesít egy adott minimális, például 80%-os átoltottságot, hogy ezzel is enyhítsék a fenti problémát.

### 7.3. A járványok aránytalan többségben 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 eséllyel 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 átoltottság 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

körében! Ezt majd úgy fogjuk kifejezni, hogy a vakcina hatásossága 90%-os, hiszen ennyivel csökkenti a rizikómat az a tény, ha oltva vagyok – erre hamarosan visszatérek. 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 várnánk, 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, ahhoz 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 megfelelőjünk: 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 lényegét 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 védőoltásból, 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.

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 akadály, hogy kiszámoljuk a VE-t! E módszer neve: (Farrington-féle) screening eljárás<sup>63</sup>.

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 adathiány 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 vettem átoltottnak, összhangban azzal, hogy oltottnak is csak a kétszer vakcináltakat vettem. (Ennél pontosabb vizsgálathoz nem csak az oltási és a megbetegedési, de az életkori viszonyokat is figyelembe kellene venni. Ez nem lehetetlen, de jóval részletesebb adatokra volna szükség, és a lényegen a bonyolultsága ellenére sem változtatna.)

<sup>63</sup>C. 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 többségben 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	Részből v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes átoltottság	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	Részből v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes átoltottság	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	Részből v. teljesen oltatlan	Oltási státusz ismeretlen	Összes eset	Teljes átoltottság	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 védőoltás 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 éppenséggel az oltást megtagadók kerülnek ki jellemzően a magasabb szocioökonómiai státuszú, egyébként is egészségtudatosabb szegmensből (tőlünk 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 évhatár „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 térben 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 mind térben, mind 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 mtsai<sup>64</sup> egy 2002 tavaszán Olaszországban lezajlott kanyarójárványt vizsgáltak. A *járványban érintett* személyek átoltottsága 65% volt, a *járványban megbetegedettek* között (látható a különbség az előző

---

<sup>64</sup>M. 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>.

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 a problémakör megtárgyalására.

A bizonyítóerőt tudjuk növelni, ha nem aggregált, hanem egyedi adatokat használunk: *egyed 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 vizsgálmódszerek körében. A szemléletesség kedvéért ezzel eddig nem foglalkoztam és csak az eredményekre fókuszáltam, 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.

Lépünk 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 biostatistikában).

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 betegségben. 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 túlmutatató 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 *kizárólag* 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 valamilyen keverékének...?

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

legyen, egyetlen egy módon lehet *garantálni* (törekedni rá sokféleképp lehet, fogok is ezzel foglalkozni, de *biztosan* elérni csak egyféleképp): 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 térni, ami a placebo-effektus miatt nem mindegy, ezért az az optimális, ha az alanyok arról sem tudnak, hogy melyik csoportba tartoznak, azaz a nem kezeltet is látszólag kezelésben kell részesíteni – de ezek már részletkérdések.) Így, és csak így, garantálható, hogy a csoportok között *semmilyen* tényezőben se legyen szisztematikus eltérés. Az összes jellemzőjükben, férfi/nő arányban, életkori 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 kivárni a végpontok kialakulását, azaz a betegségek bekövetkezését). Az ilyen klinikai vizsgálatokat, ahol a kutatók aktívan befolyásolják a kezelésben részesülést, szokás *klinikai kísérletnek* nevezni. Az előbbieket 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 életkori, nemi, 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 mindez előfordulhat fordítva is: ha a fiúk kockázata nagyobb, akkor meg károsnak (vagy kevésbé jótékonynak) 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 félrevisz minket, ha a figyelmen kívül hagyásával hasonlítjuk össze a végpontot és a kezelésben részesülést). E kérdéssel később még (8.1.1. szakasz) részletesebben is fogok 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



(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 róla), 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 részesülők és nem részesülők *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 betegségben), 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 mindjárt kitérek).

Jól látható, hogy mindkét 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

kísérletre volna szükség), lépések tehetőek, hogy csökkentjük 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 számolnunk 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 variánsait<sup>65</sup>, 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) beszéltek részletesebben.

Egyedi adatokon alapuló megfigyeléses vizsgálatok *tömegével* készülnek a védőoltásokra, olyannyira, hogy pusztán a módszertanra vonatkozó szakirodalom is tekintélyes<sup>66</sup>. Hogy csak egyetlen példát hozzak: Uzicanin és mtsa 2011-es összefoglaló cikkükben<sup>67</sup> összegyűjtötték a kanyaró elleni oltás hatásosságára vonatkozó klinikai vizsgálatokat. Szám szerint 116 (azaz *száztizenhat*) ilyen 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 oltottakkal összevető vizsgálat.

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

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

<sup>66</sup>W. 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>.

<sup>67</sup>A. 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](http://jid.oxfordjournals.org/content/204/suppl_1/S133.abstract).

### 7.3. A járványok aránytalan többségben 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 adja. Cserében ilyenkor viszont felmerül a kérdés, hogy a vizsgált konkrét háztartások mennyire felelnek meg – összetételükben – az össz-populációnak, tehát, hogy a kapott eredmények általánosíthatóak-e az egész lakosságra (szelekciós torzítás).

Nézzünk erre példát! Schmitt és mtsai<sup>68</sup> 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 szamarcköhögésben, 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 átoltottság megfelel-e a terület egészében feljegyzett átoltottságnak (igen: 31,1% és 28,7%).

A kohorsz persze definiálható bővebben is: Snijders és mtsai<sup>69</sup> 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 átoltottságban 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

<sup>68</sup>H. 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](https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530250041024). URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=393535>.

<sup>69</sup>B. E. Snijders, A. van Lier, J. van de Kasstele, 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](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.035). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12002186>.

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 mtsai<sup>70</sup> 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 életkori 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 négyszer 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 áttekintése<sup>71</sup> 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,

---

<sup>70</sup>I. Velicko, L. L. Müller, R. Pebody, B. Gergonne, 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>.

<sup>71</sup>V. 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>.

- 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 értékeliük őket, ezt vegyük figyelembe. A másik fontos szempont, hogy mindig a bizonyítékok összességét tekintjük, ne egy-egy vizsgálat eredményét.

Visszatérve a kiinduláshoz: 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 vakcinákra. Valószínű azonban, hogy ha legalább 30 másodpercet rászánnának, hogy az e fölötti látványos felháborodáson túl el is gondolkozzanak a szituáción, akkor ők is rájárnának, 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: vesziünk 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 vaktság), majd hátradőlünk, és megfigyeljük, hogy a két csoportban hány kanyarós megbetegedés lesz. Eddig minden szép és jó, és ilyen valóban lehet elvi szinten követelni, de ha e ponton hajlandóak volnának már említett 30 másodperces gondolkodásra, akkor rájárnának, 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 *nyájjimmunitás* (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 mind a kétezer gyermeket, majd utána megfigyelnénk, hogy mi történik. Annyiban igazuk van a védőoltás-elleneseknek, hogy ez *tisztán* biostatistikai 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-

lógiai markerrel is (3.4. alfejezet), akkor természetesen máris 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 ismertén hatásos kezelést megtagadunk gyermekektől (de legalább nem törünk szándékosan 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 megtennék, 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 kizárólag 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 szocioökonomiai 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 maradván, azt hiszem mindenki egyetért abban, hogy az MMR-oltás hatásosságának bizonyítására inkább végezzünk több gondosan szervezett megfigyeléses vizsgálatot, mint hogy gyerekeket kezdjünk el szándékosan 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 vakbélműtét hatásos beavatkozás volna (a beavatkozás nélküli kiváráshoz képest). Pedig igazán nem lenne nehéz szerezni ilyen – nagy bizonyító erejű – bizonyítékot az appendectomia mellett: randomizálni kellene kétezer vakbélgyulladást, ezret megműteni, ezret nem, majd megvárni míg az előbbi csoportból 999 vidáman távozik két nap múlva, az utóbbi csoportból 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,

hogy így van, és kész, hanem tipikusan éppen azt, hogy alacsonyabb szintű evidenciából is perdöntő mennyiség áll rendelkezésre – ahogy ez a helyzet az appendectomia 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 érája előtt kezdtek el használni, így a működőképességükről még az előtt sikerült meggyőződni, hogy megteremtődött volna az ilyen bizonyítékok iránti elvárás. Ma már elképzelhetetlen volna egy gyógyszer 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 vakcinákra 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.

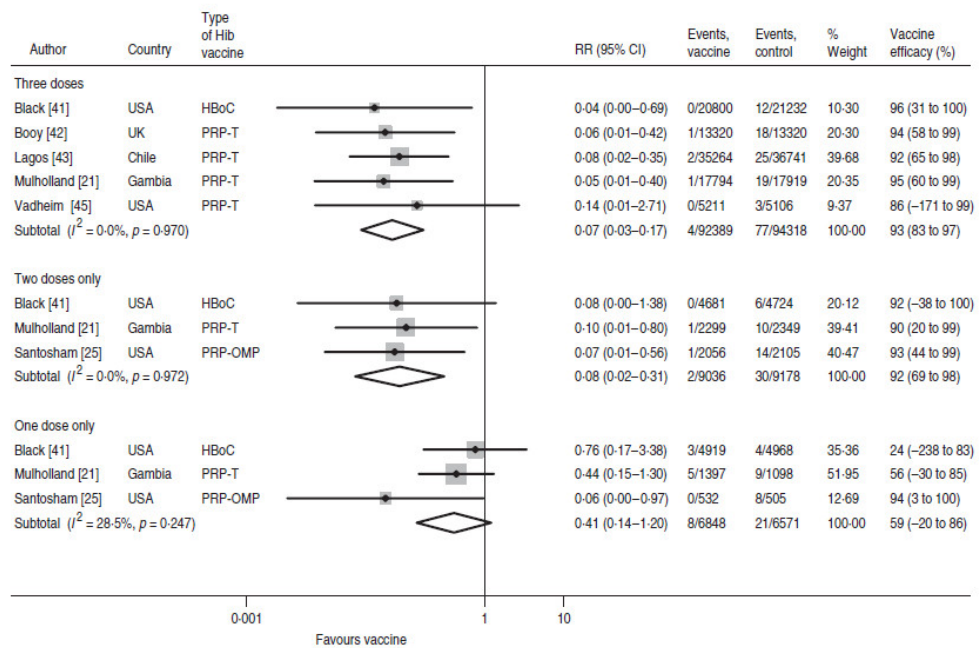
De természetesen az *újonnan bevezetett* vakcináknál ilyen akadály nincs – és azokra *tényleg* végeznek is kísérleteket!

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 cikkükben<sup>72</sup> 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 közleményből<sup>73</sup> (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 invazív 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,

<sup>72</sup>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](http://journals.cambridge.org/article_S0950268812000957).

<sup>73</sup>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”.



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

ami azt mutatja, hogy az oltott csoportban hány-szorosa az invazív Hib megbetegedés kockázata az oltatlanénak. Itt tehát az 1 érték jelzi a hatástalanságot – ezt az ábrán ezt függőleges vonallal meg is jelölték! – az 1-nél nagyobb értékek az oltás káros, az 1-nél kisebb értékek az oltás hasznos mivoltát jelzik e végpont tekintetében. (Az ábra skálázása nem lineáris: a bal szélén már az *ezred*részre 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 kontrollcsoportbeli alany körében 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 hatásosságot: a 0,06-szoros kockázat magyarán azt jelenti, hogy az oltás 94%-kal csökkentette a megbetegedési kockázatot. Zárójelben az erre az értékre adható 95%-os konfidenciaintervallum 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 súllyal estek latba, 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 grafikusán egy rombusz szemlélteti; látható, hogy pl. három dózissnál a tanulmányok gyakorlatilag teljesen homogének, a kombinált vakcina hatásosság 93% (és még a konfidenciaintervallum alsó széle is 83%-nál van).



Egyébként a Hib védőoltásra vonatkozó kísérletek olyan kiterjedtek, hogy már meta-analízisből is több van<sup>74</sup>... És ezt egészítik ki természetesen a megfigyeléses vizsgálatok is; egy 2012-es összegző cikk<sup>75</sup> összesen 31 (!) megfigyeléses vizsgálatot gyűjtött össze a Hib vakcináról (18 eset-kontroll, 9 kohorsz, 4 egyéb elrendezésű). Ezügyben lásd még O’Loughlin és mtsai közleményét<sup>76</sup> 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 ellenire<sup>77</sup> vagy a szamárköhögés ellen nem túl rég kifejlesztett acelluláris oltóanyagra<sup>78</sup>.

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 tárgyát.

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 mindössze 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

<sup>74</sup>C. 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. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-006-0092-4>.

<sup>75</sup>C. 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.

<sup>76</sup>R. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10009485>.

<sup>77</sup>M. 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. 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. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001480.pub4/abstract>.

<sup>78</sup>L. 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. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001478.pub6/abstract>.

támogatta pénzadománnyal, a végrehajtásban több százezer önkéntes, és több mint húsz ezer orvos vett részt; egy 1954-es közvélemény-kutatás tanúsága szerint<sup>79</sup> 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.

Érdekességként megjegyzem, hogy a kísérlet tervezésekor éles vita alakult ki<sup>80</sup> arról, hogy hogyan allokálják a gyermekeket, tehát, hogy ki kerüljön a kezelt-, és ki a kontrollcsoportba. Biostatistikai 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 klinikusok<sup>81</sup>) az ún. megfigyelt kontrollálás módszerét preferálták volna, azaz, hogy placebo-csoport nincs, a kontrollálást az jelenti, hogy bizonyos osztályba járó gyermekeket 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 máris 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, mindkét módszert alkalmazták: 11 állam 84 tesztkörzete randomizált, placebo-kontrollált, 33 állam 127 tesztkörzete megfigyelt kontrollált 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 megfigyeléses, de kísérletes eredményeink is vannak a hatásosságára vonatkozóan. Azért írok erről az egyről 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 védelemnek 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.

---

<sup>79</sup>P. 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.

<sup>80</sup>M. 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.bmj.com/content/317/7167/1233>.

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

Az első problémát annak tisztázása jelenti, hogy pontosan mi ellen véd a BCG. A többség valószínűleg rávágna: 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 tejjével, 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.

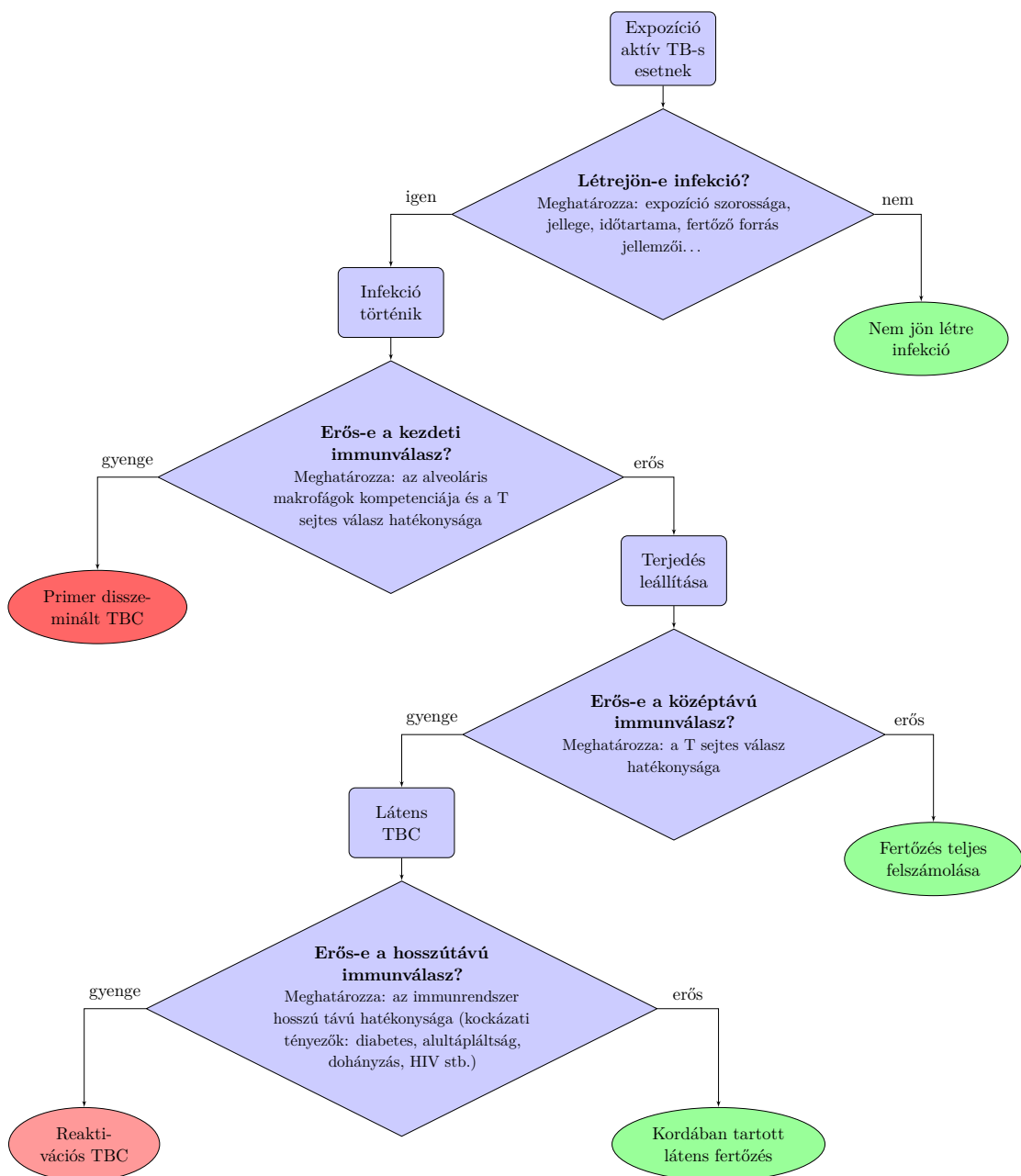
A TBC kórokozója a *Mycobacterium tuberculosis*. A kórokozó leggyakrabban egy TBC-s beteg köhögése során ürülő nyálcseppekkel jut be a szervezetbe. A légutakon keresztül eléri a tüdőszövetet, ahol a szöveti makrofágok bekebelezik és megpróbálják elpusztítani. (A makrofág a veleszületett immunrendszer igen fontos sejtje, számos funkciója közül az egyik leglényegesebb az, hogy a szervezetbe jutó idegen anyagokat, például a kórokozó baktériumokat bekebelezi.) 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 sejtektől (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 góccokban 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 sejteket érintő veleszületett (pl. súlyos kombinált immundefektus) vagy szerzett (pl. AIDS) immundefektusban, amikor elmarad a makrofágokat segítő Th sejt 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 mutatja<sup>82</sup> a 7.25. ábra.

<sup>82</sup>S. Ahmad. "Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection".



7.25. ábra. A TBC kórokozójával való érintkezés és lehetséges kimenetelei, folyamatábrászerűen

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. URL: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2011/814943/>.

szóródással járó formák (miliáris TB, TB meningitis) elsősorban kisgyerekeket és immunológiailag károsodott személyeket betegítenek meg. Ezek – a felnőttek pulmonális TB-je, a gyermekkori miliáris TB és a gyermekkori 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 gyermekkori miliáris TB és a TB meningitis ellen ép immunválaszú személyekben; ezt számos, egymástól függetlenül elvégzett vizsgálat megerősítette. Az itt következő ismertetések során használok a hatásosság klinikai vizsgálatait kapcsán *bevezetett* (7.4. alfejezet) fogalmakat a különböző vizsgálati elrendezésekre.

Rodrigues és mtsai<sup>83</sup> 5 randomizált kontrollált vizsgálatot és 8 eset-kontroll vizsgálatot elemeztek együtt; azt találták, hogy nincs lényeges heterogenitás az eredményeikben, 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 újszülöttekre és gyermekekre vizsgálták<sup>84</sup> 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 metaanalízisükben<sup>85</sup> 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,

<sup>83</sup>L. 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. URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/22/6/1154.abstract>.

<sup>84</sup>G. 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>.

<sup>85</sup>B. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606685073>.

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 gyermekkori miliáris TB és a TB meningitis ellen.

Kiegészítésként megjegyzem, hogy a BCG, bár kevésbé stabilan, de védelmet nyújt a gyermekkori TB (mármint a pulmonális) ellen is. (Igaz, ez jóval kisebb népegészségügyi probléma.) Colditz és mtsai szerint<sup>86</sup> 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%-tól<sup>87</sup> 80% felettig<sup>88</sup> 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 visszatérek), hanem az, hogy miért ennyire különbözőek az eredmények. Erre számos magyarázat jelent meg<sup>89</sup>; a téma még nincs lezárva, de ez ügyben ténynek tekinthető, hogy a vakcina hatásossága az Egyenlítőől 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 találták<sup>90</sup>, 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

---

<sup>86</sup>Colditz, 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".

<sup>87</sup>Tuberculosis 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/>.

<sup>88</sup>H. 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>.

<sup>89</sup>P. 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. 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).

<sup>90</sup>G. 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. 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 tértek át a rizikócsoporthoz célzott oltásra<sup>91</sup>. Ennek következtében a 95% feletti BCG-átoltottság 1982-re leesett 1,8%-ra, majd utána azért növelni tudták, hogy kompenzálják az extrém alacsony átoltottságot, és a '80-as évek végére elérték 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 gyermekkori TBC incidenciája (100 ezer főre) a következőképp alakult:

- az univerzális újszülött-vakcináció érájában születettek: 0,8,
- az ezt követő, extrém alacsony átoltottság idejében születettek: 3,9 (pedig ez időben később volt! – noha Svédország életszínvonala, hogy a klasszikus védőoltás-ellenes állításra utaljak, nem esett tizedére a '80-as évek közepén...),
- végül pedig a közepes átoltottságnál: 2,9.

Ezek az adatok a svéd szülők gyermekeire 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 történésekről Trnka, Daňková és mtsai egy többrészes cikksorozatukban nagyon részletesen beszámoltak<sup>92</sup>. Ezek szerint az intézkedés bevezetése utáni első 6 évben mintegy 150 ezer gyerek született, akik nem kaptak BCG-oltást, ők

<sup>91</sup>V. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096284799290149E>.

<sup>92</sup>L. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096284799390006J>; 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. 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. 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

összesen 435 ezer emberév 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 emberév 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 kisgyermekkorai 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 bizonnyal 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 gyermekkorai miliáris TB és a TB meningitis ellen, viszont ingadozó hatásosságút a felnőttkori pulmonalis TB ellen. Nyilván 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 gyermekkorai formáitól.

Végezetül annyit, hogy a WHO hivatalos ajánlásában<sup>93</sup> 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 fókuszált oltást, az univerzális vakcináció helyett. Sajnos Magyarország nem felel meg azoknak a feltételeknek, amelyek a WHO ajánlásában a fókuszált 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 gyermekkorai 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 térjek 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0962847994900809>.

<sup>93</sup>World 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>.



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 honlapja<sup>94</sup> 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 sehohol a BCG”, sőt – ilyet 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 sehohol nem ajánlott” hazugságnak egy pillanat alatt utána lehet járni: akár a WHO-nál leadott nemzeti immunizációs tervekből<sup>95</sup>, akár az európai védőoltási rendszereket összegző Eurosurveillance publikációból<sup>96</sup>, akár az – egyébként remek ötletet jelentő – BCG World Atlas-ból<sup>97</sup> kiderül, hogy a BCG-oltás mindenki számára kötelező (tehát nem egyszerűen ajánlott!) Albániában, Bosznia-Hercegovinában, Bulgáriában, Fehéroroszországban, Horvátországban, Macedóniában, Magyarországon, Moldovában, Montenegróban, Lengyelországban, Lettországon, Romániában, Szerbiában és Ukrajnában, rizikócsoportok számára kötelező Csehországban és Franciaországban, mindenki számára ajánlott Észtországban, Görögországban, Írországon, Litvániában, Máltán és Portugáliában, rizikócsoportok számára ajánlott Cipruson, Finnországban, Olaszországban, Luxemburgban, Hollandiában, Norvégiában, Szlovéniában, Svédországban és az Egyesült Királyságban. Valóban, e ponton megtörök, és töredelmesen bevallom, hogy az összes többi európai országban tényleg nincs ajánlás rá – így máris érthető, hogy ezt a szituációt a védőoltás-ellenesek röviden úgy foglalták össze, hogy „sehohol sem” ajánlott. . .

<sup>94</sup>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>.

<sup>95</sup>World Health Organization. *WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System*. [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm](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](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm).

<sup>96</sup>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>.

<sup>97</sup>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. 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 mellékhatásaik. (Hiszen, ahogy a klasszikus gyógyszerészmondás tartja: az egyetlen típusú gyógyszer, amelynek nincs mellékhatása, az amelynek főhatása sincs. . . ) E mellékhatásokat illetően semmiféle titok nincsen, a védőoltások alkalmazási előírata 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. . . ). Ennélfogva 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 cáfolom 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 oktatót 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 alapelv, 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.

Vágjunk 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 háttérben 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 ilyet nem lehet „elnézni”, jöjjön a második tankönyvi példa<sup>98</sup>. 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: némelyik kutatás szerint *feleakkora* a rizikó a HRT kezelést kapott nők körében az ilyenben soha nem részesültekhez képest. Ez a kezelés tehát védő

<sup>98</sup>D. 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 készítek, 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 emellé csillogó-villogó weboldalt rakok, esetleg a szívkoszorúér-betegségben szenvedő hölgyek szívbemarkoló vallomásaival, természetesen szenvedő arcot mutató fényképekkel, mellette a HRT-ben részesülő nők emelik mosolyogva fel a gyógyszert stb. stb. Mindenki el tudja képzelni.

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 szocioökonomiai státuszú csoportból kerültek ki – márpedig a magasabb szocioökonomiai 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 eltűntette, de egyenesen az ellentétére írta át köztük lévő – valódi – hatást. (Mert az jóval kisebb nagyságú volt; bőven el tudta fedni a fenti hatást.) Természetesen egy korrekt vizsgálatban, tehát olyanban, amiben beugrik, hogy a szocioökonomiai 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 – szocioökonomiai státuszt figyelembe nem vevő – vizsgálatok rosszak voltak, meghamisította az eredményt a HRT-lobbi, nem vizsgáltak meg elég nőst 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 szocioökonomiai státusz intrinzik módon elrontja az eredményt, úgyhogy amíg arra nem kontrollálunk, addig szükségképp 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 érthető, hogy itt miért a szocioökonomiai státusz a zavaró változó, de ezt előre néha nehéz kitalálni. (Valószínűleg kevesen kiáltottak fel írásom elején, hogy hohó, de hát kontrollálni kellett volna a szocioökonomiai státuszra!) A gond, hogy van végtelen sok változónk; vajon melyiket kell figyelembe venni confounderként? 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 köztük 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 mindkettőt, mint az előbbi példákban, lehet, hogy a hatások valamilyen egészen kusza rendszerében pont így szerepel mindkettő, és lehet, hogy valamilyen módon mindkettő hat a másikra. (Tipikusan ez utóbbira példa a GDP és az egészségi állapot: amellet is lehet meggyőzően érvelni, hogy az egészségesebb társadalom hatékonyabban és többet termel, például mert kevesebbet tölt betegállományban, de amellet 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, összefonódnak, egyiket sem nevezhetjük vegytisztán oknak.)

Ez a problémakör nem csak a védőoltások biztonságosságának a vizsgálatát nehezíti, hanem a hatásosságát 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 fegyelmezettebben oltó országokban **ritkább 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 kitértek 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 kizárja 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 belegondolva* jön rá az ember, hogy ezzel áll szemben, és óvatosságnak 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), mindkettő növekszik. Egyesek szerint a kettő között *tehát* valamilyen kapcsolat kell legyen, hiszen „időben egybeesik” a növekedésük. Ugyanez az érv kicsit póriasabb 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 póriasabb megfogalmazásban: az MMR bemutatása után fapofával leírni, hogy „Megjegyzendő, hogy az utóbbi négy évtizedben megtízszereződött az autizmus előfordulása az Egyesült Államokban. Ma 110 emberre jut egy autista.” (Ez konkrét példa egy magyar védőoltás-ellenes szervezettől.) Ugye milyen csábító a csapda?

Most akkor jöjjön az a rész, hogy „jobban belegondolva”! Jobban belegondolva ugyanis észrevehető, hogy ezek az okfejtések a két görbe semmilyen más tulajdonságára nem hivatkoznak azon kívül, hogy mindkettő nő az utóbbi időben. Vagy nem is hivatkoznak explicite a görbére, 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 sportolók<sup>99</sup> (különösen gyanúsak a nők!), a ciprusi posta által időben továbbított levelek<sup>100</sup> vagy épp az amerikai felsőoktatási alkalmazottak<sup>101</sup>...? Direkt olyan statisztikákat választottam, melyek kivétel nélkül dinamikus növekedést mutattak az elmúlt 5-10-20 évben; az autizmus görbéire rakva ezek is jól együttmozognának.

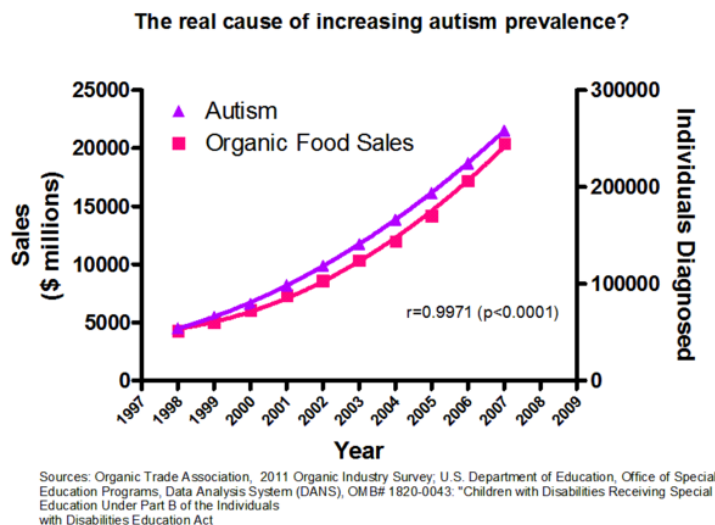
Mindez azonban semmi! Nemrég találtam az interneten a 8.1. ábrát, lila görbe az autizmussal diagnosztizáltak száma az Egyesült Államokban, rózsaszín a bioélelmiszerek forgalma ugyanott.

Ha elfogadjuk, hogy a „mostanában többet oltunk és mostanában több az autista” egy bármilyen szinten megfelelő érv, akkor nyugodtan kijelenthető, hogy a fenti ábra

<sup>99</sup>International Olympic Committee. *Factsheet: The Games of the Olympiad*. [http://www.olympic.org/Documents/Reference\\_documents\\_Factsheets/The\\_Olympic\\_Summer\\_Games.pdf](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](http://www.olympic.org/Documents/Reference_documents_Factsheets/The_Olympic_Summer_Games.pdf).

<sup>100</sup>Eurostat. *post\_ps\_qs*. [http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=post\\_ps\\_qs&lang=en](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](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=post_ps_qs&lang=en).

<sup>101</sup>United 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 mindkettő folyamatosan 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 címzetthez ér.” Na ne nevetessük egymást. A korreláció nem implikál kauzalitást.

Nem mellékes hozzátenni, hogy a gyermekkori 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 átoltottság ez alatt 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 mással* nem indokolják az MMR-oltás hatását az autizmust illetően, mint azzal, hogy 1978-ban 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, márpedig az nem rossz, ha a bizonyítandó állítást nem tesszük fel előfeltevésként a bizonyítás során...

Ezek a példák akár viccesnek is tűnhetnek, de máris rettentő sokak számára hihetővé válnak, ha valamilyen értelmes(nek tűnő) biológiai magyarázatot rakunk mögé. Egyetlen példa: egy – nem általánosan elfogadott, ezt gyorsan hangsúlyozom – teória szerint<sup>102</sup> 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

<sup>102</sup>E. 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](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.04.013). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987708001631>.

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 vérben magasabb lesz a homociszteinnak 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 elvetelő 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 várandós 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: mindezek 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) beszélni.)

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 biostatistikából, 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 – nemkívánatos – 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 halálózása volt (azaz egyrészt nincs mód felboncolni, másrészt a motiváció is kisebb, hogy nagyon alaposan utánajárjunk 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. Bevettem egy aspirint és három órára rá megfájdult a fejem – ugyan ki a fene tudja megmondani (és hogyan?), hogy az aspirin 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 számút) lehetőleg véletlenszerűen két csoportba sorolunk úgy, hogy az egyik aspirint kap, a másik ugyanolyan tablettát aspirin 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 megválaszolásában 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 bizonnyal *konkrétan* az én fejfájásom *sem* a gyógyszer miatt volt. Ez viszont egy fontos gondolat! Sokan kevésbé hajlandóak elfogadni egy ilyen okfejtést, pedig az előzőek értelmében teljesen racionális, és gyakran csak ilyenekre lehet támaszkodni egy olyan kérdés megválaszolásában, hogy vajon adott eseményt a gyógyszer okozott-e.

A problémát épp az jelenti, hogy ilyen események, a fejfájástól a halálózásig minden, természetesen bekövetkeznek gyógyszerbevétel *nélkül is*, így egyes, konkrét esetekben nehéz elkülöníteni a véletlen egybeesést az okozatiságtól. Bizonyos esetekben lehetséges ugyan orvosi alapon eldönteni 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 elképzelhető-e, hogy a vakcina adott hatást váltson 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 – mechanisztikus vizsgálatnak. Ezzel a továbbiakban nem foglalkozom, mert orvosi szakismereteket igénylő kérdéstről van szó. Az egyetlen nem-orvosi jellegű fogódzkodót az időbeli egybeesés (szép szóval: temporális

asszociáció) szorossága jelentheti: sokkal gyanúsabb a helyzet, ha az aszpirin bevétele után negyedórával fájdt 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 bevétele *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 ilyen szeretnék kicsit részletesebben is megnézni több a védőoltásokkal kapcsolatos konkrét példán keresztül.

Mielőtt igazából belevágunk, könnyedebb hangvételi felvezetésként hadd kezdjek egy – félig valós – párbeszéddel, amely köztem (FT) és egy védőoltás-ellenes (VE) között zajlott:

VE: [Gúnyosan] Na jó, de akkor ha ezeket nem hiszed el, hadd kérdezzek 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 megtörtént! 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?

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...

Vágjunk akkor bele!

### Időbeli egybeesés és ok-okozatiság

Első konkrét példánk a HPV-oltáshoz kapcsolódik. (Ez ugyan nem életkorhoz kötött kötelező oltás, de mostani mondanivalóm 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, Bloating, 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, Hasimoto'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 legkülönbözőbb, 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 súlynövekedést, 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 ilyet 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 rángatózás a végtagokban”, „vegyszer érzékenység”, „agyi köd”, de a személyes kedvencem az „érzékenység a kereskedelmileg feldolgozott citromsavra” (a nem-kereskedelmileg feldolgozott citromsavra tehát nyilván nem tesz érzékenyebbé 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 mondom, 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 – kockázatnövekedés.

Itt érünk el ahhoz a ponthoz, ahol – ismét – kibukik, hogy miért vannak a védőoltás-ellenesek manipulációi komoly lépéselőnyben 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 kérdésekről 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: mindez a védőoltás beadása után 3 nappal történt. A hatás – sajnos – szinte garantálható; tudják is ezt az érzelmekre apelláló 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 kevesellnék 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 gyermekem, úgyhogy ne gyere nekem ezzel a véletlen egybeeséssel, mégis mennyi ennek a valószínűsége?!”. És csakugyan, az ilyen véletlen egybeesés (tehát a háttérrátába

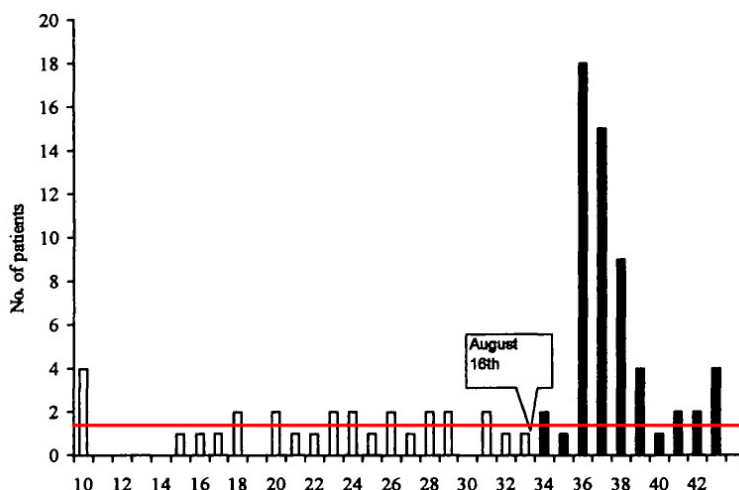
tartozó esemény előfordulása épp az oltás után) lehet igen valószínűtlen is, pláne ha a betegség általában is ritka, vagy ha nagyon szoros az időbeli egybeesés – épp ezért mondtam, hogy a logika érthető. A probléma, amit ez az okfejtés figyelmen kívül hagy, hogy viszont nagyon sok oltást is adunk be, 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 tévéstúdiókban 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 tévénezők 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, gyermeke – például – rákja miatt sírdogáló szülő, mint egy olyan megjegyzés, hogy már elnézést, de amíg nem találnak húsztat, 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, *akármilyen* (!) is okozta), addig a védőoltás-ellenesek egy része láthatóan tizedmásodpercnyi gondolkodás nélkül csinál az ilyen esetekből cirkuszi látványosságot (elsősorban épp a tragédiát átélteket megalázva!), csak azért, hogy kihasználják ezt önös céljaikra.

A fenti számok, 1 ezrelékkal meg 10 beteggel nyilván csak illusztratívak voltak, de meg lehet ezeket, tehát a háttérát, 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...



Zárásként hadd mutassak még egy, meglehetősen látványos demonstrációt a háttér-ráta 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 gyermekeit beoltották egy vakcinával, jó részüket 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 kampánnyal (a piros vonal a becsülhető háttér-rátát jelöli)

Az ábra erős bizonyíték mellett, 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 háttér-ráta. Hogy jobban látható legyen, piros vonallal be is jelöltem. Igen ám, de gondoljunk 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 „következtében” 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” dokumentumai<sup>103</sup> 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 gondolkozzunk egy kicsit.

(Az egész hír egyébként David Icke weboldalán jelent meg, aki szerint a Földet emberi formát öltött alakváltó hullók 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 sérüléseit 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 tartsuk 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, bombasztikus 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, nagyjából 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 javaslatokkal és így tovább. Egyébként ezeket az Infanrix-es PSUR-okat feltétlenül érdemes mindenkinek megnéznie! Több mint 1200 oldalnyi (!) hihetetlen részletességű dokumentálása 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

<sup>103</sup>GlaxoSmithKline. *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>.

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 dolog 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 el<sup>104</sup>. 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 ugyanekkora halálozási kockázata van 15 km kerékpározásnak, vagy fél liter bor megivásának...)

Így máris máshogy hangzik a dolog, 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 bizonnyal sejti 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 hálnak meg Infanrix hexa oltás *nélkül* is. (Mégint 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 kizárólag 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 elnézve 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

<sup>104</sup>GlaxoSmithKline, *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 háttér rátát!

Jelenleg a csecsemőhalandóságban a világ élvonalába tartozó országok 2-4 per 1000 élveszületés halandóságnál tartanak, újszülöttkori halandóságban (28 nap alatti halálozási ráta) pedig 0,5-3 per 1000 körül<sup>105</sup>. 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 vád, 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  $(1/1000) / (365 - 28) = 2,97 \cdot 10^{-6}$  valószínűséggel<sup>106</sup> hal meg 1 hónapos és 1 éves kora között. (Az egyszerűség kedvéért feltételeztem, hogy ezen az intervallumon belül konstans rátájú a halálozás.) És ne felejtjük el, hogy ez a közelítés igencsak kedvez a védőoltás-elleneseknek, hiszen a csecsemőhalandóság elkerülésében világélvonalban lévő országok átlagát vettem a számításához 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 felettébb gyanús. Igen ám, de ha 2 oltást adunk be, akkor a halálozások várható száma máris  $2 \cdot 2,97 \cdot 10^{-6}$ , 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 halálra*  $70 \cdot 10^6 \cdot 2,97 \cdot 10^{-6} = 207,7!$  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 várnánk, ha az oltásnak semmilyen hatása nem volna a halálra! 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

<sup>105</sup>Unicef et al. “Levels and trends in child mortality”. In: *New York: UNICEF* (2013).

<sup>106</sup>Ha 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% valószínűséggel következik be, az két nap alatt nem 100% valószínűséggel 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 valószínűségeknel 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 hét 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 világvonalbeli 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 ijesztők, hanem *kimondottan megnyugtatók!*

Két dolog látható ebből. Az egyik, hogy a fenti számolás jól láthatóan a temporális asszociáció szorosságát is figyelembe vette, magyarán arra sem hivatkozhatnak a védőoltás-ellenesek, 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 szeretnék mutatni, csak még „közelebbről” megvizsgálva.

Ott venném fel újra a fonalat, hogy gyerekek hálnak meg védőoltásoktól 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 mehetünk, és tehetünk 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, dehogy: „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 vesztegetett arra, hogy pontosan miért „állt meg a szíve” az oltás után. Az egyetlen és kizárólagos 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 pusztán vakvéletlennek köszönhetően is bekövetkezhet a 9 napos időablakon belül. Ha ez a valószínűség nagyon alacsony, akkor valóban elgondolkodtató 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 adják<sup>107</sup>. 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 feltételeztem, hogy 1 és 2 éves kor között a halálozás intenzitása állandó, amivel történetesen az oltás *ellen* csalog, 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 táblázatából<sup>108</sup> 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, pusztán 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 halálra.

Következésképp évi 1 ilyen eset *tökéletesen megfelel* annak, amit akkor várhatunk, ha

<sup>107</sup>P. V. Damme, T. Lernout, B. Swennen, H. Theeten. *Summary report on immunization programs in Belgium*. [http://venice.cineca.org/documents/belgium\\_ip.pdf](http://venice.cineca.org/documents/belgium_ip.pdf). [Online; hozzáférés dátuma: 2012. 12. 30.] 2012. URL: [http://venice.cineca.org/documents/belgium\\_ip.pdf](http://venice.cineca.org/documents/belgium_ip.pdf).

<sup>108</sup>Statistics Belgium. *Table de Mortalité*. [http://statbel.fgov.be/fr/binaries/TM\\_BE\\_2009\\_FR\\_tcm326-115827.xls](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](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, elgondolkodtam, utánanéztem és a fentire jutottam. Ami a legfontosabb, hogy ehhez semmilyen szupertitkos eszköz nem kellett: Google, negyedóra-félóra és 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 ilyeneken – mindenki átkozta az MMR-t. Pontosan ahogy a védőoltás-ellenesek azt meg is tervezték. . .

### Záró gondolatok (az anekdotikus bizonyítékokról)

Számtalanszor 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 gyermekek történeteinek a médiában történő megjelenése szükségképp egy torzított kép: akinek a gyerekével a világon semmi nem történt az oltás után, nem fog betelefonálni a rádióműsorba vagy weboldalon hozzászólni, hogy ezt elmondja, mindenesetre 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 előbbieken 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 mindig lehet hozni ilyenre, és *pontosan emiatt* nem megyünk sokra ezekkel az egyedi példákkal. Ez az *anekdotikus 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, *egyénileg* természetesen megrendítő dráma és én mélységesen 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 együttérzek-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 ellentétes előjellel, hogy én meg nem lettem autista! Erről ugyanis nem lehet „személyes tapasztalatok”, egyes példák alapján dönteni. 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... csakhogyllyet 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 részletességű, fényképekkel illusztrált alapos bemutatásához. Pontosan tudják, hogy az emberek érzékenyek a gyermekhalálokra és súlyos betegségekre, ha pedig ezt megfelelő körítéssel tálalják (könnyeikkel küszködő szülők 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 felkorbácsolni 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 megkapta 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. Ismeretterjesztéssel, 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 csábítóan 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



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 félreértés 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 toxoidot tartalmazó oltások az esetek nagyon kis részében a felkarban húzóódó 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 fiolájára, gyártási tételére (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 kérdésekről 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 története<sup>109</sup>, 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 szolgáltatson 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

<sup>109</sup>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 szoltam. 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, márpedig 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 rosszullete egyszeri balszerencse, vagy egyéni jellemző következménye volt-e – vannak súlyos, ránézésre akár egészen ijesztő mellékhatások, amelyekkel kapcsolatban mégis igazolódott<sup>110</sup>, 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-profil*tól *történő eltérést*, és minél hamarabb reagálni (kideríteni, hogy történt-e szennyeződés, tárolási vagy beadási hiba stb., az érintett sarzsokat visszavonni, ha szükséges, és így tovább).

<sup>110</sup>M. 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.bmj.com/content/83/2/128.abstract>.

Nagyon fontos, hogy a fenti három feladatot elkülönítsük egymástól, sok félreértés 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 emberekből, mint a magyar emberekből. 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 elvégzésére, 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 eldönteni, 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 kizárólag az empirikus, tehát konkrét megbetegedések adatain alapuló eljárásokkal fogok 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 valamilyen 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(oka)t, például egy megfigyeléses vizsgálat esetében a kórházi dokumentációkból, népegészségügyi adatbázisokból kigyűjti

az adott betegségben 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 begyűjti a mások által hozzá eljuttatott eseteket, akkor passzív módszerről 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 mindig meg tudjuk vizsgálni az alanyainkat). Maradt három valós lehetőség, a következőkben ezeket mutatom be részletesebben is<sup>111</sup>.

### 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 (kérdőívvel, orvosi vizsgálatokkal) 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 nagynek 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

<sup>111</sup>J. Talbot, J. Aronson. *Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice*. Wiley, 2011. ISBN: 978-0-470-98634-9.

be. Szerencsére ennek valószínűsége rendkívül csekély, és éppen ez teszi lehetővé, hogy ha teljesen biztosan nem is, de tetszőlegesen nagy megbízhatósággal nyilatkozunk 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 háttérben (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 összetételének, vagy a kettő valamilyen keverékének? Csak és kizárólag 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 máris 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 mindkét csoport azonosan érzi magát kezelés alatt állónak; de arra törekedni kell, hogy a kontrolláló szer a fentiek szellemében hasonlítson a vizsgált szerhez.)

- Pontosán 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 vizsgálatról beszélni. Mindezek eredményeképp a betegek biztosan teljes bizonytalanságban vannak azt illetően, hogy valódi kezelést kapnak-e, mégpedig – és ez az igazán fontos! – mindkét csoportban *egységesen*, ezért garantálható, hogy a kezelés tényének tudata szerint sincs *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, jellegükből 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 törzskönyvezéskori 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 közismert, hogy a vakcina beadása után beadott más injekció megnöveli az OPV oltás esetében az *oltási polio* (3.8.5. szakasz) előfordulási valószínűségét, de egy ilyen nyilván lehetetlen a törzskönyvezéskori vizsgálatban észrevenni: ugyan ki fog az alanyoknak csak úgy injekciókat beadogatni „hátha van valamilyen hatása” alapon? Ezzel az erővel azt is kipróbálhatnánk, hogy álljanak fejen az oltás után, hátha az hoz elő valamilyen mellékhatást... Az ilyen esetekben fellépő problémák csak a törzskönyvezés után derülhetnek ki, azokból az adatokból, amelyeket például az oltás után – bármi okból is, de – fejenálló emberek körében tapasztalt mellékhatás-csoportosulásról begyűjtünk a nemsokára megtárgyalandó módszerekkel. Hasonlóképp csak a törzskönyvezés után derülhet ki, ha létezik olyan részcsoportja az embereknek, amelyben – valamilyen 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 legmegalapozottabban lehessen kialakítani.

A harmadik probléma, hogy jelentős a szervezésigényük, annak minden konzekvenciájával együtt: drágák, rengeteg embert igényelnek, számos technikai nehézséget vet fel a

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 lehetetlenné válik a szervezés (a gyakorlatban már néhányszor ezer fős kísérlet is igen nagy számít, néhányszor tízezer fő fölé pedig praktikusán 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 észlelhetünk. 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.

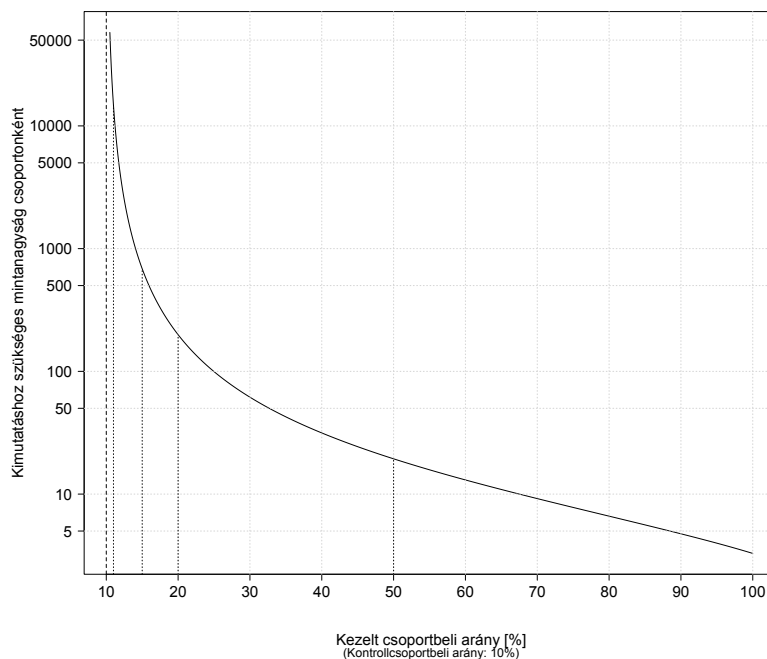
Az előbbi állítás nyilvánvaló, de az utóbbihoz talán érdemes egy kis magyarázatot fűzni. A mintavételi ingadozás nagysága annál nagyobb, minél kisebb a minta. Ebből következik, hogy kis minta esetén még nagyobb különbségeknél sem feltétlenül tudjuk kijelenti, hogy az nem csak a véletlen ingadozás következtében 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 jelteni, hogy túl nagy az eltérés ahhoz, hogy az a véletlen ingadozásnak betudható legyen). Ahogy a régi statisztikus mondás is tartja: „kis különbséghez nagy minta kell, nagy különbséghez 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. félogaritmikus 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 megbízhatóságú<sup>112</sup> 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. Viszont ha csak 20% az előfordulási arány a kezelt csoportban, akkor már nagyjából  $2 \times 200$  kísérleti alanyra lesz szükség a kimutatáshoz (ami továbbra sem probléma), ha 15%, akkor körülbelül  $2 \times 700$  főre (ami azért már nem kis kísérlet), de ha csak 11%-ra emeli a kockázatot, azaz mindössze 1%pont az abszolút kockázatnövekedés az oltás következtében, akkor már  $2 \times 15$  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

<sup>112</sup>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

ellentétben – 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 kórismézünk ebből a betegségből. (Persze nem egyenletes eloszlással az egyes életkorokban, de ettől most tekintsünk el, a lényegét nem befolyásolja.) Ez azt jelenti, hogy 100 ezer ilyen korú gyermekre kb. 13 új eset jut évente. Tegyük fel, hogy végzünk egy kísérletet 1000 oltott és 1000 kontroll gyermekkel. (Ez már nem kicsi kísérlet!) Tétélezzük 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. Magyarán: 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



vizsgálat!) Ekkor még ebben az – ismétlem: abszurditásig szélsőséges – helyzetben is azt várjuk, hogy az esetek száma 1 és 0 lesz. Ez még nyilván mindig 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 élveszületés! 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 mindig 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 – megint 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 ésszel 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, dehogy, mondaná 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, pusztán 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  $0,1\%$ <sup>113</sup>.

<sup>113</sup>Ez nem ugyanaz, mint annak a valószínűsége, hogy minden második ember kék szemű, feltéve, hogy 10-ből nem találunk egyet sem. Ez az orvosi statisztikában egy nagyon gyakori félreértés, de a mostani

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 megeleghszünk 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, kizárni 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 ahogy 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 törzskönyvezték az Egyesült Államokban. A törzskönyvezés során elvégzett biztonságossági vizsgálatok semmi olyat nem találtak, ami a törzskönyvezés ellen szólt 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.

első csoportban 5 per 10 ezer oltás volt a gyakorisága, a másodikonál 2 per 10 ezer<sup>114</sup>. 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 ismertető módszerekkel –, hogy mégis van bélbetüremkedési rizikót növelő hatása az oltásnak (emiat később ki is vonták a forgalomból). A későbbi vizsgálatok szerint ennek a kockázata nagyjából 1-2 per 10 ezer oltás<sup>115</sup> volt – így aztán nem meglepő, hogy az összesen 15 ezer alanyt bevonó törzskönyvezéskori kísérletben ez nem derülhetett ki. Amikor 6 évvel később elkezdtek a rotavírus elleni vakcinák második generációjának (a RotaTeq-nek és a Rotarix-nak) a törzskönyvezését, akkor a rossz tapasztalatok miatt lényegesen megemelték az elvárásokat 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 ezer<sup>116</sup>, a RotaTeq-et 40 ezer<sup>117</sup> 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 mindkét oltást törzskönyvezték. Most jön a történetben a csavar: a legfrissebb hírek szerint<sup>118</sup> valójában mindkét második generációs 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 mindkét 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

<sup>114</sup>J. 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>.

<sup>115</sup>T. V. Murphy, P. M. Gargiullo, 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>.

<sup>116</sup>G. 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>.

<sup>117</sup>T. 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>.

<sup>118</sup>W. K. Yih, T. A. Lieu, M. Kulldorff, D. Martin, C. N. McMahon-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 esetében<sup>119</sup>. Ott ugyanis a rotavírus fertőzés terhei drámaian magasabbak, mint mondjuk az USA-ban (ahol minden százazredik 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 növelt 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 egyrészt 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 dollárból 70 ezer emberen próbálnának ki, hogy egy 1-2 per 10 ezer gyakoriságú mellékhatást kizárjanak. Másrészt a dolog 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

<sup>119</sup>J. 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>.

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 – csak hogy 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 predisponáltak 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 kiviláglott: 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 előbbiekben is láttuk, egy olyan kérdés, mint az, hogy okozhat-e cukorbetegséget egy védőoltás, jószerével *kizárólag 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 eldönteni, 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 mindig 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 szocioökonómai státusz, eltérő társbetegségek stb. Az oltásbiztonság területén a talán legproblémásabb confounder az életkor, hiszen egyszerre hathat bizonyos betegségek fellépésére és az oltás beadására. Gondolat kísérletként, ha egy betegség – az oltástól teljesen függetlenül! – mindig 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 betegséghez (ez most biztos, hiszen a gondolat kísérletünket így állítottuk be). A szemléltetés nem teljesen légbőlkapott: jól ismert példának okáért<sup>120</sup>, hogy a hirtelen csecsemőhalál előfordulásának nagyon markáns életkori 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 mindig 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 arra<sup>121</sup>, 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 leértékelt kockázatát), csak hogy 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 leértékelése kapcsán jelent problémát<sup>122</sup>, hogy az oltást eleve inkább a jobb

<sup>120</sup>E. Mortimer Jr. “DTP and SIDS: when data differ”. In: *American Journal of Public Health* 77.8 (1987), pp. 925–926.

<sup>121</sup>P. 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>.

<sup>122</sup>L. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09010056>.

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 egészségesebbek voltak, ami nyilván szintén csökkenti a halálozási kockázatot, illetve milyen arányban játszik szerepet ez a kettő...? Ezt szokás 'egészséges oltott hatás'-nak nevezni<sup>123</sup>. Mindezek miatt tehát nem lehet elégszer 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 lekérlik a járó- vagy fekvőbeteg adatbázisokból, és ezt összekapcsolják az immunizációra vonatkozó adatokkal –, hogy ilyen módon következtessenek arra, hogy a nemkívánatos esemény valóban mellékhatás-e<sup>124</sup>. Ezek a módszerek tehát mindig 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 végtelenhez 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 legtípikusabb 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 aszerint, 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-

<sup>123</sup>Általában az ilyen torzítás neve – mivel egyáltalán nem csak védőoltásoknál merül fel ez a kérdés – 'healthy user bias' (kb. egészséges igénybevevő okozta torzítás) az angol szakirodalomban.

<sup>124</sup>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>.

tegségben, 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 kizárólag megfigyeléses módszerek alkalmazhatók – így most csak a legfontosabbakat ismétlem meg.

**Kohorsz vizsgálat** A kohorsz vizsgálat során azonosítják alanyok egy – lehetőség szerint hasonló tulajdonságokkal bíró – csoportját, a kohorszot, 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. Érthető okokból kifolyólag az oltásbiztonság kohorsz vizsgálatai szinte mindig retrospektív jellegűek, azaz a végigkövetett kohorszot *ex post*, a gyanú felvetődésekor 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 bármennyire is hasonlóak a csoportok, az oltottság *önmagában* is többféle eltérést jelenthet, márpedig ez – értelemszerűen – *szükségképp* el fog térni 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 státusztól; 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.



**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 betegségben *nem* szenvedő alanyt (kontrollok), 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 betegségben.) 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 esemény<sup>125</sup>. 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 elvégezhetőek a számítások. Az eset-kontroll vizsgálatához 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 státusztól.

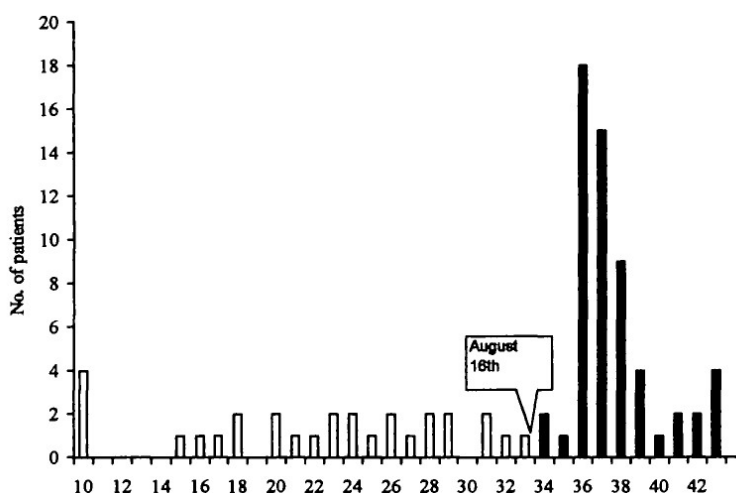
**Ecological módszerek** Az ecological jelző itt is arra utal, hogy ezek a módszerek nem *egyedi*, hanem valamilyen szinten – például megye, ország – *aggregált* adatokkal dolgoznak. Nem törődünk az egyéni oltottságokkal, csak a megye vagy ország átoltottságával, nem törődünk egyéni megbetegedésekkel, 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

<sup>125</sup>C. 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. 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 valamilyen idővel követően megemelkedik-e a feltételezett mellékhatás előfordulása. Például, egy brazil városban 1997-ben mindössze 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 mutatja<sup>126</sup> a savós agyhártyagyulladásos esetek heti számát a városban. Jól látható

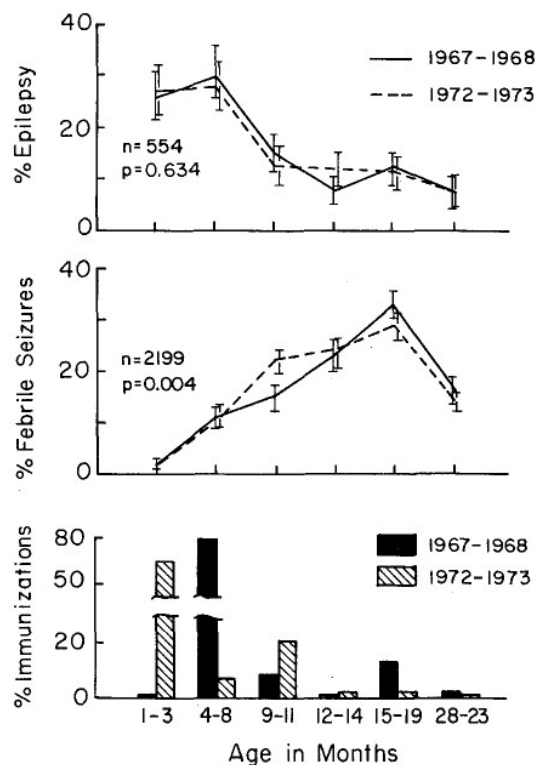


8.4. ábra. Példa a kontrollt nem használó, ecological jellegű oltásbiztonsági vizsgálatokra: aszeptikus meningitis esetek hirtelen megszorodása időben koncentráltan végrehajtott oltási kampányt követően

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 háttérarányt, még a vakcinának *tulajdonítható* kockázat is meghatározható. Érdeemes megfigyelni a kutatás ecological jellegét: egyáltalán nem törődünk 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.

<sup>126</sup>I. 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>.

- Egy másik tipikus példa az oltási rendben bekövetkező változások biztonsági kutatás céljára történő kihasználása. Dániában 1970-ben megváltozott a szamárköhögés elleni – teljes sejtés – 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 mindkét esetben, ez bizonyíték arra, hogy az oltás nem okoz ilyen betegségeket, viszont – egyedülként – a lázgörcsök eloszlása lejjebb tolódott, követve az oltás előrehozását, ez viszont arra bizonyíték, hogy a lázgörcs valóban mellékhatása lehet a szamárköhögés elleni oltásnak. Mindezt a 8.5. ábra mutatja<sup>127</sup> az epilepszia és a lázgörcs példáján (az alsó panel az oltások beadásának életkori eloszlását adja meg). Jól látszik itt is a kutatás ecological



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,

<sup>127</sup>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. 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 általánosságban véve ezek jelentik a leggyengébb 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 – szezonális változása 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 ellenőrizzük, hogy csakugyan érzékelhető-e szezonális változás. Mindezeket egybevetve megállapíthatjuk, hogy a fenti brazil eredmény – az ecological jellegén belül – *erős* bizonyítékot 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 átoltottságban 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 átoltottságait 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 oltásrend-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

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 átoltottság hogyan viszonyult az országos átlaghoz. Ha ugyanis a megbetegedettek között kisebb volt az átoltottság, akkor az oltás hatott; a pontos értékek alapján még számszerűen is ki lehetett számolni, hogy mennyire. Az eset-átoltottság 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 átoltottság hogyan viszonyul az országos átlaghoz. Amennyiben a körükben tapasztalt átoltottság hasonló az országos átlaghoz, akkor az ellene szól az oltás okozati szerepének.

Ez a módszer bizonyos szempontból az eset-kontroll vizsgálatához hasonlít, mégpedig egy olyanhoz, melyben nem illesztettük hasonlóság alapján az eseteket és a kontrollokat. Előnye, hogy sokszor könnyen és gyorsan kivitelezhető, de cserében számos hátránnyal bír, közülük is talán a legfontosabb, hogy nagyon nehéz a confounding ellen védekezni ebben a keretben (hiszen jellemzően nem érhetőek el átoltottsági 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 esetsorozat<sup>128</sup>. 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 vizsgálatához természetesen csak a már megbetegedettek 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

<sup>128</sup>H. 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. Gondoljunk 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 eséllyel 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 hét múlva 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.

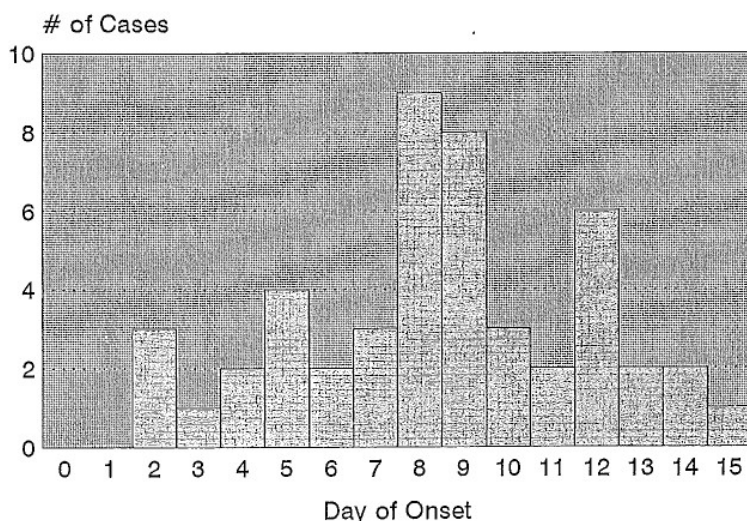
A módszer másik problémája, hogy az életkorhatás torzítja az oltáshoz köthető és nem köthető események szétválasztását. A korábbi példánkat használva: ha egy betegség – biológiai okokból – mindig pontosan 2 hónapos és 1 hetes korban lép fel azoknál, akiket érint, mégpedig oltottságtól függetlenül, valamint ha egy oltást mindig 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 jelentkezhethet 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 azonnal adódik, hogy egyrészt az ilyen módszerekkel gyűjtött adatoknál a potenciális mellékhatás valószínű bekövetkezési gyakoriságát *nem* tudjuk meghatározni, hiszen nem tudhatjuk, hogy a jelentett esetek száma hogyan viszonyul a valódi számukhoz (hamarosan 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 elképzelésünk nem lehet arról, hogy a bejelentett esetek száma alapján a kockázat gyanúsán 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 tanulmányban<sup>129</sup> 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 encephalitiszes esetek bejelentési idejének eloszlása az oltás beadásától számítva

Első ránézésre a dolog teljesen egyértelmű: az események láthatóan – és statisztikailag is szignifikánsan – koncentrálódnak épp abban az időpontban, a 8-9. napon, amikor a oltóvírus elszaporodik a szervezetben, és így biológiailag 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 megtételének 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 elképzelhető”, de nagyon is életszerű, hogy ebben az időablakban valószínűbb, hogy bejelentést tesznek. Magyarán: a fenti ábrából azért vontuk le a következtetést, hogy itt valami gyanús, mert az első pár napban is kevés bejelentés volt, és a második hét vége felé

<sup>129</sup>R. 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 koncentráló 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 esetenél 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 vizsgálatok<sup>130</sup> többségükben azt mutatták, hogy a kanyaróoltás nem növeli az encephalopathia kockázatát. Érdeemes 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 kézbe tarthatatlanok, 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)<sup>131</sup>. 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 háttérátát, és bár probléma lehet ugyan akkor is, ha ennél kevesebb jelentés érkezik be (ezt nem tudhatjuk biztosan), de ha ennél több, az mindenképp gyanús. Ezen módszer alkalmazásához a háttérátát minél pontosabb meghatározása szükséges, ami azonban nem triviális feladat. Ha már oltunk az adott oltással, akkor nem tehetjük meg, hogy egyszerűen kikeressük a nemzeti

<sup>130</sup>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>.

<sup>131</sup>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.



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 nyomonkövetésére<sup>132</sup>. 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 vizsgálata<sup>133</sup>. 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 szezonálisitást 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 lebontott adatokat mutattam meg ezen az ábrán, de természetesen a valóságban a részletes, jelen esetben mindhárom szempont szerint rétegzett adatokat kell használni. Hiszen ha egy betegség magától is gyakrabban sújt fiúkat, akkor a fiú

<sup>132</sup>H. J. Clothier, K. J. Lee, V. Sundararajan, J. P. Buttery, 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>.

<sup>133</sup>T. 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.bmj.com/content/345/bmj.e5823>.

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
3. Optic polyneuritis	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, félvezető lehet, hiszen a betegségek előfordulása ingadozik – ha 6 fordul elő egy héten belül, az még mindig 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 érzjük 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 ilyen? Van ennek gyakorlati jelentősége? A válasz az, hogy igen, komoly jelentősége van – mégpedig *kérdésfelvető*, hipotézisgeneráló szerepben! 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 jelentőrendszerek adhatnak tippeket! Egy új, eddig nem tapasztalt

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 végeznünk? 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 tételből 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 ajánlást<sup>134</sup>.) 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 irányelve (Egészségügyi Közlöny, 2008. évi 5. szám) szabályozza. Sajnos a magyar rendszer mind transzparenciájában, 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 szövődeményeket akarna eltussolni. Ehhez a végletez áll nagyon közel a már említett VAERS, ahol bárki bármit bármikor bejelenthet mindennemű 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.

<sup>134</sup>World 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 Hulkká, a zöld szörnyeteggé, és ezt simán beléptették az adatbázisba, majd feltüntették az influenzaoltás statisztikáiban. . . . Nagyon jellemző a rendszerre, hogy bár az adminisztrátoroknak is szemet szűrt a dolog, de csak azt követően törölték ki, hogy engedélyt kértek rá (!) a feltöltőtől! Ha nem adja meg, a mai napig szerepelne az amerikai statisztikákban az a mellékhatás, hogy az ember átalakul Hulkká az oltástól. A VAERS bejelentéseinek egy nem elhanyagolható részét, bizonyos kategóriákban pedig kimondottan jelentős részét nem is orvosok vagy szülők teszik, hanem ügyvédek<sup>135</sup>! (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 bélbetüremkedésekről szóló VAERS-bejelentések száma az időben; a függőleges nyíl jelzi, hogy az amerikai járványügyi szervezet folyóiratában mikor jelent meg az ajánlás az oltás használatának felfüggesztésére<sup>136</sup>.

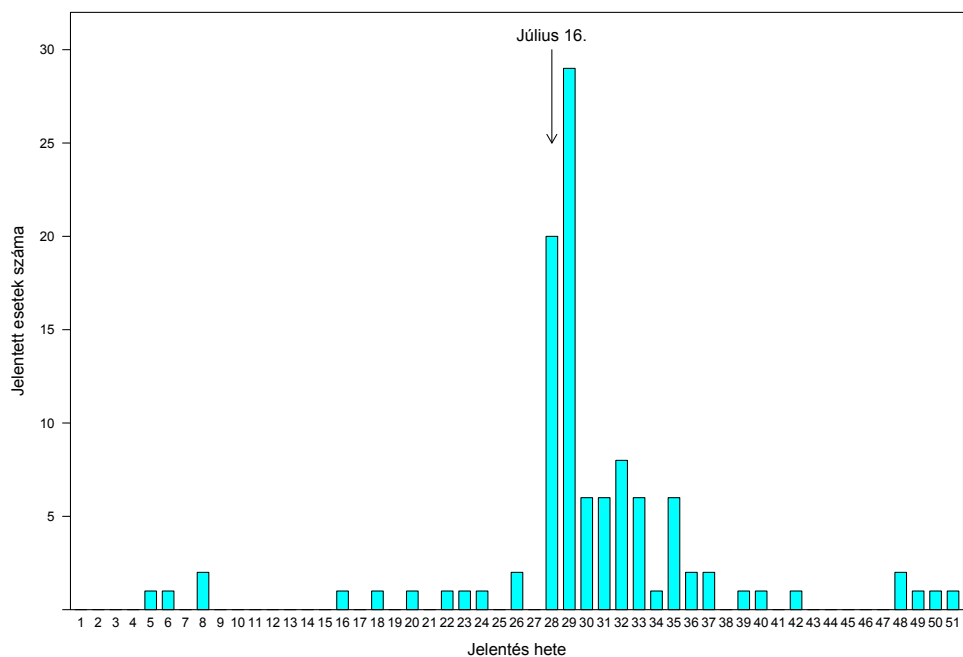
Ebben az esetben, mint volt már róla szó, valóban van összefüggés az oltás és a mellékhatás között, de most nem is ez a lényeg. A fontos, hogy *ugyanarról* a vakcináról van szó, és *ugyanarról* a mellékhatásról – mégis, a bejelentések száma sokszorosára nőtt, pusztán attól, hogy publicitást kapott az 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 kód”-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 töredéknyi rész, de azért jellemző, hogy tucatjával találni a VAERS-ben olyan oltást követő nemkívánatos eseményeket, mint „Halál oka: agyállomány-roncsolódás 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 jól tesz az adatbázis tartalmi hihetőségének, viszont rosszat a

<sup>135</sup>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>.

<sup>136</sup>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 bélbetüremkedésekről 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 számomra teljesen nyilvánvaló, hogy nem valamiféle tudományos kutatás eredményeként adódtak, hanem előre eldöntött prekoncepció konkretizálásai, vitathatatlanul valid kérdések. Bár a legtöbb esetben kilométerekről kilóg 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 törzskönyveztet vakcinákban ezek értelemszerűen kis kockázatot jelentenek (azaz nem lehetnek súlyosak) – különben nem törzskönyvezték volna az oltást. E mellékhatásokat – előfordulási gyakoriságukkal együtt – a védőoltások alkalmazási előirata 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 mindent tudunk erről a témáról – 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 térni 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 készíti a témában publikációkat, a legfrissebb ezek közül 2012-es<sup>137</sup>, 895 oldal terjedelmű, csak az irodalomjegyzéke önmagában majdnem 80 oldal.

<sup>137</sup>K. 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 *kizárólag* arról van szó, hogy az *okozatiság* alátámasztható-e. A gyakorisággal egyáltalán nem törődik az IOM, tehát ha csak minden egymilliomodik esetben is okoz egy védőoltás egy adott mellékhatást, de akkor *tényleg* okozza (és nem csak véletlen egybeesésről 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 értékeli: az egyik az „*epidemiológiai bizonyíték*”, ez lényegében megfelel annak, amiről én írtam a védőoltások biztonságának *valós vizsgálati módszerei* (8.2. alfejezet) kapcsán, azaz, hogy nagylétszámú 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 értékeli, 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 laborvizsgálattal kimutatható, hogy a betegségért az oltásban bejuttatott kórokozó a felelős. Látható tehát, hogy itt – szemben az előbbi kategóriával – nincs szükség nagy létszámú csoportokra, sőt, akár egyetlen egy eset is informatív lehet, ha a fenti jellegű bizonyíték elérhető hozzá. Itt tehát tipikusan esetbemutatókat értékelt 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 meggyőzően 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.)

Érdeemes 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, mindenesetre jóval nehezebben, mint a kapcsolat *fennállását*. Gondoljunk 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 felülírja a legerősebb epidemiológiai bizonyítékot 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 összesítése<sup>138</sup> 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 ellentmondóak 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 eséllyel 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 immunológiailag károsodott személyekben képes egy BCG generalizációnak nevezett súlyos mellékhatást okozni<sup>139</sup>. Vagy, a *hatásosságról végzett klinikai vizsgálatok* (7.4. alfejezet) kapcsán már idézett, MMR-re vonatkozó Cochrane review<sup>140</sup> 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 trombocitopéniás purpurát, de nem okozhat autizmust, asztmát, leukémiát, szénanáthát,

<sup>138</sup>Stratton, Ford, Rusch, Clayton, et al., *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*.

<sup>139</sup>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](https://doi.org/10.3348/kjr.2000.1.2.114). URL: <http://www.kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2000.1.2.114>.

<sup>140</sup>Demicheli, Rivetti, Debalini, Di Pietrantonj, “Vaccines for measles, mumps and rubella in children”.



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 <sup>b</sup>	Meggyőzően alátámasztott <sup>a</sup>
MMR	Lázgörcs	Erős, alátámasztó	Mérsékelt	Meggyőzően alátámasztott
MMR	Anafilaxia	Elégtelen	Szilárd	Meggyőzően alátámasztott
HepB	Anafilaxia	Elégtelen	Szilárd <sup>c</sup>	Meggyőzően alátámasztott <sup>d</sup>
T	Anafilaxia	Elégtelen	Szilárd	Meggyőzően alátámasztott
MMR	Tranziens arthralgia (nő)	Közepes, alátámasztó/Elégtelen <sup>e</sup>	Mérsékelt/ /Hiányzó <sup>f</sup>	Inkább alátámasztott
MMR	Tranziens arthralgia (gyermek)	Közepes, alátámasztó	Gyenge/ /Hiányzó <sup>g</sup>	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

<sup>a</sup>Immunológiailag károsodottaknál.

<sup>b</sup>Szilárd: kanyaró komponens, immunológiailag károsodottaknál. Hiányzó: mumpsz és rubeola.

<sup>c</sup>Élesztő-érzékeny személyeknél.

<sup>d</sup>Élesztő-érzékeny személyeknél.

<sup>e</sup>Közepes, alátámasztó: rubeola komponens, elégtelen: kanyaró és mumpsz komponens.

<sup>f</sup>Mérsékelt: rubeola komponens, hiányzó: kanyaró és mumpsz komponens.

<sup>g</sup>Gyenge: 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 megismétlem egyrészt, hogy ez természetesen csak egy lehetséges állásfoglalás, más (kevésbé szigorú) módszertanokkal több esetben hozhattunk volna döntést, másrészt, hogy ez természetesen nem statikus, „kőbe vésett” tudás, idővel – ahogy bővülnek az ismereteink, ahogy változnak a vakínák – 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 ölthet, amelyeket összefoglalóan autizmus spektrumzavarnak (ASD) is szoktak nevezni. Az autizmus mechanizmusa, kórélettani 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 kórismézésre 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 meglehetősen bizonyossággal ki tudják válogatni az autistákat és nem-autistákat<sup>141</sup>, ez erős érv amellet, hogy az autizmus már csecsemőkorban is jelen van, csak a laikus szülő számára nyilvánvaló jelek híján nem felismerhető.

Az esetek nagyobb részében az eltérő fejlődés folyamatos pályájú, de mintegy 20-40%-ban visszaessél – 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 része<sup>142</sup>.

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 kölcsönhatásaik feltárása jelenleg is intenzív kutatás tárgya<sup>143</sup>. Az ikertanulmányok alapfeltevése, hogy ha egy betegség genetikai eredetű, akkor várható, hogy az ikrek a betegség tekintetében inkább konkordánsak, tehát vagy mindkettő beteg, vagy mindkettő egészséges. (Másként megfogalmazva: ha az ikertestvérem beteg, akkor valószínűbb, hogy én is beteg leszek, mint amekkora ugyanez a kockázat az összpapulációban. Ha egy betegség egyáltalán nem genetikai, akkor az ikertestvérem betegsége semmiben nem módosítja az én kockázatomat.) Ez a vizsgálat

<sup>141</sup>J. 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>.

<sup>142</sup>G. 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>.

<sup>143</sup>C. 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 egytétjű ikreket és a képtetjű ikreket *egymáshoz*. Mivel a képtetjű ikrek nem hasonlítanak jobban egymásra genetikailag mint bármilyen testvérek, az egytétjűeknek viszont általában teljesen azonos a genetikai állományuk, így a környezeti és genetikai hatások elkülöníthetők: ha az egytétjű ikrek konkordanciája nagyobb mint a képtetjűeké, 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 képtetjű ikrek tendenciájában más környezetben nőnének fel.) Az ilyen tanulmányok azt találták, hogy a genetikailag megmagyarázott rész – vizsgálatától és az autizmus fogalmának szűk vagy tág értelmezésétől függően – 40-től 90 (!) %-ig terjed<sup>144</sup>. Ma már az esetek 25%-ában az autista gyermek genomjában pozitíve is azonosítható autizmussal összefüggésbe hozott genetikai eltérés jelenléte<sup>145</sup>.

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 álljunk 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 vitathatatlan<sup>146</sup>. 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 megerősíti<sup>147</sup>, hogy a növekedésben

<sup>144</sup>J. 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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003). URL: <http://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/abstract/S1364-6613%2811%2900145-8>.

<sup>145</sup>J. H. Miles. “Autism spectrum disorders—a genetics review”. In: *Genetics in Medicine* 13.4 (2011), pp. 278–294. DOI: [10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba). URL: <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n4/full/gim9201151a.html>.

<sup>146</sup>C. 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](https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007). URL: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>.

<sup>147</sup>Newschaffer, 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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:

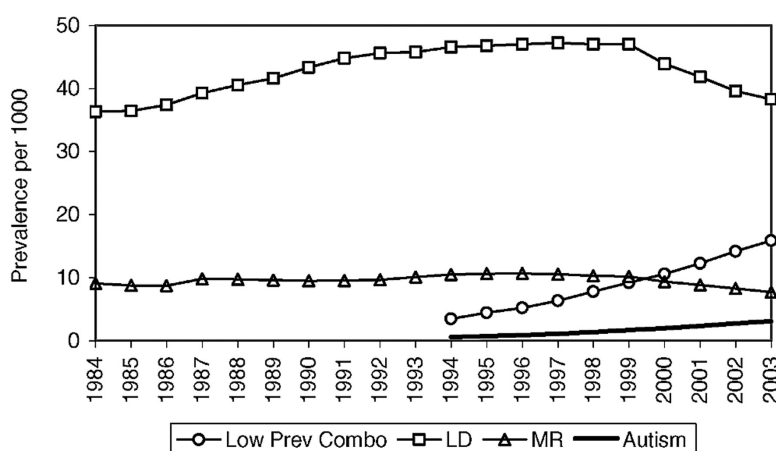
- A diagnosztikus kategória jelentősen kibővült: az évtizedek alatt, ahogy az autizmus változatos formáit megismerték, egyre több és több eset került besorolhatóvá az 'autizmus' kategória alá, a kritériumok egyre több formára terjedtek ki. Az Egyesült Államokban – ahonnan a legtöbb „gyors terjedésre” 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-bebecslés 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 megkétszerezte 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 ahhoz vezetett, hogy enyhébb esetek is ebbe a kategóriába kerültek. Például 1980-ban még „pervazív [mindent átható] válasziány 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 amúgyis 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 stigmati-

---

*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”).

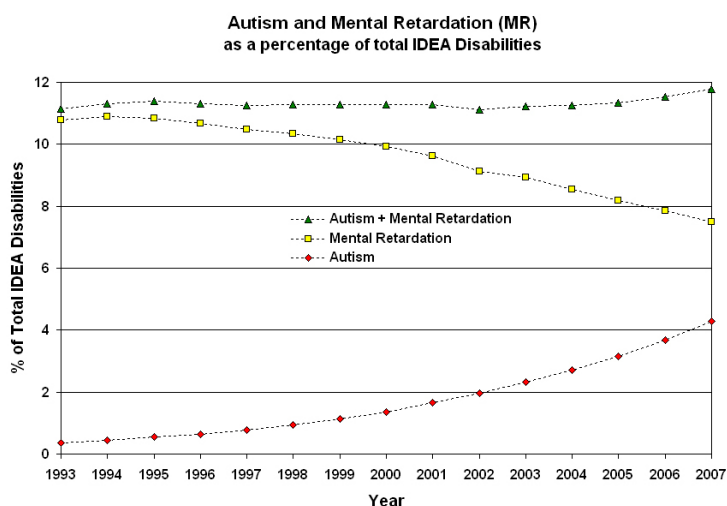
- Az előbbiektől minden bizonnyal nem függetlenül érzékelhető egyfajta diagnosztikus szubsztitúció is: a korábban más betegségek alá kódolt gyermekeket egyre több esetben inkább autizmussal diagnosztizálják az orvosok. Nagyon érdekes ilyen szempontból a 8.9. ábra, amelyen a vastag görbe az autizmus prevalenciáját mutatja, a háromszögekkel jelölt a mentális retardációt, a négyzetekkel jelölt a tanulási nehézségét (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 (négyzet) 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 gyermekek. 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 gyermekek egy részét átrakták az autista kategória alá, ezzel egy teljesen mesterséges növekedést hozva ott létre (a másokban 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 esetszám-növekedésből, 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 háttérben, 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 négyszög) 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 igazolt<sup>148</sup> 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: hála az égnek!) 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: igazolt<sup>149</sup>,

<sup>148</sup>J. 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>.

<sup>149</sup>H. 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, köldökzsinór-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 részüknél 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 vehető<sup>150</sup>. Ez viszont azt jelenti, hogy az autistáknál, legalábbis az esetek egy részében, a betegség már a méhen belül eldől: már a születés pillanatában fennáll<sup>151</sup> 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 rejtély. 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 űröket 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 gyermekbetegségekre, különösen a gyógyíthatatlan gyermekbetegségekre, mint ha felnőttel történik hasonló.) Ráadásul az autizmus, jellegéből adódóan, borzalmas életminőség-romlással jár, ami azok számára, akik ilyen 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 gyermekkori 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](https://doi.org/10.1001/archpedi.161.4.326). URL: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=570101>.

<sup>150</sup>Newschaffer, Croen, Daniels, Giarelli, Grether, et al., “The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders”.

<sup>151</sup>R. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307491). URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1307491>.

belátható időn belül lezajlanak, míg az autizmus élethosszig elkísér embereket, családokat. Összességében teljesen érthetőnek találom, hogy egy kétségbeesett, a jövőtől rettegő, leírhatatlanul elkeseredett szülő szeretné, ha tudná legalább azt, hogy mi „az” oka a gyermeke 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 gyermeked 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 ő hibájukból.) Ráadásul, mivel egyes védőoltások alkalmazása több országban kötelező – a modern medicinában szinte egyedülálló módon – így automatikusan bekapcsolódik 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 gyermekekben később kialakuló autizmussal.

A történet 1998-ban kezdődött<sup>152</sup>, 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 kapott<sup>153</sup> 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 kutatásaiból? 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,

<sup>152</sup>B. Deer. “How the case against the MMR vaccine was fixed”. In: *British Medical Journal* 342 (Jan. 2011). DOI: 10.1136/bmj.c5347. URL: <http://www.bmj.com/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. URL: <http://www.bmj.com/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. URL: <http://www.bmj.com/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. URL: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.c5258>.

<sup>153</sup>B. 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? De<sup>154</sup>! Ő persze szigorúan csak és kizárólag a gyermekek iránti őszinte aggodalomból javasolta az MMR leváltását egykomponensű oltásra. De várjunk 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 teórián 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 évekkkel 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 elfelejtette eltüntetni, és később egy oknyomozó újságíró elő tudta ásní a kórházban<sup>155</sup>. 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 eltelt 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 sejtéseink, 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 megbeszélte 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 Magyarországon példájánál; ez azért is jó lesz, mert nálunk az MMR-t szinte pillanatszerűen vezették

<sup>154</sup> 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>.

<sup>155</sup> 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 mindez nem megerősíti, hanem épp ellenkezőleg, pont hogy *kizárja* az MMR szerepét! (Legalább is az ecological adatok bizonyító képességének erejéig.) Hiszen 1995-96 környékére szinte minden megszületett gyermek oltva volt MMR-rel és elérték 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 egyöntetűek 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 emelek ki; a tanulmányok bemutatása során használok a különböző vizsgálati elrendezésekre a biztonságosság vizsgálatának valódi módszerei kapcsán *bevezetett* (8.2. alfejezet) fogalmakat.

Taylor és mtsai<sup>156</sup> 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 gyermekeket, ezért Farrington és mtsai<sup>157</sup> később

<sup>156</sup>B. 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>.

<sup>157</sup>C. 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 mtsai<sup>158</sup> 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 fellépésének kockázatában az MMR-rel oltott és nem oltott csoportok között. Az autistáknál az autizmus fellépésének időpontja semmilyen asszociációt nem mutatott sem az oltás óta eltelt idővel, sem az oltás megkapásának időpontjával, sem az oltáskori életkorral.

Smeeth és mtsai<sup>159</sup> 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 mtsai<sup>160</sup> lengyel gyerekeken 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 kérdőjelezett 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 volna, akkor azt várnánk, hogy *valamennyivel* több autista van az MMR-rel oltottak

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X01000974>.

<sup>158</sup>K. 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. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021134>.

<sup>159</sup>L. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604170207>.

<sup>160</sup>D. 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. URL: <http://journals.lww.com/pidj/pages/articleviewer.aspx?year=2010&issue=05000&article=00003&type=abstract>.

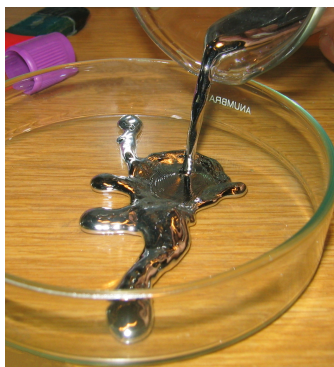
között. (Hiszen náluk plusz egy faktor fennáll, „eggyel több szeg van a koporsójukban”, ami, ha nem is sokkal, de valamennyivel növeli az autisták arányát.) De nem: a valóságban nem hogy sokkal nincs több autista az MMR-rel oltottak között a nem oltottakhoz viszonyítva, de még kevéssel sem – egyáltalán 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!” jelisére. 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 ítélje meg az olvasó...

Akkor vágjunk 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 veszélyességéről 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 bizonnyal 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.

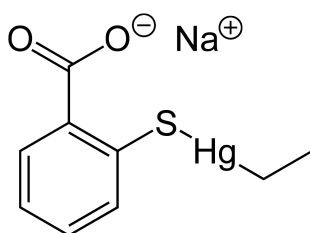
Az tehát, hogy „higanytartalmú oltás”, nem létező kategória, amelybe egyetlen oltás sem tartozik, innen kezdve át is ugorhatjuk a higany veszélyességéről szóló védőoltás-ellenes fejtegetéseket.

Ezzel tehát akár abba is hagyhatnám a téma fejtegetését, de persze tudom, hogy ez egy „félreértés”: aki erre gondol, az igazából azt akarja mondani, hogy a tiomerzál nevű tartósítószerrel tartalmazó oltások megkapása hozható összefüggésbe az autizmussal. (Valójában persze szó nincs félreértésről, ezért is tettem idézőjelbe: ez szimpla manipuláció, a védőoltás-ellenesek felmérték – amúgy 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 meghalt<sup>161</sup> – 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 ízesítőszerrel készítettem teát”...

Olyat gondolni, hogy egy molekula tulajdonságai (esetünkben veszélyessége) leszármaztathatók az azt alkotó atomok tulajdonságaiból (esetünkben a tiomerzálé 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 mennyiségben 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

<sup>161</sup>S. G. S. Wilson et al. *The hazards of immunization*. University of London, Athlone Press, 1967.

elmondható, hogy a tanulmányok minősége eltérő, de a különböző országokban, különböző kutatók által, különböző gyermekeken elvégzett vizsgálatok egységes eredményre jutottak.

Hviid és mtsai<sup>162</sup> 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 mtsai<sup>163</sup> 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 mtsai<sup>164</sup> esetkontroll vizsgálatukban amerikai gyermekeknél elemezték a tiomerzál-expozíció és az autizmus összefüggését 256 autista bevonásával. (Ráadásul nem csak a vakcinákban, de az immunglobulin 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, *csak*hoggy: 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 gyermekkori védőoltásokból! (Tették mindezt az 'elővigyázatosság elve' szellemében, bár a fentiek fényében ez inkább túlzott elővigyázatosságnak tűnhet. Abból a szempontból viszont semmiképpen sem az, hogy a szülői aggodalmak megnyugtatójának – 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 témák kapcsán továbbra is lelkesen ismételtetik, hogy „töretlenül nő” az autisták száma... miközben *már nincs is* tiomerzál a gyermekkori 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 tiomerzálás

<sup>162</sup>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. URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=197365>.

<sup>163</sup>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. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/3/577.abstract>.

<sup>164</sup>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. 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 melleleg.)

Végezetül, az MMR-hez hasonlóan itt is ugyanúgy elmondható, hogy mindezek azt is kizárják, 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 mtsai<sup>165</sup> vették a fáradságot, és antigénre pontosan (!) megszámozták ezt három amerikai egészségügyi ellátó-szervezet által ellátott gyermekek 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 nevetessük egymást. Egy gyógyszergyár egy erősebb munkanapon reggeli és tízórai között kitermeli azt a veszteséget, 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 legrosszabbul 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.

<sup>165</sup>F. 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. 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 végiggondoltan, megfelelő ismeretek birtokában, és ne érzelmektől vezérelve nyilatkozzon (bármennyire is megérthető ez egyénileg!). Sőt, továbbmegyek: elsősorban *éppen* az autista gyermekeknek, a szenvedő családoknak tartozunk azzal, hogy a kérdést a tények, és ne riogatások – rosszabb esetben manipulációk – alapján vizsgáljuk, hiszen csak ez teszi lehetővé a szenvedés enyhítését, megelőzését, ami mindannyiunk 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 zárul a szabályozási kör. A cukorbetegség e szabályozás felborulása.

Manapság már, a konkrét mechanizmus alapján, elég sok típusát különítik el a cukorbetegségnek. Számunkra most a fontos a tipikusan gyermekkorban jelentkező *1-es típusú diabetes* lesz<sup>166</sup>, 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 kilengéseket 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 cukorbeteg mintegy 10%-a tartozik az 1-es típusba. (A maradék legnagyobb része 2-es típusú cukorbeteg, náluk az inzulintermelés nem feltétlenül csökkent, sőt, akár kimondottan emelkedett is lehet, de a sejtek érzékenysége az inzulin közvetítette, vércukor belépést serkentő jel észle-

<sup>166</sup>D. 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 alátámaszthatóan nem tökéletesen meghatározó, de erős, akár 90%-ot is elérő genetikai alapja van<sup>167</sup> jelenleg még nem teljesen felderített és emiatt intenzíven kutatott, poligénes örökléssel<sup>168</sup>. Látható, hogy itt is van környezeti tényezőnek szerepe (és azt se felejtjük el, itt se, hogy a „genetikai háttér”, bármilyen százalékos örökölhetőség 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 ütemben<sup>169</sup>. 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 oltóagensben, 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 felvetés,

<sup>167</sup>V. 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.bmj.com/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>.

<sup>168</sup>F. 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>.

<sup>169</sup>C. 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 – mindjárt ki 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 mindig – felveti a környezeti tényezők, vagy a környezeti tényezők és a genetikai háttér interakciójának a szerepét<sup>170</sup>. 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 kitalációt értek, hanem egy teljesen komoly helyeken is felvetett gondolatot. Jelesül: felmerült, hogy az 1-es típusú cukorbetegség etiológiájában bizonyos esetekben, legalábbis részben, szerepet játszhat vírusfertőzés is<sup>171</sup>. Az enterovírusokat<sup>172</sup>, ezen belül különösen a Cocksackie B vírusokat például erősen „meggyanúsították”<sup>173</sup>. Ez azért érdekes, mert innentől az élő vírust tartalmazó vakcinák (magyarán: az MMR) *elvileg* szóba jöhetnének. Sőt, ennél több is igaz! A mumpszvírus 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 száma<sup>174</sup>. Hogy még teljesebb legyen a kép, itt nem csak empirikus adataink vannak a kapcsolatra, de elméleti magyarázatunk is: egyfelől olyan értelemben, hogy a

<sup>170</sup>H. 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>.

<sup>171</sup>E. 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>.

<sup>172</sup>W.-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.bmj.com/content/342/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>.

<sup>173</sup>D. 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>.

<sup>174</sup>H. Hyöty, P. Leinikki, A. Reunanen, 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 autoimmunitást<sup>175</sup>. Ez utóbbi kapcsán érdemes kiemelni az ún. molekuláris mimikri teóriáját<sup>176</sup>. Egy konkrét példán szemlélítve: a Coxsackie B4 vírus 2C nevű fehérjéjének az aminosavsorrendje egy kb. 20 hosszú szakaszon nagyon hasonlít az emberi glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) enzim aminosavsorrendjére. Amikor egy emberben Coxsackie B4 fertőzés zajlik, a szervezet nagy számban termel a vírus ellen antitesteket, melyek – többek között – az ominózus fehérje aminosavsorrendjét 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 folyamatot<sup>177</sup>. Továbbmenve, régóta közismert, hogy a veleszületett rubeola szindróma összefüggésben van a cukorbetegséggel<sup>178</sup>, sőt az is tudott, hogy a rubeolavírus képes a hasnyálmirigyben replikálódni<sup>179</sup>, ami szintén felveti az autoimmunitás lehetőségét a rubeolavírus ellen termelt antitestek révén. Mindezek együtt, legalábbis elvileg, alkalmasak arra – teljesen tárgyyszerű tudományos alapon is! –, hogy az MMR-oltást hírbe hozzák.

Azért mondtam hangsúlyosan kétszer is, hogy „legalábbis elvileg”, mert két baj is van ezzel a teóriával. Az egyik, hogy még ha igaz is a vírusherjedések 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 jól 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

<sup>175</sup>H.-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](https://doi.org/10.1093/ilar.45.3.349). URL: <http://ilarjournal.oxfordjournals.org/content/45/3/349.abstract>.

<sup>176</sup>M. 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>.

<sup>177</sup>D. Kaufman, M. Erlander, M. Clare-Salzler, M. Atkinson, N. Maclaren, 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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>.

<sup>178</sup>F. 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](https://doi.org/10.1093/clinids/7.Supplement_1.S170). URL: [http://cid.oxfordjournals.org/content/7/Supplement\\_1/S170.abstract](http://cid.oxfordjournals.org/content/7/Supplement_1/S170.abstract).

<sup>179</sup>Rayfield, Seto, “Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus”.

elkerülésében. Ennek szép példája az előbb hivatkozott finn eset. A mumpszjárvány után megugrott a diabetések száma, viszont a történetnek van folytatása is: a finnek 1982-ben elkezdtek MMR-rel oltani, aminek hatására a '80-as évek közepére szinte eliminálták a mumpszot. Ezután a diabetések számának emelkedése 1987-ben megállt, és 1990-ig teljesen stagnált<sup>180</sup>! 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 cukorbetegségben játszott szerepe azért közel nem egyértelműen eldöntött, sokan vitatják, sőt, még olyan nézet is létezik, miszerint akár még kimondottan jót is tehetnek<sup>181</sup>. Csak egyetlen példa erre: a tapasztalatok szerint a diabetes a rosszabb szocioökonómiai státuszúak között ritkább (akár országok közötti összehasonlítást 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 eldönteni azonban sokkal megnyugtatóbban 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, Classan és mtsai, akik közöltek olyan eredményeket, melyben találtak összefüggést<sup>182</sup>. Kiemelve most Magyarországot<sup>183</sup>, azt láthatjuk (8.12. ábra), hogy az esetszám növekedése lényegében egyenletes 20-25 évre visszamenőleg, teljesen függetlenül az oltási rendszer alakulásától.

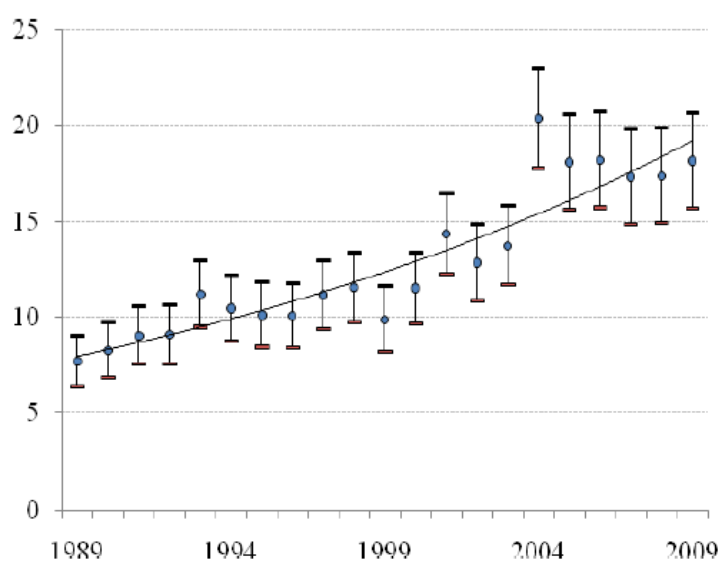
Ebben az esetben a keresztmetszeti összehasonlításoknak is van értelme! (Tehát különböző országokat hasonlítani össze ugyanazon időintervallumban. Az autizmusnál ez azért nem jött szóba, mert az előfordulására vonatkozóan még adott országra is nehéz pontos adatot találni, hát még különböző országok között egységesen összehasonlíthatót.) Ez azért nagyon tanulságos a mi szempontunkból, mert a különböző országok között, még

<sup>180</sup>H. 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. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00400810>.

<sup>181</sup>C. 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. URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/11/2863.short>.

<sup>182</sup>J. Classen. "Childhood immunisation and diabetes mellitus". In: *The New Zealand Medical Journal* 109.1022 (1996), p. 195.

<sup>183</sup>E. Gyűrűs. "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

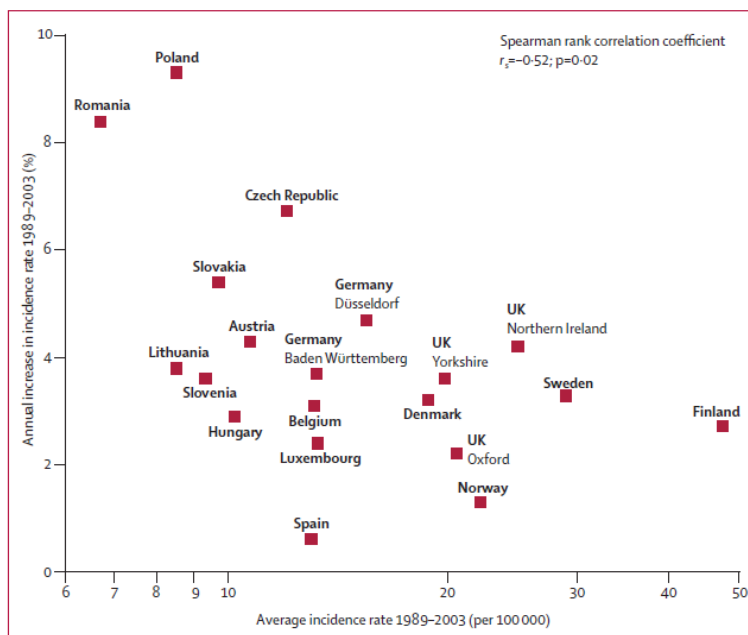
akkor is, ha hasonló fejlettségű (és oltási rendű) országokról beszélünk, akkor is jelentős különbségek lehetnek<sup>184</sup> a diabetes előfordulásában – ami, legalábbis a bizonyítóerő ezen szintjén, természetesen *kizárja* az oltás lényeges szerepét. Ezügyben érdemes megnézni az EURODIAB nevű nagy európai diabetológiai kutatás eredményeit<sup>185</sup> 17 országra vonatkozóan (köztük, szerencsére, Magyarországgal is), amit a 8.13. ábra mutat.

A vízszintes tengelyen az 1989 és 2003 közötti *átlagos* incidenciát látható, míg a függőleges tengelyen ugyanezen időszakban az incidenciát *növekedése*. Jól látható – amire talán kevesen gondolnának! –, hogy Magyarország az európai élvonalban van 1-es típusú cukorbetegség terén, mindkét értelemben: 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 áttoltottság 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 *megyék* között is másfélszeres különbségek vannak<sup>186</sup> esetszámban (holott az ország oltottságilag nyilván homogén), amint azt a 8.14. ábra mutatja.

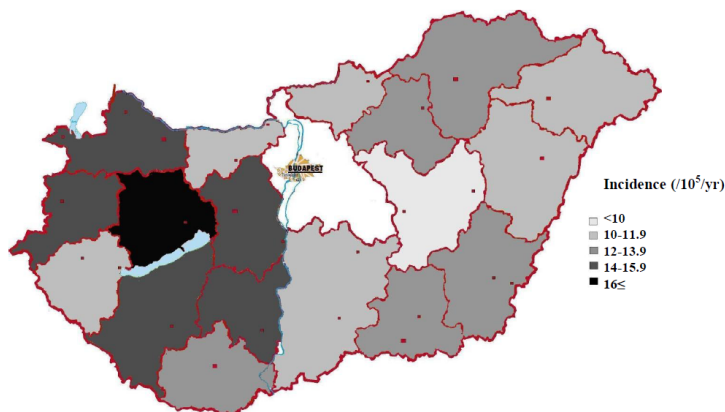
<sup>184</sup>M. Karvonen, M. Viik-Kajander, E. Moltchanova, I. Libman, R. LaPorte, et al. “Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group.” In: *Diabetes Care* 23.10 (2000), pp. 1516–1526. DOI: [10.2337/diacare.23.10.1516](https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1516). URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/23/10/1516.abstract>.

<sup>185</sup>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”.

<sup>186</sup>Gyürüs, “Epidemiology of Type 1 Diabetes in Children in Hungary”.



8.13. ábra. Az 1-es típusú cukorbetegség átlagos éves incidenciája 1989 és 2003 között (vízszintes tengely) és az incidenciátlagos 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 végre<sup>187</sup> svéd gyere-

<sup>187</sup>L. 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. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/>

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 szamaraköhhögés elleni oltás nem volt összefüggésbe hozható nagyobb diabetes kockázattal.

Hummel és mtsai egy kohorsz vizsgálatot végeztek<sup>188</sup>, 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 mtsai<sup>189</sup> hasonlóképp prospektív kohorsz vizsgálatban hasonlították össze, hogy a Hib-vakcináció bevezetése előtt közvetlenül, és az azt követően közvetlenül születettek között van-e különbség a cukorbeteg arányában, sőt, még a beadott dózisok számát is külön elemezték. Több mint 200 ezer gyereket követtek 10 évig, de nem találtak szignifikáns különbséget, egyetlen összehasonlításban sem. Szintén a Hib-vakcina kapcsán ugyanilyen eredményre jutottak Black és mtsai<sup>190</sup> és egyedül Wahlberg és mtsai találtak<sup>191</sup> 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 vizsgálatot<sup>192</sup> HBV, Hib, polio és DTP vakcinációkra;

BF00418272.

<sup>188</sup>M. 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>.

<sup>189</sup>M. 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.bmj.com/content/318/7192/1169>.

<sup>190</sup>S. 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](http://journals.lww.com/pidj/Citation/2002/06000/Lack_of_association_between_receipt_of_conjugate.18.aspx).

<sup>191</sup>J. 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>.

<sup>192</sup>P. 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 végre<sup>193</sup> 1020 cukorbeteg amerikai gyermek bevonásával. HBV-re, Hib-re, pertussis-ra – mind teljes sejtésre, mind 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 gyermek adatait – összesen 4,7 millió emberév utánkövetés! – vizsgálták<sup>194</sup>, ez tehát egy (retrospektív) kohorsz vizsgálat volt, azt nézve, hogy az oltottság összefüggésbe hozható-e a diabetes kialakulásával. Az eredmény mind a Hib-re, mind a DTP-re, mind az IPV-re, mind az OPV-re, mind az MMR-re negatív lett (akár úgy nézték, 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 megkapta/semmilyen oltást nem kapott összevetésre, és úgy is, hogy egy többlet-oltásnak volt-e kockázatonövelő 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 EUODIAB keretein belül ezt a kérdést is vizsgálták<sup>195</sup> egy eset-kontroll jellegű kutatásban. 7 centrumból összesen 900 cukorbeteg gyermek 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 mtsai<sup>196</sup> 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>.

<sup>193</sup>F. 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>.

<sup>194</sup>A. 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>.

<sup>195</sup>EUODIAB Substudy 2 Study Group and others. “Infections and vaccinations as risk factors for childhood type 1 (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>.

<sup>196</sup>E. Altobelli, R. Petrocelli, A. Verrotti, M. Valenti. “Infections and risk of type 1 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 miatt lehet *kifejezetten jó* a diabetes megelőzésére, ám emellett végülis nem sikerült meggyőző bizonyítékot találni<sup>197</sup>.)

Mindezeket összefoglalva, az e pillanatban rendelkezésre álló bizonyítékok szinte egyöntetűen 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 közelebről szemügyre vesszük a gyermekkori rákos megbetegedések epidemiológiai adatait, akkor azt látjuk, hogy már a szokásos problémafelvető 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 gyermekkori rákregiszter Magyarország kevés, megbízhatóságában, részletezettségében, adat-elérhetőségében nyugati színvonalú, jól működő biostatistikai információforrásának egyikét jelenti.

Az utolsó 10 év adatai on-line, bárki által lekérdezhetően elérhetőek<sup>198</sup>, 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).

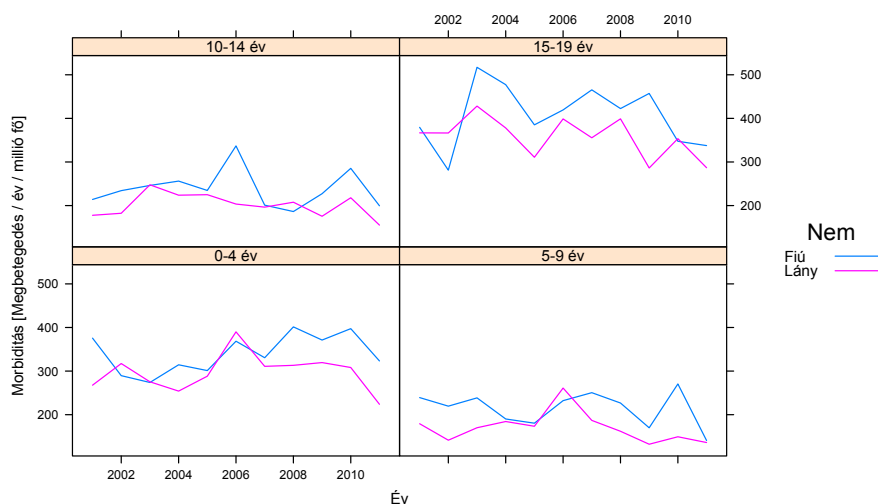
A 8.16. ábra csak a legfontosabb gyermekkori rák-típust, a leukémiát mutatja, szintén kor- és nemspecifikus incidenciákkal.

Szerencsére publikációkban régebbi adatok is fellelhetőek, amint az a 8.17. ábra<sup>199</sup> is

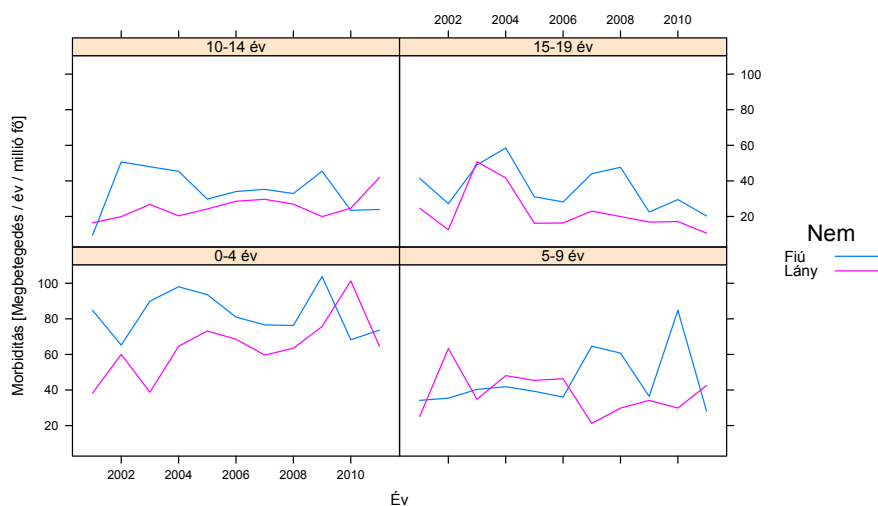
<sup>197</sup>M. Hiltunen, M. Lönnrot, H. Hyöty. “Immunisation and type 1 diabetes mellitus”. In: *Drug Safety* 20.3 (1999), pp. 207–212. ISSN: 0114-5916. DOI: 10.2165/00002018-199920030-00001. URL: <http://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-199920030-00001>; H. F. Allen, G. J. Klingensmith, 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>.

<sup>198</sup>Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ. *Nemzeti Rákregiszter*. [http://www.honcology.hu/portal/page/portal/00I/MEDICAL\\_ATTENDANCE/medical\\_departments/MD\\_901](http://www.honcology.hu/portal/page/portal/00I/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901). [Online; hozzáférés dátuma: 2014. 03. 31.] 2004. URL: [http://www.honcology.hu/portal/page/portal/00I/MEDICAL\\_ATTENDANCE/medical\\_departments/MD\\_901](http://www.honcology.hu/portal/page/portal/00I/MEDICAL_ATTENDANCE/medical_departments/MD_901).

<sup>199</sup>C. Kiss, Z. Jakab, B.-T. Márta, K. Bartyik, A. Békési, et al. “Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő gyermekkori betegek 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](http://gyermekorvostarsasag.hu/folyoirat.aspx?web_id=&tmi=0&f=1&an=1180); Z. Jakab, E. Balogh, C. Kiss, E. Oláh. “Epi-



8.15. ábra. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása nemenként és életkorcsoportonként Magyarországon, 2001–2011

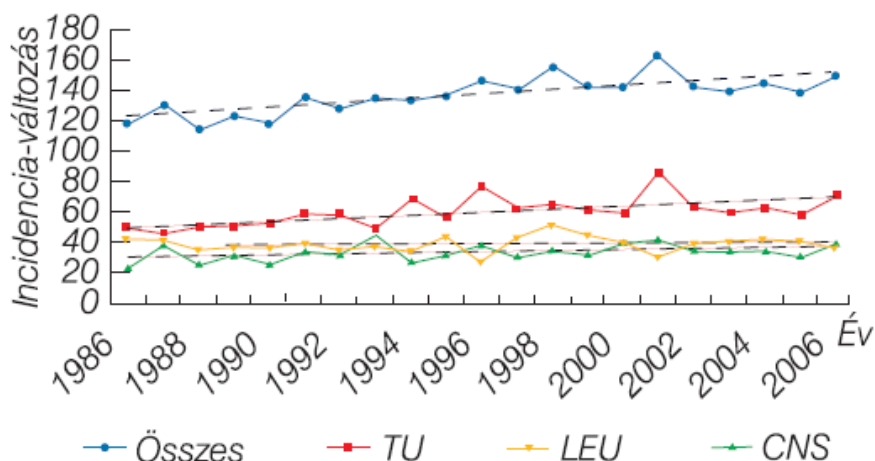


8.16. ábra. A gyermekkori leukémia incidenciájának alakulása nemenként és életkorcsoportonként Magyarországon, 2001–2011

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).

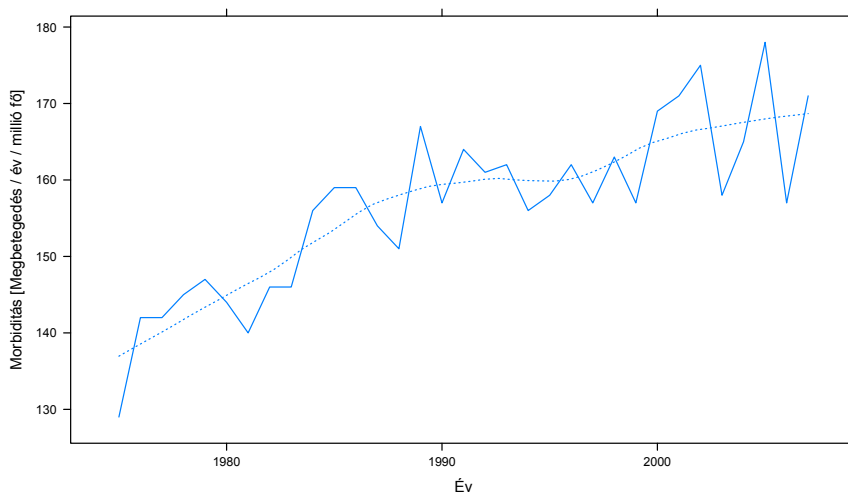
A nagy nyugati regiszterek adataiból is hasonló eredmények olvashatók ki, példaként

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>.



8.17. ábra. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása Magyarországon, 1986–2007

az Egyesült Államok epidemiológiai adatait<sup>200</sup> a 8.18. ábra mutatja (a szaggatottal húzott vonal az esetszámok simított görbéje, hogy csökkentve az évenkénti fluktuációt, jobban vezesse a szemet).



8.18. ábra. A gyermekkori rákos esetek incidenciájának alakulása az Egyesült Államokban, 1975–2007

Jól látható, hogy egyrészt az emelkedés abszolút mértéke nagyon kicsi (alig több mint

<sup>200</sup>N. Howlander, 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, gyomirtószeres és így tovább<sup>201</sup>; ezek, valamint a genetikai háttér kutatása intenzíven folyik.

Ami a keresztmetszeti adatokat illeti, sajnos csak 1988–1997-re kiírt értékeket találtam<sup>202</sup>, ezek szerint (8.19. ábra) viszont Európában az *alacsonyabb* incidenciájú országok közé tartozunk:

Ezzel együtt is, több tanulmány vizsgálta célirányosan a vakcináció és a gyermekkori rák 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 leukémiával<sup>203</sup>. 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 elmélet, elég sok – jórészt 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 cikke<sup>204</sup> ad jó összefoglalót.

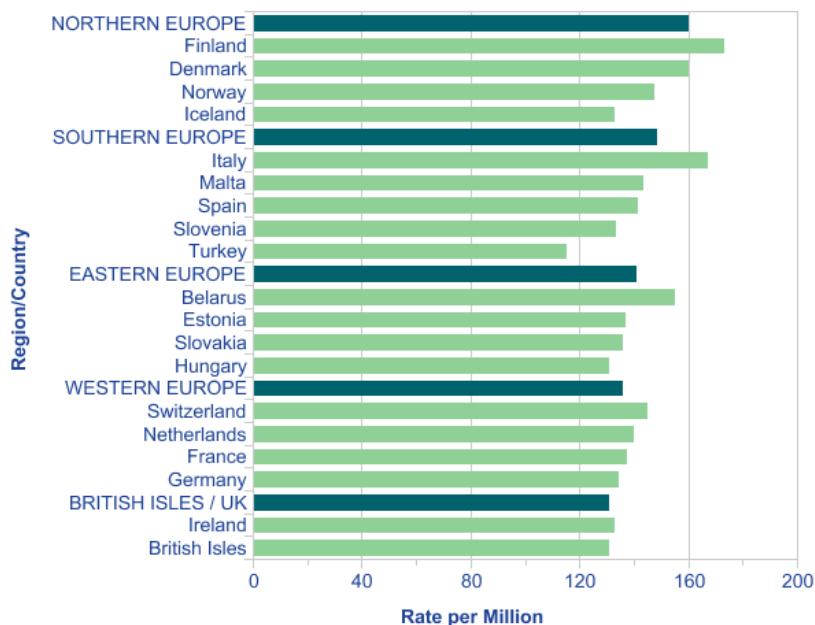
A következőkben a frissebb, nagyobb megbízhatóságú tanulmányok közül mutatok be

<sup>201</sup>P. 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. Kujtjen, 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>.

<sup>202</sup>C. 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>.

<sup>203</sup>K. 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>.

<sup>204</sup>X. 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>.



8.19. ábra. A gyermekkáros esetek incidenciája Európában, országonkénti bontásban (1988–1997 közti időszak átlaga)

szokásosan párat. Pagaoa és mtsai<sup>205</sup> 2800 texasi rákos gyermek bevonásával végeztek eset-kontroll vizsgálatot: az esetek oltottsági státuszát több mint 11 ezer illetett 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 ráktípust együttvéve. (Sőt, a hepatitis B vakcináció kissé, a Hib pedig határozottan kisebb ALL kockázattal járt együtt.) Groves és mtsai<sup>206</sup> 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 e betegségre nézve. Az egyetlen szignifikáns kapcsolat a konjugált Hib vakcinával volt, mely csökkentette az ALL-kockázatot. Ma és mtsai<sup>207</sup> 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

<sup>205</sup>M. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347610010486>.

<sup>206</sup>F. 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. URL: <http://www.nature.com/bjc/journal/v81/n1/abs/6690668a.html>.

<sup>207</sup>Ma, 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 mtsai<sup>208</sup> 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 mtsai<sup>209</sup> a leukémiát vizsgálták kanadai adatokon, 399 eset bevonásával, egyetlen vizsgált vakcinára (MMR, DTP, polio, hepatitis B, BCG) sem találtak megnövekedett rák-kockázatot. Auvinen és mtsai<sup>210</sup> 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 utánakövetéssel 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 mindkét csoport kapott vakcinát (csak máskor), ezért a kutatók leszűkítették az adatbázist a 2 éves életkorig (ekkor 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 különbségnek.

Összefoglalva, a legtöbb védőoltás esetében kijelenthető, hogy jelenlegi ismereteink szerint az oltottság nem befolyásolja a gyermekkori 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 témában 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 mennyiségben – gyakran szinte a kimutat-

<sup>208</sup>J. 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>.

<sup>209</sup>A. 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>.

<sup>210</sup>A. 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>.

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 mennyiségben 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” veszélytelenségéről: egy sor esetben olyan anyagokról van szó, amelyekkel nap mint nap találkozunk, ráadásul sokszor a vakcinákban lévő többszörösen meghaladó mennyiségben. (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 döbenteni mindenkit azzal, hogy ilyen van egyes oltásokban.

Vágjunk 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 *természetesen* 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 mennyiségben 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 kenyérből elkészítéstől függően 1,7-10,2, a sárgarépában 0,3-10, a hagymában 13,3-26,3, a nyers húsból 0,7-5,7, a füstölt sonkában 224-267<sup>211</sup>. 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%<sup>212</sup>, tehát szinte az egész mennyiség megjelenik a szisztémás 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 formaldehidtól 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. (Sőt.) 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 közttermék<sup>213</sup>). 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 kering<sup>214</sup>. Ennyi formaldehid több mint egy *tucat* DTaP-IPV-Hib védőoltásban van *összesen*; másképp megfogalmazva: egy DTaP-IPV-Hib védőoltás beadása összesen annyit tesz (még ha

<sup>211</sup>J. John B. Sullivan, G. Krieger. *Clinical environmental health and toxic exposures*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. ISBN: 978-0-683-08027-8, p. 1007.

<sup>212</sup>C. 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. URL: <http://het.sagepub.com/content/19/6/360.abstract>.

<sup>213</sup>F. 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. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470122662.ch8/summary>.

<sup>214</sup>S. 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. 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 (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions”. In: *American Industrial Hygiene Association Journal* 46.1 (1985), pp. 1–3. DOI: 10.1080/15298668591394275. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15298668591394275>.



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 előírat 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 valótlanosságok terjesztésére, de másrészt szerencsére e valótlanosságok utolérését is megkönnyíti.) Íme:

**1 Gyógyszer neve**

Priorix por és oldószer oldatos injekcióhoz  
Kanyaró, mumpsz és rubeola elleni oltóanyag (élő vírus)

**2 Minőség és mennyiségi összetétel**

Feloldás után 1 adagban (0,5 ml):

Élő, gyengített kanyaró vírus1 (Schwarz törzs) legalább 103,0 CCID503  
Élő, gyengített mumpsz vírus1 (RIT 4385 törzs, Jeryl Lynn törzsből előállított) legalább 103,7 CCID503  
Élő, gyengített rubeola vírus2 (Mistar RA 27/3 törzs) legalább 103,0 CCID503

1 Csirkeembrió sejteken előállított  
2 Humán diploid (MRC-5) sejteken előállított  
3 Szekvencia fertőző adag 50%

Segédanyagok: 32,0 mg laktózt tartalmaz adagonként.

Látszik milyen tréfások ezek a védőoltás-ellenesek: az abszolút vitathatatlan, hogy a „humán sejtek” szókapcsolat szerepel a tájékoztatóban. . . csak mondjuk úgy folytatódik, hogy „-en előállított”. Apróság. Mint ahogy 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 előíratot 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 világon (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 szövetet... na ezt *nem* rakják bele a vakcinába. (Bocsánat.) A kis ijesztgetés után folytassuk: ezt a szövetet 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 ilyen webshoptól (!) – e sorok írása idején pl. 315 euróért szerezhető be a CLS nevű német vállalattól<sup>215</sup>. 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 mennyiség összetétel: liszt<sup>1</sup> ... 1: földben előállítva ...”) A dolognak tehát *pont* ennyi értelme van.

De még ha mindezekről 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

<sup>215</sup>Cell Line Services. *MRC-5*. [http://www.cell-lines-service.de/content/e3969/e4567/e4610/index\\_eng.html](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](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 is a védőoltásokban – sem emberi magzatból származnak, hanem egy laboratóriumból. Nem részei emberi szervezetnek, soha nem is voltak azok: ezek szekunder sejtvonalak, amiket mesterségesen tartanak fent, és *in vitro*, egy laboratóriumban hozzák létre őket, ha szükség van ilyenre.
- Laboratóriumban fenntartható sejtvonallról 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 mindkét sejtvonala 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 műballhé. (Értve ez alatt azt, hogy a védőoltás-ellenesek olyan dolgon próbálnak köztöködni, 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)ájtatos szövegek arról, hogy „jaj, de hát egy bűnös szándéktól meghalt ember szöveteinek a felhasználása a gonosszal való együttműködés” (sic!), meg hogy ezzel „még a szövetet kapó ember is osztozik az erkölcstelenségben” 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 során<sup>216</sup> (ekkor

<sup>216</sup>J. B. Grabenstein. “Moral considerations with certain viral vaccines”. In: *Christianity & Pharmacy* 2.2 (1999), pp. 3–6. URL: [http://www.immunizationinfo.org/files/nnii/files/Moral\\_Considerations\\_With\\_Certain\\_Viral\\_Vaccines.pdf](http://www.immunizationinfo.org/files/nnii/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 került<sup>217</sup> emiatt), és mintegy 20 ezer gyermek jött világra veleszületett rendellenességgel – 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 következtében<sup>218</sup> 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 konstatalem, hogy a védőoltás-ellenesek már erre fanyalodtak, lényegében leplezetlenül elismerve, hogy a „higanyos” meg a „formaldehides” pánikkeltéseik 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 oltóagens mellett is jobb lesz az immunogenitás, avagy ugyanolyan immunogenitáshoz kisebb mennyiségű, és ilyen módon kevésbé reaktogén oltóagens is elégséges lesz). Élő ágenst tartalmazó oltásoknál azért nincs ilyenre szükség, mert ott az oltóagens hosszabb ideig tartózkodik a szervezetben, korlátozottan szaporodik is, így kellően stimulálja önmagában is az immunrendszert. Az emberi alkalmazásra szánt vakcinák legelterjedtebb, és a magyar oltási naptár kötelező gyermekkori oltásainak egyetlen használt immunológiai adjuvánsát az alumínium bizonyos vízdoldhatatlan szervesetlen sói, elsősorban az alumínium-foszfát,  $AlPO_4$  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 makrofágokat<sup>219</sup>.

---

<sup>217</sup>S. A. Plotkin, S. Reef. “Rubella vaccine”. In: *Vaccines*. Elsevier Health Sciences, 2008, pp. 735–773. ISBN: 978-1-4160-3611-1.

<sup>218</sup>S. 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](https://doi.org/10.1086/505943). URL: [http://cid.oxfordjournals.org/content/43/Supplement\\_3/S123.short](http://cid.oxfordjournals.org/content/43/Supplement_3/S123.short).

<sup>219</sup>R. 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](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00164-0). URL: <http://www.elsevier.com/locate/locate>.

Kevesen gondolnák, de az alumínium sók védőoltásokban történő használata majdnem 90 éves (!) múltira tekint vissza<sup>220</sup>. Ezen idő alatt kitűnő biztonsági eredményeket értek el<sup>221</sup>, 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 mennyiségben), 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 elképesztően ritka betegség (utalást 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 vitatott<sup>222</sup>.

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 tétet 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 melleleg 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. Kivételesen nélkül mindhárom dolog, *amelyekben egyetlen közös pont sincs*, véletlenül *pontosan ugyanúgy* autizmust okoz.

Hadd kérdezzem meg a kedves olvasókat: a fentieket végiggondolva ugye mindenki szerint totálisan-abszolút-halálbiztosan-ezerszázalékgig kizárható, hogy a védőoltás-ellenesek

[sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001640](http://sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001640).

<sup>220</sup>A. 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>.

<sup>221</sup>N. 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>.

<sup>222</sup>G. 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](http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2005/11000/Vaccine_Safety_Controversies_and_the_Future_of.3.aspx).

netán esetleg *előre eldöntötték*, hogy a vakcinációnak mit *kell* okoznia, és most lövöldöznek mindenre, ami eszükbe jut, hogy ezt ki is hozzák...? Á, ugyan már...

Innentől 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 állításait.

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 alumíniumból 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\\_vegetul\\_nagy\\_aluminium-terheles\\_napjainkban\\_az\\_oltasoktol](http://vedooltas.blog.hu/2016/02/01/egy_vedooltas-ellenes_legenda_vegetul_nagy_aluminium-terheles_napjainkban_az_oltasoktol)

címen 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, mindig 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 oltásoktól – 1953-ban kezdődött Magyarországon, a DTP-oltással. (Sok évtizeden keresztül ez a kizárólagos 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, márpedig 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 tartalmazznak alumíniumot.

Most, hogy összeszedtük, hogy a gyerekek mennyi oltást kaptak, valamint, hogy az egyes oltásokban mennyi alumínium volt, válaszolhatunk a kiinduló kérdéseinkre: hogyan változott az oltásokkal szervezetbe jutó alumínium mennyisége az elmúlt évtizedekben? Tényleg drámaian megnőtt mostanában...?

Azért, hogy ne kelljen vesződni 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 érában volt, hogy kétszer, sőt, háromszor (!) akkora volt az oltóanyagokból származó csecsemőkori alumíniumterhelés mint manapság.

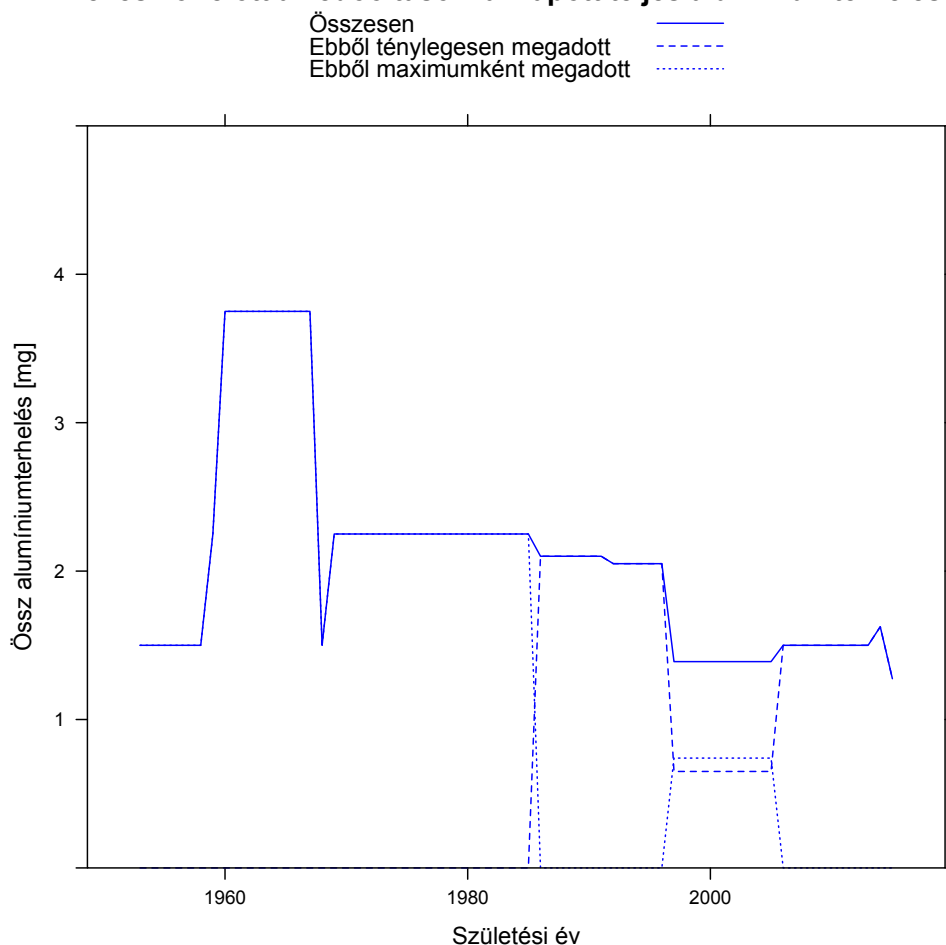
Mivel az nem várható, hogy a limit felét (sőt, harmadát) se érte volna el az akkori oltóanyagok alumínium-tartalma, így nagy biztonsággal kijelenthető, hogy: 60 évre visszamenőleg soha olyan *kevés* alumíniumot nem kaptak a magyar gyermekek a védőoltási program révén, mint napjainkban.

### Az alumínium mérgező mivoltáról

Noha az előbbieket után tulajdonképpen kár is ezzel a témával 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 hivatkoznak<sup>223</sup>, 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)

<sup>223</sup>L. 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>.

## 1 éves kor előtt a védőoltásokkal kapott teljes alumíniumterhelés



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 belülrre adás az izomba beadás helyett).

Mindezekről 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 párnyi töredéke a természetes úton belénk kerülő formaldehydnek. 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 néhányszor).

Ugyanis, a formaldehydhez 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 formaldehydnél, hogy ott a természetesen – például anyatejjel – bevitt mennyiség szinte 100%-a bekerült a szisztémás keringésbe, addig az alumínium orális felszívódása nagyon kicsi. Ezért míg a formaldehydnél szinte számolni sem kellett, hogy megítéljük a védőoltásokban lévő mennyiség biztonságosságát, itt picit komolyabb farmakokinetikára lesz szükség a kérdés vizsgálatához.

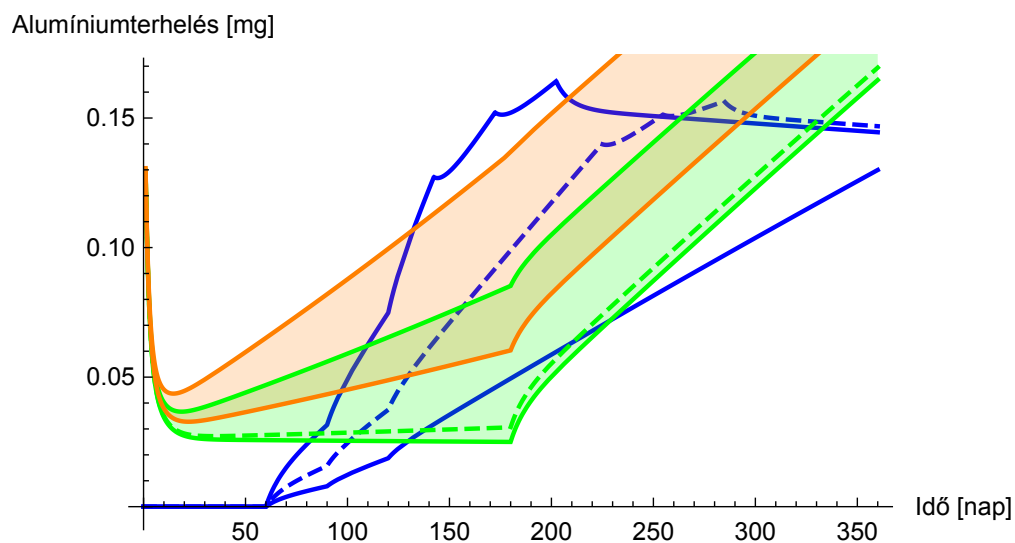
A következőkben tehát elsődlegesen azt fogom vizsgálni, hogy a védőoltásokból származó alumíniumterhelés hogyan viszonyul az anyatejből (illetve általában: a táplálkozásból), tehát a teljesen természetes forrásból származó alumíniumterheléshez. Másodlagosan bemutatom azt is, hogy mindez hogyan viszonyul 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 karcogatása... azok ennél nagyságrendekkel komplexebbek.)

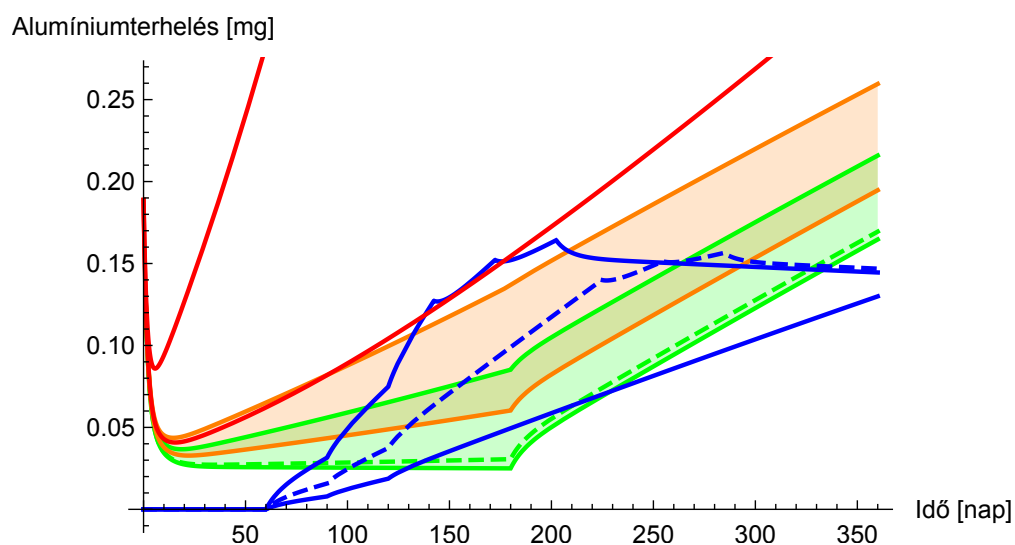
A 8.21. ábra mutatja, hogy a védőoltásokkal szervezetbe kerülő alumínium (a kék vonal, a tartomány fejezi ki a modell bizonytalanságát, a szaggatott vonal a legjobb becslés) hogyan viszonyul a természetes forrásokból származó alumíniumterheléshez (zöld az anyatej melletti, narancssárga a tápszerek melletti 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 mutatatom meg (8.22. ábra), hogy mindez hogyan viszonyul a hivatalos határértékekhez (a magasabban húzó piros görbe az amerikai ATSDR szabvány, az alacsonyabban húzó a jóval szigorúbb, élethosszon át tartó határértéken történő táplálkozás biztonságosságát kitűző európai EFSA előírás).

Összefoglalóan 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)

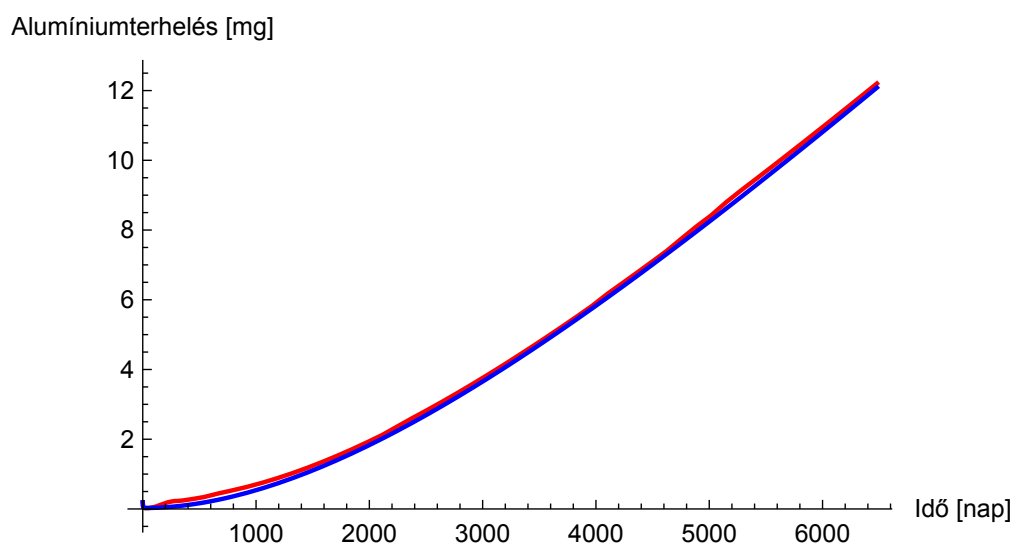


8.22. ábra. A természetes és a védőoltásokból származó alumíniumterhelés, összevetve az ATSDR- (magasabban húzódó piros vonal) és az EFSA-előírásból (alacsonyabban húzódó piros vonal) adódó limitekkel

lépi át.) Márpedig a biztonság megállapításában ez a legszilárdabb fogódzkodó!

Mindezeket szemléltethetjük másképp is: tekintsük az első 18 év egészségét! (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.) 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 feltevessel 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.

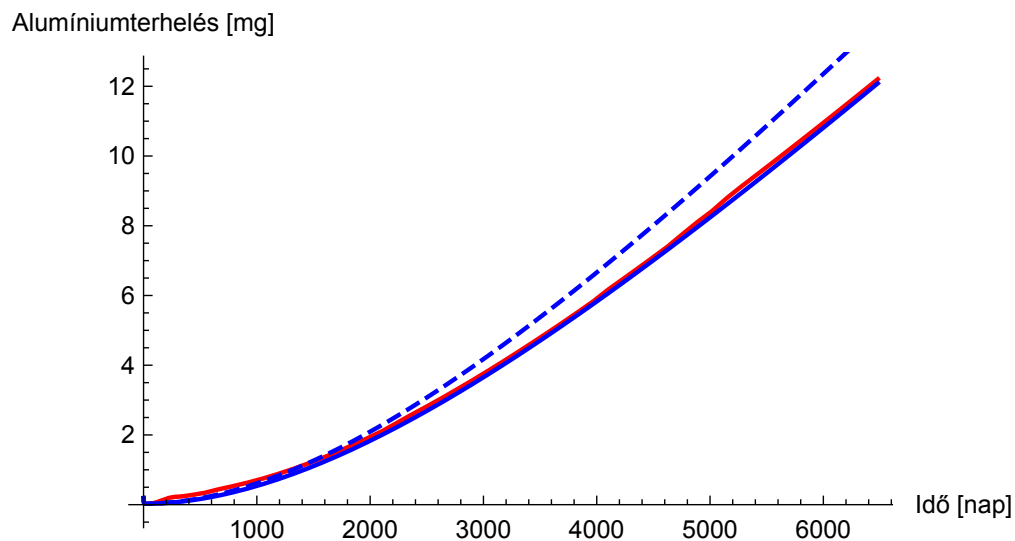


8.23. ábra. A szervezet alumíniumterhelése amennyiben a teljes magyar kötelező védőoltási program összes oltását megkapja (piros görbe) és ha egyetlen egy oltást sem kap (kék görbe), 7 mg-os felnőttkori napi alumíniumbevitelt feltételezve

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 befér 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 „higanyal” (8.3.2. szakasz), a formaldehiddel (8.4.1. szakasz), az alumíniummal (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 mindent az előíratról, aminek latin neve van (mert az anyagok veszélyessége *nyilván* a nevük bonyolultságától függ). Ez néha felettébb 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 kísértetiesen 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., 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 beállításához), tápközeg (amiben az oltóvírust vagy -baktériumot tenyésztették), 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 gyermekkori kötelező védőoltásként használható vakcinákban 4 (Pentacel) – 10 (Kinrix, Pediarix) pg polymyxin B maradhat vissza<sup>224</sup> (igen, az ott pg, pikogramm: 0,00000000001 gramm), addig mondjuk az Otosporin fülcsepp (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

<sup>224</sup>Institute 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>.

van. Tehát az Otoporin egyetlen cseppjében, 20 csepp/ml-rel számolva annyi polymyxin B van, mint 500 000 (azaz ötszáz ezer) védőoltásban *összesen*. (Az Otoporin 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 következményekkel 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 bevitele 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 következményekkel 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 komponenset 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-függőek, de egy van, ami nem az (mert extrém kis dózisonál 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 van<sup>225</sup>. A többi ilyen komponensnél is jellemző<sup>226</sup>, 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

<sup>225</sup>P. Kwittken, S. Rosen, S. Sweinberg. "MMR vaccine and neomycin allergy". In: *American Journal of Diseases of Children* 147.2 (1993), pp. 128–129. DOI: [10.1001/archpedi.1993.02160260018005](https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160260018005). URL: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=516530>.

<sup>226</sup>P. Fritsche, 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 kizárni, anafilaxiás ugyanis szinte bármire lehet az ember, teljesen előreláthatatlan módon is – akár egy bögre kamilla-teára is. (Ez nem idézőjeles példa, hanem konkrét<sup>227</sup>.) Mégsem hallottam olyat, hogy a védőoltás-ellenesek bárkit lebeszélnének a kamilla-teáról, mondván, hogy *elvileg* anafilaxiát lehet tőle kapni – amit nagyon jól tesznek, hiszen nyilvánvaló, hogy ez a veszély, bár valós, de olyan leírhatatlanul kicsi, hogy eltölpül 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 Módszertani 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 mindenképp 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 beledőgyből jó egymilliószor annyit a fülébe... Ironikus módon akár még jól is járhat a gyermek azzal, hogy egy védőoltás után, orvos jelenlétében, biztonságos rendelésben, az ellátáshoz szükséges eszközökhöz közel derül ki a baj, és nem később otthon. (Az előbbi bekezdésben felsorolt, oltást követő anafilaxiás magyar esetek közül *egyik sem* volt fatális kimenetű.)

<sup>227</sup>C. 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 gyógyszeről!), hanem azért, mert egy rendkívül speciális kérdésről van szó, ami mélységében vélhetően csak a gyártástechnológusokat érdekli... Itt nincs több céloom, 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 szörszálhasogató 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 voltak már vissza vakcinát<sup>228</sup> azért, mert bár az oltóanyagoknak 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 közeli a lübecki katasztrófa<sup>229</sup>: 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

<sup>228</sup>Therapeutic 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>.

<sup>229</sup>G. Wilson. “The Lübeck 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 ítélték a laboratóriumi hanyagságért, köztük Georg Dycke-t, a korszak ismert TBC-kutatóját. Számára minden bizonnyal 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 előállításánál az egyik gyártó, a Cutter Laboratories olyan oltást hozott forgalomba, melyben élő poliovírus is volt<sup>230</sup>. Hogy egész pontosan mi történt, azt soha nem sikerült egyértelműen kideríteni, csak spekulációk vannak; minden bizonnyal szerepet játszott a dologban a Cutter Laboratories relatív gyakorlatlansága ilyen oltóanyag termelésében. A hiba több mint 200 ezer oltást érintett, az ilyenekkel beoltott gyerekek közül 40 ezer poliós is lett, de szerencsére csak enyhe, **idegrendszer nem érintő betegség** (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 per peren kívüli egyezséggel zárult. 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 éreztette 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, egyrészt, hogy ebben a műfajban *tényleg* rendkívüli óvatossággal és körültekintéssel kell eljárni, mert a hibáknak nagyon súlyos következményeik 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 észrevétlenül – ugyanis a vírust magát csak 1960-ban fedezték fel – bekerült az 1955-től gyártott polio-oltásokba. A probléma mind a gyengített, mind az elölt típusú oltást érinthette, ugyanis a formaldehides inaktiváció az SV40-et nem pusztította el<sup>231</sup>. Amerikában 1963-tól biztosan mentesek a

<sup>230</sup>Offit, *The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to the Growing Vaccine Crisis*.

<sup>231</sup>D. 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 oltásokat<sup>232</sup>. Hogy ez miért probléma? Mivel ez egy majmokat megbetegítő vírus, így első ránézésre legfeljebb nem megnyugtató a jelenléte, de sajnos a valóságban rosszabb a helyzet. Már a '60-as években felfedezték, hogy kimutatható a jelenléte bizonyos emberi tumorokban<sup>233</sup>; 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 bizonyítóerővel csak kísérletes úton lehet elkülöníteni, tehát SV40-nel való szándékos megfertőzéssel. Érthető okokból ilyen csak állatokon végeztek el, és itt jött a második, még rosszabb hír: bizonyos állatmodellekben tényleg rákkeltőnek bizonyult<sup>234</sup> (és ez már valódi okozatiság!). Persze kérdés, hogy ez emberekre igaz-e, hiszen ilyen szempontból az állatkísérletek nem mindig 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 elvégezték, és ha nem is tökéletesen egységesen, de meggyőző többségben negatívak lettek<sup>235</sup>. 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 mindig sok gond van a gyógyszeripar minőségbiztosításával<sup>236</sup>.) 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>.

<sup>232</sup>R. Cutrone, J. Lednicky, 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>.

<sup>233</sup>M. 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.

<sup>234</sup>C. Cicala, F. Pompetti, M. Carbone. “SV40 induces mesotheliomas in hamsters”. In: *The American Journal of Pathology* 142.5 (1993), pp. 1524–1533.

<sup>235</sup>T. 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. Møller, 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>.

<sup>236</sup>P. 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](http://www.nature.com/nature/journal/v507/n7490_supp/full/507S12a.html).

Magyarországon 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 követelményekről<sup>237</sup>.) 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 (bérmunkat) a panaszok kezelését és forgalomból való kivonást, valamint az önellenőrzést. Mindenkit megkímélek 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. Érdekes megnézni egy ilyet<sup>238</sup>: 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.

---

<sup>237</sup>World 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](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](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_840.pdf).

<sup>238</sup>European Medicines Agency. *M-M-RVAXPRO – Scientific Discussion*. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf](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](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 Ovidói 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 Ovidói Egyezmény (Magyarországon kihirdetve, mint 2002. évi VI. törvény) lehetővé teszi bármilyen egészségügyi beavatkozás visszautasítását, illetve kimondja, hogy egészségügyi beavatkozás csak akkor hajtható végre, ha ahhoz 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 ahhoz 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 jogászok 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



- (1) A védőoltás célja a fertőző betegségekkel szembeni aktív, illetve passzív védettség 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 kizárólag 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, megröckan vagy meghal, őt, illetve általa eltartott hozzátartozóját 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, kizárólag 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 embereken, 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 egyrészt a fent idézett részek ezeket a módosításokat már tükrözik, másrészt az AB egyebekben viszont *megegyeztetten a szabályozás alkotmányosságát*. Ami az új Alaptörvényt illeti, erre tekintettel egy védőoltás-ellenes egyesület vizsgálatot indított az Alapvető Jogok Biztosánál, ő azonban *ismét csak megegyeztetten a fenti törvényi szabályozás alkotmányosságát* (AJB-6224-4/2012), és nem kezdeményezett AB-eljárást. (Megjegyzendő, hogy már az állampolgári jogok országgyűlési biztosa is foglalkozott egyszer a kérdéssel (OBH 5199/2004), és *szintén* arra az eredményre jutott, hogy a fenti szabályozás kapcsán semmilyen alkotmányos visszaállás 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 intézkedésekről szóló 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet. Ez a rendelet többek között kimondja, hogy

4. § (1) Az oltás végrehajthatóságának 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 feladatok gyakorlati végrehajtásához 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 engedéllyel rendelkező, bevándorolt, letelepedett vagy befogadott harmadik országbeli állampolgárt, továbbá a menekültet és menedékest életkorhoz kötötten
  - a) gümőkór (tuberculosis),
  - b) torokgyík (diphtheria),

- c) szamárköhögés (pertussis),
  - d) merevgörcs (tetanus),
  - e) gyermekbénulás (poliomyelitis anterior acuta),
  - f) kanyaró (morbilli),
  - 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, jelentésekre 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 tisztázott.*



# 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 betegségekre. Ez tény (az én fejtegetéseim, 7.1.1. szakasz, alapján érthető az is, hogy miért van így), de mégis, milyen beteg gondolkodásmód kell ahhoz, 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 szenved 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 szövődmenymentes kanyaró átvészélése 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 csökkentjük). Márpedig amellet valószínűleg már senki nem érvelne, hogy egy tüdőgyulladás átélése sem nagy kaland, és miért kell belőle ügyet csinálni, vagy hogy egy agyvelőgyulladás átvészélése 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 kanyarósból 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 szövődmenyeként...

### 11.3. Szenvedés és fájdalom megelőzése

Ez egy egészen visszataszító része a védőoltás-ellenesek álláspontjának, mondom ezt annak ellenére, hogy az ő szemszögükből nézve tökéletesen logikus amit tesznek: ha ilyen hazugságokat akarok elhitetni az emberekkel, akkor *egyrésztől* le kell tagadni a védőoltások hatásosságát, nem létező mellékhatásokat kell kitalálni és a létezőket felnagyítani stb. stb., *másrésztől* 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 gyermekbetegség<sup>239</sup>.

### 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 gyerekeknek, elviszi a házi orvoshoz. Ebben az esetben ugyan csak a házi orvos terhelődik, de a valóságban minden bizonnyal a házi orvos 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 házi orvost. Összességében tehát minimum két-három vizittel és egy laborvizsgálattal 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 gyerekeknek, különösen, ha kórházba kerül, különösen, ha úgy dönt, hogy nekiáll meghalni a kanyaróban. De még csak ha a néhány házi orvosi 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 házi orvosoknál...? (Természetesen időben, és a házi orvosok 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

<sup>239</sup>Nem akarok túl nagy melodramát kreálni, úgyhogy csak egyetlen példát hoznék 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 gyermekek közül mindenki túléli), az szerintem nem normális.

szülő marad otthon, és, hogy a 10 napba még egy hétvége is beleesik, 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 kerekén 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 házi orvos 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 házi orvos, különben meg fekszik otthon – további diagnosztikai vizsgálatokra, gyógyszerekre, még rosszabb esetben kórházi befektetésre van szükség, legrosszabb esetben intenzív osztály, ahol minden nap egy nagyon stb.

Ráadásul a kanyaró tipikusan 40 fok feletti lázzal, heves köhögéssel jár még a kiütések előtt is, így szinte törvényszerű, hogy valamilyen antibiotikumot rendelnek. Ezután jön a kiütés, amire meg néha allergia elleni szereket írnak. Tehát a kötelező lázcsillapítókhoz még viszonylag drága, és többnyire teljesen feleslegesen alkalmazott kezelések is társulnak.

## 11.6. Multiplikatív hatások veszélyei

Mind az egészségügyi, mind a gazdasági szempontoknál 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 beszéltünk, 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 kicsi a valószínűsége, hogy emiatt marad le a cég egy megrendelésről, kényszerül kártérítésre stb., de ha mégis, akkor annak nagy a költsége – precíz vizsgálatban tehát ezt is figyelembe kellene venni. Nem beszélve arról, hogy a járványok térben koncentrálnak, 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 házi orvos munkaidejét, még csak a direkt hatás volt. Nem számoltunk azonban azzal, hogy a hirtelen sok plusz-munka miatt az orvos fáradtabb lesz, nagyobb valószínűséggel rontja el a többi páciens diagnosztizálását, kezelését stb. (Ilyen szempontból is fontos a térbeli csoportosulása a betegségeknek, azaz, hogy a terhek közel sem egyenletesen fognak megoszlan a házi orvosok 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 katasztrofális következményekkel járhatnak. Emiatt viszont a „nagyon kis valószínűség” is aggasztó lehet.

Azt tehát, hogy mennyire szükségesek a védőoltások, a fentiek egészének figyelembevételével kell értékelni.



## 12. fejezet

### A kockázat-haszon mérlegelésről

Jelen fejezetben egy olyan kérdéstről 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 rész kérdést tárgyalok meg.

#### 12.1. A kockázat-haszon mérlegelés alapgondolata

Ritka kivételektől eltekintve egy gyógyszer, vagy egyáltalán, bármilyen egészségügyi célú eljárás (gyógytea megivásától a szívatültetésig) alkalmazásáról szóló döntés mérlegelésen alapszik<sup>240</sup>. Ez azt jelenti, hogy szembe kell állítani egymással a várható előnyöket és a várható hátrányokat, majd ezek egybevetésével dönteni<sup>241</sup>. 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 félig-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 mindig 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

<sup>240</sup>Én szívem 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.

<sup>241</sup>Manapság egyre elkerülhetlenebb, 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 fókuszálok, így ezt tudatosan figyelmen kívül hagyom, és kizárólag az adott emberre vonatkozó *egészségügyi* előnyök és hátrányok vizsgálatára szorítkozom.

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 felejtjük, 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 mutatós kis fákat is rajzolhatunk, egy tanulmány<sup>242</sup> 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 megelőzőtt betegség kimenetei, hiszen tekintetbe kell vennünk annak a valószínűségét is, hogy a nem kezelt – például nem oltott – alany mekkora valószínűséggel kapja meg a kórt. (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 mindössze 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 nagyot, 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 kanyarót<sup>243</sup>.

E két feltételezéssel a fenti összehasonlítás tehát két tényező összevetésére redukálódik: a gyógyszer mellékhatásai szemben a betegség lehetséges kimeneteivel. A kanyaró és a

<sup>242</sup>H. 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>.

<sup>243</sup>Itt 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. 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 ismertén 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 szerencsénk 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 szerencsénk 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 hasmenés 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 kiteszük 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 mindent ugyanarra az alapra átváltani. Egy népszerű megoldás az *életév-vesztés* használata, de ez is inkább csak akkor jó, ha kizárólag a halálozás a szempont. Erre jó: meg lehet halni hasmenés, lázgörcs és encephalitis szövődésében is, és ha csak erre vagyunk tekintettel, akkor remekül megválaszolható az előbbi kérdés. Ha ezerszer nagyobb lázgörcs szövődésében a halálozás valószínűsége, mint hasmenés szövődésében, akkor 1000 hasmenés ér 1 lázgörcsöt<sup>246</sup>. És hasonlóan összehasonlítható válik az encephalitis, és minden más is.

A probléma, hogy az orvosi gyakorlatban nem lehet ennyire halálozás-orientáltak lenni, nem tehetjük ezt *kizárólagos* célfüggvényé. Például a lázgörcsnek lehet maradandó neurológiai szövődése, az nem is számít? (Az életév-vesztésben nem!) Akkor tehát, ha az egyik lehetőség, hogy 100% valószínűséggel kognitív deficit lép fel, de halál nélkül, míg a másik, hogy minden egymilliomodik alany meghal, de a többinek kutya baja, akkor az előbbit kell preferálnunk...? Az életév-vesztés 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 egészségben, 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-vesztésnek* (angol rövidítéssel: QALY). Amint az előbbiből is látszik, a módszernek rengeteg kérdőjele, részfeladata és egyéb megközelítése van<sup>247</sup>, itt most ezeket természetesen nem részletezem, pusztán a problémára kívántam felhívni a figyelmet – mert ezt látni viszont fontos.

<sup>246</sup>Sőt, az életév-vesztés még arra is jó, hogy figyelembe vegye, hogy milyen életkorban történik a halálozás: az idősebbkori halálozásoknak kisebb lesz a súlyuk azáltal, hogy kevesebb életév-vesztést jelentenek. Persze ennek a védőoltások kapcsán nincs nagy jelentősége, hiszen közeli életkorban lép(het) fel az összes tárgyalt kimenet.

<sup>247</sup>L. 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 populáción 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. Eltérhet:

1. az oltás beadása esetén várt haszon (például bizonyos immunológiailag károsodott emberek, bár inaktivált oltást kaphatnak, de náluk kevésbé fog védőhatást kiváltani mint az immunológiailag egészségeseknél),
2. az oltás beadása esetén várt kockázat (például bizonyos immunológiailag 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 gyulladós bélbetegségben szenvedő nők, különösen ha immunszuppresszív terápiában részesülnek, emelkedett méhnyakrák-kockázattal szembesülnek<sup>248</sup>, a myeloma multiplex-esek pneumococcus kockázata sokkal nagyobb mint az ilyen betegségben nem szenvedőké<sup>249</sup>, hasonlóképpen a pneumococcus – és más tokos baktériumok – okozta fertőzésekre kifejezetten érzékenyebbek az anatómiai vagy funkcionális léphiányban szenvedők<sup>250</sup>, az influenza egy sor krónikus betegségben szenvedő esetén nagyobb kockázatú<sup>251</sup> 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 megtestesülései: azért mondjuk – például –, hogy immunológiailag 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.

<sup>248</sup>J. 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.

<sup>249</sup>J. 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>.

<sup>250</sup>D. 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>.

<sup>251</sup>A. Nicoll, B. Ciancio, S. Tsovala, P. Blank, C. Yilmaz. “The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in europe”. In: *Eurosurveillance* 13.43 (2008), p. 19018.

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 védtelenül hagyás is a legjobban veszélyeztet! Az egyszerűség kedvéért elfogadom látatlanban, hogy egy myeloma multiplex-es beteget kockázatosabb beoltani pneumococcus ellen, mint egy egészségeset – csak hogy 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 hírről, 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 kockázataként 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 érában 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 témába vágó példán. A BCG vakcina jó hatásokkal véd (7.4.1. szakasz) a gyermekkori TBC-s meningitis, azaz agyhártyagyulladás ellen; a kerekesség 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 törődöm, 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 egynegyede. 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: mindössze 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 mellékhatásainak *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 ugyanaz<sup>252</sup>.

Érdeemes megfigyelni az univerzális oltási stratégiát: a 1,5 milliós szám azért olyan nagy, mert meg sem próbáljuk megkeresni a kockázatnak kitett, rizikócsoportbeli alanyokat, hogy csak őket oltuk 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 rizikócsoport, ahol tényleg nagy fokban koncentrálódnak 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.)

Mindennek 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

<sup>252</sup>J. 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. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02599636>.



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 illetni<sup>253</sup>. Világos a fenti levezetésből, hogy az NNV nem csak a védőoltás hatásosságától függ (ami a relatív kockázatot határozza meg), hanem a betegség incidenciájától 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 szembesülünk, 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 valószínűségeikkel 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 mtsai<sup>254</sup> azt vizsgálták egy kanadai tartomány példáján, hogy mennyire működőképes stratégia az újszülöttek 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. (Gondoljunk végig, hogy miért nőnek ezek a számok: minél ritkább a végpont, amit vizsgálunk, annál kisebb lesz az oltás nélküli – baseline – kockázat is.)

<sup>253</sup>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>.

<sup>254</sup>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 biztatóan, sőt, de azért azt se felejtjük 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 előfordulása<sup>255</sup>.

## 12.4. A kockázat érzékelése, kommunikációja

Amit eddig láttunk, az a „vegytiszta 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 *érezkeljük* 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)<sup>256</sup>, de ami a legfontosabb: a kockázatokat nem önmagukban – mint számokat – értékeljük, hanem a jellegüket is figyelembe vesszük<sup>257</sup>. Empirikus pszichológiai kísérletek igazolták, hogy sokkal nagyobbak érzékeljük<sup>258</sup> azokat a kockázatokat

- amelyeket ránk kényszerítenek, szemben azokkal, amiket amiket önként vállalunk,
- amelyek tudatos emberi tevékenység eredményei, szemben azokkal, amik természetes történés következményei (másként megfogalmazva: amiket tudunk irányítani, szemben azokkal, amiket nem),
- amelyek jellegét nem értjük jól, nem ismerjük, szemben azokkal, amiket értünk, megszoktunk,

<sup>255</sup>D. 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>.

<sup>256</sup>A. 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>.

<sup>257</sup>P. 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.

<sup>258</sup>B. 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>.

- amelyek ijesztő, vagy rettegett következményekkel járnak, szemben azokkal, amik következményei hétköznapiabbak,
- amelyek egyéniek, szemben azzal, amik anonim 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 évtizedekben<sup>259</sup>. Ami ezekből kiemelendő, hogy a kockázat alacsony volta önmagában nem jelenti azt, hogy elfogadhatóvá válik, valamint, hogy a mérlegelés többszempontú, gyakran kvalitatív elemeket is tartalmaz, így jellemzően nem redukálható egyetlen számra (pl. halálozási valószínűsége), amit aztán össze lehet egyszerűen hasonlítani.

Ez pedig már átvezet minket az utolsó kérdéskörre: a kockázatok kommunikációjához. Ennek milliónyi aspektusa van<sup>260</sup> 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 csábítóan tűnhet a dolog – olyan értelemben, hogy ez biztos nagyon meggyőző – és hosszú időn keresztül csakugyan egyértelműen jó stratégiának tartották ezt<sup>261</sup>, ám a '80-as években vált világossá, hogy ez nem biztos, hogy annyira jó ötlet. A probléma következik az előző bekezdésekből: ez a stratégia figyelmen kívül hagyja, hogy az emberek hogyan érzékelik a kockázatokat<sup>262</sup>. Specifikusabban: figyelmen kívül hagyja, hogy a kockázat

<sup>259</sup>C. 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=venv20>.

<sup>260</sup>National 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. Kastenholtz. “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. Oroviogicochea-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.

<sup>261</sup>Egy személyes megjegyzés: én először Marx György Atommag-közelben 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. . .

<sup>262</sup>B. 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>.

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 többszemponútú (azáltal, hogy egyetlen számra redukálják azt, amiben az összehasonlítást teszik). És mindezen 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<sup>263</sup>, de a legtöbb szakértő emiatt azt javasolja, hogy az ilyen összehasonlításokat kerülni kell<sup>264</sup>, 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 halálozások<sup>265</sup> valamint az autóbalesetek statisztikáit<sup>266</sup>; az előbbiek 2013-ra, az utóbbiak 2012-re vonatkoznak, mindkettő 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 felettiakat a felső részről kell leolvasni, a kettő között lévőket kivágtam). A valószínűségi tengely mellett pár ekvivalens skála található, melyeken ugyanazok a valószínűségek láthatóak, de átszámítva ekvivalens expozícióra.

<sup>263</sup>E. 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. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1539-6924.1990.tb00520.x/full>; P. Slovic, N. Kraus, V. T. Coviello. “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. 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. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/0272-4332.00068/full>.

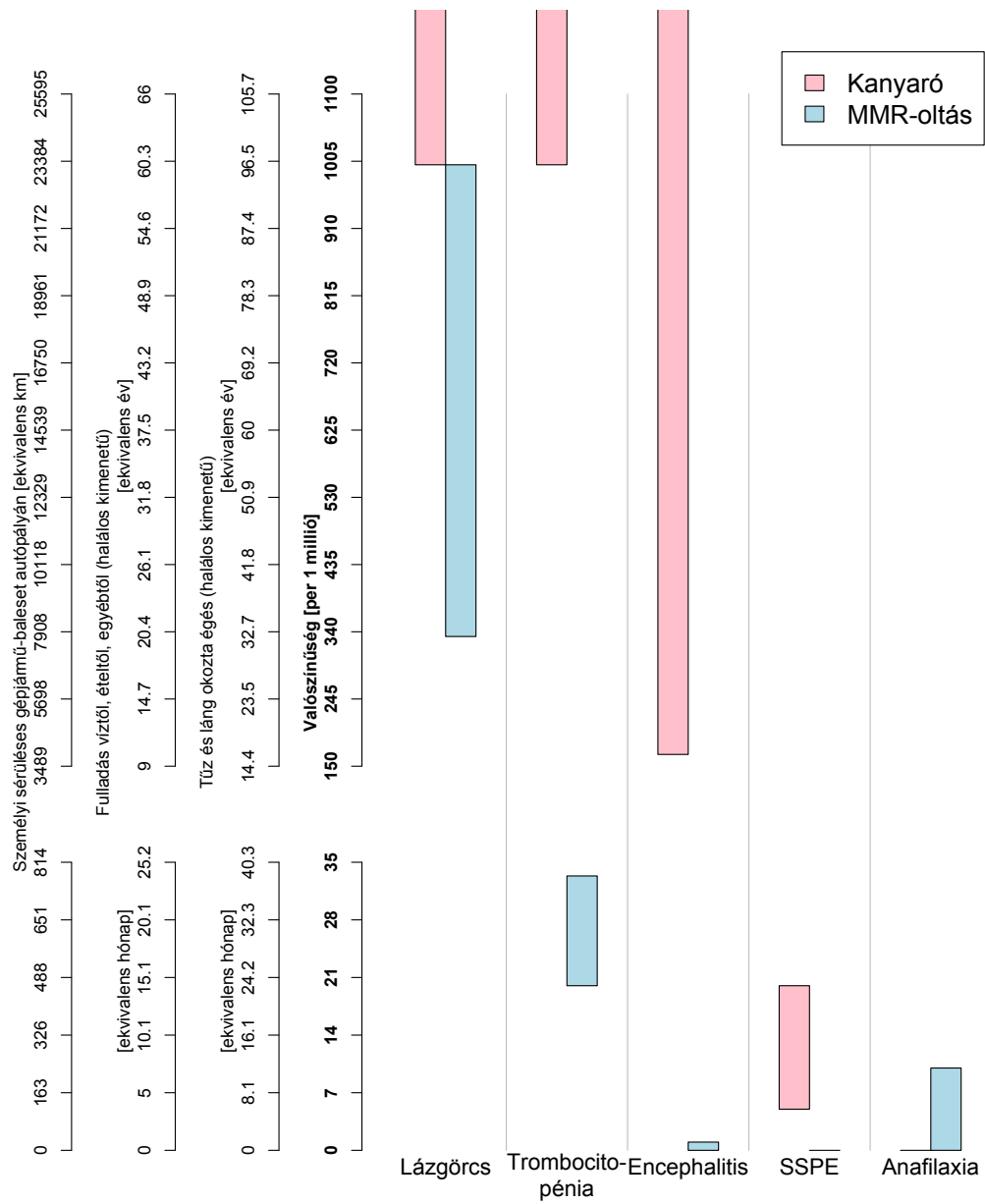
<sup>264</sup>V. T. Coviello, P. M. Sandman, P. Slovic. *Risk communication, risk statistics, and risk comparisons: A manual for plant managers*. Chemical Manufacturers Association Washington, DC, 1988.

<sup>265</sup>Központi Statisztikai Hivatal. *Magyar Statisztikai évkönyv, 2013*. Központi Statisztikai Hivatal, 2013.

<sup>266</sup>Állami Autópálya-kezelő Zrt. *Baleseti mutatók az ÁAK úthálózatán 2012-2013*. Állami Autópálya-kezelő Zrt., 2013.

(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 felbukkannak 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 – általánosabban 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 csalódnai 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 táborát. 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 történelmi fejlődés során így vagy úgy kialakult rendszert nem igazán lehet „bezzeg amott” alapon összehasonlítani egy teljesen más hagyományú másikkal. Elképzelhető, hogy itt az lenne a baj, ha átváltanánk egy máshol bevett rendszerre, ott meg az, ha átváltanánk 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, felnőttiséget, a szélesebben 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 védhető álláspont, még akkor is, ha netán nincs igazuk.

Mielőtt belekezdnék, 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 önrendelkezési jog, a testi integritáshoz való jog (ami az emberi méltósághoz való jogból következik) vagy a szülők joga a gyermekükről való gondoskodás megválasztásában<sup>267</sup>.

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

<sup>267</sup>A 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 máris érthetőbb, 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 súllyal esik latba. Ezt tehát tulajdonképpen még csak vitatni sem szeretném, itt nem is írok le többet róla, nem fogom direkte cáfolni (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*. Félreértés ne essék, ebben a kötelezőséget ellenzők és pártolók is egyetértenek, a különbség 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 vitorlájából. (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 punctum, hanem mindenhol megmutattam a konkrét indokokat.)

Amint érzékeltettem, ezzel az érveléssel 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 kizárólag az ellentételezésért végezze el az így már szörnyűnek érzett tanulást.)

Mindezt a védőoltási rendszerre értelmezve: hatásosabb, ha a szülőket felvilágosítjuk a védőoltásokról (természetesen kiegyensúlyozottan, nem állítva például, hogy 100%-ban hatásosak, vagy, hogy 0%-ban járhatnak mellékhatásokkal), a kérdéseiket türelmesen, számukra érhetően, higgadtan megválaszoljuk, a fenntartásaikat empatikusan kezeljük, cáfoljuk a védőoltás-ellenesek hazugságait, bemutatjuk, hogy általában véve miért jó a gyermekeknek a védőoltások alkalmazása stb. (belső motiváció), nem pedig azt mondjuk, hogy a törvény kötelez, úgyhogy punctum, 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 diskurálgatni 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 önállótlanásra nevel, hozzászoktat ahhoz, hogy a dolgaink elintézését „állambácsitól” várjuk. A nem-kötelező rendszer ezzel szemben hozzájárul az állam és az állampolgár közti bizalom megteremtéséhez, az 'empowerment' serkenti az állampolgárok hatékonyságát, önállóságát.

Összességében azt hiszem a legelszántabb kötelezőség-párti sem vitatná, hogy *elvileg* az optimális egy nem-kényszerítő jellegű eszközökkel operáló, belső meggyőződésre apelláló, 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 nekünk? (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 „felbontású” és frissebb példa hozható az Egyesült Államokból, ahol tanulmányok kimutatták, hogy a kötelezőség alól egyszerűbb kibújást lehetővé tevő államokban szisztematikusan alacsonyabb az átoltottság<sup>268</sup>, bár nem tudni, hogy ebben mennyire játszik szerepet az eleve védőoltás-ellenesek ilyen államokba költözése, ami Amerikában egyáltalán nem elképzelhetetlen. Pozitív példa – legalábbis eddig... – az olasz Piedmont és Veneto tartományok kísérlete 2008-tól az NVP2005-7 keretében<sup>269</sup>.)

<sup>268</sup>S. 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>.

<sup>269</sup>N. 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 fentiekén túl pár egyéb, „technikai” előnyt is kínál; megszűnne például az erre hajlandó orvosok korrumpálása. (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 néznék 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 felelősségét veti fel.) A nem-kötelező rendszerben tehát picit kevésbé kellene aggódnunk 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. Érvék 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 elért 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 jelzőlámpákra vonatkozó szabályozása – mégis, aligha mondaná 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 „belső-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.bmj.com/content/34/9/669.abstract>; F. Russo, F. Pozza, G. Napoletano, F. Zarella, T. Baldwin, 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 korlátozni<sup>270</sup>; 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 beszélnünk. Már ez is kérdés, de itt még összetettebb a helyzet, hiszen egy kartöréstől nem fogja a szomszéd kisgyerekek is eltörni a karját... de a kanyarótól ő is kanyarós lesz! Itt tehát nem csak a beoltott személy jogainak csorbulásáról kell beszélni, 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* kisgyerekeknek is vannak jogai, példának okáért a legmagasabb szintű testi és lelki egészséghez (amit ugyancsak korlátoz, ha az ő gyermeküktől elkap egy fertőző betegséget...).

Érdeemes 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 realiztikusan 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 kötelezősége 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. Félreértés 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 „pótcselekvés”. 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 tétel, aztán mindenki olyan információkat terjeszt, amelyet akar, úgyszemint). Ezzel csupán egy gond van: a tapasztalatok alapján az ilyenek előbb vagy utóbb, de rosszul sülnék el... Még ha rövid távon macerásabb is, de – különösen hosszú távon –

<sup>270</sup>Ehhez lásd az Alkotmánybíróság 30/1992 (V. 26.) AB határozatának „alapjogi teszt”-jét is.

hatásosabb a probléma gyökerét kezelni.

Annyiban viszont van megfontolandó ebben az érvekben, 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: gyermekekről döntés

Ez nem egy önmagában vett érv, csak amolyan kiegészítő megfontolás. Alapvetően minden felvilágosult rendszer elfogadja, hogy az egyén döntési joga általánosságban véve magában foglalja a rossz döntések meghozatalához való jogot is. A probléma az, hogy védőoltások esetén jórészt (a kötelező gyermekkori védőoltások esetében pedig kizárólag) 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 puszit ad a gyerekének egy nap, attól még szerintem sem kell rendőrökkel rátörni az ajtót, mondván, hogy tudományosan bizonyítható, hogy a napi 10 puzsi 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 appendectomia, 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 autonómiájának / lelkiismereti, vallási meggyőződéséhez igazodó nevelés adásának a része?!

Hangsúlyozom, hogy nem az elv létjogosultságát vitatom a fentiekkel, csak arra kívántam rámutatni, hogy az – egyébként általam is maximálisan tisztelt – nevelési autonómia, lelkiismereti szabadság alkalmazása nem *kvalitatív* kérdés (ezeket tiszteletben kell tartani, és punctum, inntől nincs miről beszélni), hanem *kvantitatív*: van egy pont,

amin túl ez már nem fogadható el, aminél az államnak igenis be kell avatkoznia 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 gyermeke 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 betegségben betegszik meg a gyermek, ami ellen a védőoltás véd, akkor a kezelésének a költségét, beleértve a felhasznált gyógyszerek árát, az orvos munkaidejét stb. a szülőknek 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 részemről, 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 rendszerrel *egyáltalán beszéljünk*, az az *abszolút minimum*, hogy a védőoltás be nem adásával egyidejűleg a szülő kitölt egy nyilatkozatot a fentiekéről.

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 háttérret a *nyájimmunitásról szóló részben* (5. fejezet) nagyon részletesen tárgyaltam, most tömören összefoglalom a lényegét. Hogy megértsük miről van szó, egy kicsi elmélettel 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 harmadlagosot 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 ragályosabb betegségek (ahol ez a szám nagyobb), ami azt jelenti, hogy könnyebben adjuk át másoknak. Például a kanyaró közismerten rendkívül ragályos: 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 betegségre 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 védettekét 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 *megnöveli*, ezzel *elősegíti*, hogy kitörjön 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 veszélyeztetem, 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% valószínűséggel 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 csökkenti 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 is<sup>271</sup>.

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 *automatikus*an.

És ez az *igazi*, mélyebb oka a kötelezővé tételnek. 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 tételnek nem a „jósághoz” van köze (pontosabban szólva: nem *önmagában* a jósághoz, természetesen), amit ékesen bizonyít, hogy milliányi gyógyszer, 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-gyulladásra van, jó ha fentanylt kap, ha véletlenül levágja a karját, jó ha nitrátot kap, ha szívinfarktusa van – mégsem kötelező egyik

<sup>271</sup>Ezért 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 felnőttet, akkor előbb-utóbb elkezdnek tényleg gyermekként viselkedni), de itt nem is ez a helyzet.



sem. Vidáman haza 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 lábón 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 hatástalan, és csak a sebészek világméretű összeesküvése miatt létezik, amit a szikegyártó lobbipénz, és ezért megvárja, hogy perforáljon a vakbele, azzal csak magának okoz kárt<sup>272</sup>. 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 megtilthatom 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 (sújtana 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 úgy mond „önhibáján kívül” nem oltatható be, azaz szeretne kapni oltást, de mégsem kaphat (mert túl fiatal hozzá hozzá, túl idős, túl beteg, terhes, egy korábbi oltás szövődeményt okozott nála stb.). Ők *csak és kizárólag* 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 tartó állandó védelmet. Az oltottakon *belül* is lesz mindig 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,

<sup>272</sup>Legalábbis közvetlenül. Az megint más kérdés, ha e nézőpontjának hirdetésére weboldalt indít, embereket agít a műtét ellen, hosszas beszámolókat rak ki vakbél-műtétbe behalt emberekről (mert biztos ilyen is létezik) stb. De ebbe most végképp nem akarok belemenni, de említük 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 levezetésekben látszik, a védőoltás-ellenesek ezt veszélyeztetik. Ha pedig kitör a járvány, aminek a lehetőségét szörmentén, de ők is elismerik a kérdésben (nem is nagyon tehetnek mást, például a nyugat-európai adatokat, 7.3. alfejezet elnézve...), akkor azzal olyanok, az előbbi két csoport, is veszélybe kerülnek – most túl a saját gyermekeiken –, 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 mondom, én magam: vegytiszta 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 mást 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 érdekeket 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 sincs, ha 100, valószínűleg akkor sincs – 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 *egyéni*leg 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 tehen ellátásához, így minden tehen egészséges, kövér. Igen ám, de egyszer csak az egyik gazdának szöget üt a fejében a gondolat: ha a legelő elbír 10 tehenet, akkor elbír 11-et is, egyetlen tehen ide vagy oda nem számít. Milyen jó ötlet lenne tehát venni még egy tehenet és azt is kihajtani legelni...! Jó, lehet, hogy alig észrevehetően mind soványabbak lesznek, de ezt bőségesen kárpótolja, hogy neki már két tehen lesz, nem egy. Valóban, a gazda vesz egy tehenet, és hamar kiderül, hogy igaza volt, tényleg nagyon jól járt: minden tehen 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 összeszűfolt tehen éhen fog döglenni – holott kezdetben mindenkinek volt egy szép kövér jószága.

Nem akarok erről részletes analízist adni (könyvtárnyi irodalmi foglalkozik a témával), 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 kifejezett – 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 legpontosabb – 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 emlegettem etikai kérdéseket: ha valaki megtagadja a védőoltást, akkor ő a gazda, aki felhajtja a második tehenét a legelőre. Biztos, hogy így szeretne tükörbe 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 szembeállítás 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 félttem tőle, nagyon húzódoztam, hímezttem-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 mondom, hogy nem, én ezt nem akarom, azzal sem kerültem el a kockázatokat). Kényszeríti az embert, hogy ne engedjen az érzelmeinek, és próbáljon racionálisan dönteni (azaz a kockázatok mérlegelése alapján ottmaradni a vizsgálatra).

A védőoltások beadása kockázattal jár. Ez tény. A védőoltás-ellenesek azonban szeretnék olyan hangulatot kelteni, amelyben úgy tűnik: mivel a védőoltások beadása kockázatos, ezért mennyi mindent elkerülünk, 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 *másféle* veszélynek teszi ki. Aminek viszonya az oltás veszélyeihez nem triviális kérdés. Lehet, és kell is

megvizsgálni... de csak tények, és nem rémhírek alapján. Az mindenesetre 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, ami-ben 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 lényegét elevenítem fel.) Ez azért jó példa, mert olyan ragályos 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 lehetőségeket<sup>273</sup>!

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 ismertén 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

Lehet választani! Itt egyszerű a helyzet, szó szerint e kettő oszlop között kell választani,

<sup>273</sup>Quast, 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 tút, 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 azonnalóság, a nagyobb konkrétság és az aktív közreműködés miatt az emberek nagyobbban 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 kipróbálták – 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 bemondott spekulációk alapján senki nem várhatja, hogy gyermekek egészségét veszélyeztessük.

De az is elemi érdeke a magyar közegészségügynek, hogy ez ne csak az intézményrendszeren múljon, 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 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. Legjobb tudomásom szerint *ez lesz az első magyar viszonyokra vonatkozó számítás* ebben a témában. (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 megnyugtatója 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 mind oltásaiban, mind 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 gyermekek 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 élni; itt az lesz a jellemző, hogy még kevés modellfeltevést használok, ezért csak közelítő (de cserében robusztus) megoldás nyerését várhatjuk. Később, a következő pontban, finomítani fogom az itteni modellt valóságosabb szempontok bevonásával.

Az első életévre fogok számolni, mert egyrészt ekkor kapja a gyermek az alumíniumtartalmú oltások többségét, másrészt későbbiekben mind a testtömege, mind a táplálkozási alumínium bevitelére 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 cikkéből<sup>274</sup> valamint Mitkus és mtsai cikkéből<sup>275</sup> 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 szisztémás 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  $5 \mu\text{g/l}$  és  $380 \mu\text{g/l}$  koncentrációt is. A tipikus érték  $40 \mu\text{g/l}$ . A tápszerek átlagosan  $225 \mu\text{g/l}$ , maximálisan<sup>276</sup>  $700 \mu\text{g/l}$  alumíniumot tartalmaznak. A bevitt táplálék (legyen az akár anyatej, akár tápszer) alumínium-koncentrációjára a továbbiakban egységesen a  $c$  jelölést fogom alkalmazni.

Ehhez még egy dolgot kell hozzávinnünk: egy csecsemő a születésekor 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:

$$\tilde{m}_{c, V_{\max}, V_{\min}, m_{\text{ss}}}(t) = \begin{cases} \left[ V_{\min} + \frac{t}{6 \cdot 30} \cdot (V_{\max} - V_{\min}) \right] \cdot c & \text{ha } t < 6 \cdot 30 \\ m_{\text{ss}} & \text{ha } t \geq 6 \cdot 30 \end{cases},$$

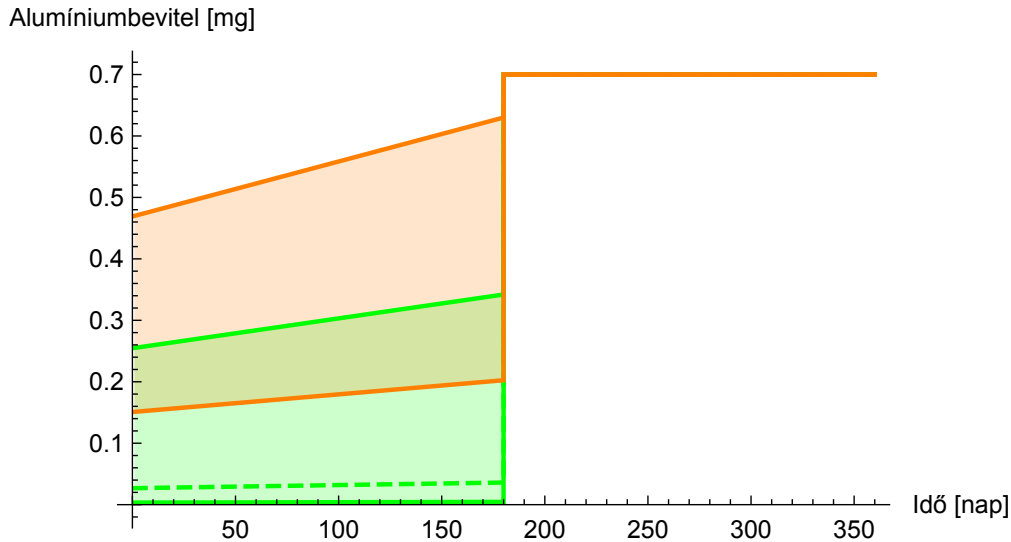
ahol  $t$  az idő, napban mérve.

Ezt a függvényt az A.1. ábra szemlélteti (zöld az anyatejjel, narancssárga a tápszerrel bevihető mennyiség tartománya; az anyatej esetében szaggatott vonal a tipikus értéket jelöli).

<sup>274</sup>L. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X02001652>.

<sup>275</sup>R. 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. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11015799>.

<sup>276</sup>Keith és mtsai eredeti cikkében  $1150 \mu\text{g/l}$  szerepelt, én ezt azonban egy frissebb közlemény alapján kicsit mérsékeltem – ezzel is a védőoltások 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 mind a szisztémás 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, „ránézésre” eldönteni. Ezt az orális biohasznosulást  $F_{\text{táplálék}}$ -kal jelölve (utalva arra, hogy ez a táplálékkal bevitt alumínium biohasznosulása), a következő képletet kapjuk a szisztémás keringésbe kerülő (tehát már nem egyszerűen a bevitt) alumínium napi mennyiségére:

$$m_{c, V_{\max}, V_{\min}, m_{\text{ss}}, F_{\text{táplálék}}}(t) = \begin{cases} \left[ V_{\min} + \frac{t}{6 \cdot 30} \cdot (V_{\max} - V_{\min}) \right] \cdot c \cdot F_{\text{táplálék}} & \text{ha } t < 6 \cdot 30 \\ m_{\text{ss}} \cdot F_{\text{táplálék}} & \text{ha } t \geq 6 \cdot 30 \end{cases}$$

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. 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 mtsaié<sup>277</sup>, akik azt találták<sup>278</sup>, hogy az alumínium szervezetbeni 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 még egyszer: 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.

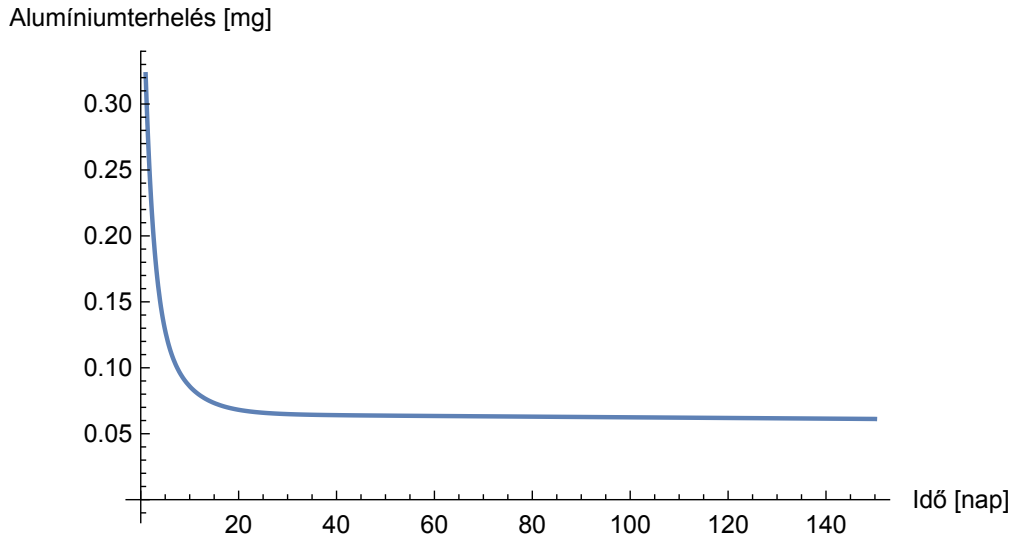
Látható, hogy a görbe három szakaszból áll: egy kezdeti nagyon gyors kiürülési szakaszból, egy középső, egész picit lassabb szakaszból (ez a kettő a fenti ábrán eléggé egybemosódik), és végül egy harmadik, drámaian lassabb végső kiürülési szakaszból. (Ezeket a fenti összegben szereplő egyes tagok képviselik. 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 bizonytalanabban illeszthető első napot. (Ez magyarázza azt is, hogy 0-ban miért nem 1 értéket vesz fel.) Ennek folytonos bevétel esetén (tehát a táplálkozásnál) értelemszerűen nincs jelentősége, de a védőoltások esetében majd lesz: ott a 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 szerint<sup>279</sup> a vér

<sup>277</sup>N. 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. 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. URL: <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2004/EM/b314329p>.

<sup>278</sup>A 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 visszatérek). Előnye, hogy cserében viszont arra az egy alanyra 12 év (!) hosszú utánkövetés érhető el, így a nagyon hosszú távú kinetika is becsülhető volt.

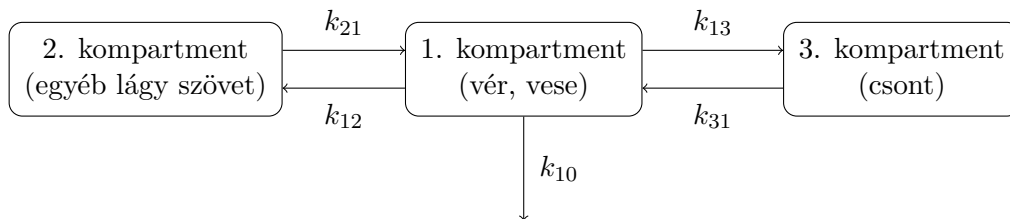
<sup>279</sup>Priest, Newton, Day, Talbot, Warner, “Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates”.



A.2. ábra. Egységnyi dózis bólusban felvett alumínium kinetikája

alumínium-koncentrációja már a beadást követő 15 percben felére esik! – alábecslése nem sok vizet zavar; mi most úgyszintén 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 perifériális kompartmenttel, úgy, hogy kiürülés csak a centrális kompartmentből lehetséges. Ez a farmakokinetika egyik klasszikus modellje, így részletezés helyett inkább csak a modellt mutatom meg grafikusan (A.3. ábra).



A.3. ábra. Az alumínium farmakokinetikájának kompartment-modellje

Ez az ábra – érdekességként – tartalmazza azt is, hogy a feltételezések szerint mik az egyes kompartmentek anatómiai realitásai.

Az ábrán feltüntetett sebességi állandók a fenti retenciós függvényből meghatározhatók, ez egy klasszikus farmakokinetikai feladat jól ismert megoldással<sup>280</sup>, úgyhogy itt most

<sup>280</sup>M. 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 végeredményben 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

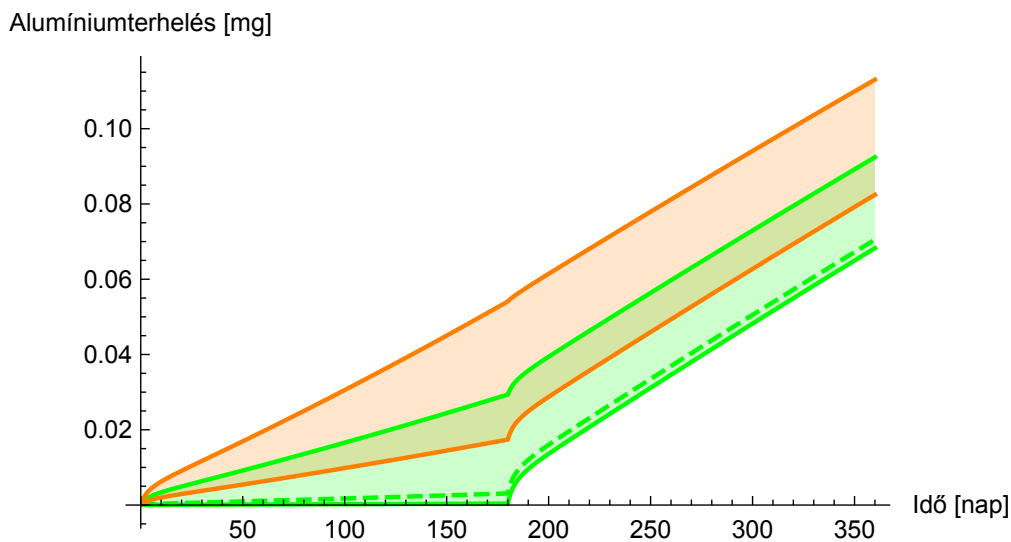
A fentiek tehát megadják, hogy egy egyszeri, szisztémás keringésbe került dózis (bólus) hogyan viselkedik: ha  $m$  dózis jut a szisztémás keringésbe, abból a  $t$ -edik napon  $m \cdot R(t)$  lesz még a szervezetben. Ez tehát például a vakcinák számításához kitűnően alkalmazható lesz; viszont a táplálkozás bonyolultabb ügy, hiszen az nem egyszeri, hanem ismétlődő bevitt jelent. Különösen ebben a korban (napi sokszori táplálkozás) nem vétünk nagy hibát, ha elhanyagoljuk ennek a diszkréttségét, azaz úgy vesszük, hogy folytonos a bevétel.

Ekkor persze az  $m$  jelentése már nem *dózis*, hanem *ráta* (dózis/nap); és az ebből származó terhelést – a folytonosságnak hála – egyszerű integrálással kapjuk:

$$B_{c, V_{\max}, V_{\min}, m_{ss}, F_{\text{táplálék}}}^{(\text{táplálék})}(t) = \int_{s=0}^t m_{c, V_{\max}, V_{\min}, m_{ss}, F_{\text{táplálék}}}(s) R(t-s) ds.$$

(Ne felejtjük el, hogy az integrandusban  $R(t-s)$ -sel kell rászoroznunk a beviteli rátára, nem  $R(s)$ -sel – a kettő csak időben állandó ráta 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 összmenyiség, 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

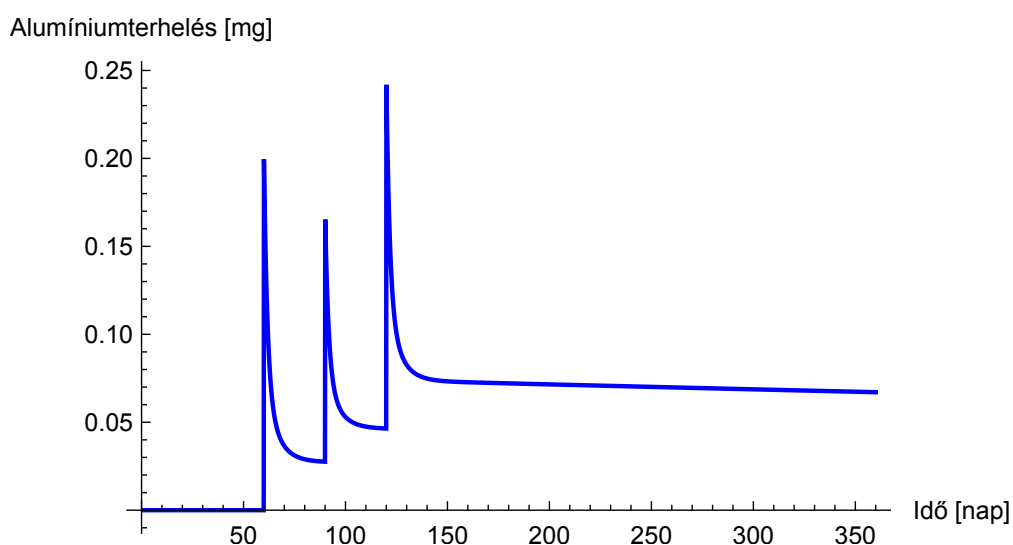
Az előzőek fényében a védőoltásokból származó alumíniumterhelés meghatározása igen könnyű lesz. A jelenleg hatályos, 2016-os Védőoltási Módszertani Levélen alapuló magyar oltási naptár szerint a számunkra releváns időszakban egy oltás van, ami nem tartalmaz alumíniumot (BCG), és kétszer három, ami igen (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 előbbit a csecsemők 2, 3 és 4 hónapos korukban kapják, az utóbbit 2, 4 és 12 hónapos korukban. (Ezt a legutóbbit a csecsemőkori terhelés elemzésekor értelemszerűen nem veszem figyelembe, de a későbbi hosszabb távú elemzésekben természetesen igen.) Egyelőre feltételezem, hogy a

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 grafikusán 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 témában. Az egyik az amerikai ATSDR, mely az alumíniumra 1 mg/ttkg/nap ún. MRL-t (minimális kockázati szintet) állapított meg<sup>281</sup>. (Az MRL az a szint, aminek bevitelére valószínűsíthetően *semmilyen* kockázattal

<sup>281</sup> *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 ( $\geq 365$  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 korlátja<sup>282</sup> – az ATSDR-nél drasztikusan szigorúbb limit oka, hogy ezt arra tervezték, 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 védőoltásoktól teljesen függetlenül, a táplálkozásával (van, aki többszörösen. . .); ennek ellenére ezt is fel fogom használni viszonyításként, noha nyilván összehasonlíthatatlanul 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 eredményeiből<sup>283</sup> vettem 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).

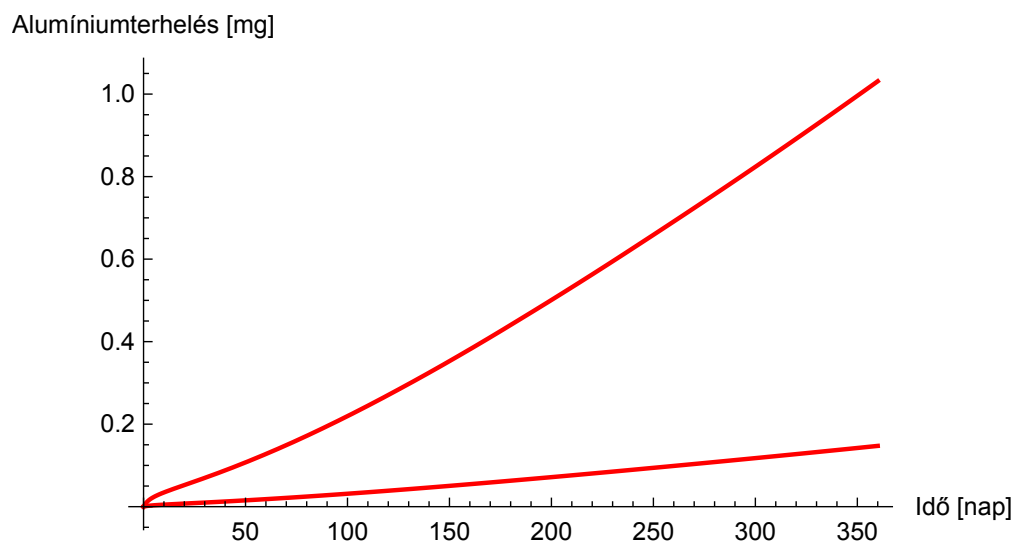
Jól látható, hogy az ATSDR-korlát rá sem fér az ábrára, ahhoz, hogy ezt ábrázolni tudjuk, még a függőleges tengelyt is át kell skálázni (A.8. ábra).

## A.2. Az alapmegoldás finomítása

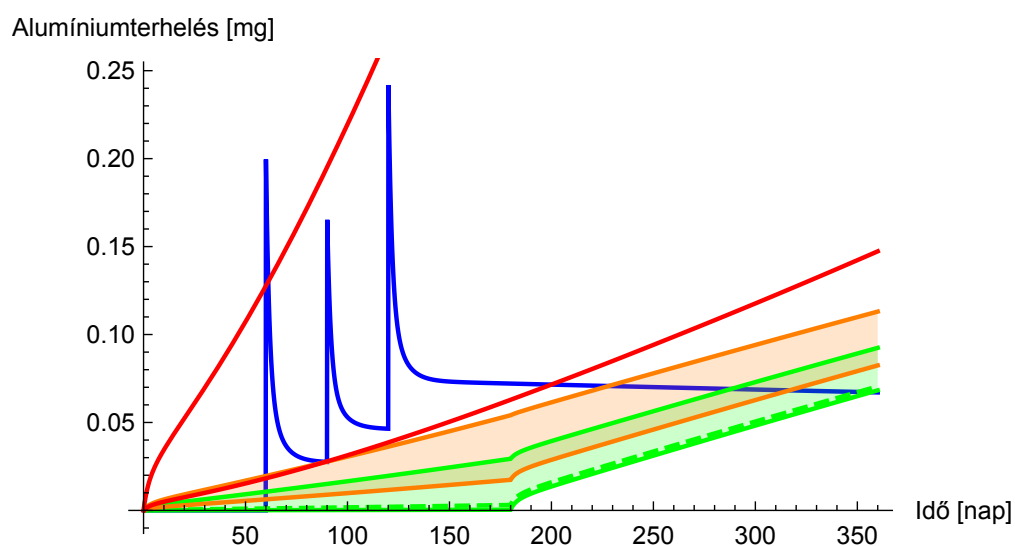
Ebben a pontban a fenti eredményeket fogjuk pontosítani azáltal, hogy finomabb észrevételeket is beépítünk a számításokba. Általánosságban is elmondható, hogy ezek a

<sup>282</sup>European 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>.

<sup>283</sup>K. 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 Népeségtudományi Kutatóintézet, 2006.



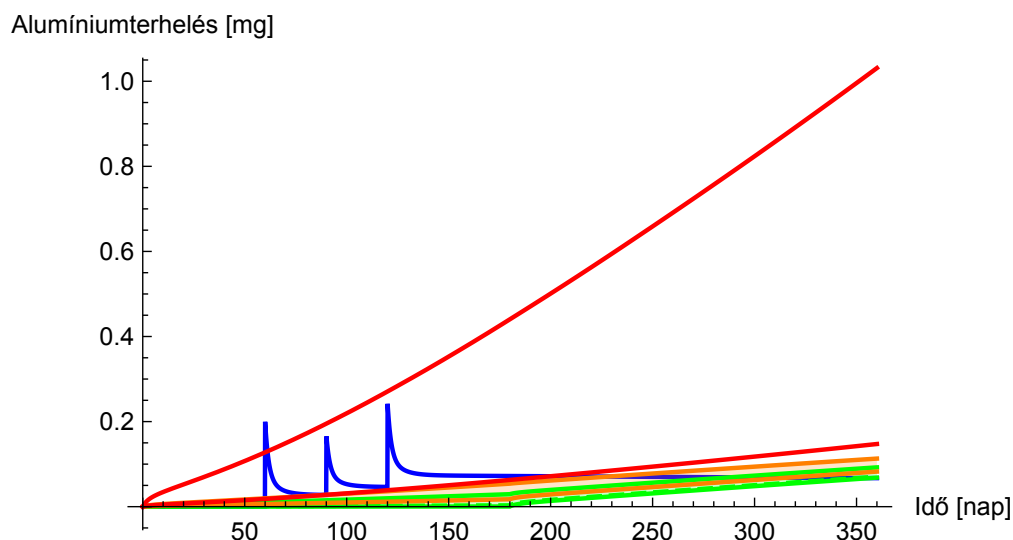
A.6. ábra. Az alumíniumterhelésre adódó limit az ATSDR- (magasabban húzódó vonal) és az EFSA- (alacsonyabban húzódó vonal) előírások beviteli határértékei alapján



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 cikkéből<sup>284</sup> 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 felnőttön 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–Menten-függvénnyel közelítették. Ennek alakja – átnormálva úgy, hogy az aszimptotikus érték 1 legyen –:

$$f(t) = 0,361 + 0,639 \cdot \left( \frac{t}{t + 231,462} \right).$$

<sup>284</sup>Mitkus, 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:

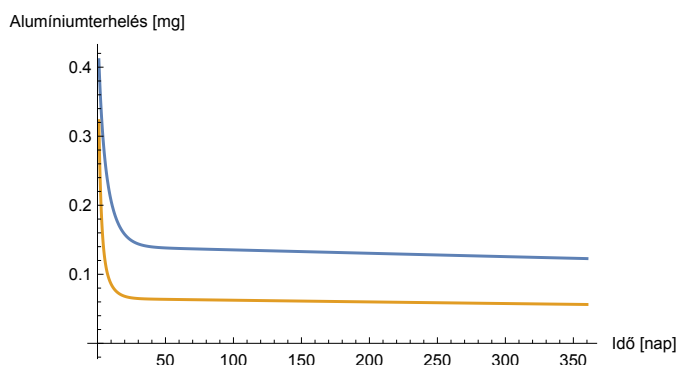
$$k_{10}(t) = f(t) \cdot 0,41095.$$

Ezzel a kinetikát leíró differenciálegyenlet-rendszer:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1(t)}{dt} &= -k_{10}(t) X_1(t) + k_{21} X_2(t) + k_{31} X_3(t) - k_{12} X_1(t) - k_{13} X_1(t) \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= k_{12} X_1(t) - k_{21} X_2(t) \\ \frac{dX_3(t)}{dt} &= k_{13} X_1(t) - k_{31} X_3(t) \end{aligned}$$

változatlan kezdeti feltételekkel.

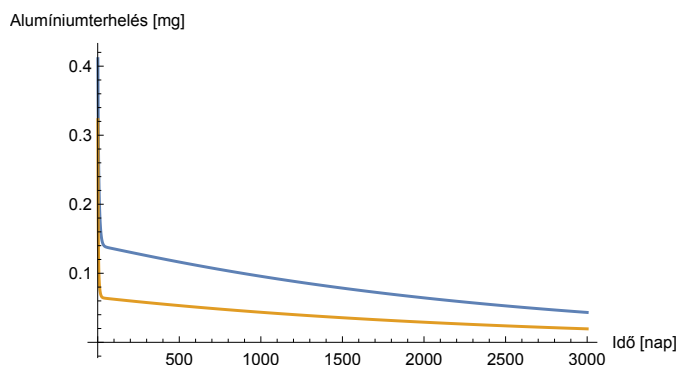
A módosulás formailag minimális, de tartalmilag nagy, hiszen ez már nem állandó együtthatós rendszer, így nincs szimbolikusan előállítható megoldása. (Csak akkor lenne, ha az  $\mathbf{A}(t)$  együtthatómátrixra teljesülne az  $\mathbf{A}(t) \cdot \int_0^t \mathbf{A}(s) ds = \int_0^t \mathbf{A}(s) ds \cdot \mathbf{A}(t)$  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.

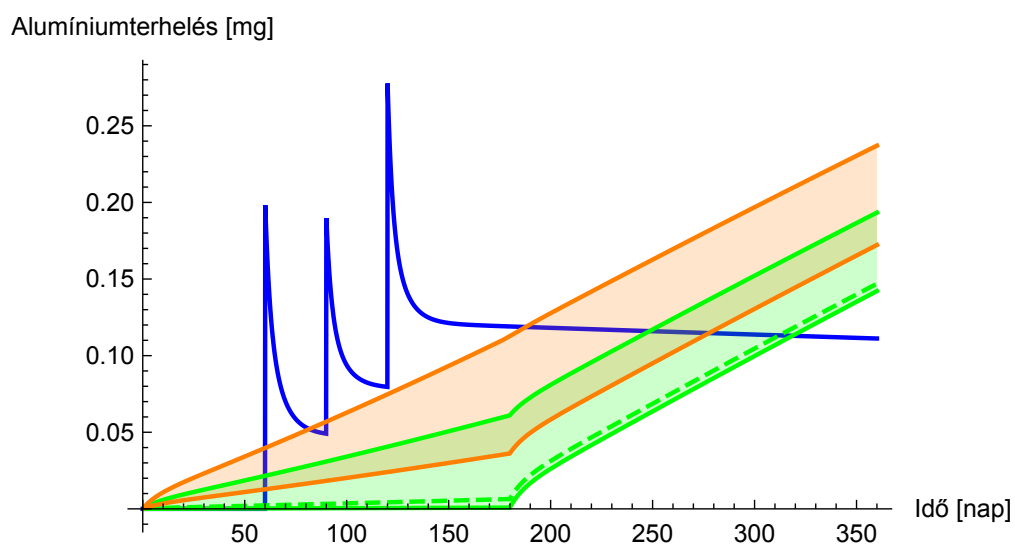
Persze az is sejthető, hogy nagyon hosszú távon a különbség csökken (szemben a fenti ábrával, ahol az időtartam rövidege miatt nem látszik semmilyen közeledés), hiszen ezek a modellfeltevések épp azt jelentik, hogy a kiürülés idővel eléri a felnőttkort. Ellenőrizzük ezt (A.10. ábra)!



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.

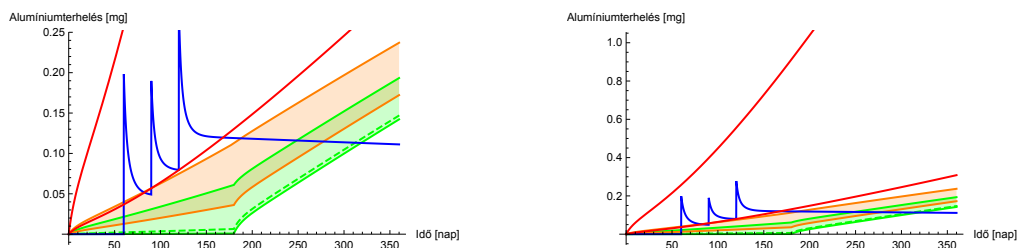
Most, hogy megvan az új retenciós függvényünk, azt ugyanolyan numerikus integrálásban (illetve egyszerű összegzésben) felhasználva kapjuk a végeredményt. Ezt mutatja az A.11. ábra).



A.11. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének figyelembevételével

Látható, hogy mindkét 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.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 feltevessel 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 szisztémás 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 elnyújtásák...). 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.

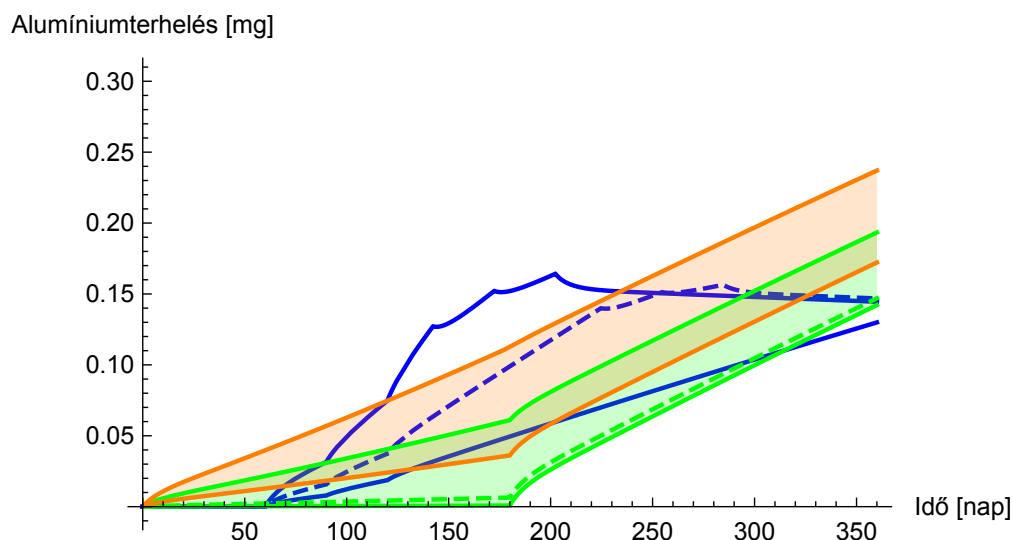
Szerencsére erre vonatkozóan vannak empirikus eredmények. Bár korlátozott erejűek (kismintások és állatkísérletek), de azért hozzávetőleges képet alkothatunk: egy kísérlet szerint az injekcióval, intramuszkulárisan (azaz izomba, tehát pontosan a védőoltásokkal megegyező módon) beadott, a védőoltásban találhatóval megegyező alumínium-hidroxid adjuváns mindössze 17%-a került be a szisztémás keringésbe a vizsgálat 28 napja alatt! Az egyszerűség kedvéért tételezzük fel, hogy a felszívódás állandó rátájú (tehát  $\frac{0,17}{28}$  nap<sup>-1</sup>) mind a vizsgálat időtartama alatt, mind az után (tehát a teljes felszívódáshoz  $28/0,17 = 165$  nap kell).

Bár Mitkus és mtsai eredeti cikke<sup>285</sup> 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, amolyan érzékenységvizsgálatként, hogy mi történik, ha a fenti felszívódási rátát felére csökkentem, illetve kétszeresére növelem.

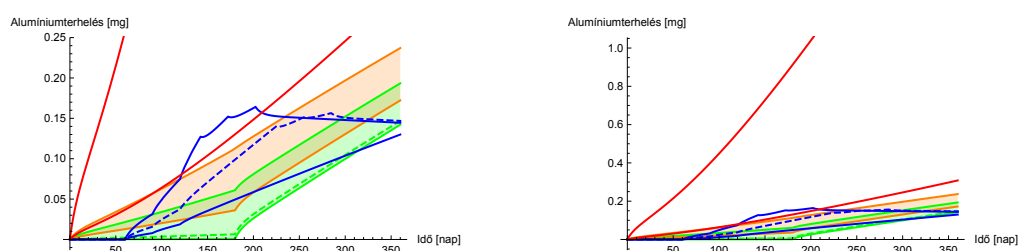
Ezt figyelembe véve a természetes és mesterséges forrásokból származó alumíniumterhelést az A.13. ábra mutatja (utóbbinál a szaggatott a felhasznált paraméterrel, a két vastag vonal a fent részletezett alá- és fölébecslésekkel kapott eredmények).

Mindezeket a limitekkel az A.14. ábra mutatja.

<sup>285</sup>Mitkus, 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. Születés kori 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.

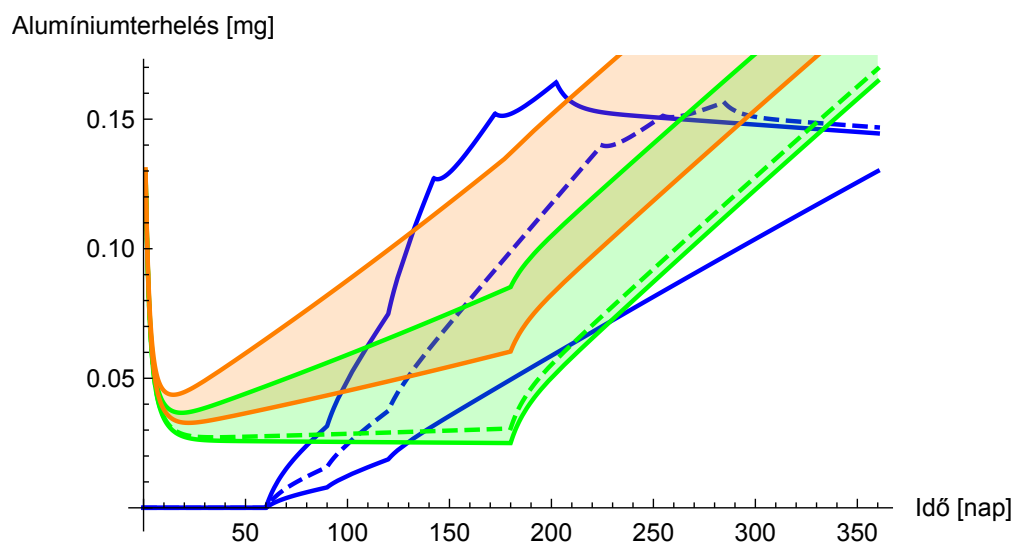
Erre, mármint az újszülöttek szervezetének alumínium tartalmára vonatkozó közvetlen vizsgálat nincs az irodalomban, de olyan, ami újszülöttek vérérszéréumában mérte le az alumínium-koncentrációt, van. Eszerint az újszülöttek átlagos szérum alumínium-

exposures through diet and vaccination”.

koncentrációja  $0,16 \mu\text{mol/l}$ . Mivel a vérben keringő alumínium 90%-a található meg a szérumban, így a teljes vér alumínium-koncentrációját kerekén  $0,18 \mu\text{mol/l}$ -nek vehetjük. (Ez jó egyezésben van a vér alumínium-koncentrációját 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-koncentrációja  $4,4 \mu\text{mol/l}$ . 3 kg körüli (jórészt vízből álló, így 1-hez közeli sűrűségű) újszülöttel számolva (itt most nem muszáj precíznek lennünk, e számítás többi hibaforrása úgyis nagyobb ennél), és figyelembe véve, hogy az alumínium moláris tömege  $27 \text{ g/mol}$ , 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 ürül 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).

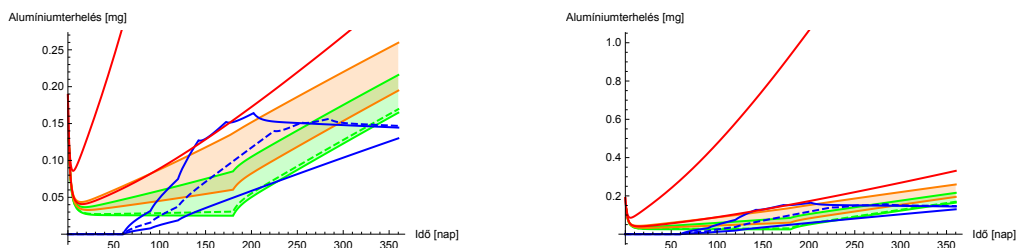


A.15. ábra. A természetes, illetve védőoltásokból származó alumíniumterhelés, a glomeruláris filtráció fejlődésének, az injekcióban adott alumínium felszívódásának és a méhen belül alumíniumterhelésnek a figyelembevételével

Mindezek a limitekkel az A.16. ábra mutatja.

Összefoglalóan 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.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

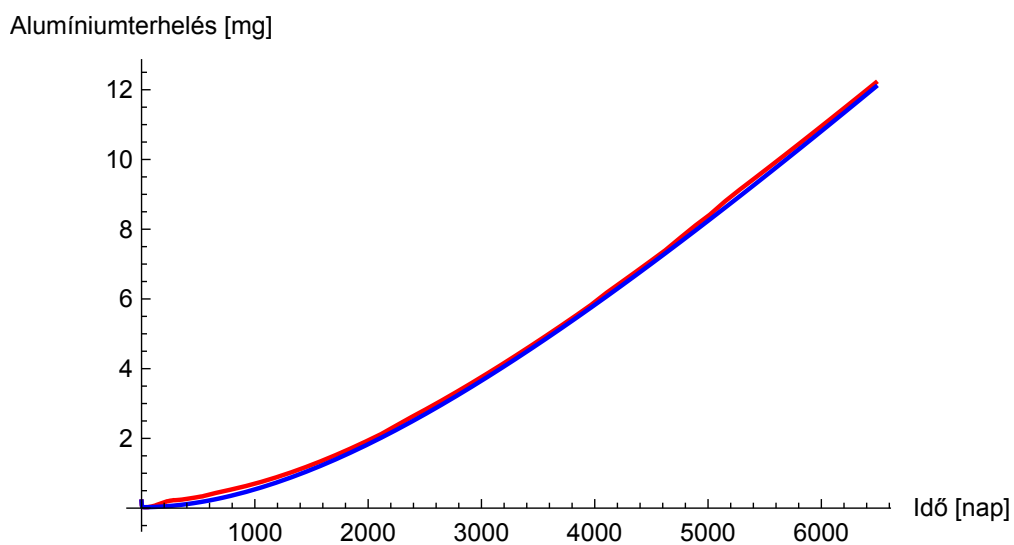
fényében nem meglepő, hogy a védőoltásokból származó alumíniumterhelés még a létező legszigorúbb, egész élethosszon át tartó folyamatos bevitelre megállapított limitet sem lépi át.) Márpedig a biztonság megállapításában ez a legszilárdabb fogódzkodó!

Mindezeket szemléltethetjük másképp is: tekintsük az első 18 év egészét! (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 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.

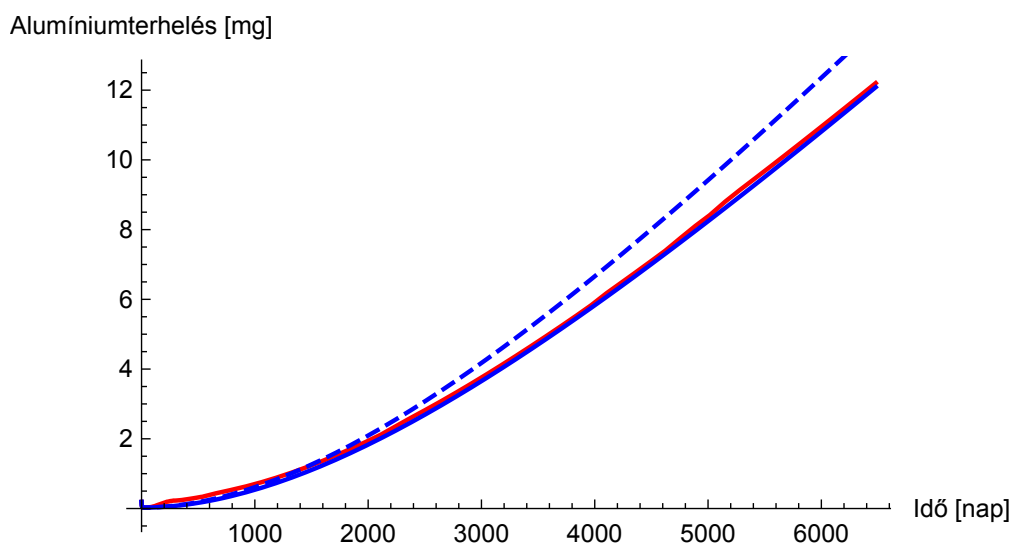
Emlékeztetőül: a kék görbe a védőoltás-ellenesek szerint az idilli állapot, míg a piros az, melyben a vakcinákból származó borzasztó alumíniumterhelés miatt ránk szabadulnak betegségek tucatjai autizmustól az epilepsziáig...

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 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 alumíniumbevittelt 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 alumíniumbevittelt 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
  - szerezett 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
  - szerezett 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 hatástalanság, 55
- rubeola, 36
- segítő (helper) T limfocita (Th), 47
- szabályozó (regulátor) T limfocita (Treg), 48
- szamárköhögés, 32, 95
- szekunder hatástalanság, 56
- szelektív és univerzális oltási stratégia, 77, 266
- T limfocita, 45
- T sejt receptor, 46
- természetes öló (NK) sejt, 44
- tetanusz, 31
- tuberkulózis, 29

## *Tárgymutató*

vakcinációs „mézesetek” („honeymoon”)  
    effektus, 68  
veleszületett immunitás, 42