

Felelős szerkesztő:

Dr. Szolnoky Miklós

Főszerkesztő:

Dr. Karabélyos Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Bencsik Krisztina
 Prof. Czirják László
 Prof. Horváth Örs Péter
 Dr. Kalmár Ágnes
 Dr. Mátrai Zoltán
 Dr. Nemes László
 Dr. Paál Mária
 Dr. Pál Katalin
 Prof. Zeher Margit

**Szerkesztőbizottság
tanácsadó testülete:**

Prof. Fekete György
 Prof. Kiss Attila
 Prof. Kiss István
 Prof. Komoly Sámuel
 Prof. Lipták József
 Prof. Mándi Yvette
 Prof. Maródi László
 Prof. Medgyesi György
 Dr. Mészner Zsófia
 Dr. M. Tóth Antal
 Dr. Nagy Kálmán
 Prof. Pálóczi Katalin
 Prof. Perner Ferenc
 Prof. Péntes István
 Prof. Péter Ferenc
 Prof. Romics Imre
 Prof. Rozgonyi Ferenc
 Prof. Sas Géza
 Prof. Schuler Dezső
 Dr. Siklós Pál
 Dr. Szita János
 Prof. Tekeres Miklós
 Prof. Tímár László
 Dr. Trestyánszky Zoltán
 Prof. Tulassay Tivadar

Alapító:

Biotest Hungaria Kft.

**Kiadja és a nyomdai
munkáért felelős:**

Dursusz Bt.

**Szerkesztőség
és levelezési cím:**

2045 Törökbálint,
 Torbágy u. 15/A

ISSN: 1419-0478

Megjelenik:

évente négyszer

Előfizetési díj:

2016. évre 2016,- Ft + 5% áfa

Bevezetés.....2

/Introduction/

*Prof. Szabó András***Hogyan véd a védőoltás?3**

/How the vaccination protect?/

*Dr. Mészner Zsófia***Védőoltások primer immunhiányban és hemopoeticus őssejt
transzplantációt követően9**

/Vaccination in primary immunodeficiency and after haemopoetic stem-cell transplantation/

*Dr. Goda Vera, Dr. Kulcsár Andrea, Dr. Kriván Gergely***Védőoltások rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő
gyermeknél16**

/Vaccinations at children suffering in malignant diseases/

*Dr. Kertész Gabriella, Dr. Kulcsár Andrea, Dr. Csóka Mónika***Védőoltások alkalmazása gyermekreumatológiai betegségekben22**

/Use of vaccinations in childhood rheumatic disorders/

*Dr. Ponyi Andrea, Dr. Constantín Tamás***Passzív immunizáció28**

/Passive immunisation/

*Dr. Káposzta Rita***Terápiás DNS vakcinák33**

/Therapeutic DNA vaccines/

*Dr. Garaczi Edina***A D-vitamin immunmoduláló szerepe a veleszületett és a szerzett
immunitásban, valamint annak lehetséges szerepe a védőoltások
hatékonyságának növelésében.....37**

/Immunomodulatory role of vitamin D in the congenital and acquired

immunity, and it's possible role in increasing of the efficacy of vaccination/

Prof. Szabó András

FOCUS MEDICINÆ

Interdiszciplináris tudományos folyóirat

Tisztelt Olvasó!

A népegészségügyi helyzet javítása érdekében a legjelentősebb fejlődést a védőoltások széles körű bevezetése jelentette világszerte. A vitathatatlan eredmények ellenére a védőoltásokról széleskörű vita zajlik elsősorban a laikus közönség körében. A védőoltások hatékonyságát kevésbé lehet vitatni, azonban az újonnan bevezetett oltások esetén gyakori kérdés az, hogy a várható védőhatás és az oltások költsége alapján indokolt-e a költségek társadalombiztosítás általi finanszírozása. A laikus népesség körében a legvitatottabb problémát a védőoltások által állítólag okozott mellékhatások jelentik. A tudományosan igazolható evidencia ezen a területen nem áll rendelkezésre, ezért jelen összeállításunkban nem is kívánjuk tárgyalni ezeket a laikus félelmeket. Ugyanakkor azonban a szakmai körökben is észleljük a védőoltásokkal kapcsolatos szakmai gondokat, amivel a gyakorló orvos találkozik a napi betegellátása során. Amiért ezt az összeállítást a szakma számára ajánlhatom, az az a körülmény, hogy az orvostudomány fejlődése következtében egyre nagyobb azon betegek száma, akiknél az alapbetegségük vagy az alkalmazott kezelésük miatt komoly megfontolás tárgya kell, hogy legyen mind a kötelező, mind az ajánlott oltások alkalmazása. A védőoltások általános alkalmazása mellett részletesen foglalkozunk a primer és a szekunder immunhiányban valamint a gyermek-reumatológiai betegségek esetén követendő védőoltási gyakorlattal. Foglalkozunk a passzív immunizálás lehetőségével is, továbbá egy új koncepcióval a terápiás DNS vakcinákkal. Végül pedig a lakosság körében nagyon gyakori D-vitaminhiány szerepét tárgyalja egy cikk. Mivel jól ismerjük a D-vitamin immunmoduláló szerepét, ezért joggal merül fel az a kérdés, hogy igazolható-e a D-vitamin adás kedvező hatása a védőoltások hatékonyságának növelésében. Ezzel a kiadványunkkal a napi gyakorlat számára is hasznos tájékoztatást kívánunk adni mindazok számára, akik szembetalálják magukat azzal a kérdéssel, hogy a betegeknek mikor, milyen védőoltás adható és azt hogyan végezzék.

Prof. Szabó András

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK:

A folyóiratban eredeti áttekintő jellegű közleményeket, valamint folyóiratreferátumokat jelentetünk meg.

A kéziratral kapcsolatos formai követelmények (eredeti és áttekintő /review/ jellegű közlemények) a következők:

A kézirat sorrendje:

- magyar nyelvű cím, szerzővel, intézettel együtt
- magyar nyelvű absztrakt
- magyar kulcsszavak
- angol nyelvű absztrakt
- angol kulcsszavak
- szöveg (csak magyarul)
- irodalomjegyzék (max. 30)
- táblázat(ok)
- ábrá(k), ábrajegyzék

Cím: a szerzők a munkahelyük megjelölésével szerepeljenek a közlemény címét követően.

Absztrakt: maximálisan 1 oldal terjedelmű legyen, az absztraktok esetén bekezdéseket ne használjunk, folyamatosan történjen a gépelés.

Kulcsszavak: 5-6 jellemző kulcsszót emeljük ki a szöveg elé, mindkét nyelven.

Szöveg: (az itt felsorolt követelmények természetesen az absztraktra is vonatkoznak)

1 oldal: 27-30 sor – 1 sor: 70 leütés

Betűtípus: Arial, normál 12-es méretű, (a szöveg, amennyiben lehetséges Windows XP vagy újabb változatban készüljön).

Maximális oldalszám: 10 (esetenként ettől eltérés lehet a szerkesztőbizottság döntése alapján), kívánt oldalszám: 6-8 oldal (A/4).

Helyesírás: ahol lehet, magyar kifejezéseket és magyaros írásmódot használjunk.

Irodalomjegyzék: a hivatkozások száma ne haladja meg a 30-at, a szövegben az adott bekezdés végén levő, dőlt, zárójelbe tett szám jelezze a citált publikációt, az irodalomjegyzék első szerző szerinti ABC-rendben készüljön.

Formai kérések:

1. Szerzők megjelölése dőlt betűvel (elől családnév, utána keresztnév első betűje ponttal zárva). 3-nál több szerző esetén az első három szerző után *et al.*: álljon.

2. A cikk teljes címe

3. A folyóirat hivatalos rövidítése (pl. N.Engl.J.Med.), kötetszáma és oldalszáma, majd legvégül az évszám (pl. 73(1), 278-281, 1986)

Táblázat(ok): a táblázatok Windows XP vagy újabb verzióval készüljenek, és legyenek címmel ellátva.

Ábrá(k): színes ábrákat és fotókat nem áll módunkban leközölni, az esetleges színes ábrák fekete-fehér kópiában jelennek meg.

Folyóiratreferátumok:

Ezek esetében csak a referáló nevét és a forrást kell feltüntetni, (felül magyarra fordított cím, alatta a forrás pontos adatai, alul a referáló neve). A folyóirat-referátum a két gépelt oldal terjedelmet ne haladja meg, az előbbieken valamint az eredeti közleményeknél említett követelmények megtartása mellett.

Kérjük a szerzőket, hogy a cikkeket E-mail-en adják le szerkesztőségünknek, és amennyiben mód van rá, kinyomtatott formában is juttassák el azt a **Biotest Hungaria Kft.** irodájába.

Cím: 2045 Törökbálint, Torbágy u. 15/A

E-mail: biotest@biotest.hu vagy karabalyos.csaba@biotest.hu

Hogyan véd a védőoltás?

Dr. med habil Mészner Zsófia

Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet, Gyermekegészségügyi Igazgatóság, Budapest

Összefoglalás: A specifikus prevenció leghatékonyabb eszközei a védőoltások. Immunizálni, azaz adott infekció ellen védetté tenni valakit, lehet valamilyen technikával előállított ellenanyagok bevitelével – ez a passzív immunizáció lényege. Ilyenkor a védőhatásra azonnal lehet számítani, ám az adott ellenanyag mennyiségétől függően csak átmeneti ideig, néhány héttig, esetleg hónapokig, ritka esetben akár egy éven át is. Aktív immunizáció során antigént juttatunk a szervezetbe és ezáltal készítjük immunválaszra. Attól függően, hogy az oltóanyag az antigént, illetve antigéneket milyen formában tartalmazza, beszélhetünk élő, gyengített, vagy inaktivált vakcinákról. Erőteljesebb, kevesebb dózis beadását igénylő és tartósabb immunválasz és immunmemória várható az élő, gyengített vakcinák adásától, míg az inaktivált oltóanyagoknál általában oltási sorra és időszakosan emlékeztető oltásokra is szükség lehet. Az immunizáció eredményessége szempontjából kulcskérdés az oltott egyén immunválasz készsége – ez eltérő lehet életkoronként, élethelyzetenként és az aktuális egyéb betegségek, azok miatt kapott terápiák, stb. függvényében. Népegészségügyi szempontból nagy jelentősége van az adott területen élők átoltottságának, mert számos olyan fertőzés ellen lehet immunizálni, ahol nyájvédettségre is lehet számítani, ha elegendően sok az éppen nem oltható egyén körül az oltottak száma, mert így nincs kitől elkapni a védetlenség sem a fertőzést. Ezzel ellentétben vannak olyan infekciók is, melyeknél nem várható populációs hatás – mindenkinek egyéni védettségre van szüksége – pl. tetanus ellen.

Kulcsszavak: aktív immunizáció, passzív immunizáció, vakcina, élő gyengített oltóanyag, inaktivált oltóanyag, polysaccharid vakcina, konjugált-polysaccharid vakcina, hasított/split oltóanyag, alegység vakcina, nyájvédettség

Bevezetés

Védőoltásokat azért adunk, hogy mesterséges úton, egy bizonyos fertőzés ellen védettséget alakítsunk ki olyan módon, hogy a fertőzés kiállításával kapcsolatos kockázatot, komplikációkat elkerülhessük, minimálisra csökkenthessük. Alapvetően két módon van erre lehetőség: antitestek adásával, azaz passzív immunizációval, vagy antigének bejuttatásával, azaz aktív immunizációval. Egyedül a magyar nyelv fejezi ki már a specifikus prevenció eszközeinek, az oltóanyagoknak a megnevezésével is a célt: „védőoltást” adunk, az oltandót megvédeni szeretnénk.

Passzív immunizáció

Passzív immunizáció során humán szérumból előállított ellenanyag készítményeket lehet alkalmazni. Ezek két fő csoportra oszthatóak:

Summary: Vaccines are the most effective tools of specific prevention. To immunize, e.g. to protect someone against a given infection is possible by administering antibodies, produced by various technologies – this is the basic principle of passive immunization. By this method the protective effect is immediate, but – depending on the amount of the administered antibodies – short lived, usually lasting for some weeks, months, exceptionally a year. By active immunization antigens are administered, and depending on the form of the antigen/antigens in the vaccine, there are live attenuated or inactivated vaccines, combinations. Live attenuated vaccines need less doses and stronger, longer lasting protective effect can be expected than with inactivated vaccines, where more doses and even regular memory doses are often needed for long lasting protection. As to the individual impact, key issue is the immunresponse of the vaccinated person – the immune reactivity varies according to age, life stages, actual immune status, comorbidities, treatment, etc. From public health point of view the vaccine coverage could have a high impact – if the coverage is high enough, those few could be indirectly protected, who cannot actually be vaccinated – they have no chance of being infected – by way of herd protection. On the other hand there are certain infections, where there is no herd effect, everyone needs individual protection – e. g. against tetanus.

Key words: active immunization, passive immunization, vaccine, live attenuated vaccine, inactivated vaccine, polysaccharide vaccine, polysaccharide-conjugate vaccine, split vaccine, subunit vaccine, herd protection

- sokféle ellenanyagot tartalmazó készítmények, melyek adhatók
 - o intramuscularisan (pl. a hepatitis A fertőzés ellen a humán immunoglobulin injekció)
 - o intravénásan – különböző technológiával előállított intravénás immunoglobulin készítmények
- egyetlen infekcióra specifikus készítmények (pl. a bárányhimlő ellen adható varicella zoster immunoglobulin (VZIG), az RSV fertőzés elleni monoklonális antitest/paluvizumab).

Előnye a passzív immunizációnak az azonnal várható hatás, ám a várható védettség nem tartós, a beadott dózistól függően 1-3 hónap (kivételesen 9-12 hónap), mivel az antitestek lebomlanak, kiürülnek.

Passzív immunizáció a követendő eljárás, ha valamilyen okból az aktív immunizáció nem végezhető el, vagy nem várható tőle eredmény (pl. azért, mert nem képes az oltandó immunválaszra, vagy nincs idő annak kialakulását megvárni).

Alkalmazható passzív immunizáció az aktív immunizációval egy időben, annak kiegészítésére, ám kizárólag inaktivált vakcinák mellett. Élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinát ugyanis az ellenanyagok hatástalanítanak. Rendszeresen immunglobulin pótlásra szorulnak egyes immunhiány állapotokban szenvedő betegek, az ő gondozásukat speciális központokban végzik.

Adható és adandó ún. specifikus immunglobulin készítmény közvetlen fertőzési veszély elhárítására hepatitis B fertőzés ellen, pl. túszerű balesetek esetén, vagy HBsAg hordozó anyák újszülöttjeinek a vertikális transzmisszió megakadályozására. Tetanus fertőzésre gyanús sebészeti esetén az Országos Epidemiológiai Központ évente kiadott módszertani levelében leírt helyzetben adandó tetanus immunglobulin (TETIG). Szervátültetést követően sikeres lehet cytomegalovírus immunglobulin (CMV-IG), illetve varicella-zoster immunglobulin (VZIG) adása a fertőzések kiújulásának megakadályozására. A közvetlenül a szülés előtti napokban bárányhimlő tüneteit mutató várandós újszülöttjében az intravénás VZIG megakadályozhatja a súlyos neonatalis varicella kialakulását.

Nem passzív immunizáció, hanem terápia, illetve a későbbi komplikációk elkerülése a nagy dózísú IVIG (intravénás gammaglobulin) adásának célja pl. Kawasaki betegségben, immunthrombopenia (IPT) vagy pl. Guillan-Barré szindróma esetén (1,5).

Aktív immunizáció

Aktív immunizáció során valamilyen formában antigént juttatunk a szervezetbe, ezzel készítve azt immunválaszra. Az eredményes vakcináció során az oltóanyag molekulái bemutatásra kerülnek az immunrendszer számára, melynek következményeképpen specifikus adaptív humoralis és/vagy cellularis immunválasz indukálódik és ún. T- vagy B-sejtes immunológiai memória alakul ki. Az egyes oltóanyagok abban különböznek egymástól, hogy az antigént milyen formában tartalmazzák.

A közeli jövő ígéretei lehetnek az ún. DNS-vakcinák, melyeket bakteriális plazmidba csomagolva az antigén prezentáló sejt (APC) vesz fel. Az APC-ben megindul a kórokozó fehérjéjének szintézise, mely markáns immunválaszt indukál (1. táblázat).

Alapvetően két fő csoport különböztethető meg: az élő, de betegséget nem okozó, gyengített, azaz attenuált kórokozót tartalmazó, és elölt, tehát élő kórokozót nem tartalmazó, ún. inaktivált vakcinák.

Ezek tovább csoportosíthatók aszerint, hogy a teljes, elölt kórokozót, annak egy részét tartalmazzák, pl. az antigént hasított (split) formában, vagy még inkább tisztítva, alegységként (subunit). Az ún. tokos baktériumok elleni oltóanyagok (meningococcus, pneumococcus, Hib) tartalmazhatnak csak bakteriális tokpolysaccharidot, vagy azt más baktériumból szerzett fehérjével konjugálva. A polysaccharidok gyenge immunogének, a T-sejteket nem aktiválják, ezért immunmemória sem alakul ki. Fehérjével konjugálva viszont már erős (T-sejt

vakcina típus	példák
élő, attenuált kórokozó	BCC, MMR, rotavírus, varicella, sárgaláz orális poliovakcina (OPV)*
inaktivált, teljes kórokozó	hepatitis A (HAV), influenza, kolera, kullancsvírus, veszettség, inaktivált polio (IPV)
rekombináns, tisztított, hasított antigén	hepatitis B (HBV influenza)
baktérium tok-polysaccharid ± konjugáló fehérje	meningococcus, pneumococcus, Hib, hastífusz
inaktivált toxin=toxoid	difteria, pertussis, tetanus
vektorvakcina	humán papilloma vírus (HPV-2, HPV-4, HPV-9)

*NIP: Nemzeti immunizációs program: az életkor szerint kötelezően adandó védőoltások rendje

1. táblázat: Az aktív immunizációra alkalmazható vakcinák fő típusai

dependens) immunválaszt lehet létrehozni. Polysaccharid-fehérje konjugátumot használnak a Haemophilus influenzae B (Hib)-fehérje konjugátum, a Neisseria meningitidis ACYW-135, és a Streptococcus pneumoniae (13-valens konjugált polysaccharid vakcina) elleni vakcináció során.

Új fejlesztések az ún. vektorvakcinák – más kórokozó ártalmatlanná tett „vázába” illesztett antigénekből állnak – például ilyenek a humán papilloma vírus (HPV) oltóanyagok.

Monovalens az az oltóanyag, mely egy kórokozó egy változata ellen véd, míg azonos kórokozó több változata ellen immunizáló oltóanyagok aszerint, hogy hány típus ellen immunizálnak, lehetnek bi-tri-quadri-stb. valensek. A kullancsvírus oltóanyagok pl. monovalensek, a HPV vakcinák aszerint, hogy két HPV típus ellen immunizálnak (HPV-2) bivalensek vagy quadrivalensek (HPV-4), illetve nonavalensek (HPV-9). Az életkor szerinti oltási rendben pl. a DaPT-IPV-Hib oltóanyag öt betegség ellen immunizál, tehát pentavakcina, mely monovalens diphteriára, tetanusra és Hibre, bivalens pertussis és trivalens polio ellen.

Immunogenitáson értjük azok százalékos arányát, akiknek a védőoltás adása után a mérhető ellenanyagválasza megfelel a protektívnek elfogadott szintnek – ez nem klinikai, hanem laboratóriumi paraméter. Reakto-genitáson pedig azok százalékos arányát, akik az oltást követően valamilyen várt vagy nem várt oltási reakciót mutatnak.

Az oltások jobb elfogadása érdekében törekszünk az oltásokat követő reakciók minimálisra csökkentésére – ám ez lehet ára az immunogenitás csökkenésének is (példa erre a sejtmentes (acellularis) pertussis vakcina szemben a korábban alkalmazott teljes sejtes változattal).

Egy védőoltás hatékonyságát (VH, angolul efficacy) a kiváltott immunválasz mérhető eredményeivel jellemezhetjük úgy, hogy százalékosan megadjuk a specifikusan a védőoltásnak köszönhetően elérhető incidencia csökkenést a megelőzendő infekcióra, ha az átoltottság 100%-os. Ez a mutató tehát azt az optimális eredményt

mutatja meg, amire az adott védőoltás képes, ha mindenkit sikerül beoltani – vagyis ilyen helyzet klinikai vizsgálatokban fordul elő.

Képletben megadva: $VH (\%) = (NV - V) / NV \times 100$

ahol: NV: incidencia a nem oltottakban,

V: incidencia az oltottakban

Példa: A 13-valens konjugált pneumococcus vakcinával (PCV-13-al) oltottakban azt vizsgálhatjuk, hogy mennyire volt hatásos a védőoltás a vakcina szerotípusok okozta invazív pneumococcus betegségekre nézve – ez a vakcina szerotípus specifikus hatékonysága az adott klinikai vizsgálatban.

A védőoltások *hatásosságán* (VE, angolul effectiveness) pedig a védőoltási programnak a „való világban” tapasztalható eredményességét értjük, ami függ az átoltottságtól, az egyéni reagálási képességtől az immunizációra.

Példa: A PCV-13 vakcinával oltottakban vizsgálhatjuk azt, hogy milyen arányban fordult elő invazív pneumococcus betegség az oltási programot követően az egyes korcsoportokban – ez az epidemiológiai surveillance vizsgálattal kimutatható, ún. real world (való világban látható) hatás (1,5).

Élő, attenuált vakcinák

Az élő, attenuált oltóanyagoknál az immunválasz azon alapul, hogy az oltáskor a szervezetbe juttatott, gyengített kórokozó elszaporodva a természetes fertőzésnek megfelelő módon alakít ki humoralis és cellularis immunválaszt. Kétségtelen előnyük, hogy ezek az oltóanyagok váltják ki a legerősebb, leginkább tartós, emlékeztető oltással előhívható védettséget, általában már egyetlen, de a gyakorlatban inkább két, ritkán három dózis adásával. Immunhiányos állapotokban azonban általában nem adhatók – ez jelenti a fő hátrányukat. Lehetnek egy, vagy több komponensűek – pl. a bárányhimlő egy komponensű, az MMR oltóanyag három komponensű (2. táblázat) (4).

Inaktivált vakcinák

A legtöbb jelenleg alkalmazott oltóanyag ebbe a csoportba sorolható. Az ilyen oltóanyagokban bejuttatott

antigénként szolgáló elölt mikroba a szervezetben nem képesek szaporodni, hatásuk egyrészt a bejuttatott antigén mennyiségtől, másrészt a felszívódásuk sebességét befolyásoló – lassító – adjuvánsoktól függ. Jellemzően oltási sorozatra és a későbbiekben emlékeztető oltásokra – ezeket hívjuk boosternek – van szükség ahhoz, hogy a védettség folyamatos, tartós lehessen.

Az inaktivált oltóanyagok is lehetnek egy, vagy több komponensűek. A jövő útja a minél több komponenst tartalmazó, ám mindegyik komponens ellen hatékonyan immunizáló oltóanyagok fejlesztése, annak érdekében, hogy minél kevesebb alkalommal kelljen valakit oltani.

Az inaktivált vakcinák között a legelső a teljes, elölt kórokozót tartalmazóak voltak – ezek lassan már kiszorulnak a gyakorlatunkból, mert a vakcinagyártás fejlődésével lehetőség nyílt a tisztítottabb, csak a védettség kialakításáért felelős komponenseket alkalmazni. Az újabb eljárás segítette az oltásokat követő reakciók csökkentésében. A mai felnőttek szinte mindannyian még ún. teljes sejtes (whole cell) pertussis komponenset tartalmazó DPT oltást kaptak, míg 2006 óta Magyarországon is a sokkal kevesebb oltást követő panaszt okozó, ám valamivel kevésbé immunogén, ún. sejtmentes – acellularis-pertussis komponenset tartalmazó oltóanyagokat adjuk csecsemőkortól mindenkinek (3. táblázat)(4).

Inaktivált vírusvakcinával immunizálunk pl. gyermekbénulás, fertőző májgyulladás (hepatitis A fertőzés), veszettség ellen. Polio elleni védőoltásokat már csecsemőkortól a NIP-ben minden gyermek ismételtén kap, kombinált vakcinák adásával. Felnőtteknek pedig, amennyiben olyan országba utaznak, ahol még előfordulhat polio, két oltóanyag közül lehet választani: dapT-IPV vagy dt-IPV, melyek közül előbbi a polion kívül diphteria, tetanus és szamárköhögés elleni emlékeztető is egyben, utóbbi ugyanez, szamárköhögés elleni komponens nélkül. A fertőző májgyulladás ellen védő oltóanyagokból két oltásból álló oltási sorozat ajánlott.

Rekombináns technológiával készülnek a hepatitis B vírus felszíni antigénjét (HBsAg-t) különböző dózisban tartalmazó a májgyulladás elleni oltóanyagok. Lehetőség van hepatitis A ellen is védő, kombinált vakcina formájában alakítani ki védettséget oltási sorozattal mindkét fertőzés ellen.

Veszetségre gyanús sebzés esetén indított oltási sorozat adása előtt pedig mindenképpen ajánlott átolvasni

a vakcina	a megelőzendő fertőzés	ajánlás	megjegyzés
BCG	TBC	0-6 hó (max 12 hó) NIP* vakcina	újraultás szükségtelen
MMR	mumps, kanyaró rubeola	15 hó, 11 év NIP vakcina	NIP fogékony családtervező (általában az 1978 után születettek)
bárányhimlő elleni oltás	bárányhimlő	1 éves kortól két oltás minimum 8 hét időközzel	fogékony családtervezők, biológiai ágenssel kezelendő fogékonyak
herpes zoster oltás	herpes zoster	50 év felettieknek	jelenleg Európában még nem forgalmazott
rotavírus vakcinák	rotavírus gastroenteritis	6 hét – 6 hónap (max. 32. hét)	egyetlen kizárólag csecsemőkortban adható oltóanyag
sárgaláz elleni oltás	sárgaláz	>1 évesek	utazási vakcina, egyes országokba a beutazás feltétele

2. táblázat: Élő kórokozót tartalmazó vakcinák (*NIP: Nemzeti immunizációs program: az életkor szerint kötelezően adandó védőoltások rendje)

a megelőzendő fertőzés	az antigén formája	ajánlás	megjegyzés
diphtheria	diphtheria toxoid	NIP vakcinában, 11 éves koron túl 10 évente emlékeztető	többféle kombinációban, pl. DaPT-IPV±Hib, dt, dapT-IPV
pertussis	acellularis P: 2-3-4-antigén	NIP vakcinában	fészekimmunitás családtervezőknek
poliomyelitis	inaktivált teljes virion	NIP vakcinában	kombinált vakcinákban utazóknak
Haemophilus influenzae B	konjugált polysaccharid-	NIP vakcinában	léphiány, immunszuppresszió
hepatitis B	HBsAG (rekombinált)	NIP vakcinában	rizikó csoportok, eü. dolgozók
pneumococcus fertőzés	13-valens konjugált polysaccharid, 23-valens polysaccharid	13-valens - NIP	50 év felett, léphiány, immunszuppresszió, rizikó csoport
influenza	teljes virion hasított alegység	teljes virion 3 éves kortól, többi 6 hónapos kortól	várandósok, immunszuppresszió, krónikus anyagcsere és egyéb állapotok
meningococcus fertőzés	meningococcus C, ACYW-134 konjugált meningococcus B	6 hetes (12 hónapos) kortól	életkori rizikó: csecsemő, serdülő léphiány, komplement defektus, utazás
humán papillóma vírus	HPV-2, HPV-4, HPV-9	NIP: HPV-2, 12 éves lányok, önkéntes	9 éves kortól mindkét neműek
hepatitis A	inaktivált vírus	1 éves kortól	májbetegek, fertőzésveszély, immunszuppresszió, utazás
hastífusz	polysaccharid	2 éves kortól	foglalkozás, fertőzésveszély, utazás
veszettség	inaktivált vírus	veszettségre gyanús sérülés, preexpozió	nincs kontraindikáció

3. táblázat: Elölt, inaktivált és tisztított antigént tartalmazó vakcinák

az aktuális Módszertani ajánlást a pontos adagoláshoz, bármelyik jelenleg elérhető vakcinát is lehet éppen a gyógyszerárakból beszerezni.

A legnagyobb választék az influenza elleni oltóanyagokban áll rendelkezésre – itt a teljes virion vakcinák mellett kaphatóak ún. hasított (split), illetve alegység vakcinák is. Az élő, trivalens, hidegadaptált influenza oltóanyagot jelenleg nem forgalmazzák. A közeli jövő ígérete a quadrivalens influenza oltóanyag – két A és két B komponenst tartalmazva.

Inaktivált toxint, azaz toxidot tartalmazó oltóanyagokkal immunizálunk tetanus és diphtheria ellen. Elérhető tetanus toxidot tartalmazó oltóanyag, ám diphtheria ellen nincs külön vakcina, csak a már előbb említett kombinált készítmények (dapT±IPV, dt-IPV) (4).

Átoltottság, populációs hatások

Ha egy adott régióban csak embereket megbetegíteni képes kórokozó ellen igen magas arányban sikerül mindenkit beoltani, a kórokozó cirkulációja megszakadhat és ún. nyájimmunitás, populációs védettség alakulhat ki. Jó példa erre az MMR oltásokkal Magyarországon elért, közel 100%-os átoltottság, melynek mintegy árnyékában indirekt módon védett lehet az a kevés oltatlan is, akit éppen nem lehet beoltani. Élő gyengített oltóanyagot ugyanis nem kaphat, aki várandós, akinek alapbetegsége, illetve annak kezelése (kemoterápia, szervátültetés, stb.) miatt ilyen védőoltás ellenjavallt, vagy aki még életkora miatt oltatlan (15 hónaposnál fiatalabb csecsemők, illetve kisdetek). Számukra a védőernyő a többiek oltottsága – ám ez csak annyit jelent, hogy oltottak között nincs kitől elkaphatni a fertőzést, ám, ha elutaznak, akár csak Ausztriába, Romániába vagy Németországba, ahol

az átoltottság jóval a hazai alatti, máris adódhat esély kanyarót, rubeolát vagy mumpsot elkaphatni. Könnyen belátható tehát, hogy a hazai oltási renddel fenntartott kiváló járványügyi helyzet csakis addig marad fenn, amíg ezt az érzékeny egyensúlyon alapuló helyzetet fenn tudjuk tartani – ha megnő az oltatlanok aránya, a vírusok behurcolhatók és kisebb-nagyobb helyi járványokra számíthatunk.

Fontos hangsúlyozni, hogy populációs, vagy más szóval nyájvédettségre csak a kizárólag embereket megbetegítő kórokozók esetén van esély, a környezetünkben mindig jelen lévő fertőző források esetén csakis az egyedi védettség számít. A talajban pl. ott élő Clostridium tetani ellen mindannyiunknak egész életünkben fenn kell tartani a védettséget, mert bármikor érhet bárkit olyan sérülés, ami tetanus kockázatával járhat. Magyarországon, aki 1941 után született, nagy eséllyel oltott lehet, de a felnőtteknek is ajánlott 10 évente emlékeztető oltás valamelyik tetanus toxidot tartalmazó oltóanyaggal (3).

Paradigma váltás: a védőoltásokkal az egészség fenntartását célozzuk meg egész életünket átívelően.

A vakcinológia, a védőoltásokkal foglalkozó relatíve fiatal tudományág, az infektológia, az immunológia és az epidemiológia határterületi diszciplínája. Védőoltásokat az egész világon a múlt század ötvenes éveitől adnak szervezeten, életkor szerinti programokban, melyekre ajánlást az Egészségügyi Világszervezet ad, a megvalósítás azonban minden költségével és logisztikai feltételével az egyes országok belügye. A kezdetekben az egyes oltóanyagok NIP-be illesztésével a még járványosan előforduló, elsősorban gyermekkori fertőző betegségek visszaszorítása volt a cél. Oltani elsősorban az egészséges csecsemőket, kisgyermeket ajánlották,

a krónikus betegségben szenvedők, bármilyen okból sérült immunitásúak oltásaitól gyakran eltekintettek. Mára ez a helyzet jelentősen megváltozott, árnyaltabb lett. Mára egyértelműen elfogadott tény, hogy a védőoltásokkal nyerhető egészségelőnyre az egyébként más okból gondozott, krónikus betegeknek is szükségük van, számukra is előnyt jelenthet, ha védettek, de számukra személyre szabott oltási ajánlást célszerű kialakítani – ebben segítik az alapellátó oltó orvosokat és az egyes szubspecialitások szakembereit a védőoltási szaktanácsadók.

Világszerte egyre gyakrabban felbukkanó jelenség, a védőoltások létjogosultságát, értelmét, hatékonyságát megkérdőjelezők színre lépése. A védőoltásoknak köszönhetően ugyanis számos, rettegett fertőző betegség kontrollja megvalósult, magas átoltottság mellett alig van fiatal magyar orvos, aki látott még kanyarót, gyermekbénulást, diphtériát. Ezek a fertőző betegségek azonban még visszatérhetnek, erre figyelmeztetnek a környező országokból származó járványgóccokról szóló beszámolók. A fertőzésektől való aggodalom helyébe

ugyanis az oltások vélt mellékhatásaitól való félelem jelent meg, és világszerte küzdeni kell az egyes oltásokat övező rémhírek ellen. Tudományos adatgyűjtésen alapuló állásfoglalások vannak arra, hogy a védőoltások miatt senki nem lesz sem autista, sem epilepsziás, nem alakul ki ekcémája, psoriasis, vastagbélgyulladás, nem fog sem megvakulni, sem megbénulni – ám a világhálón ellenőrizetlenül, futótűzként terjedő téves állítások ellen nem egyszerű felvenni a harcot és nyugodtan érvelve ezeknek ellentmondani (2).

Irodalomjegyzék:

1. *Budai J., Nyerges G.: Védőoltások. Medicina, 1997*
2. *Mészner Zs.: Felnőttkori védőoltások kézikönyve. Medicina, 2015*
3. *Országos Epidemiológiai Központ: Módszertani levél a 2016. évi védőoltásokról. Epiinfo, 23, 1. különszám*
4. *Stanley A. Plotkin M.D., Walter A. et al.: Vaccines. 6th Edition - Expert Consult, 2012*
5. *Szalka A., Mészner Zs.: Infektológia. Springer, 1999*

Megrendelőlap (Focus Medicinae)

Alulírott, postai úton megrendelem a Focus Medicinae című kiadványt 2016. évre, példányban. A folyóirat éves előfizetési díja: 2016,- Ft + 5% Áfa.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
1161 Budapest, Szepesi u. 24.
Fax: (1) 262-8688
E-mail: dursuszbt@gmail.com

Hepatect hirdetés

Védőoltások primer immunhiányban és hemopoeticus őssejt transzplantációt követően

Dr. Goda Vera, Dr. Kulcsár Andrea, Dr. Kriván Gergely

Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Összefoglalás: A csökkent immunvédekezésű egyéneknél nagyobb esély van a védőoltásokkal megelőzhető fertőzésekre, azok súlyosabb, akár fatális lefolyásúak lehetnek, ezért oltásuk kiemelt figyelmet érdemel. A primer immunhiányos betegségek közül ma már több, mint 250-nél ismert a genetikai háttér. Évről évre egyre több tisztázatlan etiológiájú betegség háttérben találunk új, infekciós betegségekre hajlamosító géneket, így egyre több helyzetben lehet szükség konkrét kórokozók elleni fokozott védelemre. Hemopoieticus őssejt transzplantációt követően a korábban megkapott védőoltások hatása idővel megszűnik, a revakcinációs program az elvesztett immunitást pótolja ezekben a betegekben. Jelen összefoglalás célja, hogy a primer immunhiányos betegségekben szükséges oltásokat és a hemopoieticus őssejt transzplantációt követő nemzetközi védőoltási ajánlásokat összegezze és a hazai gyakorlatnak megfelelően adaptálja azt.

Kulcsszavak: primer immunhiány, védőoltás, hemopoieticus őssejt transzplantáció

Summary: There is a high probability for certain infections in individuals with impaired immune system, the course of the disease is often more serious or even fatal in these cases however many of these infections are preventable with vaccines. There are more than 250 genetically-identified primary immunodeficiency diseases all over the world. Year by year there are more and more new mutations behind many unexplained medical conditions predisposing for infections, therefore there is an increasing need for directed protection against certain microbes. After a hematopoietic stem cell transplantation the recipient's immunity due to vaccination disappears therefore it is necessary to revaccinate these patients. Our goal is to resume current international vaccination protocols for different primary immunodeficiencies and after hematopoietic stem cell transplantation and to give useful approach for the execution of vaccination according to the Hungarian practice.

Key words: primary immunodeficiency, vaccine, hematopoietic stem cell transplantation

A primer immunhiányos betegek oltásai

Általános jellemzők

A primer immundefektusok nemzetközi osztályozás alapján ma 9 kategóriába sorolhatóak (20) (1. táblázat). Az adott immunhiányos betegségnél jelentkező fenotípusok változó klinikai megjelenésűek és súlyosságúak lehetnek, ezért az immunkompromittáltság fokának megítélése és ilyen módon az adott beteg oltása gyakran egyéni elbírálás eredménye. Az általánosságban érvényes nemzetközi standardok automatikus használata mellett tehát elengedhetetlenül fontos a klinikai tapasztalat alapján történő egyéni elbírálási gyakorlat,

PID Kategóriák	
I.	Kombinált immundefektusok (a cellularis és humoralis immunitást egyaránt érintő defektusok)
II.	Kombinált immundefektusok társuló jellegzetességekkel vagy szindrómás megjelenéssel
III.	Elsősorban antitest hiányos szindrómák
IV.	Immundiszregulációs betegségek
V.	A phagocytarendszer veleszületett zavarai
VI.	A természetes immunitás defektusai
VII.	Autoinflammatorikus betegségek
VIII.	Primer komplement-hiányos állapotok
IX.	PID fenokópiák

1. táblázat: Primer immunhiányos állapotok IUIS osztályozása (2015)

egyéni konzultáció formájában oltási szakember bevonásával (6). Primer immunhiány esetén célunk a beteg nagyobb fogékonyságához igazodó lehető legteljesebb védelem kialakítása, amely nemcsak a beteget, hanem annak környezetében élőket is érinti. A védőoltások biztonságosságára, immunogenitására, hatékonyságára vonatkozó eddigi adatok primer immunhiányosok körében mind a mai napig korlátozottak. A sokszor kis esetszámú, nem kontrollált vizsgálatok egyes immunhiányos betegcsoportok számára nem mindig tesznek lehetővé egyértelmű állásfoglalást. Vannak helyzetek, amelyek egyértelműek: ilyen példa súlyos kombinált immundefektusban (továbbiakban SCID) a BCG (Bacillus Calmette-Guerin) oltás veszélyessége, mivel az oltottak közel felében alakul ki oltási betegség, és ezen esetek több, mint harmada súlyos szisztémás fertőzés formájában zajlik (16). Másik jó példa az antitest hiányos betegek elölt kórokozóval történő oltásának veszélytelensége, más kérdés azonban annak hatásossága. Az oltások hatékonysága ugyanis nagymértékben függ a beteg specifikus antitest termelő képességének fokától. Az oltási titerek mérése ugyanakkor nem minden esetben ad kellő eligazítást az oltás szükségességére vonatkozóan, mivel a T-sejt választ a különböző oltásokra nem tudjuk a gyakorlatban monitorizálni. Az influenza és a tokos baktériumok elleni védelem a primer antitest hiányos betegek között kiemelten fontos – mivel a szövődmények miatti halálozás többszörös az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Az influenza oltásra adott válasz csökkent lesz antitest hiányos egyénben az egészséges

kontrollhoz viszonyítva, ezért a megfelelő válaszhoz emelt antigén tartalmú oltóanyag használata, illetve az oltási dózis emelése javasolt, míg a tokos baktériumok ellen az immunogénebb konjugált oltóanyagok javasolhatóak elsősorban ebben a beteg populációban. Az USA Járványügyi Központja (Centers for Disease Control and Prevention, továbbiakban CDC) évről évre megjelenő irányelve a terület szakértőinek véleménye alapján készül. A társszervezetként működő IDSA (Infectious Disease Society of America) legutóbb 2013-ban kiadott irányelve összefoglalja és különböző evidencia szintekkel jelöli az egyes betegcsoportok konkrét oltási programját, azonban ennek hazai adaptációja szükséges, hogy a háziorvosok és szakorvosok számára a gyakorlatban is segítséget nyújthasson (21).

Az oltások időzítése, kivizsgálásban betöltött szerepe

A veszélyeztetett immunhiányos betegek számos csoportja az alapbetegség miatt komoly gyógyszeres kezelést kap, sok esetben a súlyosabb infekciók miatt kórházi osztályon kezelik a diagnózis megszületésének idején. A kivizsgálás során a humorális immunválasz működésének felderítésénél szükség lehet az egyes oltások beadását követően mérhető specifikus antitest szintek vizsgálatára. Egyes primer immunhiányos körképek diagnózisának felállítása nagymértékben függ az előbbiektől. A gyakorlatban a 2 évesnél idősebb korosztály vizsgálata értékelhető csak a rutin oltások vonatkozásában. Magyarországon a gyakorlatban a T-dependens (fehérje) antigénre adott immunválasz felméréséhez a diphtheria, tetanus és a konjugált Hib oltásokra adott antitest válaszokat vizsgáljuk. Az ún. diagnosztikus vakcinációra, ezen belül a T-sejt independens (polysaccharid) antigénre adott válasz megítélésére a pneumococcus polysaccharid tartalmú oltóanyagot használjuk, és az oltást követő 4-6 héttel mérhető antitest titer alapján határozzuk meg a beteg humorális válaszát (18). Ha egy betegnél komolyabb immunhiány gyanúja merül fel, az immunzavar tisztázásáig a beteg oltásával várunk kell. Ha már pontosan tudjuk, hogy mivel oltathatunk, ütemtervet készíthetünk az elmaradt oltásokra, amelyhez gyakorlati segítséget nyújt az OEK aktuális Védőoltási Módszertani Levele (9,10,11). Az immunhiányos betegek autoimmun és malignus hematológiai társbetegségei miatt szükség lehet immunosuppresszív kezelésre. Ilyenkor az oltásokat amennyiben van rá mód, úgy a tervezett immunosuppresszió előtt kell beadni. Fontos, hogy 4 hét vagy annál több idő teljen el az élő gyengített oltás beadása és a tervezett immunosuppresszív gyógyszer (továbbiakban IS) adása között. Inaktivált oltások adása és az IS kezdése között legalább két hét teljen el. A nagy dózisu, vagy tartós szteroid, illetve immunosuppresszív gyógyszerek adásakor meghatározott ideig nem adhatóak élő gyengített kórokozó tartalmú oltások (4). (Gyakorlati vonatkozásokat ld. az egyéb specifikus betegcsoportokra vonatkozó együtt megjelenő írásokban). Tartós immunoglobulin pótlást

kapó betegek vakcinációja kapcsán jelentősen csökken az oltások hatékonysága, az oltás által kiváltható T-sejt válasz ugyan teoretikusan megvalósul, de az oltások beadásának klinikai előnye nem bizonyítható és ez a költséghatékonyság szempontjából mindenképpen rossz gyakorlat lenne, ezért rendszeres immunoglobulin pótlást kapó beteget nem oltunk. Immunoglobulin pótlás (0,4-0,8 g/kg) után legalább 8 hónappal, míg immunmoduláns kezelésnél (1-2 g/kg) legalább 11 hónappal (21) annak befejezése után kezdjük az élő attenuált oltások beadását. A megfelelő védettség eléréséhez igen fontos az IS kezelés indítása előtt gondolnunk a beteg esetleges olthatóságára. Csak ritka esetben találkozunk olyannal, hogy valóban teljesen hatástalan vagy veszélyes az aktív védőoltás, ilyenek a SCID, a komplett DiGeorge szindróma, és a többi súlyos kombinált immunhiányos betegség. Ezeknél a betegknél sokszor az azonnali beavatkozások (immunoglobulin-pótlás, urgens allogén őssejt transzplantáció) késleltetik, aktuálisan lehetetlenné teszik a beteg védőoltásokkal történő immunizálását (2).

Környezeti tényezők: utazás, közösségbe kerülés, járványhelyzet

Csökkenett immunfunkciójú betegeknek, mind primer immunhiány esetén, mint pedig a hemopoeticus őssejt transzplantáció után nagy hangsúlyt kell fektetnünk a beteg szűkebb és tágabb környezetében élők oltottsági helyzetére. Herd immunitás alatt azt értjük, hogy ha a környezetben, a gyermek közösségekben, a gyermeket körbevevő szélesebb közösségben az átoltottság 95% feletti, akkor a kórokozó átadása nem történik meg az immunhiányos beteg felé. A közvetlen környezetben, családban élőknel is fontos az oltási rend pontos betartása, 6 hónapos kor felett pedig szezonális influenza oltás javasolt a családtagoknál a hazánkban forgalomban levő inaktivált oltóanyaggal. A közvetlen kontaktok, pl. testvérek számára immunhiányos beteg esetében élő gyengített kórokozó tartalmú oltással, biztonsággal lehet oltani. (MMR, varicella, rotavirus elleni oltás, utazás esetén a sárgaláz elleni vakcina). Az MMR oltás az eddigi irodalmi adatok szerint nem passzálódik az oltottról, ezért a környezetben lévőknek adható. Amennyiben az egészséges kontakton varicella oltást követően bőrpelenséget észlelünk, a betegtől való elkülönítés szükséges a hólyagok pörkösödéséig. Rotavirus oltást kapó kontaktnál az oltás beadását követően 7-10 napig tilos a beteg számára az oltott csecsemő pelenkájával történő érintkezés, hogy az esetlegesen ürülő oltóanyag vírus transzmisszióját elkerüljük. A beteg és a környezet számára IPV javasolt. (OPV-t kapó gyermekkel csak 6 hét után kerülhet kontaktusba a beteg, de ez hazánkban az oltási rend miatt nem jelent problémát) (12, 21). A közösségbe kerülést követően hazánkban az egyik legfontosabb vakcinációs dilemma a bárányhimlő elleni oltás, mivel a Magyarországi epidemiológiai vizsgálatok alapján az incidencia igen magas. Az élő attenuált oltóanyaggal- (pl. varicella) való olthatóság az alapbetegség függvénye (az életkor és T-sejtszám szerinti oltási javaslatokra az egyes

csoportoknál térünk ki). Primer immunhiányos állapotokban az elölt kórokozó beadása nem jelent veszélyt, a hatásosság az adott betegcsoportnál külön kerül említésre. A kórokozóval történt expozíciót követően közvetlen fertőződési veszély esetén hyperimmunglobulin adása javasolható varicella, hepatitis B, tetanus, illetve hepatitis A esetén. Az endémiás területre utazóknál tájékozódni kell a célállomás aktuális járványhelyzetéről (pl. cholera, typhus abdominalis, sárgaláz szükségessége, stb.). Az adott beteg átlagtól eltérő immunstátusza esetén, járvány helyzetben, vagy utazásnál mindenképpen a Nemzetközi Oltóközpont szakemberét kérjük segítségül a szükséges oltások megtervezéséhez és beadásához.

Szezonális influenzajárvány előtt általánosságban elmondhatjuk, hogy 6 hónapos kortól kezdve oltani kell a primer immunhiányos betegeket inaktivált oltóanyaggal, kivéve azokat, akiknél antitest válasz nem várható (pl. teljes B-sejt hiány, B-sejt ellenes antitest kezelést követő időszakban) (2,21,22).

Javaslatok az egyes immunhiányos betegcsoportok szerint

A primer immunhiányos betegségek egyes csoportjaira vonatkozó ajánlásokat a CDC ajánlást alapul véve a 2. táblázatban összegezzük (12,21).

Primer immunhiányos állapotok			
Immunhiány típusa példák	Ellenjavalt oltások	Rizikó-specifikus Ajánlott oltások (1)	Hatékonyság, Megjegyzés
B-sejt defektusok			
Súlyos antitest hiányok (pl. XLA, CVID)	BCG, sárgaláz	pneumococcus (kanyaró és varicella adása megfontolandó)	Bármely oltás hatékonysága bizonytalan. Súlyos CVID-ben élő vírussal történő oltásra kismértékű oltási betegség alakulhat ki. Immungobulin pótlás gátolja a kanyaró és a varicella oltásra adott választ.
Kevésbé súlyos antitest hiány (pl. szelektív IgA hiány, specifikus antitest hiány, IgG alosztály hiány)	BCG, sárgaláz, egyéb élő attenuált oltások biztonságosak, javasoltak	pneumococcus, influenza	Minden oltás valószínűleg hatékony, de az immunválasz lehet csökkent mértékű.
T-sejt defektusok			
Komplett defektusok (SCID, komplett DiGeorge sy)	minden élő attenuált oltóanyag (2,3,4,5)		Az oltások nagy valószínűséggel hatástalanok, ezért nincs is értelmük.
Részleges defektusok (a legtöbb DiGeorge sy eset, Wiskott Aldrich sy, Ataxia teleangiectasia)	bizonyos élő attenuált oltóanyagok (3,4,5)	pneumococcus, Hib meningococcus	Az oltások hatékonysága, biztonságossága függ a CD4+ T-sejtszámtól: 0-1 év: 1500 sejt/mm ³ 1-5 év: 1000 sejt/mm ³ 6 év felett: 500 sejt/mm ³
Komplement defektusok			
Állandó komponensek, properdin, faktor B hiánya	nincs	pneumococcus, Hib, meningococcus	Minden rutin oltás hatékony.
Phagocytá defektusok			
Krónikus granulomatosis Leukocytá adhéziós defektus, Myeloperoxidáz hiány	élő attenuált bakterialis oltások (3)	pneumococcus (6)	Minden inaktivált oltás biztonságos és valószínűleg hatékony. Élő attenuált vírus oltóanyagok valószínűleg biztonságosak és hatékonyak.
Gamma-IFN-IL12 jelátviteli út zavarai			
Gamma IFN receptor és, IL-12 receptor mutációk	élő attenuált bakterialis oltások	élő attenuált vírus oltások okozta fertőzés eddig nem ismert, fokozott óvatosság javasolt	A BCG-n kívül nagyon kevés adat van élő bakterialis oltás okozta szövődményre.

- Más, általánosan javalt vagy rutinszerűen adott oltás adandó, ha egyébként nem ellenjavallt.
- OPV a legtöbb nemzetközi oltási rendben, így Magyarországon sem szerepel.
- Élő bakterialis oltóanyagok: BCG, Ty21a, Salmonella typhi oltás.
- Élő vírus vakcinák: MMR, MMRV, OPV, LAIV (live attenuated influenza vaccine), sárgaláz, varicella, zoster, rotavírus, feketehimlő, ez utóbbi nem ajánlott gyermekkorúaknál, illetve általánosan a népesség számára.
- T ly hiányban rotavírus oltás ellenjavallata a SCID-ben szerzett tapasztalatokon alapszik.
- Pneumococcus oltás CGD-ben az általánosan javallottaknak megfelelően történik. CGD-ben Pneumococcus okozta betegség nem fordul elő az átlagtól gyakrabban.

2. táblázat: Primer immunhiányos egyéneknek adható oltások Magyarországon (CDC 2013-as ajánlás és az IDF Medical Advisory Committee 2014-es ajánlása alapján)

Kevésbé súlyos antitest hiányokban, mint például IgA hiányban, specifikus antitest hiányban, minden rutin oltás adható, ha az immunrendszer egyéb része megfelelően működik. Az oltási titerek mérése hasznos lehet az immundeficiencia fokának megítéléséhez és a védelem szintjének megállapításához. A *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* b típus és a *Neisseria meningitidis* elleni védelem különösen indokolt ebben a csoportban. **Súlyos antitest hiányban** az inaktivált oltások hatékonysága jelentősen csökkent lehet, ezek a betegek legtöbbször tartós immunglobulin pótló kezelést kapnak. A szubsztitúcióban részesülő betegeknek az inaktivált influenza oltáson kívül más oltás adása annak hatástalansága miatt nem javasolható. Élő attenuált oltás általánosságban véve nem adható az oltóanyag által okozott infekció veszélye miatt, ugyanakkor egyéni mérlegelés, részletes immunológiai kivizsgálás alapján a kanyaró és bárányhimlő elleni oltások vállalhatóak lehetnek a fertőzési kockázat és a vakcináció veszélyének mérlegelése alapján. Az élő oltások veszélyeinek felderítésére irányuló vizsgálatok közül említésre méltó, hogy egy 50, XLA-ban szenvedő BCG oltást kapó csecsemő adatait összegző felmérésben egyetlen szisztémás fertőzésre sem volt példa. CVID és XLA esetén azonban leírnak orális polio vaccina következményeként fellépő oltási betegséget (1,2). **Kombinált immunhiány gyanújakor** minden inaktivált oltóanyag adható az Ig pótlás megkezdése előtt, azok hatékonysága azonban kérdéses. Azon betegeknek, akik már immunglobulin pótlást kapnak, nem indokolt az inaktivált oltások beadása, kivéve a szezonális inaktivált influenza oltást, hasonlóan az előző csoporthoz. Részleges Di George szindrómában lymphocita felszíni marker vizsgálat és mitogén válasz alapján kell eldönteni, hogy élő attenuált vírus vakcinák adhatóak-e. $500 \leq CD3+$ sejt/mm³ és $200 \leq CD8+$ T-sejt/mm³ számnál, ha a mitogénekre adott válasz normális, akkor MMR és varicella elleni oltás adható. Az IDF (Immun Deficiency Foundation) élő attenuált kórokozókra vonatkozó ajánlásában az egyedi elbírálás alapja a kor szerinti CD4+ T-sejtszám: 1 éves kor alatt 1500 sejt/mm³, 1-5 éves kor között 1000 sejt/mm³, 6 év felett 500 sejt/mm³ jelenti az olthatósági határt. Az invazív tokos baktériumok elleni (inaktivált) oltások különösen fontosak ebben a betegcsoportban. Kompletต์ defektusokban, mint pl. SCID, DiGeorge syndroma, ha a CD3+T-sejtszám < 500 /mm³, vagy más kombinált immunhiány esetén hasonló CD3+T-sejtszám mellett, Wiskott-Aldrich szindrómában (továbbiakban WAS) és X-hez kötött lymphoproliferatív betegségben (továbbiakban XLP) minden élő oltás ellenjavallt, és vélhetően az inaktivált oltások is hatástalanok.

Veleszületett komplement hiányos betegek oltásai esetén az éves oltási naptár összes oltása adható primer komplement hiányban. A tokos baktériumok elleni fokozott védelem szükséges, a klasszikus út defektusainál sokszor prezentációs tünet az invazív pneumococcus-, vagy meningococcus fertőzés. Ezért primer komplement hiányban pneumococcus és meningococcus és

a kor szerinti *Haemophilus influenzae* b típus (Hib) elleni oltás szükséges (8). **Phagocytá defektusok** (krónikus granulomatosis (CGD), leukocytá adhéziós defektus (LAD), Chediak-Higashi sy) Ezek a betegek minden inaktivált oltást a hazai ajánlásnak megfelelően megkaphatnak. 6 éves vagy ennél idősebb nem CGD-s gyermekek esetén (kivéve, ha a CGD-s beteg immunszuppresszív szert kap) pneumococcus elleni oltás is szükséges. Élő attenuált baktériumok elleni oltás kontraindikált, míg élő attenuált vírus oltások adhatóak CGD-s és kongenitalis vagy ciklikus neutropeniás betegeknek. Élő attenuált vírus oltások nem adhatóak LAD-ban, illetve a cytotoxicus granulum felszabadulás defektusaiban, mint pl. Chediak-Higashi szindrómában. **Az innate immunrendszer betegségeinél**, mely a cytokintermelés vagy a sejtaktiváció zavarához vezetnek (gamma-interferon/IL-12 jelátviteli út defektusai), minden inaktivált oltás javasolt. *Pneumococcus* elleni oltás mindenképpen javasolt azon korosztálynak is, akik a kötelező oltások kapcsán nem részesültek ebben. Élő attenuált baktérium vagy vírustartalmú oltás nem adható, kizárólag szakértő egyedi döntése alapján mérlegelhető (19). **Az autoinflammatorikus kórképek** esetén az oltások attack provokáló hatásuk miatt gondos mérlegelést és beadás esetén fokozott óvatosságot igényelnek (5). A többi immunhiányos csoportba sorolható betegségek kapcsán igen kevés kontrollált adat áll rendelkezésre, ezért minden eset egyéni védőoltási tanácsadást tesz szükségessé.

Hematopoetikus őssejt átültetést követő reimmunizációs program

A gyermekkori malignus hemato-onkológiai betegségeken és a súlyos primer immunhiányos eseteken túl, a súlyos terápiarezisztens autoimmun betegségeken valamint akár intakt immunrendszer mellett egyes anyagcsere betegségeken, illetve neurológiai kórképekben is szükség lehet hemopoeticus őssejt átültetésre (továbbiakban HSCT). A transzplantációt követően a korábban megkapott védőoltások hatása idővel megszűnik, a revakcinációs program az elvesztett immunitást pótolja ezekben a betegekben. Az oltások következtében kialakuló védettség a közösségbe történő visszatérés feltétele. Az őssejt transzplantált betegek oltása vakcinológiai alapelvek szerint történik, a szükséges oltások összefoglalását a 3. táblázatban tüntettük fel.

Az immunrekonstitúció őssejt transzplantációt követően az életkoron, nemen, az alapbetegségen kívül függ a kondicionáló szerek erősségétől, lényegesen gyorsabb autológ transzplantációt követően, mint allogén átültetés esetén. Az őssejt forrása, a HLA azonosság foka, a graft T-sejt depléciója, esetleges antigén specifikus T-sejt terápia adása is hatással van az immunfunkciók visszatérésének időbeni lefolyására, a fennálló graft-versus-host betegség (GVHD) vagy relapsus megjelenése, fertőzések szövődései és a kezelésként használt immunszuppresszív (IS), illetve antimikrobás szerek az előbb említettekkel együtt határozzák meg az im-

Oltás	Javaslat	HSCT után eltelt minimum idő	Ütemterv	Megjegyzés	Antitest titer ellenőrzés
DTP+ IPV+Hib dTap	Javasolt	+200. nap	0-2hó +12 hónap	Életkor függően	
PCV13 PPV23	Javasolt	+200. nap	2-3 dózis	Krónikus GVHD/ fennálló IS kezelés mellett 12 hó után 1 dózis PPV23 oltás javasolt.	
Hepatitis A+B	Javasolt	+200. nap	3 dózis	Anti-HBs titer alapján az oltások ismétlése szükséges	HAV IgG, antiHBs titer
MMR	Javasolt	+24 hónap	2 dózis	GVHD /IS kezelés mellett nem adható!	Csak tartósan IS betegnél indokolt
Varicella	Javasolt	+24 hónap	2 dózis	GVHD/IS kezelés mellett oltási szakember dönt a beadásáról	VZV IgG
Inkativált trivalens Influenza	Javasolt	+200. nap (járványhelyzet: 4 hónap)	szezonálisan	6 hó-8 év kor között első oltásként 2 dózis szükséges, évente ismétlendő	
Konjugált meningitis C, meningitis B	Javasolt	+200. nap	életkor szerinti ajánlások	Meningitis B elleni oltással kevés az adat HSCT után	
HPV	Javasolt	+200. nap (a gyakorlatban az első posttranspl. év után)	3 dózis	11-éves kortól, az alapoltások, illetve meningitis, hepatitis influenza oltások pótlása elsőbbséget élvez	
Kullancs encephalitis	Javasolt	+200. nap	3 dózis		
Sárgaláz elleni oltás	Mérlegelhető	+24 hónap	1 dózis, 10 évente ismétlendő	Elkerülhetetlen endémiás területre utazás esetén, kevés adat HSCT után	
BCG	Nem adható				
Typhus abdominalis	Nem ajánlott			Nincs elég adat HSCT után	
Kolera	Nem ajánlott			Nincs elég adat HSCT után	
Rabies	Javasolt	expozíció esetén 12-24 hónappal a HSCT után	alkalmazási előirat szerint		

Megjegyzés: Élő influenza elleni oltás, orális polio vakcina, Zooster vakcina Magyarországon nem elérhető, A rotavirus elleni oltásokat 12 hetes kor előtt indokolt kezdeni, HSCT-t követő adhatósága ezért teoretikus.

3. táblázat: *Allogén HSCT (Hematopoetic Stem Cell Transplant) utáni reimmunizáció*

munfunkciók visszatérésének ütemét és így az adott egyén olthatóságát (13,14,15,17,24). A transzplantációt követően több, mint egy év alatt a későbbi teljes T-sejt repertoár kialakul, de a folyamat akár 2-3 évig is eltart, ha a betegnél krónikus GVHD miatt tartós IS kezelésre van szükség. A B-sejtek száma és funkciója szintén a GVHD-tól és az alkalmazott immunszuppressziótól függően lassan, 6 hónap-1 év között áll helyre. A csökkentett intenzitású kondicionálás adása, haploidenticus transzplantáció vagy például köldökzsínórvér graft természetesen különböző alaphelyzetet teremt immunológiai szempontból, az oltások szempontjából a kevés rendelkezésre álló adat miatt az egyes csoportokat mégsem különítik el. Az autológ és allogén HSCT-t követő immunrekonstitúció is jelentősen eltér, mégis közös revakcinációs elvek szerint végzik a legtöbb országban az oltások beadását, illetve autológ HSCT esetén a korai, míg allogén esetén, sok helyen a későbbi revakcinációt részesítik előnyben (7,23).

Az elölt oltások adása GVHD és immunszuppresszió mentesség esetén irodalmi adatok szerint 3-6 hónappal az allogén összejt transzplantáció után már megkezdhető, mivel az összejt-transzplantált betegek infekciós kockázata az első év során lényegesen nagyobb az átlagnál és az oltások beadása kisebb hatékonyság mellett is indokolt lehet. A gyakorlatban Magyarországon a 200. posttranszplantációs naptól kezdjük az oltások beadását, ebben az időszakban már mindenképpen jó a hatékonyság GVHD mentesség esetén. Bizonyos esetekben, ha a krónikus GVHD mellett tartós IS kezelésre van még szükség, az elölt oltóanyagok adása mérlegelendő a T- és B-sejtszám függvényében. Általánosságként elmondható, hogy allogén HSCT-t követően 24 hónappal adható először élő gyengített oltóanyag, ha nincs GVHD. Az immunglobulin pótlás a transzplantációt követően átmenetileg vagy élethosszan adva késleltetik az olthatóságot a korábbiakban leírtaknak megfelelően.

Az allogén donor transzplantáció előtti immunizációja etikai okból nehezen kivitelezhető, a rutin immunizációs program a gyermek donorok esetén különösen fontos, viszont figyelniük kell arra, hogy a donor élő kórokozóval (MMR, VZV oltások) történő oltása az összejt gyűjtést legalább négy héttel előzze meg.

Az HSCT recipiens amennyiben immunkompetens (pl. anyagcsere betegségeknél, neurológiai indikációnál) a transzplantáció előtti életkor szerinti oltásaiban lehetőleg naprakész legyen, egy éves kor felettieknél pedig két dózis varicella elleni oltás is javasolt, amennyiben a kondicionálás megkezdéséig a második oltást követően négy hét még rendelkezésre áll. Négy hetes – a kondicionálás kezdéséig tartó – intervallum megtartása szükséges a többi élő gyengített oltás adása esetén is.

A +200. poszttranszplantációs naptól, fél évesnél idősebb betegeknél inaktívált influenza elleni oltás javasolt, amely évente ismétlendő. Járványhelyzetben a HSCT után eltelt idő 4 hónapra rövidíthető. A hat hónaptól 8 évig terjedő korosztály először történő oltása esetén két dózissal van szükség. A +200. naptól a DP-T+IPV+HIB+PCV13 adása is elkezdhető, melyet 2 hónap múlva ismételünk, majd azt a kezdéstől számítva a 12. hónapban DTaP+IPV oltással egészítjük ki. A konjugált pneumococcus oltásból 2-3 dózis javasolt, krónikus GVHD miatt fennálló IS kezelés mellett Pneumococcus polysaccharid oltás is javasolt életkorhoz kötötten. A Meningitis C, B és Hepatitis A+B elleni oltások megkezdését az előző kombinált oltást követően egy hónappal kezdetjük meg az életkornak megfelelő sémákkal. Ha Hepatitis B ellen nem jön létre protektív antitest titer (10 mIU/ml vagy efeletti érték), akkor az oltásokat ismételni kell, ilyenkor standard és emelt dózis (40 µg) is adható. A revakcinációs program részeként a kullancs encephalitis elleni oltásokat is javasolt beadni Magyarországon. A HPV oltás a HSCT után a 11 éves kort betöltött leányoknál javasolt az előírásnak megfelelően. Élő gyengített oltás nem adható GVHD-s tüneteket mutató, illetve IS kezelés alatt álló betegnek. Az első MMR és varicella elleni oltás leghamarabb 24 hónappal a transzplantáció után adható, ha GVHD nem áll fenn és IS kezelést nem kap a beteg. Az immunszuppresszió abbahagyását, a GVHD tüneteinek megszűnését követően, amennyiben a CD4+ sejtszám legalább 250/mm³ felett van, az oltás biztonságosnak mondható.

Irodalomjegyzék

1. *Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J. et al.*: Prevention of infections during primary immunodeficiency Clin. Inf. Dis. Adv. Acc., September 28, 1-9, 2014
2. *Anrol D.J.*: Vaccine recommendations for primary immunodeficiency patients and family members, J. Allergy Clin. Immunol., 133, 961, 2014
3. *Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a Streptococcus pneumoniae fertőzés megelőzésére. Infektológiai Szakmai Kollégium, 2011*
4. *Bleesing J.J.H., Johnson J., Zhang K.*: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. Gene Reviews, 2014.
5. *Bodar E., Van der Hilst J.C.H, Drenth J.P.H et al.*: Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: Introducing a vaccination provocation model. Neth. J. Med., 63, 7, 2005
6. *Bonilla F.A., Feldweg A.M.*: Medical management of immunodeficiency up to date. December, 2015
7. *Cordonnier C.*: EBMT Vaccination Guidelines CID, 2009, ebmt.org
8. *Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium: A Streptococcus Pneumoniae fertőzés specifikus prevenciója gyermekkorban. Irányelv OGYEI 2011*
9. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th Edition CDC Updated, 2014*
10. *Epinfo: OEK Módszertani levele a 2015. évi védőoltásokról. 2015*
11. *European Centre for Disease Prevention and Control: Comparison table of recommended immunisations in Hungary and UK. 2015/2016*
12. *IDF Medical Advisory Committee: Resolution on vaccination for primary immunodeficiency patients on immunoglobulin replacement therapy. August 3, 2011*
13. *Johnston B.L., Conly J.M.*: Immunization for bone marrow transplant recipients. Can. J. Infect. Dis., 13(6), 353-357, 2002
14. *Kroger A.V., Sumaya C.V, Larry K. et al.*: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommendations and Reports January 28, 2011 / 60(RR02) 1-60 National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Texas A&M Health Science Center, College Station, 2011
15. *Machado M.*: Reimmunization after bone marrow transplantation-current recommendations and perspectives. Braz. J. Med. Biol. Res., 37(1), 151-158, 2004
16. *Marciano B.E., Huang C.Y., Rosenzweig D. et al.*: BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. J. Allergy Clin. Immunol., 133(4), 1134-1141, doi:10.1016/j.jaci.02.028., 2014
17. *Moors I., Schoemans H., Callens S.*: Vaccination guidelines in haematopoietic transplant patients: Recommendations from the BHS Transplant Committee. Belg. J. Hemat., 5(2), 44-54, 2014
18. *Orange J.S., Ballow M., Stiehm E.R. et al.*: Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the basic and clinical immunology interest section of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J. Allergy Clin. Immunol., 130(3), S1-S24, 2012
19. *Papadopoulou-Alataki E., Hassan A., Davies E.G.*: Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. Asian Pac. J. Allergy Immunol., 30, 249-258, 2012
20. *Picard C., Al-Hertz W., Bousfiha A. et al.*: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J. Clin. Immunol., 35(8), 696-726, 2015

21. *Rubin L.G., Levin M.G., Ljungman P. et al.*: IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Inf. Dis.*, 58(3), 309-318, 2014
22. *Shearer W.T., Fleisher T A.*: Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. Medical Advisory Committee of the Immune deficiency Foundation. primaryimmune.org/wp-content/uploads/2014
23. *Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al.*: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 15, 1143-1238, 2009
24. *Toubert A., Glauzy S., Donay C. et al.*: Thymus and immune reconstitution after allogeneic HSCT in humans: never say never again. *Tiss. Ant.*, 79(2), 83-89, 2012

Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott, postai úton megrendelem a Focus Medicinae című kiadvány
..... számát, példányban 990,- Ft + 5% Áfa/pld. áron.

Megrendelő neve:

Címe:

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: Dursusz Bt.
1161 Budapest, Szepesi u. 24.
Fax: 262-8688
E-mail: dursuszbt@gmail.com

Védőoltások rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél

Dr. Kertész Gabriella¹, Dr. Kulcsár Andrea², Dr. Csóka Mónika¹

¹ Semmelweis Egyetem, II. számú Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

² Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Összefoglalás: Magyarországon évente 250-300 gyermeknél diagnosztizálnak daganatos megbetegedést. Ezen gyermekek nagy része a komplex kezelés következtében immunszupprimálttá válik. A csökkent immunműködés mértéke rendkívül változó, elsősorban az alapbetegségtől, az alkalmazott kemoterápiás szerektől, a kezelés időtartamától, a gyermek életkorától és az immunrendszer egyedi reakciójától is függ. Ezért hangsúlyozottan igaz, hogy ebben a populációban minden betegnek egyéni oltási tervet kell felállítani az említett szempontok figyelembevételével. Intenzív kemoterápiás kezelés alatt védőoltás nem adható, bizonyos járványügyi helyzetben passzív immunizáció jöhet szóba. A kezelés befejezését követően általánosságban elmondható, hogy 3 hónap elteltével adható inaktív oltás és 6 hónap elteltével élő, attenuált oltás. A fenntartó kezelés alatt is adható oltás, de ez egyéni elbírálást igényel. Ezen betegek esetében nagy jelentősége van a populáció jelenlegi jó átoltottsági adatainak (nyájimmunitás) és a közvetlen környezet oltásának (fészekimmunizáció), amely védi a beteget a fertőző betegségektől abban az időszakban, amikor még nem oltható, de fogékony számos, védőoltással megelőzhető fertőzéssel szemben.

Kulcsszavak: daganatos betegség, immunszuppresszió, egyéni oltási terv, inaktív oltás, élő attenuált oltás, nyájimmunitás, fészekimmunizáció

Bevezetés

A daganatos betegségben szenvedő gyermekek esetében az immunrendszer csökkent működése részben a daganatos alapbetegség, másrészt az erre alkalmazott kemoterápiás és biológiai terápia, esetenként az autológ vagy allogén csontvelő transzplantáció következménye.

Jelen munka célja bemutatni azon szempontokat, melyek a kemoterápiás kezelésben részesülő hematológiai malignitás miatt kezelt gyermekek kezelés utáni védőoltási stratégiájának részét képezik.

Az immunrendszer és a kemoterápia

A gyermekek egy részében, különösen leukémiás betegek esetében már a betegség diagnosztizálásakor észlelhető az immunrendszer csökkent működése, mely klinikailag gyakori fertőzések formájában nyilvánulhat meg. Ennek ellenére az immunrendszer működését jellemző markerek, úgy mint a szérum immunglobulin szint általában normális, a védőoltás-specifikus antigének elleni antitest titer megfelelő (5,12,18,21,24) és a perifériás vérben mérhető T-sejt szám csak a betegek

Summary: Approximately 250-300 children are diagnosed with oncologic disorder in Hungary annually. Majority of these children become immunosuppressed due to their complex treatment. The degree of immunosuppression is highly variable, and depends on the primary disease, the applied chemotherapeutic regimen, the length of the therapy, the age of the child and the individual immune function. Therefore, it is especially important to emphasize an individual/unique vaccination plan for this population. During the intensive chemotherapy period, vaccination is not possible but in special infectious situations passive immunization may be available. In general, inactivated vaccine may be applied 3 months after finishing chemotherapy and live, attenuated vaccine 6 months after therapy. Vaccination during the maintenance phase is possible, but always on a case based decision. For these patients, the vaccination status and compliance of the entire population (herdimmunity) as well of their immediate surroundings are extremely important to prevent infections, which they are very susceptible for and vaccination is otherwise available.

Key words: childhood malignancies, immunosuppression, personalised vaccination plan, inactivated vaccines, live attenuated vaccines, herdimmunity

egy kis csoportjában csökkent, elsősorban leukémiák (9), szarkómák (13) és Burkitt limfómák (6) esetében. A daganatos betegségek kis százalékától eltekintve tehát maga az alapbetegség nem szünteti meg és nem is csökkenti a daganat diagnózisa előtt védőoltásokkal kialakított specifikus humoralis és cellularis immunválaszt.

A kemoterápiás kezelés megkezdése gyorsan és jelentősen csökkenti az immunrendszer működését, ez jól követhető a perifériás vér T-sejt számának zuhanásában, mely a kemoterápiás kezelést követő 24 órával már észlelhető, majd a B-sejt szám csökkenésében és az immunglobulin szintek (különösen az IgA és M) csökkenésében (12).

A kemoterápiás kezelést követően az immunrendszer regenerációja egyénileg változik, függően az alkalmazott kemoterápiás kezelés időtartamától és intenzitásától. Általában az abszolút lymphocytaszám 3 hónappal a kezelés végét követően normalizálódik, a B sejtek visszatérése gyorsabb, míg a T-sejtek és total immunglobulinszint hosszabb idő alatt tér vissza a kezelés előtti értékre. Külön megítélést igényel a leukémiás betegeknek alkalmazott fenntartó kezelés időszaka, ami tovább akadályozza az immunrendszer

regenerációját (6). Általánosságban elmondható, hogy a kezelést követően a (re)vakcinációt inaktívált vagy rekombináns készítményekkel lehet megkezdeni 3 hónappal a kemoterápiás kezelés befejezése után, míg élő vakcinát leghamarabb 6 hónappal a kezelés után lehet adni. A B-sejtek működését befolyásoló anti CD-20 monoklonális ellenanyag (rituximab) kezelés esetén minimum 6 hónapot, de akár 1-1,5 évet is kell várni. Ezt javasolt a B-sejtek számának flow cytometriás vizsgálata alapján eldönteni.

A kezelés intenzitása, időtartama és a gyermek életkora is befolyásolja, hogy milyen mértékben károsodik az oltások révén korábban megszerzett immunitás. Számos adat (6) azt mutatja, hogy az alapimmunizációban részesült, de fiatalabb életkorú gyermekekben az oltás-specifikus ellenanyagok szintje jóval nagyobb mértékben csökkenhet a kezelés hatására, mint a szintén alapimmunizált, de idősebb életkorúak esetében. Ennek magyarázata, hogy az éppen fejlődő B-sejt populáció érzékenyebb ebben az időszakban. Az alkalmazott kezelés is befolyásolja az immunrendszert, a legimmunszuppresszívabb ágensek: a fludarabin, a purin-nukleozid analógok, a cyclophosphamid és a kortikoszteroidok (6).

Az irodalmi adatokat áttekintve az eddigi vizsgálatok főleg leukémiás gyermekek kezelés utáni immunszuppressziójának mértékét elemezték. Szolid tumor miatt kezelt gyermekek immunstátuszáról és az oltással megelőzhető fertőzésekkel szembeni védettségükről kevesebbet tudunk. A kemoterápiás kezelésben részesülő betegek nem tekinthetők homogén csoportnak, hiszen jelentős különbség feltételezhető egy magas rizikójú, 104 héten át kezelésben részesülő leukémiás beteg és egy alacsony rizikócsoportba sorolt jó prognózisú Wilms tumor miatt kezelésben részesülő gyermek immunszuppressziójának mértéke között.

Ennek ellenére az amerikai CDC (CDC: Center for Disease Control and Prevention) társszervezeteként működő IDSA (Infectious Diseases Society of America) csoport által kiadott guideline sem tesz különbséget a szolid tumor miatt kezelésben részesülő, de rizikócsoportonként eltérő intenzitású kezelésben részesülő betegcsoportok között. Az immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeket mindössze 2 nagy csoportba sorolják az immunszuppresszív ágens dózisa alapján:

1. nagy-dózisú immunszuppresszív terápia:
 - daganatellenes kemoterápia
 - daganatellenes kemoterápia utáni fenntartó kezelés: 20 mg/die dózisú prednison kezelés (vagy 2 mg/kg dózisú prednison 10 kg alatti gyermek esetén) több mint 14 napon át
 - primer immundefektus
 - szervtranszplantáció után 2 hónapig
2. kismértékben immunszupprimált betegek:
 - kevesebb szteroidot kapnak, mint a jelentősen immunszupprimált betegeknél ismertett dózis
 - methotrexat kezelés: kisebb, mint 0,4 mg/kg/hét dózisban
 - azathioprine kezelés: kisebb, mint 3 mg/kg/nap
 - 6-merkaptopurin: kisebb, mint 1,5 mg/kg/nap

Védőoltások

A daganatos megbetegedés miatt kezelésben részesülő gyermekeknek több szempontból is különös jelentőséggel bír a védőoltásokkal megelőzni bizonyos fertőzéseket: egyrészt a csökkent immunitás miatt ezekben a betegekben súlyosabb formában zajlik le a fertőzés, másrészt az aktív kemoterápiás kezelés során fellépő infekciók a kezelés halasztását teszik szükségessé, ami hosszútávon ronthatja a betegek gyógyulási esélyét. Bizonyos, védőoltással megelőzhető fertőzések esetében ideálisnak tünne a védőoltás beadása rögtön a daganat diagnosztizálását követően, amikor az immunrendszer még jól működik. Megfelelő védettség kialakításához azonban szükség lenne az oltást követően 1-2 hétre, erre azonban többnyire nincs idő, hiszen az alapbetegség miatt a kemoterápia mielőbbi megkezdése indokolt, így viszont az oltásnak nincs megfelelő ideje a védettség kialakítására. Az aktív kemoterápiás kezelés alatti immunizálás problémája, hogy az élő vakcinák nem biztonságosak a csökkent immunrendszer miatt, az inaktívált oltások viszont nem elég hatásosak: olyan antitest szintet, ami védettséget jelenthetne, többnyire nem sikerül kialakítani. Így a kemoterápiás kezelés alatt a betegeknek az oltással megelőzhető fertőzésekkel szembeni védettségét a populáció nyájimmunitása biztosítja. A fészekimmunizáció pedig további védettséget jelent bizonyos, oltással megelőzhető betegségekkel szemben (influenza, varicella), ha a beteg környezete és az ápolószemélyzet beoltatja magát.

A kemoterápiás kezelés alatt immunizálni csak súlyos járványügyi helyzetben szükséges, illetve bizonyos fertőzések expozíciójának gyanúja esetén (varicella, hepatitis A) passzív immunizáció vagy antivirális kezelés jöhet szóba.

Az esetek jelentős részében tehát az immunizálás kérdése a kemoterápiás kezelést követően merül föl. A kezelés befejezése után fel kell mérni, hogy a beteg korábban milyen oltási sémát teljesített. Teljesen más a helyzet egy, az oltási sémáját még nem teljesítő néhány éves gyermeknél és az oltásait már teljesített kamasz esetében. Az utóbbi esetben a kérdés a korábbi oltások hatására kialakult immunválasz reaktiválhatósága (1. táblázat) (6).

A legtöbb vizsgálat azt igazolta, hogy a diphteria és tetanus elleni antitest-titer a kezelést befejező gyerekekben elérte azt a szintet, melyet tapasztalatok alapján a védettséghez elégségesnek tartunk (1,4,16,24). Booster oltás alkalmazásával pedig a betegek 90-100%-a megfelelően reagált és védettséget jelentő antitest-titert mutatott.

Pertussisről kevesebb adat áll rendelkezésre, de azok (5) azt igazolják, hogy a fenntartó kezelés alatt kifejezetten alacsony a pertussis elleni ellenanyag-titer, majd 3-6 hónappal a kezelés után már az egészséges kontrollcsoportéval egyezik, booster oltás hatására ugyanolyan mértékben emelkedik az ellenanyag-szint, mint egészségesekben.

Polióvírus esetében azt találták, hogy a gyerekek 62-100%-a rendelkezett olyan ellenanyag-szinttel, ami

Szerző	Vizsgált időszak	Tetanus	Diphtheria	Pertussis	Polio	Hib	Morbilli	Mumps	Rubeola
Mustafa et al.	0-12 hónappal a kezelés után	80	88	59	100	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat
Zignol et al.	0-72 hónappal a kezelés után	86	nincs adat	nincs adat	93	nincs adat	75	72	76
Ercan et al.	3-6 hónappal a kezelés után	20	34	34	nincs adat	nincs adat	29	29	nincs adat
Nilsson et al.	2-12 évvel a kezelés után	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat	60	nincs adat	72
Ek et al.	1-6 hónappal a kezelés után	33	17	nincs adat	nincs adat	100	nincs adat	nincs adat	nincs adat
Kosmidi et al.	18 hónappal a kezelés után	nincs adat	nincs adat	nincs adat	63	nincs adat	87	80	80
Brodman et al.	2 évvel a kezelés után	69	88	nincs adat	79	35	nincs adat	46	75
van der Does van den Berg et al.	1 évvel a kezelés után	98	98	nincs adat	95	75	nincs adat	nincs adat	nincs adat
Feldman et al.	1 évvel a kezelés után	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat	nincs adat	77	79	64

1. táblázat: Az aktív kemoterápiás kezelést követő immunstátusz: Azon gyerekek százalékában kifejezett aránya (%), akik a daganatellenes kezelés befejezését követő különböző időpontokban védettségüket mutatták a korábbi immunizálásnak megfelelően

protektívnek tekinthető, a kezelés befejezését követő booster oltásra adott válasz megfelelő volt, az oltás biztonságosnak és immunogénnek tekinthető (7,23,24).

MMR oltással kapcsolatban kevesebb adat áll rendelkezésre, elsősorban leukémiás gyerekeket vizsgáltak. Az adatok egy része azt mutatja, hogy a kezelés befejezését követően 3-6 hónappal újraoltott gyerekekben az egészséges kontrollcsoportéval megegyező választ észleltek. Nilsson és munkatársai (17) azt figyelték meg, hogy főleg a fiatalabb gyermekekben a revakcináció után sem sikerült olyan ellenanyag szintet mérni, amelyről azt gondoljuk, hogy védettséget jelent.

Varicella: a daganatos betegség miatt kezelt gyermekekben a varicella fertőzés potenciálisan progresszív. Egészséges populációban is gyakori a szövődmény kialakulása (pneumonia, encephalitis, disseminált betegség), éppen ezért a kemoterápiával kezelt betegekben a védettség különösen fontos volna. Gershon és munkatársai (8) első, történelminek tekinthető vizsgálata során 437 ALL miatt kezelt gyermeket vizsgáltak, és az oltást kellően biztonságosnak találták. Azok a betegek kaphatták meg az oltást, akik minimum 1 éve remisszióban voltak, és a fenntartó kezelés alatt a lymphocytaszámuk magasabb volt, mint 700/ul, és vérlemezkeszámuk magasabb volt, mint 100.000/ul. A fenntartó kezelést az oltás előtt és után 1 héttel szüneteltetni kellett. Ezen gyerekek esetében 3 hónap intervallummal 2 oltást adva a gyerekek 97%-a mutatott megfelelő antitest termelést (3,11,20). A varicella elleni oltásra, mint minden élő, gyengített kórokozó tartalmú oltásra igaz, hogy a kemoterápia befejezése után 6-12 hónappal lehet adni. Mivel lehetnek egyéni különbségek, ezért ideális esetben a kezelő orvos és az oltóorvos konzultál az olthatóságról. Mérlegelni kell a jó általános állapotú, fenntartó kezelésben részesülő gyermekek immunizációját. Általánosságban igaz,

hogy megfelelő abszolút fehérvérsejtszám (1,2-1,4 G/l), életkornak megfelelő immunglobulin szint esetén, ha a betegünk közösségbe visszakerül vagy közösségbe járó közvetlen családtagja van, akkor a megbetegedés valószínűsége nagyobb, így a teoretikus veszélyt rejtő immunizációnak az előnye felülmúlja az aggodalmat. Ilyen esetben az oltási eredményességet ellenőrizni kell. Az aktív és a fenntartó kezelésben részesülő gyermekek védelmét a már említett fészekimmunizáció biztosítja. A család és az ápoló személyzet oltása segíthet abban, hogy a kritikus időszakban, amíg a gyermek fogékony a fertőzésre, de még nem oltható, elkerülje a fertőzést.

Hepatitis A és B vírus esetében az oltás kellően immunogén és biztonságos volt az immunszupprimált populációban. A hepatitis A esetében 2 oltás szükséges 6 hónap különbséggel, és a 2. oltást követően 1 hónappal már 89%-a a betegeknek protektív szintű antitest títert mutatott. Hepatitis B esetében az oltás már a fenntartó kezelés alatt alkalmazva is biztonságos, a második dózist legkésőbb 12 hónappal az első után adva azt észlelték, hogy a szolid tumoros gyerekeknek 94%-a, a leukémiásoknak 90%-a és a limfómások 74%-a protektív ellenanyagszinttel rendelkezett. Hepatitis A expozíciójának gyanúja esetén immunszupprimált betegben nem alkalmazható aktív immunizáció, ilyen esetben az expozíciót követően passzív immunizáció szükséges (15).

Influenza: az inaktivált influenza oltás kifejezetten javasolt a fenntartó kemoterápiás kezelés alatt és a kezelés befejezését követően is. Mivel az influenzafertőzés a daganatos betegségben szenvedőkben súlyosabb lefolyású lehet, valamint a fertőzés miatt halasztani kell a kemoterápiás kezelést, ezért a legtöbb nemzetközi ajánlás javasolja a szezonális inaktivált influenza oltás adását ebben a populációban. A rendelkezésre álló adatok

alapján az oltás biztonságos, a hatásossága ugyanakkor kérdéses. Aktív kezelés alatt álló betegekben jóval elmarad az oltás által kiváltott antitest termelés az egészséges populációban mért értéktől, valamint a kemoterápiás kezelés befejezését követő 1 hónappal oltásban részesült betegek is jelentősen jobban reagáltak az oltásra, mint azok, akik kezelés közben kapták az oltást (2,10,14,19). Azon betegeket, akik az intenzív kemoterápiás kezelési szakban nem kaphatják meg az oltást, illetve kaphatják, de nincs értelme, mert a kiváltott immunválasz nem elégséges, és a fészekimmunizáció tudja védeni, ami a családtagok és az ápolószemélyzet oltását jelenti.

Kemoterápiás kezelést követő oltások hatásossága

Számos adat áll rendelkezésre arról, hogy a daganatos betegség miatt kemoterápiával kezelt gyermekekben a kezelést követően milyen hatása volt a védőoltásnak. Természetesen a legfontosabb kérdés hogy biztonságos-e az oltás ebben a populációban, illetve fontos kérdés, hogy elérhető-e az oltással a védettség.

Azt, hogy a kezelést követő oltás vagy emlékeztető oltás eredményesnek, tehát klinikailag hatékonynak tekinthető-e, az alapján állapíthatnánk meg, hogy csökkenti-e a fertőző betegségek gyakoriságát a védőoltás ebben a betegcsoportban. Hazánk jelenleg kedvező járványügyi helyzetben van, a klasszikus védőoltással megelőzhető fertőzések esetén a klinikai hatékonyság nehezen vizsgálható olyan oltásnál, ahol magas átoltottságú nemzeti immunizációs program van (MMR), de jól követhető bárányhimlő oltás után. Az oltások immunogenitását általában az oltás hatására bekövetkező ellenanyag-szint emelkedéssel követhetjük. Elfogadott nemzetközi standardok alapján, védettséggel korreláló antitestszint határértékek alapján súlyos fertőzéssel szemben védettnek mondható a páciens. Az ellenanyag meghatározások konvencionális laboratóriumi módszerekkel történnek, a vizsgálat minőségét a használt módszer, a vizsgálat gyakorisága is befolyásolja sok egyéb tényező mellett.

A kemoterápiás kezelést követően a gyermeknek a közösségbe való visszatérése előtt meg kell kezdeni az elmaradt oltások pótlását, illetve a betegség előtti sort, esedékes emlékeztető oltásokat. A magyarországi átoltottsági adatok jelenleg jók, ezért a betegek a nyájimmunitás révén védettek a legtöbb, védőoltással megelőzhető betegség ellen, de minél előbb biztosítani kell számukra a saját védettséget.

Ezen betegcsoportban nem lehetséges standard oltási sémát kidolgozni. Minden gyermek esetében hangsúlyozottan egyéni oltási tervet kell kialakítani! A legfontosabb szempontokat figyelembe véve: a gyermek életkora, a korábban beadott oltások, a daganatos betegség típusa illetve az arra adott kemoterápiás kezelés intenzitása és természetesen az adott epidemiológiai helyzet alapján kell döntenie, hogy egy adott betegnek milyen oltási tervre van szüksége. Emellett a család élethelyzete, a fészekben élők életkora is fontos mérlegelő tényező.

Néhány nemzetközi javaslat rendelkezésre áll ugyan, így például az amerikai IDSA guideline, de minden esetben az adott gyermek szempontjából biztonságos oltási séma kidolgozása a döntő (22).

Azon gyermekek esetében, akik betegségük előtt nem vagy csak részben kapták meg az egészséges gyerekeknek javasolt alapimmunizálást, általános szabályként elmondható, hogy az egészségesek oltási sémáját kell megkapnia, a kemoterápiás kezelés befejezését követően 3 hónappal kaphat inaktivált vakcinát, 6 hónappal később élő, attenuált vakcinát.

Azon gyermekek esetében, akik a betegség diagnosztizálása előtt befejezték az életkor szerinti alapimmunizálást, emlékeztető oltásokra van szükség 3 hónappal a kemoterápia befejezése után, de járványhelyzetben esetenként korábban is. Lehetséges a rutinszerűen alkalmazott emlékeztető oltás helyett szerológiai vizsgálatokat is végezni, de csak azon ellenanyag titer meghatározásának van értelme, ahol ismert az összefüggés a védettség és az ezt jelentő antitest-titer között (anti-HBs, HAV, VZV).

Élő, attenuált vakcinák:

1. MMR: élő kórokozót tartalmazó oltást kemoterápiás kezelés alatt alkalmazni ellenjavallt, így ez az oltás legkorábban 6 hónappal a kemoterápia befejezése után adható. Azoknak, akik előzetesen nem részesültek immunizálásban, 2 oltás javasolt 3 hónap különbséggel. Akik már tejesítették az oltást, nincs szükségük ismétlő oltásra.
2. Varicella: ideális lenne a kezelés megkezdése előtt oltani! 1 oltás adása 4 héttel az immunszuppresszív kezelés (kemoterápia) megkezdése előtt. Az aktív kemoterápiás kezelés alatt az oltás nem javasolt! Fenntartó kezelés alatt is lehetséges, egyéni elbírálás kérdése. (Döntő lehet a CD4+ sejtszám, abszolút lymphocytaszám). Általánosságban a fenntartó kezelés befejezése után 6 hónappal adható.

Inaktivált vakcinák:

1. DPT/IPV/HiB: akik előzetesen nem voltak immunizálva, azoknak 3 hónappal a kezelés befejezése után, az egészségesekre vonatkozóan kell megadni az oltásokat. Akik előzetesen részesültek alapimmunizálásban, azoknak nem szükséges emlékeztető oltás.
2. Meningococcus (C, B, A, W-135, Y): akik előzetesen nem voltak immunizálva, azoknak 3 hónappal a kezelés befejezése után, az egészségesekre vonatkozóan kell megadni az oltásokat. Akik előzetesen immunizálva voltak, azoknak nem szükséges booster oltás.
3. Hepatitis A: előzetesen nem oltott egyéneknél 2 oltás szükséges 6 hónap különbséggel, járványügyi helyzettől függően akár kezelés alatt is! Korábban alapimmunizációban részesült személy nem kap emlékeztető oltást.
4. Hepatitis B: egy magyar kezdeményezés alapján minden leukémiás gyermek kap a kezelés kezdetén (az indukció alatt) egy Engerix B oltást, melyet 1 hónap múlva az indukció végén ismételnék. Ezt a kezelést

végén nem kell figyelembe venni, mert hosszú távú hatása a tapasztalatok szerint kérdéses. Előzetesen nem oltott személy esetében a teljes oltási sor javasolt a kezelés befejezését követően. Ha a kemoterápiás kezelés előtt részesült a teljes immunizációban, akkor a szerológiai vizsgálat eredménye alapján javasolt az ismétlődő oltás adása. A kemoterápiás kezelést követően azért szükséges szerológiai vizsgálat a már oltott egyén esetében, hogy kiderüljön, nem tartozik-e a populáció azon 5 százalékához, akik non-responderek az oltással szemben.

5. Pneumococcus: akik előzetesen nem részesültek alapimmunizálásban, azoknak PCV13 vakcinával javasolt az életkor szerinti oltási sémát megadni. Ha krónikus beteg és további kezelés várható, vagy hosszantartó fenntartó kezelés, akkor PCV 13 majd 12 hónap múlva PPV23.
6. Influenza: 6 hónapos életkor felett minden onkológiai betegnek javasolt, kivéve a leukémia indukciós és konszolidációs szakában lévőknek.

4. Egészséges immunrendszerű csecsemő kapja meg 2-6 hónapos kora között a rotavírus elleni oltást, ha immunszupprimált személlyel él egy háztartásban. Mivel az oltást követően az oltott személy 7-10 napig ürítheti a széklettel az oltóanyag gyengített vírusát, így a beteg (immunszupprimált) ne érintkezzen az oltott pelenkájával!
5. TILOS OPV vakcinával (élő kórokozó!) oltani olyan egészséges immunrendszerűt, aki immunszupprimálttal él egy háztartásban, de ez hazánkban nem okoz problémát, mert 2002 óta nincs OPV vakcina.

Összefoglalás

Közleményünk ismerteti mindazon szempontokat, melyeket a rosszindulatú daganatos betegség miatt kezelt gyermekek védőoltási stratégiájánál figyelembe kell venni az oltóorvosnak. Ezen betegpopulációban a legfontosabb, hogy minden beteg számára személyre szabott oltási terv készüljön, ehhez elengedhetetlenül

Oltás	A kezelés befejezését követően mikor?	Alapimmunizációját nem (vagy csak részben) teljesítette	Előzetesen alapimmunizált	Szerológiai vizsgálat
MMR	6 hónap	2 oltás	-	-
Varicella	6 hónap, de egyéni esetben akár hamarabb	életkor szerinti oltási séma	ismétlőoltás	ellenanyag titer ellenőrizhető
DPT/IPV/HiB	3 hónap	életkor szerinti oltási séma	1 dTapbooster	
Meningococcus C, A, W-135, Y, B	3 hónap	életkor szerinti oltási séma	életkor szerinti oltási séma	
Hepatitis A	3 hónap	életkor szerinti oltási séma	-	
Hepatitis B	3 hónap	életkor szerinti oltási séma	anti-HBs ellenőrzés	
Pneumococcus (PCV-13)	3 hónap	életkor szerinti oltási séma	-	ha tartós az immunszuppresszió, akkor 1 PCV-13, majd 12 hónap múlva PPSV 23
Influenza	fenntartó alatt is lehetséges!	évente 1x		

2. táblázat

Családtagok:

A 2013. IDSA guideline külön rendelkezik az immunszupprimált betegeket ápoló személyzetről és családtagjaikról:

Olyan egészséges immunrendszerű emberek, akik immunszupprimáltakkal élnek közös háztartásban:

1. Kapjanak évente szezonális influenza oltást (inaktivált oltás).
2. MMR oltás: életkor szerint adható.
3. Bárányhimlő elleni oltás minden fogékony 1 éves kor feletti családtagnak javasolt (amennyiben az oltott személyen az oltás után varicellaszerű kiütések jelentkeznek, kerülnie kell a kontaktust az immunszupprimált személlyel a vírus esetleges transzmissziója miatt).

szükséges az oltási gyakorlat elméletének és szabályainak ismerete. Szükség esetén oltási tanácsadó konzultáció igénybe vehető. A budapesti központban kezelt gyermekek esetében ezen segítséget az Egyesített Szent László és Szent István Kórház Oltási Ambulanciája biztosítja.

Irodalomjegyzék:

1. Brodtman D.H., Rosenthal D.W., Redner A. et al.: Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J. Ped.*, 146(5), 654-661, 2005
2. Chisholm J.C., Devine T., Charlett A. et al.: Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Arch. Dis. Child.*, 84(6), 496-500, 2001

3. *Clements D.A.*: Varicella vaccination in children. *Biodrugs*, 14(1), 49-60, 2000
4. *Ek T., Mellander L., Andersson B. et al.*: Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Ped. Blood & Cancer*, 44(5), 461-468, 2005
5. *Ercan T.E., Soycan L.Y., Apak H. et al.*: Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J. Ped. Hemat./Oncol.*, 27(5), 273-277, 2005
6. *Esposito S., Cecinati V., Brescia L. et al.*: Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*, 28(19), 3278-3284, 2010
7. *Feldman S., Andrew M., Norris M. et al.*: Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 27(2), 388-390, 1998
8. *Gershon A.A., Steinberg S.P., Gelb L.*: Live Attenuated Varicella Vaccine Use in Immunocompromised Children and Adults. *Pediatrics*, 78(4), 757-762, 1986
9. *Hersh E.M., Whitecar J.P. Jr., McCredie K.B. et al.*: Chemotherapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis in acute leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 285(22), 1211-1216, 1971
10. *Hsieh Y.C., Lu M.Y., Kao C.L. et al.*: Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. *J. Form. Med. Assoc. = Taiwan Yizhi*, 101(10), 700-704, 2002
11. *Levin M.J.*: Varicella vaccination of immunocompromised children. *J. Inf. Dis.*, 197 Suppl (2), S200-206, 2008
12. *Mackall C.L.*: T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 18(1), 10-18, 2000
13. *Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R. et al.*: Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood*, 84(7), 2221-2228, 1994
14. *Matsuzaki A., Suminoe A., Koga Y. et al.*: Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Ped. Blood & Cancer*, 45(6), 831-837, 2005
15. *Meral A., Sevinir B., Gunay U.*: Efficacy of immunization against hepatitis B virus infection in children with cancer. *Med. Ped. Oncol.*, 35(1), 47-51, 2000
16. *Mustafa M.M., Buchanan G.R., Winick N.J. et al.*: Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J. Ped. Hemat./Oncol.*, 20(5), 451-457, 1998
17. *Nilsson A., De Milito A., Engstrom P. et al.*: Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*, 109(6), e91, 2002
18. *Plotkin S.A.*: Correlates of protection induced by vaccination. *Clin. Vacc. immunol.*, 17(7), 1055-1065, 2010
19. *Porter C.C., Edwards K.M., Zhu Y. et al.*: Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Ped. Blood & Cancer*, 42(1), 36-40, 2004
20. *Poulsen A., Schmiegelow K., Yssing M.*: Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ped. Hematol. Oncol.*, 13(3), 231-238, 1996
21. *Reinhardt D., Houliara K., Pekrun A. et al.*: Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer. *Scand. J. Inf. Dis.*, 35(11-12), 851-857, 2003
22. *Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al.*: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 58(3), e44-100, 2014
23. *van Tilburg C.M., Sanders E.A., Rovers M.M. et al.*: Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia*, 20(10), 1717-1722, 2006
24. *Zignol M., Peracchi M., Tridello G. et al.*: Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer*, 101(3), 635-641, 2004



Védőoltások alkalmazása gyermekreumatológiai betegségekben

Dr. Ponyi Andrea, Dr. Constantin Tamás

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás: Gyermekreumatológiai kórképekben az alapbetegség és a kezelés immunmoduláns hatása miatt fokozott a fertőzések fellépésének kockázata, ezért a gondozás során a megfelelő vakcinációról gondoskodni kell. Az elmúlt években ismertté vált adatok alapján ezekben a betegekben az inaktívált védőoltások megfelelő hatékonyságúak és biztonságosan adhatók. Nagy dózisú immunszuppresszió, illetve biológiai terápia alatt alacsonyabb ellenanyagszintek érhetők el, melyek fennmaradása is rövidebb idejű, ezért javasolt az ellenanyagszintek rendszeres ellenőrzése, és szükség esetén emlékeztető oltások alkalmazása. Az élő, attenuált oltások alkalmazása egyedi megfontolást igényel, nagy dózisú immunszuppresszió, illetve biológiai terápia alatt nem javasoltak. A gyermekreumatológiai kórképekben kiemelten fontos a varicella, a pneumococcus, meningococcus és a szezonális influenza elleni immunizáció.

Kulcsszavak: védőoltás, szisztémás autoimmun betegség, juvenilis idiopathiás arthritis, betegségmódosító kezelés, biológiai terápia

Bevezetés

A gyermekreumatológiai kórképek a leggyakoribb krónikus betegségek közé tartoznak gyermekkorban. A rendkívül sokszínű autoimmun és autoinflammatoricus betegségek közül a legnagyobb számban a krónikus ízületi gyulladások (juvenilis idiopathias arthritis, JIA) fordulnak elő. Amennyiben nem kezeljük, akkor a betegek súlyos szövődményekkel kell együtt éljenek, az ízületek progresszív károsodása a fizikai teljesítőképesség romlásához, mozgáskorlátozottsághoz vezet, romolhat a gyermekek iskolai előmenetele, sérülhet a szocializációjuk, a különböző iskolai és iskolán kívüli tevékenységekben való részvételük. Hatásos kezelés mellett a gyulladással járó folyamat kontrollja megakadályozza az ízületi eróziót és a betegek teljes értékű életet élhetnek.

Az alapbetegség, illetve a kezelés immunmoduláns hatása miatt is fokozott a fertőző betegségek előfordulásának kockázata ezekben a kórképekben, amely hozzájárul a betegség morbiditásához és mortalitásához. Ezekben a betegségekben az elmúlt évtizedben változott a terápiás stratégia, valamint elterjedt a biológiai terápia alkalmazása is. A modern protokollok a „step-down” elven alapulnak: a legjobb eredmény a kórfolyamat elején várható és agresszív kezeléssel az esetek többségében inaktív betegség érhető el. Annak érdekében, hogy az irreverzibilis károsodásokat megelőzzük, a gyulladást gyorsan kontrollálni szükséges szisztémás glükokortikoid és szintetikus betegségmódosító készítmények (disease modifying anti-rheumatic drug

Summary: There is an increased risk of infectious diseases in pediatric rheumatology patients due to the immunomodulatory effect of the disease itself and its treatment as well. In recent years, several studies were performed to assess immunogenicity and safety of different vaccines. Inactivated vaccines are immunogenic and safe. It is recommended to check regularly the protective antibody concentrations after vaccination, and give boosters as needed in patients with high-dose immunosuppression or biological treatment. Live, attenuated vaccines can be considered on a case-to-case basis. It is recommended to withhold these vaccination on high-dose immunosuppression. It is important to vaccinate pediatric rheumatology patients against varicella, pneumococcus, meningococcus and seasonal influenza.

Keywords: vaccination, systemic autoimmune disease, juvenile idiopathic arthritis, disease-modifying drug, biologicals

/DMARD/, pl. methotrexat, cyclosporin, azathioprin, leflunomid, cyclophosphamid) kombinációjával, vagy akár korai biológiai terápia (TNF-gátlók, anti-IL-1-, anti-IL-6, a costimulatoricus blokádt gátlása, illetve a B-sejt ellenes rituximab) bevezetésével. A remisszió elérését követi a toxikus gyógyszerek, különösen a glükokortikoidok minél gyorsabb elvonása és a remissziót fenntartó kezelés alkalmazása. Az agresszív kezelés a mélyebb immunszuppresszió miatt tovább fokozhatja a fertőzések kialakulásának kockázatát. Néhány betegséget ki kell emelnünk a fertőző kórképek közül, amelyek különösen jelentősek ezekben a betegekben. Egyrészt bizonyos fertőzések gyakrabban jelentkeznek, más fertőzések pedig súlyosabb kórlefolyást mutatnak. Biológiai terápia, főként TNF-gátló kezelés alatt a felső légúti fertőzések előfordulása gyakoribb, illetve a tuberculosis fellépésének kockázata is fokozott. Rituximab kezelés esetén a tokos baktériumok (pneumococcus, meningococcus) elleni védekezőképesség csökken. Nagy dózisú immunszuppresszív, illetve biológiai terápiás kezelés alatt súlyos, szövődményes kórlefolyást mutathat a varicella. TNF-gátló biológiai terápia mellett magasabb a pneumococcus fertőzés morbiditása és mortalitása. Ezért nagyon fontos a gyermekreumatológiai betegekben a megelőzés: hatékony, megfelelő immunológiai választ kiváltó és biztonságosan adható védőoltások alkalmazása.

Néhány évvel ezelőtt még számos kérdés felvetődött ezen betegek immunizálása kapcsán: a fennálló immunszuppresszió, illetve az immunrendszer megvál-

tozott működése miatt hogyan változik a védőoltások hatékonysága? Eltér-e az oltások biztonságossága az egészségesekben tapasztalhatóaktól? Milyen hatást fejt ki a vakcináció az alapbetegségre, fokozza-e annak aktivitását? A védőoltások hatékonyságának értékelésére a legideálisabb módszer, ha a megelőzni kívánt fertőző betegség előfordulási gyakoriságát vizsgálják. Mivel ez nagy beteglétszámú vizsgálatokat igényel, a gyakorlatban nem terjedt el. Így az immunogenitás vizsgálata elsősorban a kiváltott antitest válasz mérésével történik. Az adott patogéntől függően azonban nemcsak a humoralis, hanem a kialakuló celluláris immunitás is fontos lehet. További szempont az immunológiai memória perzisztálása: meddig nyújt védeltséget az adott védőoltás? A védőoltások biztonságosságának értékelésekor a nemkívánatos események előfordulását elemzik az egészséges kontrollokéhoz képest. Vizsgálni kell azt is, hogy a betegségaktivitás fokozódik-e a védőoltások alkalmazása után. Különösen a magas dózisu immunosuppresszív kezelésben részesülőkben fokozott lehet a fertőzés kialakulásának kockázata élő, attenuált védőoltás alkalmazása esetén. További biztonságossági kérdés az is, hogy a védőoltások, illetve alkotórészeik előidézhetnek-e autoimmun folyamatot?

Az elmúlt években egyre többet vizsgálták a fenti kérdéseket. Az így szerzett tapasztalatokat az Európai Reuma Ellenes Liga (European League Against Rheumatism, EULAR) munkacsoportja összegezte (11), majd 2011-ben közölte a gyermekreumatológiai kórképekben szenvedő betegek vakcinációjára vonatkozó ajánlásait (10). Ez az irányelv az akkor rendelkezésre álló kutatási eredmények alapján (ez 27 tanulmányt jelent), 15 ajánlást fogalmazott meg. Az ajánlások kidolgozásakor figyelembe vették a felnőtt betegekben végzett hasonló témájú vizsgálatok eredményeit is. Meg kell jegyezni, hogy a rendelkezésre álló tanulmányok sajátosságai (kis beteglétszám, retrospektív vagy prospektív kohors vizsgálatok, illetve nem kontrollált vizsgálatok) miatt az ajánlások többsége csupán C vagy D szintű. A vizsgált kórképek elsősorban a JIA, valamint a juvenilis systemás lupus erythematosus (jSLE) voltak; illetve voltak olyan védőoltások, amelyeket nem vizsgáltak. A legtöbb tanulmányban nem vizsgálták a kiváltott immunválasz fennmaradásának időtartamát sem. 2015-ben további 21 tanulmány alapján (amelyek közül két tanulmány randomizált kontrollált felépítésű volt) áttekintették a felmerülő újdonságokat (8). Az alábbiakban bemutatjuk az eredeti ajánlásokat, kiegészítve a rendelkezésre álló újabb adatokkal.

Az EULAR ajánlásai (2011) védőoltások alkalmazására gyermekreumatológiai kórképekben

Az 1. táblázatban ismertetjük részletesen az egyes ajánlásokat. Az ajánlás a nemzeti védőoltási programok, protokollok immunosupprimált betegek (szervtranszplantáltak, hematológiai malignitás, im-

mundeficienciák) vonatkozó részének követését javasolja gyermekreumatológiai betegségekben.

Három témakörbe csoportosíthatók az ajánlások: hogyan befolyásolják az egyes immunosuppresszív gyógyszerek a különböző védőoltások hatékonyságát, illetve az egyes inaktivált és élő, attenuált oltóanyagokra vonatkozó ajánlásokat is közöltek. Összegezve a 2011-es ajánlásokat, a gyermekreumatológiai kórképekben az inaktivált védőoltások hatékonyan és biztonságosan alkalmazhatók. Az élő, attenuált oltások nagy dózisu immunosuppresszív kezelés és biológiai terápia alatt nem javasoltak, mert a biztonságosságról rendelkezésre álló adat kevés, bár biztató. Így az emlékeztető oltások egyéni megfontolás tárgyát képezhetik.

Immunosuppresszív gyógyszerek és a védőoltások immunogenitása

Először tekintsük át az ún. nagy dózisu immunosuppresszió fogalmát (5). Glükokortikoidok esetén ez ≥ 2 mg/kg/nap vagy ≥ 20 mg/nap adag alkalmazását jelenti több, mint 2 hétig. DMARD-ok esetében nagy dózisu kezelésről beszélünk iv. pulzus terápia, methotrexat >15 mg/m²/hét, cyclosporin $>2,5$ mg/kg/nap, sulphasalazin >40 mg/kg/nap vagy 2 g/nap, azathioprin >3 mg/kg, cyclophosphamid po. >2 mg/kg/nap, illetve leflunomid $>0,5$ mg/kg/nap adagú kezelés esetén.

A gyermekreumatológiai kórképekben alkalmazott immunosuppresszív kezelésnek az egyes védőoltások immunogenitására kifejtett hatása alacsony vagy mérsékelt. Alacsony dózisu glükokortikoid kezelésben részesülő betegek mérsékeltbb szerokonverziós arányt mutatnak, de eléri a védő hatást biztosító antitest szintet. Nagy dózisu glükokortikoid és társuló egyéb immunosuppresszív gyógyszer esetén is elérhető alacsonyabb szintű, de még védelmet biztosító szerokonverzió (1,13,14,15,20,24,25). Új ismeret, hogy a methotrexat sem rövid, sem hosszútávon nem befolyásolja az immunogenitást (13,27). Biológiai (főként TNF-gátló) terápiában részesülő betegek többsége oltás után eléri a védő hatású antitest koncentrációt, de ez alacsonyabb szintű, mint a biológiai kezelésben nem részesülő betegeké. Az antitestek szintje a biológiai terápiában részesülő betegekben az idővel gyorsabban csökken, mint a biológiai terápiában nem részesülőkben (2,9,27). Ezért javasolt az antitest válasz rendszeres ellenőrzése, és szükség esetén emlékeztető oltások alkalmazása, vagy ha van rá lehetőség, akkor a biológiai terápia indítása előtt végezzük el a vakcinációt. Nem TNF-gátló biológiai terápia alkalmazásával egyelőre kisebb a tapasztalat; az bizonyos, hogy rituximab kezelés után 6 hónapig is csökkent lehet az immunológiai válasz. Az alacsony fokú védeltség is kedvezőbb azonban, mint a semmilyen védeltség: egy mitigált, enyhébb formában zajló fertőzés számos szövdménytől kímélheti meg ezeket a betegeket.

Összefoglalva: a glükokortikoid és methotrexat kezelés nem befolyásolja hátrányosan a védőoltások immunogenitását, míg a biológiai terápia alatt a kezdeti megfelelő immunválasz az idővel gyorsabban csökken.

Immunszuppresszív gyógyszerek	
1.	Az inaktivált védőoltások a nemzeti védőoltási programnak megfelelően beadhatóak glükokortikoid, szintetikus DMARD, illetve TNF-gátló biológiai terápiában részesülő betegeknek (C).
2.	Nagy dózisú glükokortikoid, illetve rituximab esetén javasolt a patogén specifikus antitest koncentráció meghatározása a vakcináció után a megfelelő immunválasz biztosításához. Ez TNF-gátló terápia esetében is megfontolandó (C).
3.	Azoknak, akik esetében Pneumococcus vagy influenza elleni védőoltás indikált, javasolt a vakcinációt a rituximab kezelés alkalmazása előtt elvégezni, amennyiben ez lehetséges (C).
4.	Azoknak, akik az elmúlt 6 hónapban rituximab kezelésben részesültek, kontaminált seb esetén tetanus immunoglobulin alkalmazása javasolt, mivel a tetanus toxoid vakcinációra adott immunválasz csökkent lehet (D).
5.	Methotrexat kezelésben részesülő betegekben PPV23 vakcináció alkalmazásakor a megfelelő immunválasz biztosításához javasolt meghatározni a pneumococcus specifikus antitest koncentrációt (C).
Élő, attenuált védőoltások	
6.	Mindaddig, amíg több tapasztalat rendelkezésre nem áll, az élő, attenuált védőoltások alkalmazásának elhalasztása javasolt nagy dózisú szintetikus DMARD, nagy dózisú glükokortikoid, illetve biológiai terápia alatt. Mindazonáltal, egyes esetekben az ilyen vakcinák alkalmazása megfontolandó lehet, mérlegelve a fertőzés kialakulásának, illetve a védőoltás által előidézett fertőzés fellépésének hipotetikus kockázatát (D).
7.	Élő, attenuált védőoltások is adhatóak a nemzeti védőoltási útmutatásoknak megfelelően, amennyiben a beteg nem részesül nagy dózisú glükokortikoid, szintetikus DMARD, illetve biológiai terápiában. MMR, VZV, sárgaláz booster oltások megfontolhatóak alacsony dózisú glükokortikoid vagy <15 mg/m ² /hét methotrexat terápia alatt (C).
8.	A BCG oltás elhalasztása javasolt aktív Kawasaki betegség alatt (C).
9.	Javasolt a VZV fertőzés, illetve oltási anamnesis felmérése, különösen azokban az esetekben, ahol várhatóan nagy dózisú immunszuppresszív, illetve biológiai terápiára lesz szükség. Amennyiben nem szerepel az anamnesisben bárányhimlő, illetve VZV elleni oltás, a vakcináció az immunszuppresszív terápia elindítása előtt megfontolandó (D).
Inaktivált védőoltások	
10.	A tetanus toxoid vakcinát juvenilis szisztémás lupus erythematosus és juvenilis idiopathiás arthritis esetén a nemzeti védőoltási útmutatásoknak megfelelően kell beadni (B).
11.	Javasolt a hepatitis B vírus, tetanus, diphtheria, pertussis, Haemophilus influenzae b, pneumococcus és meningococcus elleni vakcináció, a nemzeti védőoltási programnak megfelelően alkalmazva (C).
12.	Javasolt a hepatitis A vírus, poliovírus, japán encephalitis, typhoid fever, rabies, cholera vagy kullancs encephalitis elleni vakcináció, a nemzeti védőoltási programnak megfelelően alkalmazva (D).
13.	Javasolt az évenkénti influenza elleni védőoltás minden gyermekreumatológiai betegségben szenvedőnek (D).
14.	Abban az esetben, ha a nemzeti védőoltási program nem tartalmazza a Haemophilus influenzae b, pneumococcus, illetve meningococcus elleni védőoltásokat, javasolt ezeket a védőoltásokat beadni alacsony komplement szint vagy funkcionális asplenia esetén. Ezeket a védőoltásokat nagy dózisú immunszuppresszív kezelés vagy biológiai terápia tervezése esetében is, a kezelés megkezdése előtt javasolt beadni (D).
15.	Javasolt a nemzeti védőoltási útmutatásnak megfelelően a HPV elleni védőoltás. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő nőkben fokozott a HPV fertőzés rizikója, így kamaszkorban javasolt a vakcináció. A potenciális thromboemboliás eseményekre figyelemmel kell lenni (D).

1. táblázat: A gyermekreumatológiai betegek vakcinációjára vonatkozó EULAR ajánlások (10) (az ajánlás szintje)

Élő, attenuált védőoltások

A gyártók az alkalmazási előiratban nem javasolják az ilyen védőoltások beadását immunszupprimált betegeknek, a fertőző betegség kialakulásának potenciális veszélye miatt. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az élő, attenuált, emlékeztető védőoltások hatékonyak és biztonságosak lehetnek alacsony dózisú glükokortikoid, methotrexat vagy akár TNF-gátló biológiai terápia alatt is, bár a rendelkezésre álló bizonyíték egyelőre kevés. Ezért minden eset egyedi megfontolást igényel. Nagy dózisú DMARD, nagy dózisú glükokortikoid, illetve biológiai terápiában részesülő betegekkel nincs még elegendő tapasztalat.

Az egyes védőoltásokat tekintve, alacsony dózisú DMARD és glükokortikoid kezelésen lévő betegekben

a morbilli-mumps-rubeola (MMR) emlékeztető oltás megfelelő cellularis és humoralis immunválaszt váltott ki, illetve biztonságos is volt, és nem fokozta az alaptervesség aktivitását (4,12). Egy randomizált kontrollált tanulmányban a résztvevő 68 JIA-s beteg mindegyikében hatékony volt az emlékeztető MMR oltás, nemcsak 3 hónap, hanem 12 hónap elteltével is. A hosszú távú hatáson kívül vizsgálták a betegségaktivitásra kifejtett hatást is: az emlékeztető oltásban részesült betegek alaptervessége nem romlott az oltásban nem részesülő betegekéhez képest (9).

Az alap és az emlékeztető varicella zoster vírus (VZV) elleni oltás is biztonságos volt alacsony dózisú glükokortikoid, methotrexat, illetve egyéb DMARD kezelés alatt álló 25 betegben (25), ugyanakkor a kiváltott antitestválasz kisebb volt, mint az egészséges kontrol-

loké. JSLE-ben szenvedő betegekben is hatékonyan és biztonságosan volt alkalmazható a VZV elleni oltás egy randomizált kontrollált tanulmány szerint (2).

Különösen TNF-gátló biológiai terápia alatt fokozott a tuberculosis kockázata. Ezért amennyiben lehetséges, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oltás javasolt a nem oltottaknak az immunosuppresszív terápia elindítása előtt (19). Ide kapcsolódik, hogy BCG-vel oltott JIA-s betegekben a tuberculin bőrpróba során mérsékeltebb immunválasz volt megfigyelhető az egészséges kontrollokéhoz képest: kisebb volt az induráció átmérője, valamint kisebb volt a pozitív választ mutató betegek aránya is (17). Mivel Kawasaki betegségben számos esetben az oltás helyének gyulladásos reakcióját írták le, a betegség aktív fázisában a BCG oltás nem javallott (28).

Elő kórokozót tartalmazó védőoltás alkalmazása előtt a beteg immunstatusának felmérésevel pontosabban meghatározhatjuk a mellékhatások szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegek csoportját (2. táblázat).

Alap laboratóriumi vizsgálatok	VZV IgG (VZV oltás esetén)	< 160 IU/ml
	FVS szám	> 3000 /ul
	Lymphocyta szám	> 1200 /ul
	IgG	> 500 mg/dl
	Tetanus toxin AB	> 0,1 IE/ml
Kiterjesztett laboratóriumi vizsgálatok (magas dózisú szteroid, DMARD és biológiai terápia esetén)	CD4+ T-sejtek száma	> 200 /ul
	T-sejt funkció tesztje	pl. TB-ELISpot®

2. táblázat: Pre-vakcinációs ellenőrző lista

Amennyiben gyermekreumatológiai betegben élő, attenuált oltás alkalmazására kerül sor, annak beadása után 2-4 héttel indítható el az immunosuppresszív kezelés, illetve biológiai terápia (5,21).

Inaktivált védőoltások

Az inaktivált védőoltások immunogenitása és biztonságossága megfelelő gyermekreumatológiai kórképekben glükokortikoid, szintetikus DMARD és biológiai terápia alatt is. Tetanus (3,16), diphtheria (23), pertussis (23), Haemophilus influenzae b (3), pneumococcus (3,7), meningococcus (27,30), hepatitis A (6,22) és B vírus (1,6,15) elleni védőoltások esetében is igazolták a megfelelő immunogenitást és a biztonságos alkalmazást. Poliovírus és kullancs encephalitis elleni védőoltások alkalmazásáról nincsen megfelelő tanulmány.

Néhány eredményt gyakorlati fontossága miatt kiemelünk. A JSLE-s, valamint a polyarticularis JIA betegek egy részében az alacsony komplement szintek miatt fokozott a Haemophilus influenzae b, pneumococcus, illetve meningococcus fertőzések veszélye, ezért is fontos ellenük immunizálni. A 7-valens pneumococcus oltás esetén a methotrexat vagy cyclosporin kezelésben része-

sülő JIA-s betegek szerokonverziója hasonló az egészségesekéhez, de alacsonyabb ellenanyag szint volt elérhető TNF-gátló kezelés esetén (7). A Neisseria meningitidis C elleni oltás immunogén és biztonságos JIA-s betegekben, a biológiai terápiát elkezdőkben, valamint a fiatalabb betegekben az antitest szintek azonban gyorsabban csökkentek (27). Megfelelő a szerokonverzió hepatitis B vírus elleni immunizációkor is JIA-s betegekben, de az antitestek fennmaradása rövidebb idejű lehet, így rendszeres szerológiai kontroll szükséges és emlékeztető oltások alkalmazása válhat szükségessé (22).

Az EULAR ajánlások megjelenése óta eltelt időben is számos tanulmányban vizsgálták a szezonális influenza elleni védőoltást, amely szintén hatékonyan és biztonságosan bizonyult (14,20,24). Annak ellenére, hogy az antitest koncentráció alacsonyabb volt a betegekben, mint a kontrollokban, az influenza elleni oltás hatékonyan tekinthető. Kiemelendő, hogy JSLE-s betegekben a mérsékeltebb immunválasz nem az alkalmazott kezelés intenzitásával, hanem a betegség aktivitásának mértékével függött össze (8). Az oltás gyermekreumatológiai betegségekben is csökkenti az influenza szövődményeit, a légúti vírus- és bakteriális fertőzések előfordulását.

Az EULAR ajánlások közzétételének idejében nem volt még olyan tanulmány, amely a humán papillomavírus (HPV) vakcinák alkalmazását vizsgálta volna gyermekreumatológiai betegségekben. Azóta 3 vizsgálat eredményeit is közzétették (8). A bivalens HPV oltás hatékonyan bizonyult 63 JIA-s betegben, a vakcináció után 12 hónappal is minden beteg szeropozitív volt. A JSLE-s betegek többsége is hatékonyan immunizálható, de a hosszútávú hatás egyelőre kérdéses. Korábban a 4-valens HPV oltással kapcsolatban felmerült thromboemboliás események fokozott kockázata, így az EULAR ajánlás is figyelmeztet erre, ám az azóta eltelt időben felhalmozódott tapasztalatok azt mutatják, a veszély nem valós (8).

A védőoltások biztonságosságának néhány szempontja

A nemkívánatos események tekintetében gyermekreumatológiai betegekben nem észlelhető releváns különbség az egészségesekben tapasztalhatóakhoz képest. Számos tanulmányban vizsgálták az egyes védőoltások alkalmazásának hatását az alapbetegség aktivitására. Két randomizált kontrollált tanulmányban (MMR, illetve VZV oltás) sem találtak összefüggést a betegség aktivitásával, illetve a betegség kiújulásának gyakoriságával a vakcinált és a vakcinát nem kapó betegek között (2,9).

Attenuált kórokozó által előidézett fertőzés a rendelkezésre álló adatok alapján nem valószínűsíthető MMR emlékeztető oltás, illetve VZV oltás alkalmazása esetében sem alacsony immunosuppresszió esetén (9,25). Nagy dózisú immunosuppresszió, illetve biológiai terápia alkalmazása esetén azonban egyelőre nem rendelkezünk elegendő tapasztalattal. Az MMR emlékeztető oltással kapcsolatos randomizált, kontrollált

tanulmányban 9 beteg részesült biológiai terápiában, egyikük esetében sem következett be az oltás által előidézett fertőzés (9). BCG-ről nincs adat gyermekreumatológiai esetekben, de tekintve a súlyos, kombinált immundefektusban (SCID) tapasztaltakat, nagy dóziszú immunszuppresszív kezelés, vagy biológiai terápia alatt nem adható.

Fontos kérdés a különböző védőoltások, továbbá az adjuvánsok által triggerelt autoimmun folyamatok lehetséges előidézése (29). Nincsenek olyan randomizált kontrollált tanulmányok, amelyek adjuváns és non-adjuváns oltóanyagokat hasonlítanak össze gyermekreumatológiai betegekben, de az eddigiek alapján nem úgy tűnik, hogy nem befolyásolja a betegségaktivitást az adjuvánsok alkalmazása (8). A védőoltások autoimmun betegséget előidéző hatása ellentmondásos és esetriportokon alapszik, klinikai vizsgálatban nem jelentettek ilyet. Az autoinflammatoricus betegségek közé tartozó mevalonát-kináz deficienciában leírták a lázas epizódok jelentkezését vakcináció után, itt azonban meg kell jegyezni, hogy ez a reakció a betegség patomechanizmusából ered és kevésbé valódi védőoltási reakciónak tartható. Meg kell említeni az ún. ASIA (Autoimmune / inflammatory Syndrome induced by Adjuvants) szindrómát is: ez egy olyan állapot, amelyet adjuváns tartalmazó védőoltással kapcsolatban írtak le. A folyamat autoantitestek képződésével jár, klinikailag izom- és ízületi tünetek megjelenése, krónikus fáradékonyság, alvászavarok, kognitív képességek romlása, memóriazavar, valamint demyelinizációval járó autoimmun kórkép kialakulásának veszélye jellemzi (26).

Gyakorlati szempontok

Hazánkban az Országos Epidemiológiai Központ védőoltásokról szóló módszertani levele alapján „az alapbetegség kezelésének következtében kialakult immundefektus esetén a betegek egyéni oltási terv alapján olthatók”. A biológiai terápia alkalmazását a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja szabályozza, amely kitér a védőoltási kérdésekre is. A kezelés indítása előtt fontos a megfelelő védőoltások alkalmazása. A biológiai terápia mellett akvirált varicella potenciálisan súlyos fertőzés kockázatát rejtő betegség, ezért a betegek szerostátuszát ellenőrizni kell és szükség esetén bárányhimlő ellen oltani kell. Biológiai terápia alatt élő kórokozót tartalmazó védőoltás csak külön védőoltási szaktanácsadó javaslatára alapján adható. Gyermekreumatológiai betegeink gondozása során ezért gyakran vesszük igénybe a védőoltási szaktanácsadó segítségét, különösen akkor, ha nagy dóziszú immunszuppresszív kezelést tervezünk, vagy amikor biológiai terápia alkalmazása várható. A védőoltási tanácsadás révén a beteg szerostátuszának, az alkalmazott, illetve tervezett kezelés formájának és dózisének, a családi körülményeknek (pl. közösségbe járó testvérek, 65 év feletiek) megfelelő, egyéni oltási tervet kapunk (18). Ki kell emelni a családtagok oltásának fontosságát is (varicella, influenza, pneumococcus,

meningococcus), hiszen a megfelelő „fészek” immunitás segítségével is megelőzhetőek lehetnek potenciálisan veszélyes fertőző betegségek.

Irodalomjegyzék

1. *Aytac M.B., Kasapçopur O., Aslan M. et al.*: Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5), 882-886, 2011
2. *Barbosa C.M., Terreri M.T., Rosario P.O. et al.*: Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 30(5), 791-798, 2012
3. *Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al.*: Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthr. Rheum.*, 41(10), 1828-1834, 1998
4. *Borte S., Liebert U.G., Borte M. et al.*: Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*, 48(2), 144-148, 2009
5. *BSR Clinical Affairs Committee*: Vaccinations in the Immunocompromised Person: Guidelines for the Patient Taking Immunosuppressants, Steroids and the New Biologic Therapies. London: British Society for Rheumatology, 2002
6. *Erguven M., Kaya B., Hamzah O.Y. et al.*: Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J. Chin. Med. Assoc.*, 74(5), 205-208, 2011
7. *Farmaki E., Kanakoudi-Tsakalidou F., Spoulou V. et al.*: The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*, 28(31), 5109-5113, 2010
8. *Groot N., Heijstek M.W., Wulfraat N.M.*: Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 17(7), 46, 2015
9. *Heijstek M.W., Kamphuis S., Armbrust W., et al.*: Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*, 309(23), 2449-2456, 2013
10. *Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Bij M. et al.*: EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(10), 1704-1712, 2011
11. *Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Borrow R. et al.*: Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: A systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimm. Rev.*, 11(2), 112-122, 2011
12. *Heijstek M.W., Pileggi G.C., Zonneveld-Huijssoon E. et al.*: Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66(10), 1384-1387, 2007

13. Heijstek M.W., van Gageldonk P.G., Berbers G.A. et al.: Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.*, 71(6), 948-954, 2012
14. Kanakoudi-Tsakalidou F., Trachana M., Pratsidou-Gertsi P. et al.: Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 19(5), 589-594, 2001
15. Kasapçopur O., Cullu F., Kamburoglu-Goksel A. et al.: Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(9), 1128-1130, 2004
16. Kashef S., Ghazizadeh F., Derakhshan A. et al.: Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran. J. Immunol.*, 5(3), 181-184, 2008
17. Kiray E., Kasapçopur O., Bas V. et al.: Purified protein derivative response in juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 36(9), 2029-2032, 2009
18. Kulcsár A.: Immunológiaiilag sérült betegek immunizációja. *Interdiszc. Magy. Eg.*, 12(8), 16-18, 2013
19. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al.: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 58(5), 1496-1504, 2008
20. Malleson P.N., Tekano J.L., Scheifele D.W. et al.: Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J. Rheumatol.*, 20(10), 1769-1773, 1993
21. Marin M., Güris D., Chaves S.S., et al.: Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, 56(RR-4), 1-40, 2007
22. Maritsi D., Vartzelis G., Soldatou A. et al.: Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 31(6), 969-973, 2013
23. Miyamoto M., Ono E., Barbosa C. et al.: Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(7), 736-744, 2011
24. Ogimi C., Tanaka R., Saitoh A. et al.: Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 30(3), 208-211, 2011
25. Pileggi G.S., de Souza C.B., Ferriani V.P.: Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthr. Care. Res. (Hoboken)*, 62(7), 1034-1039, 2010
26. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N.: 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 36(1), 4-8, 2011
27. Stoof S.P., Heijstek M.W., Sijsens K.M. et al.: Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(4), 728-734, 2014
28. Uehara R., Igarashi H., Yashiro M., et al.: Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 29(5), 430-433, 2010
29. Wraith D.C., Goldman M., Lambert P.H.: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*, 362(9396), 1659-1666, 2003
30. Zonneveld-Huijssoon E., Ronaghy A., Van Rossum M.A. et al.: Safety and efficacy of meningococcal C vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 56(2), 639-646, 2007



Passzív immunizáció

Dr. Káposzta Rita

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen

Összefoglalás: A passzív immunizáció az első módszerek között szerepelt a fertőző betegségek elleni küzdelemben. Az antibiotikumok elterjedésével és az aktív védőoltások kifejlesztésével az antitestek alkalmazása valamelyest háttérbe szorult, de továbbra is kulcsfontosságú szerepük maradt bizonyos fertőző betegségek megelőzésében és kezelésében. Ezek közül jelenleg Magyarországon forgalomban lévő készítmények: humán tetanus immunoglobulin (TETIG), humán gammaglobulin (16% human gamma-globulin), hepatitis B immunoglobulin (Hepatect, Umanbig), CMV immunoglobulin (Cytotect) és Varicella-zoster immunoglobulin (Varitect). A jelenleg is folyó tudományos kutatások a passzív immunizálással kivédhető vagy gyógyítható kórokozók azonosítását, valamint az antitest előállítás hatékonyabb módját célozzák.

Kulcsszavak: passzív immunizáció, monoklonális antitest, fertőző betegségek

A 19. század végétől, az antibiotikumok megismerése előtt bizonyos betegségek gyógyítására a passzív immunizálás volt az egyedüli specifikus kezelési lehetőség. 1890-ben Shibasaburo Kitasato (1852-1931) és Emil von Behring (1854-1917) tengeri malacokat immunizált diphtheria ellen, a betegségből meggyógyult állatok hőkezelt szérumával. 1895-ben már kereskedelmi forgalomba került a szérumból kivont antitest, az úgy nevezett diphtheria antitoxin, melyről kiderült, hogy emberekben is terápiás hatással rendelkezik. A passzív immunizálásra a bakteriológia fejlődésével párhuzamosan egyre nagyobb figyelem irányult, a tetanus, a himlő és a bubópestis voltak a következő betegségek, melyekben vizsgálták a szerepét. Későbbiekben az antitestkezelés ugyan veszített a jelentőségéből, de nem szorult ki a terápiából, és manapság is nélkülözhetetlen egyes betegségek megelőzésében is, főként csökkent immunvédekezésű betegek expozícióját követően. Bakteriális fertőzésekben az antitestek képesek toxinokat semlegesíteni, elősegíteni az opszonizációt, és a komplementek segítségével bakteriolízist kiváltani. Vírusfertőzésekben gátolják a vírusok belépését a sejtekbe, semlegesítik a vírusokat önállóan, vagy a komplement komponensek bevonásával és NK sejt-mediált cytotoxicitást provokálnak.

A passzív immunizálás legfőbb előnye az aktív védőoltásokkal szemben a gyorsasága, hiszen beadását követően órákon, napokon belül hatásos, illetve hogy csökkent immunvédekezés esetén is eredményes. Hátránya azonban az előállítás nehézsége és költsége, allergiás reakció kialakulásának veszélye, és legfőképpen a rövid hatástartam, memóriasejtek kialakulásának hiánya. A passzív immunizálás alkalmazhatóságának körét és az antitestek előállításának új és hatékony módszereit célozzák napjaink kutatásai.

Summary: Passive immunisation was one of the first methods against certain infectious diseases. As antibiotics came to be widely used, and as vaccines were developed, the use of antibodies became less common. However, they still play a key-role for the prevention and treatment of certain infectious diseases. Nowadays human tetanus immune globulin (TETIG), human gamma globuline (16% Human gamma-globulin), hepatitis B immune globulin (Hepatect, Umanbig), CMV immune globulin (Cytotect) and Varicella-zoster immune globulin (Varitect) are used for passive immunisation in Hungary. Scientific researches are investigating new candidates for passive immunization and antibody treatment as well as more efficient methods of creating antibodies.

Key words: passive immunisation, monoclonal antibody, infectious diseases

Passzív immunizálás bakteriális fertőzések megelőzésére, kezelésére

A napi orvosi gyakorlatban jól ismert, hogy az immunoglobulin termelés zavara esetén gyakoriak a légúti infekciók, melyeket általában A csoportú *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b*, és ritkábban *Neisseria meningitidis* okoz. Ezek a fertőzések ritkábbá válnak rendszeres immunoglobulin pótlás mellett az immunhiányos betegekben. Az antitestkezelésnek nemcsak a profilaktikus hatásossága bizonyított, de a fenti baktériumra specifikus antitestek terápiás szerepét az 1930-as évektől több tanulmány megerősítette (7).

A diphtheria volt az első betegség, melyben bizonyították a toxin ellenes antitestek kuratív hatását. Az első 48-72 órában a betegség súlyosságától és lokalizációjától függően 20.000-120.000 NE dózisban, intravénásan alkalmazott antitoxin az antibiotikummal szinergista hatású. Az allergiás reakció rizikója viszont magas, mivel az antitestet immunizált lovak szérumából állítják elő. Diphtheria profilaxisára azonban a passzív immunizálás nem alkalmas, aktív védőoltás sorozat beadása szükséges.

A tetanus antitoxin profilaktikus és kuratív hatása egyaránt igazolt. Ha egy sérülés 1 cm-nél mélyebb, szakított vagy roncsolt, szennyezett, égés, fagyás, lövés vagy szúrás révén keletkezett és ellátása 6 órán túl történt, tetanus fertőzés gyanúja felmerül. Ilyen esetekben antitoxint is kell adni, ha a sérült oltatlan, vagy kevesebb, mint három oltásban részesült, illetve 10 évnél régebben kapta az utolsó emlékeztető aktív védőoltást, esetleg az oltási státusza nem ismert. Profilaxisra alkalmazott dózis: 250 NE-500 NE humán antitoxin (TETIG) intramuscularisan adva. Megbetegedés esetén 3.000-6.000 NE antitoxin adandó, melynek egy részével célszerű a seb

környékét infiltrálni. A fejlődő országokban gyakoribb újszülöttkori tetanusban szintén ez a dózis ajánlott, a korábban javasolt intratechalis alkalmazás előnyét azonban nem sikerült megerősíteni (2,3).

A pertussis antitestet az 1930-as években alkalmazták kezelésre, de a későbbiekben nem sikerült egyértelműen bizonyítani sem a terápiás, sem pedig a profilaktikus alkalmazás hatásosságát (4).

A *Clostridium botulinum* neurotoxinja ellen lovakban termeltetett heptavalens antitest (A, B, C, D, E, F, G típus) profilaktikus és terápiás hatása egyaránt bizonyított A vagy B toxinnal kontaminált étel fogyasztása, vagy baktériummal fertőzött sérülés esetén. Csecsemő- kisdedkori botulizmusból, ahol a problémát az elfogyasztott és a béltraktusban szaporodó baktérium spórák okozzák, humán botulinum IgG antitoxin segíthet a tüneteket kezdődően számított 7 napon belül (5).

A *Clostridium difficile* súlyos gyomor-bélrendszeri fertőzést okoz, főleg a leromlott immunrendszerű betegekben. A és B toxinja ismert, de az ellenük termelt antitest profilaktikus hatással nem rendelkezik. Terápiás hatása a legyengült humorális immunitású szervezetekben, csökkent antitest termelés esetén elképzelhető, de egyértelműen nem bizonyított. Jelenleg többek között *Clostridium difficile* toxin neutralizáló humán monoklonális antitestekkel (actoxumab, bezlotoxumab) folynak próbálkozások az infekció kiújulásának megelőzésére (14).

A súlyos, progresszív betegséget okozó invazív, antibiotikum rezisztens, toxintermelő *Staphylococcus* és *Streptococcus* infekciók megelőzésében nem találták hatásosnak a baktériumspecifikus antitesteket, valamint terápiás előnyüket sem bizonyították a klinikai vizsgálatok egyértelműen. Ennek ellenére a legtöbb szerző javasolja toxinneutralizáló antitestek alkalmazását ezekben a súlyos fertőzésekben, különösen neutropeniás koraszülöttekben (1).

Pseudomonas fertőzések megelőzésére és kezelésére nem alkalmas sem a normál, sem pedig a specifikus human immunoglobulin, cisticus fibrosisban szerény eredményeket sikerült csak elérni, így nem javasolt rutinszerű alkalmazása (12).

Trauma, kiterjedt műtét következtében kialakuló kritikus állapotban sérül az immunrendszer működése, beleértve a phagocytá funkciót és a humorális immunitást is, a szervezet fogékonyabbá válik a fertőzésekkel szemben. A sokkos beteg állapotát tovább rontják a bakteriális endotoxinok által kiváltott védekező, gyulladási reakció, citokin termelés. Az endotoxin és tumor necrosis faktor elleni monoklonális antitest szeptikus sokkban nem hatásos, további kísérletek folynak, interleukin-1 receptor és bakteriális permeabilitási faktor ellenes antitestek terápiás alkalmazhatóságára vonatkozóan (7). Az IgM-mel dúsított immunoglobulinnal (PENTAGLOBIN 50 mg/ml oldatos infúzió), mind újszülöttkori, mind felnőttkori szepszisben biztató eredményekről számoltak be. A szepszis mortalitását szignifikánsan sikerült csökkenteni mindkét korcsoportban, kontrollált klinikai tanulmányok során (6,8,11).

Passzív immunizálás vírusfertőzések megelőzésére, kezelésére

A hepatitis A vírus fertőzés megelőzésére napjainkban is alkalmazzuk a passzív immunizálást, melynek szerepét 1945-ben egy nyári táborban kialakuló járvány megfékezése kapcsán sikerült igazolni, terápiás hatást azonban nem sikerült kimutatni. Az expozíciót megelőzően 2 héttel és azt követően 2 héten belül adott 0,02 ml/kg human gamma-globulin 85-90%-ban képes kivédeni a klinikai tünetek megjelenését, a kialakuló szubklinikus viraemia pedig tartós hatású aktív védelmet provokál. A betegség megelőzésére elsősorban aktív védőoltás javasolt, de ennek kontraindikációja, vagy várható hatástalansága esetén (1 évesnél fiatalabb, csökkent immunvédekezésű betegek) immunoglobulin adandó. Krónikus májbetegségben szenvedő és súlyosan immunosupprimált betegeknél a passzív immunizálással egy időben az aktív immunizálást is el kell kezdeni más testtájra beadott védőoltással. 40 évesnél idősebb korosztály számára is megfontolandó az postexpozíciós aktív profilaxis kiegészítése human gamma-globulinnal, valamint a hepatitis A-ban szenvedő anya újszülöttje is passzív védelemben részesítendő. Endémiás területre való utazás esetén, ha aktív védőoltás nem adható, és a tervezett időtartam 3 hónapnál hosszabb, a 16% HUMAN GAMMA-GLOBULIN adagja 0,06 ml/kg dózissal emelendő (10).

Szemben a hepatitis A-val, a hepatitis B fertőzést a human normál immunoglobulin nem védi ki. A magas anti-HBsAg titerű szérumokból előállított hepatitis B hyperimmun-globulin (HBIG) azonban az expozíciót követő 24 órán belül beadva 80-90%-ban képes megelőzni a fertőzést. Passzív immunvédelem szükséges a nem immunizált személyek véletlen expozíciója esetén, hemodializált betegeknél az aktív immunizációt követő szerokonverzió kialakulásáig, a vírushordozó anyák újszülöttjeinél egyidejű védőhatással, és azoknál, akiknél az oltás után nem mutatkozott immunválasz, és a fertőzés állandó veszélye miatt folyamatos prevenció szükséges. Postexpozíciós profilaxisként legalább 500 NE HBIG adandó intravenásan (HEPATECT CP 50 NE/ml oldatos infúzió), vagy intramuscularisan (UMANBIG 180NE/ml oldatos injekció), és ezzel egy időben az aktív immunizációt is el kell kezdeni. A passzív immunizálás a donor máj hepatitis B fertőzésének rizikóját is csökkenti HBsAg pozitív recipiens esetén. Terápiás hatást azonban a HBIG-nál sem sikerült igazolni (10).

A hepatitis C fertőzés megelőzésére, kezelésére egyaránt alkalmatlan a passzív immunizáció. A 1990-es évek közepén immunoglobulinnal szubsztituált immunhiányos betegekben súlyos hepatitis C fertőzés alakult ki, ezért manapság az immunoglobulin gyártó cégek nem használják hepatitis C antitest pozitív donorok plazmáját. A transzplantált máj reinfekciójának kivédésére vannak leginkább kísérletes próbálkozások hepatitis C neutralizáló antitesttel.

A légúti óriássejtes vírus (respiratory syncytial vírus, RSV) fertőzést a veszélyeztetett populációban (32.

gesztációs héten vagy korábban született, hat hónaposnál fiatalabb csecsemők; két évesnél fiatalabb gyermekek, akik a megelőző hat hónapban bronchopulmonalis displasia miatt kezelést igényeltek; két évesnél fiatalabb, súlyos, veleszületett szívbetegségben szenvedő gyermekek) csak passzív immunizálással, palivizumab monoklonális ellenanyaggal (SYNAGIS) lehet kivédeni. Az antitestet havonta egy alkalommal javallott alkalmazni az RSV fertőzések szezonális időszakában, november és április között. A veszélyeztetettek védelmének biztosítása öt hónapig javasolt havi egy injekció intramuscularis beadásával (10).

A herpesvírus család tagjai DNS vírusok, élethosszig tartó látens megbetegedést okoznak, mely reaktiválódhat, ha a gazdaszervezet immundeficienssé válik. A **cytomegalovírus (CMV)** fertőzések megelőzésére és gyógykezelésére immunszupprimált betegeknél vagy szervátültetések után alkalmazható hyperimmunglobulin (CMVIG) (CYTOTECT CP Biotest infúzió 100 E/ml) 1 ml/ttk dózisban, antivirális kezeléssel kiegészítendő a megfelelő hatás eléréséhez. Az Epstein-Barr vírus (EBV) a B sejteket fertőzi meg a CD21 receptoron keresztül, és egészséges immunrendszerű betegeknél mononucleosist okoz. Immunhiányos betegeknél és X-hez kötött lymphoproliferatív szindrómában súlyos, életveszélyes betegséget okozhat, melyet a magasabb EBV titerű CMVIG nem véd ki és terápiás hatását sem sikerült bizonyítani. Herpes simplex vírus (HSV) szeropozitív anya újszülöttjének a rizikója a fertőzés kialakulására tized akkora, mint a HSV negatív anya újszülöttjének, mely az antitestek védő szerepére utal, a klinikai vizsgálatok azonban nem igazolták azok terápiás, illetve profilaktikus előnyét. Antivirális kezelés hatásos, de monoklonális antitestekkel jelenleg is folynak vizsgálatok súlyos újszülöttkori disseminált herpesz fertőzés kezelésére. **Varicella zoster vírus (VZV)** elleni hyperimmunglobulin (VZIG) (VARITECT CP) az expozíciót követő 96 órán belül profilaktikus hatású, adása immundeficiens betegeknél javasolt. Postexpozíciós profilaxisra azoknak az újszülötteknek javasolt, akiknek anyja a szülést megelőző 5 napon belül vagy a szülést követő 2 napon belül betegedett meg varicellában. Expozíció esetén a 28. gesztációs hét előtt vagy 1000 g alatti súllyal született újszülötteket az anyai anamnézistől függetlenül passzívan immunizálni kell, a 28. gesztációs hét után születetteknél pedig csak anyai szeronegativitás,

illetve bizonytalan anamnézis esetén szükséges VZIG. Tekintettel arra, hogy acyclovirral kezelhető a súlyos bárányhimlő, egészséges, szeronegatív felnőtteknek nem szükséges VZIG-t adni expozíció esetén, kivéve a várandós anyákat, a tüdőgyulladás magasabb rizikója miatt. Súlyos varicella-zoster megbetegedés esetén adjuváns terápiaként adható a VZIG, de kialakulását nem védi ki és a súlyos postherpeticus neuralgia kezelésében sem segít (10).

A parvovírus B19 szintén DNS vírus, a csontvelői erythroid progenitorokat a P-antigén receptoron keresztül fertőzi meg, és a legyengült immunrendszerű betegeknél krónikus fertőzést okozhat. A vírus elleni védekező válasz részeként neutralizáló antitesteket termel a szervezet, így csökkent immunvédekezés esetén az immunglobulin kezelés terápiás hatása, profilaktikus szerepe azonban nem bizonyított. Hyperimmunglobulinra nincs szükség, mivel az átlag populáció parvovírus B19 elleni specifikus antitest titerre magas (15).

Megebetegedési veszély esetén a veszettség elleni aktív immunizálással egy időben passzív védelem is nyújtandó a WHO ajánlása szerint az öt éven belül nem oltott betegeknél, amennyiben a transzdermalis harapás, karmolás vagy a nyálkahártya nyállal szennyeződött, illetve ha inokulált állati csaletekekkel érintkezett a nyálkahártya vagy friss seb, valamint denevér harapása után. A rabies human immunglobulinnal (RIG) a sérülést infiltrálni kell lehetőség szerint, a fennmaradó rész mélyen a glutealis izomzatba adandó. Kisgyermek esetén, ha nem elegendő a RIG a sebkörnyék infiltrálására, fiziológiás só oldattal hígítható. A RIG részlegesen gátolhatja az aktív antitest-termelést, ezért az ajánlott dózist nem szabad túllépni. Magyarországon a passzív immunizálás szükségessége a nemzeti szakhatóság szakvéleményének figyelembevételével egyedi elbírálást igényel (13).

A mumps-kanyaró-rózsahimlő megelőzésére az aktív immunizáció a kötelező oltási rendben szerepel. Kanyaró expozíciót követően 6 napon belül passzív immunizálásban részesítendőek (0,25 ml/kg 16%-os HUMAN GAMMA-GLOBULIN) a 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők, illetve azon 46 évesnél fiatalabb, kanyarón át nem esett, kanyaró ellen nem oltott személyek, akiknél az aktív immunizálás ellenjavallt. Mumps és rózsahimlő megelőzésére a passzív immunizálás elégtelen.

A passzív immunizálás jövője

Az antibiotikum rezisztens baktériumok elterjedése miatt a passzív immunizálás a jövőben is életmentő terápiás lehetőséget kínálhat, amennyiben sikerül azonosítani a patogenitásban fő szerepet játszó epitopokat és antitestet előállítani velük szemben. Az újonnan megjelenő vírusfertőzésekre vonatkozó kutatások egyik alappillére a lábadozó betegek szérumának vizsgálata. Az 1995-ben kitört Ebola járvány megfékezésére, illetve kezelésére sikerült rekombináns human monoklonális antitestet előállítani a vírusburok glikoproteinjével szemben, mely képes azt neutralizálni, de profilakti-

Fertőzés	Készítmény	Profilaktikus hatás	Terápiás hatás
Tetanus	TETIG	bizonyított	bizonyított
Hepatitis A	humán immunglobulin	bizonyított	nincs
Hepatitis B	HBIG	bizonyított	nincs
CMV	CMVIG	bizonyított	lehetséges
Varicella	VZIG	bizonyított	nem bizonyított

1. táblázat: Összefoglaló a Magyarországon passzív immunizációra alkalmazott készítmények preventív és terápiás hatásáról

kus és terápiás hatásossága még további kutatásokat igényel.

A monoklonális antitestek előállításának elvének felfedezéséért 1984-ben Cesar Milstein (1927-2002), és Georges Kohler (1946-1995) fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat kapott. Napjainkban a monoklonális antitesteket már egyre szélesebb körben alkalmazzák, nemcsak fertőző betegségek megelőzésére, hanem daganatok, sclerosis multiplex, rheumatoid arthritis, Crohn betegség és cardiovascularis megbetegedések kezelésére. Paradox módon a fertőző betegségek megelőzésére jelenleg egyetlen monoklonális antitest, a pavalizumab van kereskedelmi forgalomban, mely az RSV fertőzés profilaxisára alkalmazható. A jelenlegi kutatások az új kulcsepitopok felismerése mellett a monoklonális antitestek előállítási technológiájának fejlesztését célozzák. Bioterror fenyegetettség esetén az azonnali védelmet biztosító passzív immunizálás kulcsfontosságú, melyeknél legfőbb célpont a botulinus toxin, tularemia, anthrax és pestis elleni védekezés.

Irodalomjegyzék

1. *Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al.:* Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 16(9), CD001090. doi:10.1002/14651858.CD001090.pub2, 2013
2. *American Academy of Pediatrics:* Tetanus, 518-523. In Peter G. (ed.), 1997 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Ill, 1997
3. *Begue R.E., Lindo-Soriano I.:* Failure of intrathecal tetanus antitoxin in the treatment of tetanus neonatorum. *J. Infect. Dis.*, 164, 619-620, 1991
4. *Bruss, J.B., Malley R., Halperin S. et al.:* Treatment of severe pertussis: a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 18, 505-511, 1999
5. *Fox C.K., Keet C.A., Strober J.B.:* Recent advances in infant botulism. *Pediatr. Neurol.*, 32(3), 149-154, 2005
6. *Giamarellos-Bourboulis E.J., Tziolos N., Routsis C. et al.:* Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins. *Clin. Microbial Infect.*, 1-8, 2016
7. *Heming N., Lamothe L., Ambrosi X. et al.:* Emerging drugs for the treatment of sepsis. *Expert Opin. Emerg. Drugs.*, 21(1), 27-37, 2016
8. *Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A. et al.:* Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.*, 35, 12, 2677, 2007
9. *Ochs H.D., Winkelstein J.:* Disorders of the B-cell system, p.296-338. In E. R. Stiehm (ed.), *Immunologic disorders in infants and children*, 4th ed. The W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pa., 1996
10. *Országos Epidemiológiai Központ:* Módszertani levél a 2016. évi védőoltásokról. www.oek.hu, 2016
11. *Rossmann F.S., Kropec A., Laverde D. et al.:* In vitro and in vivo activity of hyperimmune globulin preparations against multiresistant nosocomial pathogens. *Infection*, DOI 10.1007/s15010-014-0706-1, 2014
9. *Vincent J.L.:* Vaccine development and passive immunization for *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients: a clinical update. *Future Microbiol.*, 9(4), 457-463, 2014
10. *World Health Organization:* WHO recommendations on rabies postexposure treatment and the correct technique. 1. Guide for rabies postexposure treatment. 1-10. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997
11. *Yang Z, Ramsey J., Hamza T. et al.:* Mechanisms of protection against *Clostridium difficile* infection by the monoclonal antitoxin antibodies actoxumab and bezlotoxumab. *Infect. Immun.*, 201583(2), 822-831, 2015
12. *Young N.S.:* Parvovirus infection and its treatment. *Clin. Exp. Immunol.*, 104 (Suppl. 1), 26-30, 1996



Cytotect hirdetés

Terápiás DNS vakcinák

Dr. Garaczi Edina

Budai Allergiaközpont, Budapest

Összefoglalás: Napjaink egyik kihívását olyan terápiás vakcinák kifejlesztése jelenti, amelyek hatékony kezelést biztosítanak fertőző betegségekben, daganatokban, allergiás vagy autoimmun betegségekben. Ilyen új lehetőséget jelentek a DNS-alapú immunterápiák, melyben a terápiás hatékonyságot a hagyományos védőoltásokkal szemben az újszerű hatásmechanizmus teszi lehetővé. Számos klinikai vizsgálat eredménye szerint a terápiás DNS vakcinák biztonságos és immunogén kezelést jelentenek a legkülönbözőbb vizsgált betegségekben. A terápiás DNS vakcinák további fejlesztésének a célja a klinikai hatékonyság fokozása, ezáltal egy személyre szabott hatékony immunterápia kifejlesztése a betegek számára a közeljövőben.

Kulcsszavak: DNS immunterápia, infekció, tumor, allergia, autoimmunitás

Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb figyelem irányul a DNS-alapú immunterápiák fejlesztésére és a hatékonyságuk fokozására. A DNS vakcinák széles körű alkalmazhatóságát a teljesen újszerű hatásmechanizmus teszi lehetővé. A vakcinák alkalmazásakor a célsejtekbe az antigént kódoló DNS-t juttatjuk be, a kiváltott immunválasz így alapvetően különbözik a hagyományos, fehérje alapú immunterápiáktól vagy a védőoltásoktól. Az első kísérletes vizsgálatokat plazmid DNS vakcinákkal, több, mint 20 évvel ezelőtt végezték (17,19). A meglepő eredmények szerint a DNS vakcinák mind humoralis mind cellularis immunválasz kiváltására is képesek. Ez a felfedezés utat nyitott a DNS-alapú immunterápiák legkülönbözőbb betegségekben történő fejlesztésére és hatékonyságuk vizsgálatára (12).

Számos humán klinikai vizsgálat zajlik jelenleg is vírushatásokban, például hepatitis B és C vírus (HBV, HCV), influenzavírus, EBV, HTLV-1, HPV, HIV vagy Ebola fertőzésekben (2,12,15). Daganatos betegségek széles spektrumában történik a DNS vakcinák fejlesztése, így például prosztatata- emlő- tüdő- hasnyálmirigy- vese tumorokban vagy melanomában. A DNS vakcinák biztonságos és immunogén terápiának bizonyultak szénanáthában vagy I. típusú diabetes mellitusban is. Néhány DNS vakcinával végzett klinikai vizsgálat jellemzőit és eredményeit foglalja az össze az 1. táblázat.

Summary: One of the challenging tasks today is to develop efficient therapeutic vaccines for established infectious diseases, tumors, allergic or autoimmune diseases. DNA-based immunotherapy represents a novel therapeutic approach in which the efficiency is based on the completely different mechanisms of action compared to traditional vaccination. Several DNA vaccines have been tested in human clinical trials and demonstrated a good safety profile and immunogenicity in various diseases. The goal of the ongoing development of DNA vaccines is to increasing the potency of DNA vaccines; thereby achieve a personalized efficient immunotherapy for patients in the near future.

Keywords: DNA immunotherapy, infection, cancer, allergy, autoimmunity

A DNS vakcinák felépítése és hatásmechanizmusa

A DNS-alapú vakcinák olyan bakteriális eredetű DNS plazmidokat tartalmaznak, amelyek a kívánt proteint vagy rövid peptid szakaszokat kódolják. A plazmid DNS-ről a kódolt fehérje a célsejtekben íródik át, ezáltal a kiváltott immunválasz nagymértékben különbözik a fehérje alapú vakcináktól/védőoltásoktól. A DNS vakcinák hatásmechanizmusának vizsgálata során számos kérdés merült fel, így például, hogy hogyan történik (i) a célsejtekben a kódolt antigén előállítás, (ii) az antigén bemutatása, (iii) vagy az immunsejtek által történő antigén-felismerés folyamata.

1992-1993-ban jelentek meg az első közlemények arról, hogy a plazmid DNS tartalmú vakcinák cellularis és humoralis immunválaszt is képesek kiváltani a kódolt fehérjével szemben (17,19). Ennek alapja az úgynevezett keresztprezentáció folyamata (12). A plazmid DNS az antigén-prezentáló sejt (APC) sejtmagjába bejutva átíródik és a képződött intracellularis peptidek MHC-I molekulához kötődve CD8+ CTL sejteket aktiválnak. Emellett a DNS-ről képződött majd szecernált proteinek, mint exogén antigének kerülnek felvételre az APC sejtekbe, ahol MHC-II molekulákhoz képesek kötődni és CD4+ helper T-sejtek (T_H) citokin termelésén keresztül immunglobulin termelést váltanak ki.

A professzionális APC sejteken kívül például izomsejtek vagy keratinocyták is képesek a vakcinálás

Betegség/Vakcina neve	Klinikai vizsgálat	Alkalmazási mód	Vizsgálati eredmények/ immunválasz
HCV fertőzés/ CHRONVAC-C®	fázis I/ IIa	intramuscularis	Immunogén vakcina. Csökken a vírusreplikáció (20).
Prosztatata tumor/ PSA-Tricom®	fázis II	subcutan	Immunogén vakcina. Javul a betegek átlagos túlélése (11).
Allergiás rhinitis/ CryJ2-DNA-LAMP	fázis I	intramuscularis	Immunogén vakcina (NCT01707069).

1. táblázat: DNS vakcinával végzett humán klinikai vizsgálatok eredményei

helyén a plazmid DNS felvételére. Ezen sejtek is képesek a kódolt fehérjét expresszálni, majd a szecernált exogén proteinek az APC sejtekben MHC-II molekulákhoz kötődve kerülnek bemutatásra. Az apoptoson/necrosis áttesett transfectált sejtekből származó peptideket azonban az APC sejtek keresztprezentációval MHC-I molekulák segítségével mutatják be, így további CD8+ CTL sejtek aktiválására képesek (2).

A DNS vakcinák előállítása

A DNS vakcinák gyorsan, olcsón, nagy mennyiségben állíthatók elő baktériumok növesztésével, fermentációjával, emiatt széles körben, a legkülönbözőbb betegségeken történik jelenleg is a fejlesztésük. A DNS vakcinák nagy mennyiségben történő előállítása jelentősen gyorsabb, olcsóbb és biztonságosabb bármilyen antigén esetén a fehérje alapú hagyományos vakcinákhoz képest (18).

A DNS plazmidok alkalmazása lehetővé teszi a kódolt fehérje funkciójának és immunogenitásának gyors vizsgálatát patogén kórokozó alkalmazása nélkül, mely tovább fokozza a vakcina biztonságosságát (12). A plazmid megfelelő tervezése biztosítja az antigén natív formában történő expresszióját, ami kritikus például vírus vagy tumor epitópok esetén a hatékonyabb immunválasz kiváltásához.

A DNS vakcinák előállításának számos előnye van hagyományos védőoltásokhoz képest. Vírusfertőzésekben a vírusok szekvenciájának változása gyorsan követhető a DNS plazmidok megfelelő módosításával.

A daganatos betegségeken az anti-tumor DNS vakcinák azonnal és olcsón előállíthatók a tumorból vett biopsziát követően, ezáltal biztosítva a személyre szabott immunterápia lehetőségét.

Allergiás betegségeken a plazmid az allergén teljes szekvenciáját tartalmazhatja, de szükség esetén kivághatók olyan szakaszok, amelyek potenciális károsodást okozhatnak, így a mellékhatások minimálisra csökkenthetők.

DNS vakcinák klinikai vizsgálatokban: vírusfertőzések, tumorok

A vírusfertőzésekben történő alkalmazás lehetősége a DNS vakcinák terápiás hatékonyságán alapul. A hagyományos védőoltások legyengített vagy elölt kórokozót (vagy annak egy immunogén részletét) tartalmaznak, mellyel szemben ellenanyagok képződnek. Ezek az ellenanyagok védenek a későbbi fertőzésre bejutott kórokozókkal szemben. A DNS vakcinák ezzel szemben celluláris immunválasz kiváltására is képesek, mely során képződő cytotoxicus T-lymphocyták (CTL) a vírussal fertőzött sejtek sejtlyízzel történő direkt elpusztítását végzik. Ez a folyamat nyújt lehetőséget az előzetesen vírussal fertőzött betegek terápiás kezelésére.

Az első úgynevezett terápiás DNS vakcina hatását hepatitis C vírus (HCV) fertőzött betegekben vizsgálták a Karolinska Egyetemen (Stockholm, Svédország) (20). A fázis I/IIa vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a

DNS vakcina (CHRONVAC-C®) biztonságos, kiváltja az elvárt immunválaszt és az alkalmazása alatt hatékonyan csökkenti a vírus replikációját.

A tumorelles terápiai vakcinák klinikai hatékonyságát a daganatok regresszióján kívül az átlagos túlélési idővel határozzuk meg (15). A DNS vakcinák terápiás hatékonyságát a celluláris immunválasz aktiválása biztosítja (7). Ennek egyik példája a prostata tumoros betegek kezelésére fejlesztett PSA-TRICOM® (PROSTVAC) vakcina (6). A DNS-alapú immunterápia célja cytotoxicus T-lymphocyták (CTL) indukálása a kevésbé immunogén tumorhoz asszociált antigénekkal (TAA) szemben. Ilyen TAA például a prostata specifikus antigén (PSA).

A vakcina biztonságosságát 234 betegben tesztelték, az injekció okozta lokális mellékhatások enyhék voltak, súlyos lokális mellékhatás pedig nem fordult elő a kezelés alatt. Az egyéb mellékhatások nagy része fáradtság és influenzaszerű tünetek voltak. Több, mint 100 beteg kezelése alapján az eredmények azt mutatták, hogy a DNS vakcina nagymértékű celluláris immunválasz kiváltására képes.

A PSA-TRICOM® (PROSTVAC) vakcina további fejlesztésének a célja az immunválasz további fokozása, ezáltal a klinikai hatékonyság növelése. Ennek érdekében a DNS vakcina hatékonyságát granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) adjuváns alkalmazásával fokozzák. A multicentrikus fázis II vizsgálatban a vakcina immunogenitását valamint a klinikai hatékonyságot is mérték az átlagos túlélési idő meghatározásával. A klinikai vizsgálat eredményei szerint a terápiát követően a harmadik évben az átlagos túlélés szignifikánsan javult a PROSTVAC vakcinával kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest (11). A PROSTVAC vakcina az első DNS vakcina, amelynek vizsgálata fázis III nemzetközi vizsgálatban történik több, mint 1200 beteg bevonásával (NCT:01322490). A vizsgálat lezárása és az eredmények kiértékelése 2016-ban várható.

Allergén-specifikus immunterápiák

Az allergén-specifikus immunterápia (AIT) jelenleg az egyetlen immunmoduláló, oki terápia IgE-mediált allergiás betegségeken: allergiás rhinoconjunctivitis, asthma, méh- és darázsméreg allergiában (1). A gyakorlatban elérhető AIT készítmények hatóanyaguk alapján nagy tisztaságú allergén extractumokat tartalmaznak, melyek subcutan injekció (SCIT) vagy sublingualis (SLIT) terápia formájában alkalmazhatók (3). Az AIT az allergiás immunprofilra jellemző T_H2 immunválaszt módosítja T_H1 irányba az úgynevezett regulatoricus T-sejtek (Treg) segítségével, IL-10, IgG4, valamint TGF-β termelésén keresztül.

A jelenlegi AIT formák esetén a legnagyobb kihívást a terápia során jelentkező mellékhatások jelentik. Ennek molekuláris alapja az, hogy az immunterápia során a tisztított allergén-fehérje specifikus IgE molekulához kötődve allergiás reakciót vált ki. Az ételallergiákban jelenleg fejlesztés alatt álló úgynevezett orális

immunoterápia (OIT) tapasztalatai szerint ebben az esetben is egyik kiemelt probléma az allergiás mellékhatások gyakorisága és azok súlyossága.

Mind inhalatív allergiákban, mind méh- és darázsméreg allergiákban a jelenlegi immunoterápiák nagy hatékonysággal alkalmazhatók. Ennek ellenére az allergiás betegek csak kevesebb, mint 5%-a részesül a kezelésben (1). A betegek kezeléshez való adherenciáját erősen befolyásolja a hosszú időn keresztül végzett (3-5 év) kezelés, valamint a gyakran ismételt és kellemetlen tünetekkel járó injekciók alkalmazása (3). A jelenlegi AIT további fejlesztésének a célja a hatékonyság további fokozása, a mellékhatások csökkentése és a betegek adherenciájának a növelése új alkalmazási módok megtalálásával.

Rekombináns peptid vakcinák

A rekombináns peptid vakcinák fejlesztését az allergének szerkezetének és pontos szekvenciájának megismerése tette lehetővé. A rekombináns vakcinák in vitro módszerekkel előállított, rövid peptid szakaszokat tartalmaznak. A peptideket adott szekvenciával tervezett cDNS-ről gyártják, az így előállított peptideket tartalmazza maga az oltóanyag. A fejlesztés célja, hogy kivegyék vagy módosítsák azokat az allergén epitopokat, amelyek az IgE kereszt kötést, ezáltal az allergiás tüneteket okozzák, vagyis maga a kezelés ne okozzon mellékhatásként anaphylaxiás reakciót (4).

A rekombináns peptid vakcinák hatékonyságát jelenleg szintén klinikai vizsgálatokban mérik. Az eredmények azt mutatják, hogy a peptid vakcinák hatékonyan csökkentik az allergiás tüneteket, de mellékhatásként különböző mértékű allergiás tüneteket ezek is okozhatnak (1).

DNS-alapú allergia vakcinák fejlesztése

Több, mint 20 éve tesztelték először a DNS-alapú allergia vakcinákat kísérletes állatmodellekben (9). A kísérletek célkitűzése egy biztonságos immunoterápia kifejlesztése volt, melynek alapja, hogy a DNS vakcina nem vált ki anaphylaxiás reakciót az alkalmazása során, mivel az IgE kereszt kötést okozó natív allergén nem kerül ki a sejtekből.

A DNS vakcinák immunológiai hatását kísérletes állatmodellekben, rágszálókban tesztelték. Az eredmények szerint egészséges állatokban a DNS vakcinák T_H1 irányú immunválaszt váltanak ki, fokozott IFN- γ termeléssel és IgG2a ellenanyagválasszal (8,10). A tradicionális immunoterápiákkal szemben a DNS vakcinák nem váltanak ki IgE termelést a kísérletes modellekben.

DNS vakcinák preventív és terápiás hatékonysága is jól vizsgálható allergiás állatmodellekben. Egy ilyen elterjedt modell a tojásfehérjével szenzitized egérmodell. A kísérletes állatokat ovalbumin (OVA) injekcióval szenzitized, majd az orrukba csepegtetett OVA segítségével allergiás tünetek válthatók ki. A szénanáthás tünetekre jellemző tüszögést és orrvakaró mozgást időegység alatt megszámlálva a klinikai tüneteket tudják meghatározni. A DNS vakcina által kiváltott immunválasz mérése

a különböző citokinek (T_H1 -re jellemző: IFN γ ; T_H2 -re jellemző: IL-4, IL-5) és immunglobulinok szintjének (T_H1 -re jellemző: IgG2a; T_H2 -re jellemző: IgE és IgG1) meghatározásával történik. Saját kutatási eredményeink szerint a DNS vakcinák hatékonyan csökkentik az allergiás tüneteket, valamint visszaállítják az immunválasz egyensúlyát kísérletes állatmodellekben (5).

A DNS vakcinák alkalmazása az eddigi preklinikai és klinikai eredmények alapján biztonságos, allergiás reakció a DNS immunoterápiák során nem fordult elő, mivel az allergént kódoló DNS a célsejteken belül íródik át, így a natív allergén nem találkozik sejt felszíni IgE molekulákkal (8).

DNS-alapú allergia vakcinák klinikai vizsgálatokban

Az első klinikai vizsgálat DNS vakcinával Honolulu (Hawaii) zajlott 2012-2013-ban (www.clinicaltrials.gov, NCT01707069). A célkitűzés a vakcina biztonságosságának és immunogenitásának a mérése volt a fázis I-es klinikai vizsgálatban. A vizsgálatba 24 japán származású beteg és önkéntest vontak be (életkor: 18-63 év). Japán cédrusra allergiás, rhino-conjunctivitisben szenvedő nő és férfi betegeket és nem allergiás önkénteseket immunizáltak az allergént (Cry J2) kódoló DNS vakcinával (CryJ2-DNA-LAMP, Immunomic Therapeutics, Inc.). Az immunoterápiát intramuscularis injekció formájában 2 mg és 4 mg dózisokban 2 hetente ismételve, összesen 4 alkalommal végezték.

A klinikai vizsgálat eredményei szerint a DNS vakcina nem okozott anaphylaxiás/allergiás reakciót a vizsgálat során és nem tapasztaltak súlyos mellékhatást sem az immunoterápia alatt. Az immunválasz mérési eredményei szerint az IgE szint csökkent vagy stabil maradt a szénanáthás betegekben. A nem-allergiás önkéntesekben az allergénnel végzett bőrteszt negatív maradt, míg a szénanáthás betegek 100%-ában negatívvá vált a vizsgálat végéig. A vizsgálat ideje alatt a T_H1 immunválaszra jellemző IgG szint folyamatos és szignifikáns növekedést mutatott. Az eredmények szerint a kifejlesztett DNS vakcina biztonságosnak és immunogénnek bizonyult a klinikai vizsgálatban.

Az allergia vakcinák tervezésében kiemelt szempont, hogy a vakcina ne okozzon CD8+ CTL mediált immunválaszt. A CryJ2-DNA-LAMP vakcinával történő immunizálás során a DNS-t az antigén prezentáló sejtek (APC) felveszik és a kódolt fehérjét a sejten belül állítják elő. A kódolt fehérje egy LAMP (lysosomal associated membrane protein) nevű glycoproteinhez kötődik, amely a lizoszómák membránjának a felszínén található. A sejten belül előállított fehérje így a lizoszómákba kerülve MHC-II molekulákhoz kötődik, mely által CD4+ T_H sejteket aktivál és különböző citokinek segítségével IgG termelést vált ki.

Összefoglalás

A terápiás DNS vakcinák biztonságosan alkalmazhatók vírusfertőzésekben, tumorokban, allergiás és autoimmun betegségekben, melyet számos humán klinikai vizsgálat igazol. A plazmid DNS nem épül be

a gazdaszervezet genomjába, és nem vált ki kóros autoimmunitást (13,16).

Állatgyógyászatban többféle regisztrált DNS vakcina áll már jelenleg is rendelkezésre, melyek hasznos információkat nyújthatnak a humán vakcinák további fejlesztéséhez. Így például a Nyugat-Nílusi vírus okozta fertőzés kezelésére lovakban regisztrált DNS vakcina kiváló immunogenitást mutat humán klinikai vizsgálatokban is.

A humán DNS vakcinák hatékonysága egyelőre azonban elmarad az állatokban regisztrált vakcinákhoz képest (12). A hatékonyság növelésének egyik eszköze a DNS célsejtbe történő bejutásának a fokozása. Ilyen fizikai módszerek közé tartozik az electroporatio (rövid elektromos impulzusok lokális alkalmazása) vagy ultrahang alkalmazása, melyek fizikai pórusképzéssel átmenetileg, reverzibilisen fokozzák a sejtmembrán permeabilitását, ezáltal elősegítve a DNS célsejtbe történő bejutását (2).

A DNS vakcinák hatékonysága tovább fokozható a DNS vektor optimális megválasztásával. Számos virális vektor (adenovírus, herpes simplex vírus, rekombináns vakcinia vírus) biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata zajlik jelenleg is klinikai vizsgálatokban. Emellett nagy érdeklődés övezi a nem-virális vektorok (kationos lipidek, kationos polimerek) fejlesztését is, melyek elektrosztatikus kölcsönhatás következtében a DNS-t kondenzálni képesek, ezáltal kis kationos nanorészecskéket képeznek (14). Az így képződött nanorészecskék nagymértékű stabilitással bírnak, fokozzák a DNS endocytosisal történő felvételét a célsejtekbe és gátolják annak sejten belüli degradációját.

A hatékonyság fokozása a célja olyan DNS szekvenciák alkalmazásának is, amelyek a természetes immunválaszt képesek aktiválni. Ilyen például az úgynevezett CpG motívumok nagyszámú előfordulása a DNS plazmidban, ahol a bakteriális DNS szekvenciák úgynevezett nem-metilált motívumokat tartalmaznak. Mivel ez különbözik az emlős DNS-től, ezek a szekvenciák természetes immunválasz további fokozására képesek. Egy másik lehetőséget jelentenek a kostimuláló adjuvánsok, így például kemokinek, citokinek vagy bakteriális toxinok lokális alkalmazása. A jelenleg zajló klinikai vizsgálatokban különböző citokinek (IL-12, IL-2) vagy GM-CSF adjuváns hatását is mérik.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy a DNS-alapú vakcinák biztonságosak, a betegek számára jól tolerálható, új terápiás lehetőséget jelenthetnek különféle betegségekben. A terápiás DNS vakcinák új utat nyithatnak a specifikus tumorelles és vírusellenes terápiák spektrumában. A jelenlegi fejlesztések célja az optimális hatékonyság elérése, mely által a jövőben egy hatékony, személyre szabott immunterápia biztosítható a betegek számára.

Irodalomjegyzék

1. Casale T.B., Stokes J.R.: Immunotherapy: what lies beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 133(3), 612-619, 2014
2. Cole G., McCaffrey J., Ali A.A. et al.: DNA vaccination for prostate cancer: key concepts and considerations. *Cancer Nanotechnol.*, 6, 2, 2015
3. Cox L., Compalati E., Kundig T. et al.: New directions in immunotherapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 13(2), 178-195, 2013
4. Focke-Tejkl M., Valenta R.: Safety of engineered allergen-specific immunotherapy vaccines. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 12(5), 555-583, 2012
5. Garaczi E., Szabo K., Francziszti L. et al.: DermAll nanomedicine for allergen-specific immunotherapy. *Nanomedicine*, 9(8), 1245-1254, 2013
6. Gulley J.L., Madan R.A., Tsang K.Y. et al.: Immune impact induced by PROSTVAC (PSA-TRICOM), a therapeutic vaccine for prostate cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2(2), 133-141, 2014
7. Guo C., Manjili M.H., Subjeck J.R. et al.: Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv. Cancer. Res.*, 119, 421-475, 2013
8. Hartl A., Hochreiter R., Stepanoska T. et al.: Characterization of the protective and therapeutic efficiency of a DNA vaccine encoding the major birch pollen allergen Bet v 1a. *Allergy*, 59(1), 65-73, 2004
9. Hartl A., Weiss R., Hochreiter R. et al.: DNA vaccines for allergy treatment. *Methods*, 32(3), 328-339, 2004
10. HuangFu T., Lim L.H., Chua K.Y.: Efficacy evaluation of Der p 1 DNA vaccine for allergic asthma in an experimental mouse model. *Vaccine*, 24(21), 4576-4581, 2006
11. Kantoff P.W., Schuetz T.J., Blumenstein B.A. et al.: Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin. Oncol.*, 28, 1099-1105, 2010
12. Liu M.A.: DNA vaccines: an historical perspective and view to the future. *Immunol. Rev.*, 239(1), 62-84, 2011
13. Liu M.A., Ulmer J.B.: Human clinical trials of plasmid DNA vaccines. *Adv. Genet.*, 55, 25-40, 2005
14. McCarthy H.O., Wang Y., Mangipudi S.S. et al.: Advances with the use of bio-inspired vectors towards creation of artificial viruses. *Exp. Opin. Drug Deliv.*, 7(4), 497-512, 2010
15. Melief C.J.M., van Hall T., Arens R. et al.: Therapeutic cancer vaccines. *J. Clin. Invest.*, 125(9), 3401-3412, 2015
16. Nabel G.J., Kaslow D.C., Ulmer J.B. et al.: In: Levine M.M., et al., eds. *New Generations Vaccines*. New York: Informa Healthcare USA Inc., 386-95, 2010
17. Tang D.C., DeVit M., Johnston S.A.: Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*, 356(6365), 152-154, 1992
18. Tregoning J.S., Kinnear E.: Using plasmids as DNA vaccines for infectious diseases. *Microbiol. Spectrum*, 2(6), PLAS-0028, 2014
19. Ulmer J.B., Donnelly J.J., Parker S.E. et al.: Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*, 259(5102), 1745-1749, 1993
20. Weiland O., Ahlen G., Diepolder H. et al.: Therapeutic DNA vaccination using in vivo electroporation followed by standard of care therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Mol. Ther.*, 21(9), 1796-1805, 2013

A D-vitamin immunmoduláló szerepe a veleszületett és a szerzett immunitásban, valamint annak lehetséges szerepe a védőoltások hatékonyságának növelésében

Prof. Szabó András

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Összefoglalás: Az immunsejtekben kimutatható a D-vitamin receptor, valamint ezek a sejtek – immunszignálok által szabályozottan – képesek a D-vitamin prekursorok hidroxilációján keresztül az aktív hormon metabolizmusára is, ami nem kapcsolódik a kalcium anyagcseréhez, igazolva egy nem klasszikus D vitamin hatásmechanizmust. A D-vitaminnek fontos szerepe van az immunrendszer működésében és befolyásolja mind a veleszületett, mind az adaptív immunitást és szabályozza a gyulladásos folyamatokat a normális immunválasz során, valamint a D-vitamin szerepet játszik az immun eredetű betegségek megváltoztatásában. Ebben a kéziratban irodalmi adatok alapján összefoglaljuk a D-vitamin veleszületett és szerzett immunitásra gyakorolt hatásainak molekuláris és klinikai bizonyítékait, és azt, hogy miként lehetne a D-vitamin egy hatékony terápiás és megelőző alkalmazás, amit a védőoltások mellett ajánlani lehet a védőoltások hatékonyságának fokozására. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a D-vitamin és a vakcináció körül még sok a tisztázandó, és jelenleg még nincs bizonyítva az, hogy a D-vitamin ajánlandó a védőoltások mellé, azért hogy fokozza az oltásra adott immunválaszt.

Kulcsszavak: D-vitamin, veleszületett immunitás, szerzett immunitás, infekciók, védőoltás

Bevezetés

A D-vitamin, a metabolitjai és receptorának jelenléte az immunsejtekben több, mint harminc éve ismert. Az elmúlt évtizedekben egyértelműen kiderült, hogy az immunfolyamatokban milyen szerepet tölt be a D-vitamin jelenléte. Számos összefüggés ismert, melyek azt igazolják, hogy a D-vitaminhiányban az immunrendszer működésében zavar lép fel. Ez a klinikumban jelentkezhet a védekező képesség csökkenésével, de fokozott immunválasszal, allergiás tünetekkel is. Egyre több adat szól amellett is, hogy az immunrendszer működésével összefüggő betegségek kialakulásában is szerepe lehet a D-vitaminhiánynak. Meggyőző példák utalnak arra, hogy a gyulladásos bélbetegségek, a diabetes, az onkológiai betegségek, az autoimmun betegségek kialakulása és a D-vitaminhiány között kapcsolat van. A kapcsolat lényege pedig az, hogy a D-vitaminhiányban a nem szabályozottan működő immunsejtek okozzák a fenti betegségek kialakulását. Molekuláris szinten a D vitamin receptora és aktív metabolitjának komplexe közvetlenül kapcsolódik a sejtmagban a DNS speciális D vitamin receptort felismerő szakaszához. E kapcsolat révén olyan fehérje komplex tud a DNS-hez kapcsolódni,

Summary: Vitamin D receptors (VDR) can be detected in immune cells, and these cells produce vitamin D metabolizing enzymes, and so the active hormone as well – regulated by immune signals, that are not associated with the regulation of calcium homeostasis, demonstrated a non-classical action of vitamin D. Vitamin D has an important influence on the immune system and modulates both innate and adaptive immunity and regulates the inflammatory cascade in the normal immune response, and vitamin D play a role in modifying immune mediated diseases. In this manuscript we analyze the literature of the molecular and clinical evidence for vitamin D as a modulator of the innate and adaptive immune system, and how it can lead to potential therapeutic application for the treatment and prevention in order to recommend vitamin D during vaccination time to enhance vaccine response. We conclude with some uncleared situation surrounding vitamin D and vaccine response, and that it is still hasn't been proved to recommend of vitamin D at vaccination time to enhance vaccine response.

Key words: vitamin D, innate immunity, adaptive immunity, infections, vaccine response

mely képes szabályozni a mRNS-t szintetizáló fehérje szerkezet beindítását vagy szükség esetén leállítását. Csaknem 3000 olyan ismert gén van, mely rendelkezik a D-vitamin receptort felismerő régióval. Ezek a gének az immunrendszer működésében töltenek be fontos szerepet, de nagy számban van ettől független géneken is ilyen D-vitamin receptort felismerő régió. Ennek ismeretében nem meglepő, hogy miért alakul ki olyan sokféle betegség D-vitaminhiányban.

Az immunrendszer működését ismerve könnyen belátható, hogy a nagyszámú citokinek és faktorok aktivitásának és egymáshoz viszonyított arányának meg kell felelni egy optimális mértéknek. Ha felborul ez az optimális egyensúly, akkor célját téveszti az immunválasz is, mely kontrollálatlanul működik ilyenkor. Egy időben lehet jelen az elégtelen és a túlzott válaszreakció.

A D-vitamin immunfunkciókat befolyásoló szerepe szempontjából a kívánatos optimális 25(OH)D₃ metabolit szint 30 ng/ml, azaz 75 nmol/l feletti. Különbséget kell tennünk elégtelen D-vitamin ellátottság (20-30 ng/ml azaz 50-75 nmol/l szérumkoncentráció) és D-vitaminhiány között (20 ng/ml azaz 50 nmol/l szérumkoncentráció alatt)(12). A vérkeringésben lévő D-vitamin és aktív metabolitjai a D-vitamin endokrin hatásáért

felelős. Azonban a D-vitamin génreguláló hatása az intracellularisan képződött $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol vagy aktív D-vitamin) által érvényesül. Ezt a hatást intracrin, vagy paracrin hatásnak nevezzük.

Fontos megemlíteni, hogy a D-vitamin receptor nemcsak a sejtmembránban, hanem a cytosolban és a sejtmembránban is jelen van. Ezért a D-vitaminnak nemcsak genetikai (lassú) hatása van, hanem egy lényegesen gyorsabb sejtszintű hatása is ismert.

Az immunrendszer szinte valamennyi sejtje, az aktivált $\text{CD4}+\text{Th}$, $\text{CD8}+\text{Tc}$, B-lymphocyták, neutrofil granulocyták, antigén bemutató sejtek (APC), mint a makrofágok és a dendritikus sejtek (DC) számos funkciója a D-vitamin receptoron (VDR-en) keresztül befolyásolható. Naiv T-sejtek alacsony VDR expressziója megnövekedti az aktivációjuk idején, míg az antigén bemutató sejteké lecsökken érésük során – így az utóbbiak érzéketlenebbé válnak a D-vitaminra (3,4).

Ezen felül az immunsejtek képesek aktív D-vitaminszintézisére is. Ha figyelembe vesszük az aktív $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamin 4-6 órás rövid fél-életidejét, valamint azt, hogy az immunsejtek szabályozásához in vitro vizsgálatokban suprafiziológiás koncentrációjú hormon jelenlétére van szükség, akkor kézenfekvő volt a feltételezés, hogy maguk az immunrendszer sejtjei is képesek az aktív D-vitamin előállítására. Ezt igazolta a makrofágokban, dendritikus sejtekben, T-, és B-lymphocytákban kifejeződő és immunszignálok által szabályozott CYP27B1 és CYP2R1 enzimek kimutatása is, melyek a $25(\text{OH})\text{D}_3$ molekulát – a vesében történő hydroxilációhoz hasonlóan – aktív $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ molekulává hidroxilálják (6). A CYP27B1 expresszió monocytákban és makrofágokban több tényező hatására fokozódik a fertőzőes immunválasz során emeli az enzim expresszióját, pl. vírusinfekciókban a γIFN , a TLR4 ligand lipopolysaccharid, illetve a *Mycobacterium tuberculosis* is. A vesében történő hydroxilációval ellentétben a makrofágokban nem érvényesül a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ molekula negatív feedback hatása, ezért granulomás betegségekben, ahol jelentősen fokozódik az intracellularis aktív D-vitaminszintézis mérhetően magas plazma D-vitaminszint alakul ki (9).

D-vitamin hatása a veleszületett immunitásra

A D-vitamin intracrin aktivitása által serkenti a természetes immunválaszhoz tartozó monocyták, makrofágok, dendritikus sejtek kemotaxisát, fagocitózist. Az idegen antigén fagocitózisa mellett ezek a sejtek rendelkeznek toll-like-receptorral (TLR) is, melyek aktivációja upregulálja azokat a géneket, melyek kódolják a VDR-t és CYP27B1-t. Továbbá a hCAP-18 gén indukcióján keresztül fokozza ezen immunsejtek baktericid funkcióját az antimikrobiális peptid, a cathelicidin termelésével. A cathelicidin a kórokozók sejtmembránját károsítja, illetve ismert a kemotaktikus hatása is. Súlyos, szeptikus betegekben alacsony D-vitamin és cathelicidin szinteket mértek (8). A dendritikus sejtekben a maturáció gátlásán

keresztül a D-vitamin paracrin funkciója révén modulálja a $\text{CD4}+\text{T}$ -sejt funkciót is. A T-helper sejtek reakcióját szintén befolyásolja az aktív D-vitamin hatás a $\text{CD4}+\text{T}$ sejtek D-vitamin receptorán keresztül. Mivel a neutrofil sejtek nem rendelkeznek az aktív D-vitamin szintézisére végző enzim génjével (CYP27B1), ezért a neutrofileket a vesében szintetizálódó a keringésbe jutó aktív D-vitamin szabályozza. A D-vitamin vírusinfekciókban, tumoros megbetegedésekben fokozza a természetes ölüsejtek aktivitását is. Összességében tehát segíti a veleszületett immunitást a fertőzőes immunválaszban.

Másrészt a D-vitamin szabályozó szerepe a gyulladáscsökkentő hatása az IL-1, IL-6, $\text{TNF}\alpha$, IL-8, IL-12 citokintermelés gátlásán keresztül nyilvánul meg. Szintén csökkenti a TLR2, TLR4 expressziót a phagocytákon. Utóbbi gátló szabályozó faktorként a monocyták érzéketlenné válását okozza a patogénekkal (pathogen associated molecular patterns, PAMPS) szemben a fertőzőes immunválasz későbbi szakaszában, segítve az effektor funkciók lecsengését, akadályozva a krónikus gyulladás kialakulását a kórokozók elpusztítása után (4).

D-vitamin hatása a szerzett immunitásra

A T- és B-sejtek immunválaszában a keringő $25(\text{OH})\text{D}_3$ -ból intracellularisan szintetizált calcitriol fontos szerepet játszik. A B-sejtek osztódását, plazma-sejtté fejlődését, immunglobulin termelését, memória B-sejtté differenciálódását mind gátolja a D-vitamin, és B-lymphocytá apoptosist is indukál (5).

Az antigénbemutató sejtek a D-vitamin fő célpontjai. Számos ponton gátolja azokat: érésükben, valamint az exogén antigén bemutató MHC-II-, és a costimulátoricus molekulák (CD40, CD80, CD86) expressziója révén. A dendritikus sejtek érését és az immunszabályozó hatását is befolyásolja; továbbá az IL-12, IL-23 és IL-17 termelés korlátozása révén a Th1 és Th17 differenciálódást gátolja, míg támogatja a Th2-es dominanciát és a gyulladást gátló, tolerogén Treg sejtek fejlődését (10).

Az aktív D-vitamin elnyomja a Th1 sejtek választában szereplő $\text{INF}\gamma$, a cytotoxicus T-sejtek az NK sejtek aktivitását (14), és a Th17-IL17 választ, melyek a nyálkahártya és az epithel sejtek antimikrobiális funkciójáért felelősek (14). További nagyszámú interakció stabilizálásában vesz még részt a sejteken termelődő $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, aktív D-vitamin, ezért ha az intracellularis szintéziséhez szükséges keringő $25(\text{OH})\text{D}_3$ szintje lecsökken D-vitaminhiányban, akkor sejten belül is csökken az aktív D-vitamin és ennek következtében felborul az immunrendszer működési egyensúlya.

Utóbbi jelentősége a D-vitaminhiány autoimmun betegségek kialakulásánál észlelt kockázatfokozó szerepénél válik nyilvánvalóvá. De emellett csökken az antimikrobiális hatás és a kórokozók felismerését követően kialakulandó adaptív immunválasz is. Bizonyos patogének elleni küzdelemben (*Candida albicans*, a *Cryptococcus neoformans*, a *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* és a *Staphylococcus*) kritikus a D-vitamin szerepe, hiányá-

ban fokozódik a gyulladás mértéke és következményes szövetkárosodás nagysága.

A szerzett immunitás egy speciális formája a védőoltás következtében kialakuló immunitás. Mivel a védettség kialakulásának mechanizmusa az adaptív immunitás kialakulásával azonos védőoltást követően is, így joggal vetődik fel a kérdés vajon a D-vitamin, illetve az aktív D-vitamin hogyan befolyásolja a védőoltást követően a megfelelő immunitás kialakulását.

D-vitamin státusz hatása a védőoltást követő immunitás kialakulására

A védőoltások hatékonysága az oltások típusától függően változó mértékű, de teljes védettség kialakulása semelyik oltás esetén sem garantálható. Ennek oka valószínűleg az immunrendszer válaszképességében rejlő egyéni különbség. Jól ismert az a tény, hogy a fiatal csecsemőkben és idős korban adott védőoltások kevésbé hatékonyak (2). A kor mellett számos további körülmény is ismert, amely befolyásolja a védettség kialakulását. Ezek közül az egyik a szervezet D-vitamin ellátottsága. Jól ismert az, hogy az immunrendszer működését számtalan ponton befolyásolja a D-vitamin, így hiányában valószínűsíthető az immunrendszer működésének a zavara. Erre utal az infekciók növekvő gyakorisága D-vitaminhiányban. Így joggal számíthatunk arra, hogy D-vitaminhiányos állapotban adott védőoltás hatékonysága nem lesz optimális. Klinikai vizsgálattal azonban ezt etikai okokból nem lehet vizsgálni. Olyan vizsgálatról azonban tudunk, melyben idős korban D-vitamin adás hatására normalizálódott a megelőzően negatív tuberculin teszt. Ez a vizsgálat is megerősíti azt a feltételezést, hogy a D-vitamin kedvezően stimulálja a védőoltás hatékonyságát (13).

A D-vitamin az adaptív immunitásban részt vevő B-sejt aktivitást mérsékli, ezért ennek alapján arra kellene számítani, hogy D-vitamin kezelést követően nem javul a védőoltás hatékonysága (11). A vakcinációs immunválaszban részt vevő többi sejtvonal esetében – mint ezt az előző fejezetben részleteztük – ehhez hasonló hatásra lehetne számítani. Ennek ellenére a védőoltás hatékonyságának növekedését észlelték kísérletes körülmények között (11).

A D-vitamin kezelés védőoltás hatékonyságára való hatásának vizsgálatát komplikálja azonban az az ismert tény, hogy a D-vitamin fokozza a veleszületett immunitást, ezért a kedvező hatás a D-vitamin önálló hatása is lehet, nem pedig a vakcináció hatékonyságára irányuló közvetlen hatás.

A citokin termelésre a D-vitamin egyértelműen stimuláló hatással volt mind állat, mind humán vizsgálatokban, mely megerősíti azt, hogy mind a veleszületett, mind a szerzett immunitásra hatása van a D-vitaminnak (9). Influenza vakcinával együtt adott aktív D-vitamin egerekben egyaránt növelte a mucosalis és a szisztémás ellenanyag termelést (7).

Klinikai vizsgálatok során azonban nem sikerült igazolni a D-vitamin védőoltás hatékonyságát

növelő hatását. Ennek okát a közleményekben azzal magyarázták, hogy a bevonásra került egészséges önkéntesek esetén nem volt kimutatott D-vitaminhiány, és valószínűleg normális D-vitamin ellátottság mellett már nincs addicionális hatása a D-vitamin kezelésnek. Sajnos az irodalomban nem található egyértelmű, jól tervezett klinikai vizsgálat, melyre alapozva kijelenthető lenne, hogy befolyásolja-e, és ha igen akkor kedvezően vagy kedvezőtlenül a védőoltás hatékonyságát a D-vitaminadás.

Összegzés

A D-vitaminhiány számtalan vizsgálat szerint is rontja az immunrendszer védekező képességét, mind a veleszületett, mind a szerzett immunitás funkciózavara miatt. Bár erre vonatkozó egyértelmű vizsgálatot még nem sikerült elvégezni, de megalapozottan feltételezhető, hogy a D-vitaminhiányban a védőoltások hatékonysága – egyéb tényezők hatására is – csökken. Ugyanakkor nem igazolható az, hogy a reguláris védőoltások hatékonysága D-vitaminnal együtt adva fokozható. Azt a feltételezést pedig, hogy a D-vitaminadás önmagában is képes lehet helyettesíteni az influenza elleni védőoltást, vagy legalább az emlékeztető oltást, még nem sikerült bizonyítani. Mint ahogy további védőoltások esetében sem volt igazolható, hogy D-vitaminadással kiváltható lenne a védőoltásokkal elérhető védettség.

Végül is az eredmények alapján, ami biztosan indokolt az az, hogy a D-vitaminhiány kialakulását el kell kerülni vagy D-vitaminadással meg kell szüntetni. De D-vitaminadással a védőoltások nem helyettesíthetőek.

Irodalomjegyzék:

- 1.) Alroy I., Towers T., Freedman L.P.: Transcriptional repression of interleukin-2 gene by 1,25(OH)₂D₃: Direct inhibition NFATp/AP-1 complex formation by a hormone receptor. *Mol. Cell Biol.*, 15, 5798-5799, 1995
- 2.) Aspinall R., Lang P.O.: Vaccine responsiveness in the elderly: Best practice for the clinic. *Exp. Rev. Vaccin.*, 13, 885-894, 2014
- 3.) Baeke F., Korf H., Overbergh L. et al.: Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 121(1-2), 221-227, 2010
- 4.) Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al.: Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 10(4), 482-496, 2010
- 5.) Chen S., Sims G.P., Chen X.X. et al.: Modulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J. Immunol.*, 179, 1634-1647, 2007
- 6.) Chesney R.W.: Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J. Pediatr.*, 156(5), 698-703, 2010
- 7.) Daynes R.A., Araneo B.A., Hennebold J. et al.: Steroids as regulators of the mammalian immune response. *J. Invest. Dermatol.*, 105, 14S-19S, 1995

- 8.) *Gombart A.F.*: The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Fut. Microbiol.*, 4(9), 1151-1165, 2000
- 9.) *Hewison M.*: Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 39(2), 365-379, 2010
- 10.) *Hewison M., Freeman L., Hughes S.V. et al.*: Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.*, 170, 5382-5390, 2003
- 11.) *Lang P.O., Samaras D.*: Aging adults and seasonal influenza: Does the vitamin D status (h)arm the body? *J. Aging Res.*, 806198, 2012
- 12.) *Miller J., Gallo R.L.*: Vitamin D and innate immunity. *Dermatol. Ther.*, 23(1),13-22, 2010
- 13.) *Penna G., Adorini L.*: 1 α 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.*, 164, 2405-2411, 2000
- 14.) *Sun J.*: Vitamin D and mucosal immune function *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 26, 591-595, 2010

