

Elemzésre van szükség

Ferenci Tamás biostatistikus, PhD

Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar

A bárányhimlő hazánkban a leggyakrabban előforduló bejelentendő fertőző betegség, jellemzően évi 35-40 ezer jelentett esettel [1] [2]. Mivel az epidemiológiai adatok szerint az emberek legkevesebb 90%-a felnőttkorára átesik e betegségen [3], így ez az esetszám a valósnak csak mintegy a fele. A bárányhimlő védőoltással megelőzhető; az első vakcinát az 1970-es években fejlesztették ki Japánban [4].

Jelen közlemény a felmerült kötelezővé tétel apropóján [5] – a bárányhimlő elleni oltási program egyes megfontolásra érdemes népegészségügyi vonatkozásaira igyekszik felhívni a figyelmet.

Az egyik ilyen aspektus, hogy egy védőoltási program beindítása megemeli a megbetegedéskor várható életkort, feltolja a betegek koreloszlását. Ez modellezéssel is levezethető, de e nélkül is logikus: az oltási program hatására csökken a vírus cirkulációja, így várhatóan több idő telik el, míg valaki először „belefut” a kórokozóba [6] [7] [8] [9] [10]. Ez a jelenség bizonyos esetekben irreleváns, máskor pedig kifejezetten hasznos. Ez utóbbira tipikus példa a szamárköhögés, hiszen ott a szövődmények kockázata az életkor növekedésével gyorsan csökken. De mi van akkor, ha egy betegségnél fordított a helyzet és a megbetegedés a későbbi életkorban kockázatosabb? A bárányhimlő éppen erre példa, hiszen minden szövődmény előfordulása gyakoribb felnőttkorban. (Példaként a legkeményebb végpontot, a halálozást kiragadva: nagyjából 5-szörös a kockázat a 20 év felettekben, mint az 1 év alattiakban.) [11].

Könnyen belátható, hogy amennyiben az oltóanyagunk hatásos, akkor a megbetegedések száma mindenképp csökken az oltási program beindításával; a szövődmények számát azonban a védőoltási program már nem biztos, hogy csökkenti! Előállhat olyan helyzet, hogy a megbetegedések száma kevesebbel csökken, mint amennyivel (a magasabb életkorban megbetegedők magasabb aránya miatt,) a szövődmények aránya nő. Ezt szokás az oltási programok paradox hatásának nevezni, ami először a '80-as években, a rubeola elleni oltási programok kapcsán kapott nagy figyelmet a népegészségtanban [12] [13].

Az eredmények szerint a probléma közepes átoltottságnál jelentkezik: nincs baj, ha csak keveseket oltunk (például csak a kockázati csoportokat), mert ilyenkor nem tolódik fel túlságosan az életkor, és akkor sincs, ha sokakat, mert ilyenkor az esetszám csökkenése ezt kompenzálja. [14].

Szintén komoly probléma lehet akkor is, ha az átoltottság magas ugyan, de a vakcina adta védelem idővel gyengül, ez esetben ugyanis (egy átmeneti alacsony incidenciájú periódus után) a betegség vissza fog térni – csak épp immár a sokkal kockázatosabb életkortartományban! [15] A védőoltás adta védelem gyengülésére vonatkozó eddigi adatok nem perdöntőek, részint mert még nem telt el elég idő, részint mert e kutatások alanyai a vad VZV-nek is ki voltak téve, ami boosterelte az immunitásukat, amitől a védőoltás adta védelem nem különíthető el.

Ez a problémakör az univerzális versus szelektív oltási stratégiák kérdéséhez vezet el. A szelektív (csak a kockázati csoportokat oltjuk) stratégia mellett részesülünk a fenntartott cirkuláció előnyeiben, melyek közül tehát az egyik, hogy az életkor biztosan nem fog lényegesen feltolódni. Ezen túl az oltottak védelme is jobb lesz, hiszen a cirkuláló vírussal találkozás természetes booster hatást jelent, és a betegségen átesők biztosan élethosszig tartó védelmet nyernek. Emellett a maternális immunitás – és így a legkisebbek védelme – is jobb lesz, hiszen ez az anyai IgG titerrel arányos [16], ami oltottakban mindig alacsonyabb [17]). Csakhogy ott van egyetlen, de annál komolyabb hátrány: így soha nem lehet nulla szövődményszámot elérni. Bármennyire is jól igyekszünk a kockázati csoportokat meghatározni, mindig lesznek tökéletlenségek az elérésükben, és ami még fontosabb, ott vannak nem kockázati csoportba tartozó szövődményesek. A nulla szövődményszámot tehát csak az univerzális oltási stratégiával lehet elérni... amivel viszont a fent felsorolt előnyöket elveszítjük.

A bárányhimlő esetén van még egy tényező, ami tovább komplikálja a helyzetet: a Hope-Simpson hipotézis. Edgar Hope-Simpson az övsömörrel 1965-ben írt klasszikus cikkében [18] felvetett egy érdekes lehetőséget: azt, hogy a zoster elleni védelem egyik fontos eleme, hogy a VZV elleni sejtes immunitásunkat a VZV-vel való expozíció folyamatosan frissíti. Ez az expozíció elsősorban a (jórészt gyermekek körében fenntartott) VZV-cirkulációnak, a gyermekkori bárányhimlő–megbetegedéseknek köszönhető [19] [20]. Hogy ez a hipotézis helytálló-e, az jelenleg is vita tárgya, sok ellentmondó eredmény van, de az utolsó nagy metaanalízis [21] egyértelműen amellett szól, hogy a hipotézis igaz (inkább csak a mértéke a kérdés). Márpedig, ha ez így van, akkor a bárányhimlő felszámolásával elősegítjük az övsömör előretörését! [22] [23] [24] [25] (Legalábbis egy ideig; hiszen, ha elérik az időskort az oltottak, akkor várhatóan megint csökkenni fog a zoster incidencia.)

Végezetül, ha csak kiegészítésként is, de meg kell említeni, hogy a kötelezővé – vagy akár csak térítésmentessé – tétel kapcsán még egy szempont felmerül: a költséghatékonyság kérdése. Abban a pillanatban, hogy közpénzt költünk az oltóanyagra, ezt is figyelembe kell venni. Így fel kell tenni a kérdést: az oltási kampányra szánt pénzt az egészségügy más területén elkölthető nem tudnánk-e több egészségnyereséghez jutni? A varicella elleni oltás esetében a nemzetközi eredmények vegyesek, és nagyon függenek az alkalmazott feltevésektől, paraméterektől [26] [27] [28] [29]. A magyar

viszonyokra vonatkozóan csak nagyon kevés elemzés készült, és azok is igen komoly módszertani kérdőjelekkel terheltek [30] [31].

A fenti problémákat tehát az oltási kampány beindítása előtt részletesen elemezni kell, mégpedig az adott konkrét ország demográfiai, morbiditási és mortalitási viszonyaira vonatkozóan. Fontos hangsúlyozni, hogy jelen sorok szerzője nincs *ab ovo* egy univerzális oltási program ellen, de ellene van annak, hogy arra a fentiek alapos, és ami még fontosabb: teljes mértékben nyilvános, transzparens elemzése nélkül kerüljön sor.

Hivatkozások

- [1] C. K. Fairley és E. Miller, „Varicella-zoster virus epidemiology--a changing scene?,” *The Journal of infectious diseases*, %1. kötet174 Suppl 3, pp. S314--S319, 11 1996.
- [2] Emberi Erőforrások Minisztériuma, Kórházhygiénés és Járványügyi Felügyeleti Főosztály, „Heti tájékoztató a hazai járványügyi helyzetről 2017. 52. hét,” 2017.
- [3] M. H. Wolff, S. Schummann és A. Schmidt, *Varicella-Zoster virus: molecular biology, pathogenesis, and clinical aspects*, %1. kötet3, Karger Medical and Scientific Publishers, 1999.
- [4] M. Takahashi, T. Otsuka, Y. Okuno, Y. Asano és T. Yazaki, „Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital,” *Lancet (London, England)*, %1. kötet2, %1. szám7892, pp. 1288-1290, 11 1974.
- [5] HáziPatika.com, „Kötelező lesz a bárányhimlő elleni oltás,” 20 12 2017. [Online]. Available: https://www.hazipatika.com/napi_egeszseg/fertozo_betegsegek/cikkek/kotelezo_lesz_a_baranyhimlo_elleni_oltas/20171220150650.
- [6] K. Dietz, „Transmission and control of arbovirus diseases,” in *Epidemiology*, D. Ludwig és K. L. Cooke, szerk., SIAM, Philadelphia, 1975, pp. 104-121.
- [7] P. E. Fine, „Herd immunity: history, theory, practice,” *Epidemiologic reviews*, %1. kötet15, %1. szám2, pp. 265-302, 1993.
- [8] J. F. Seward, B. M. Watson, C. L. Peterson, L. Mascola, J. W. Pelosi, J. X. Zhang, T. J. Maupin, G. S. Goldman, L. J. Tabony, K. G. Brodovicz, A. O. Jumaan és M. Wharton, „Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000,” *JAMA*, %1. kötet287, %1. szám5, pp. 606-611, 2 2002.
- [9] D. Guris, A. O. Jumaan, L. Mascola, B. M. Watson, J. X. Zhang, S. S. Chaves, P. Gargiullo, D. Perella, R. Civen és J. F. Seward, „Changing varicella epidemiology in active surveillance sites-- United States, 1995-2005,” *The Journal of infectious diseases*, %1. kötet197 Suppl 2, pp. S71--S75, 3 2008.
- [10] S. R. Bialek, D. Perella, J. Zhang, L. Mascola, K. Viner, C. Jackson, A. S. Lopez, B. Watson és R. Civen, „Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology,” *Pediatrics*, %1. kötet132, %1. szám5, pp. e1134--e1140, 11 2013.
- [11] P. A. Meyer, J. F. Seward, A. O. Jumaan és M. Wharton, „Varicella mortality: trends before vaccine

- licensure in the United States, 1970-1994.," *The Journal of infectious diseases*, %1. kötet182, %1. szám2, pp. 383-390, 8 2000.
- [12] R. M. Anderson és R. M. May, „Vaccination against rubella and measles: quantitative investigations of different policies.," *The Journal of hygiene*, %1. kötet90, %1. szám2, pp. 259-325, 4 1983.
- [13] R. M. Anderson és B. T. Grenfell, „Quantitative investigations of different vaccination policies for the control of congenital rubella syndrome (CRS) in the United Kingdom.," *The Journal of hygiene*, %1. kötet96, %1. szám2, pp. 305-333, 4 1986.
- [14] World Health Organization, „Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014.," *Weekly epidemiological record/Releve epidemiologique hebdomadaire*, %1. kötet89, %1. szám25, pp. 265-287, 6 2014.
- [15] W. J. Edmunds és M. Brisson, „The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus.," *The Journal of infection*, %1. kötet44, %1. szám4, pp. 211-219, 5 2002.
- [16] W. C. Der Zwet, C. M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, R. M. Elburg, A. Cranendonk és H. L. Zaaijer, „Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer.," *Pediatrics*, %1. kötet109, %1. szám1, pp. 79-85, 1 2002.
- [17] J. R. Duncan, C. T. Witkop, B. J. Webber és A. A. Costello, „Varicella seroepidemiology in United States air force recruits: A retrospective cohort study comparing immunogenicity of varicella vaccination and natural infection.," *Vaccine*, %1. kötet35, %1. szám18, pp. 2351-2357, 4 2017.
- [18] R. E. Hope-Simpson, „The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis," *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, pp. 9-20, 1965.
- [19] G. Guzzetta, P. Poletti, E. Del Fava, M. Ajelli, G. P. Scalia Tomba, S. Merler és P. Manfredi, „Hope-Simpson's progressive immunity hypothesis as a possible explanation for herpes zoster incidence data.," *American journal of epidemiology*, %1. kötet177, %1. szám10, pp. 1134-1142, 5 2013.
- [20] M. N. Oxman, „Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence.," *The Journal of the American Osteopathic Association*, %1. kötet109, %1. szám6 Suppl 2, pp. S13--S17, 6 2009.
- [21] B. Ogunjimi, P. Van Damme és P. Beutels, „Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review.," *PloS one*, %1. kötet8, %1. szám6, p. e66485, 2013.
- [22] M. Brisson, N. J. Gay, W. J. Edmunds és N. J. Andrews, „Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox.," *Vaccine*, %1. kötet20, %1. szám19-20, pp. 2500-2507, 6 2002.
- [23] M. Brisson, G. Melkonyan, M. Drolet, G. De Serres, R. Thibeault és P. De Wals, „Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of varicella and zoster.," *Vaccine*, %1. kötet28, %1. szám19, pp. 3385-3397, 4 2010.
- [24] M. Karhunen, T. Leino, H. Salo, I. Davidkin, T. Kilpi és K. Auranen, „Modelling the impact of varicella vaccination on varicella and zoster.," *Epidemiology and infection*, %1. kötet138, %1. szám4, pp. 469-481, 4 2010.

- [25] A. J. Hoek, A. Melegaro, E. Zagheni, W. J. Edmunds és N. Gay, „Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England.” *Vaccine*, %1. kötet29, %1. szám13, pp. 2411-2420, 3 2011.
- [26] O. Damm, B. Ultsch, J. Horn, R. T. Mikolajczyk, W. Greiner és O. Wichmann, „Systematic review of models assessing the economic value of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries.” *BMC public health*, %1. kötet15, p. 533, 6 2015.
- [27] S. E. Talbird, J. A. Mauskopf és H. K. Yang, „Review of Cost-Effectiveness Analyses of Varicella Vaccination: Which Model Structure Assumptions and Input Parameters Matter,” *Value in Health*, %1. kötet2, pp. 150-3, 2015.
- [28] M. H. Rozenbaum, A. J. Hoek, S. Vegter és M. J. Postma, „Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature.” *Expert review of vaccines*, %1. kötet7, %1. szám6, pp. 753-782, 8 2008.
- [29] B. Unim, R. Saulle, S. Boccalini, C. Taddei, V. Ceccherini, A. Boccia, P. Bonanni és G. La Torre, „Economic evaluation of Varicella vaccination: results of a systematic review.” *Human vaccines & immunotherapeutics*, %1. kötet9, %1. szám9, pp. 1932-1942, 9 2013.
- [30] T. Ferenci, „A bárányhimlő gazdasági terhe Magyarországon - kritikus cikk-értékelés és egy apropó,” 30 8 2017. [Online]. Available: http://vedooltas.blog.hu/2017/08/30/a_baranyhimlo_gazdasagi_terhe_magyarorszagon_kritikus_cikk-ertekeles_es_egy_apropo.
- [31] T. Ferenci, „Megjegyzések a bárányhimlő elleni oltás költséghatékonysága (és a népegészségügyi modellek transzparenciája, valamint a zombi statisztikák) kapcsán,” 19 1 2017. [Online]. Available: http://vedooltas.blog.hu/2017/01/19/megjegyzesek_a_baranyhimlo_elleni_oltas_koltseghatekonysaga_es_a_nepegeszsegugyi_modellek_transzpare.