

# Egy új védőoltás, a meningococcus B elleni vakcina – Bexsero. Várakozások és kérdőjelek.

Dr. Lakos András, infektológus, csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos,  
MTA doktora, Kullancsbetegségek Ambulanciája, vezető

Dr. Torzsa Péter, háziiorvostani- és foglalkozás-egészségügyi szakorvos, PhD,  
Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, egyetemi docens

Dr. Ferenci Tamás, biostatistikus, PhD, Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, egyetemi adjunktus

## **Összefoglalás**

Három kanadai egészségügyi vezető: infektológus, járványügyi szakember és oltási szakértő tollából jelent meg idén januárban egy szokatlan dolgozat egy rangos folyóiratban. Ennek referálására és kommentálására vállalkoztunk. A meningococcusok közül Magyarországon többnyire a B szerocsoportú okozza a legtöbb megbetegedést. Az ellene kifejlesztett egyik oltás (Bexsero) 2014 nyarától Magyarországon is kapható, és az immunológiai adatokon alapuló előzetes várakozások alapján védelmet adhat ezen ritka, de igen súlyos megbetegedés ellen. Az oltás azonban rendkívül költséges, a klinikai hatékonysága még tisztázatlan és szokatlanul gyakran okoz lázreakciót, főleg csecsemőkorban, amikor a legnagyobb szükség lenne rá. Bár az okozati kapcsolat távolról sem bizonyított, az oltás után néhány esetben Kawasaki betegséget észleltek.

## **Kulcsszavak**

Meningococcus, vakcináció, Bexsero, oltás, védőoltás, hatásosság, biztonság, mellékhatás, ár.

## Bevezetés

Úgy tűnik, elmúltak azok a boldog békeidők, amikor olcsó tömegoltásokkal védekeztünk a nagy populációkat érintő, súlyos következményekkel járó fertőzések ellen. A megbetegedéssel kapcsolatos veszélyek messze felülmúlták az oltási mellékhatások okozta esetleges károsodások súlyosságát, gyakoriságát, az oltások egyértelműen költséghatékonyak is voltak. Ahogy azonban megritkultak a nagy halálozással, gyakori és maradandó károsodással járó, tömegeket érintő fertőzések, megnőtt az igény a kevésbé súlyos vagy kevésbé gyakori fertőzések elleni oltások kifejlesztésére. A vakcinaipar is sokat fejlődött, új – korábban elképzelhetetlen perspektívákat nyitó, de persze egyúttal kevésbé kipróbált és gyakran igen költséges – megoldásokat alkalmaz. A mérleg így már kevésbé egyértelmű; új, zavaró jelenségekkel is szembesülünk.

A sok mellékhatást okozó, teljes baktériumsejtet tartalmazó pertussis vakcinát egy sokkal szelídebb acellulárisal sikerült kiváltani, azonban kiderült, hogy ennek védőhatása rövidebb ideig tart (1) és félő, hogy a hordozás ellen is kevésbé véd. A bányahimlő ellen kifejlesztett oltás csak ismételt adás után hatékony. Az USA-ban a gyermekek csaknem teljes körű átoltása révén szinte megszűnt a varicella zoster vírus cirkulációja; valószínűleg ezért, tehát a természetes booster elmaradása miatt szaporodott meg a felnőttkori herpes zoster. Emiatt zoster elleni vakcinákat is kifejlesztettek, az élő-attenuált hatásossága azonban időskorban rossz. A legújabb, alegység vakcina ugyan idős korban is nagyon hatékony, viszont súlyos oltási reakciót okoz (2). A rotavírus elleni oltások költséghatékonyasága kérdéses. Nálunk az OEP nem támogatja, igen drága, emiatt inkább csak a gazdagabb szülők oltatják be gyermekeiket. A jómódú családokban azonban a fertőzés életveszélyes lefolyása is lényegesen ritkább, mert ezek a gyermekek hamarabb jutnak orvosi ellátáshoz. Valójában elsősorban a rossz körülmények között élőket kellene oltani, akik gyakran az utolsó pillanatban kerülnek kórházba.

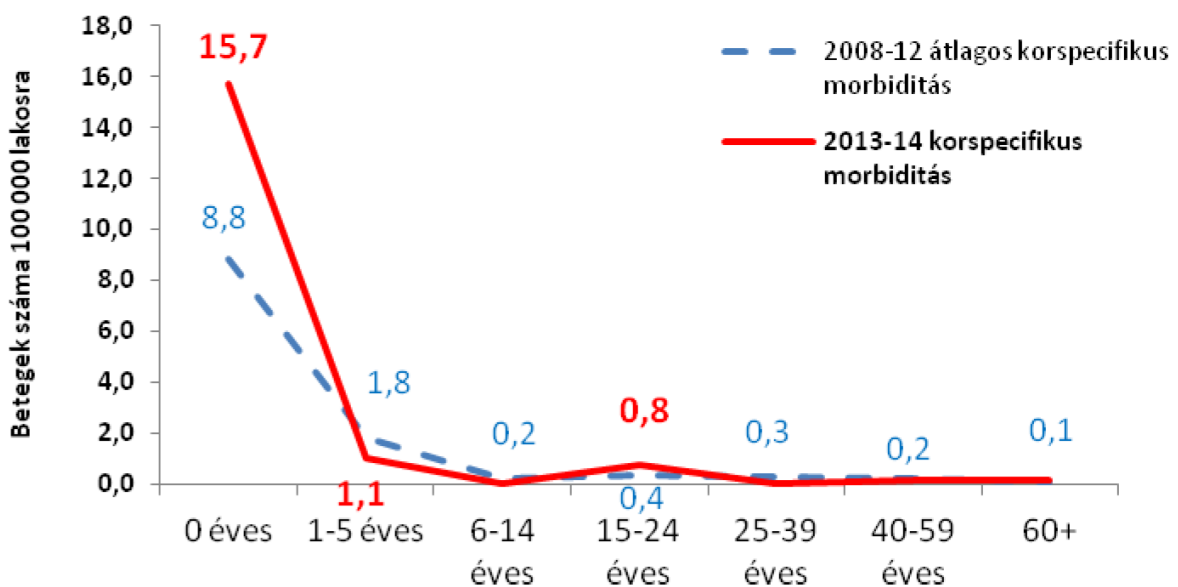
## Az invazív meningococcus-betegség

A *Neisseria meningitidis* Gram-negatív, tokos baktérium, melyet gyakran meningococcusként említünk. A létező 13 szerocsoport közül 6 (A, B, C, W-135, X, Y) okoz invazív kórképeket, purulens meningitist, meningococcaemiát és meningococcus szepszist.

A fulmináns, szepszikus forma 24 órán belül halálhoz vezethet, még mielőtt a meningitis kialakulhatna. A Waterhouse-Friderichsen szindróma mellékvesevérzés következménye, halálozása nagy. A betegség minden esetben súlyos általános állapottal jár. A láz hullámzó, többnyire

magas, de átmeneti csökkenése esetén sem javul a beteg külleme, közérzete. Csaknem minden esetben láthatók petechiák, és különösen a lábujjbegyeken 2-5 mm-es, lila, tömött, nyomásra el nem halványuló csomók – a septicus embólusok. Ezek a bőrjelenségek sokszor már akkor láthatók, amikor a tarkóköttőség, eszméletzavar még nem kifejezettek. A betegség korábbi elnevezésével (meningitis epidemica) szemben a mi régióinkban manapság kifejezetten ritkán mutatkoznak járványok, ezek esetszáma is csekély, a legtöbb megbetegedés sporadikusan fordul elő. A betegség gyakran az influenzajárványokkal együtt jelentkezik: a légúti vírusfertőzések segítik a meningococcusok megtapadását. A letalitás 10-20% körüli. A betegség még túlélés esetén is maradandó károsodásokkal gyógyulhat: hallásvesztés (2-4%), kognitív károsodás, fokális neurológiai jelek (1-2%), ujjak esetleg végtagok amputációja (1-8%) a leggyakoribbak.

Néhány évet leszámítva, amióta megjelent és kisebb járványokat okozott a C, a mi régióinkban többnyire a B szerocsoport okozza a legtöbb fertőzést. Az utóbbi 5 évben hazánkban szezononként átlagosan 59 invazív meningococcus megbetegedést jelentettek (3). Az utolsó szezonban a B szerocsoport volt felelős az esetek 56%-áért. Elsősorban a csecsemők érintettek (1. ábra). Az utolsó szezon a korábbiakénál kedvezőbben alakult, a mindössze 3 halálesetet a B szerocsoport okozta, mind csecsemő volt. A letalitás szezonról-szezonra 8 és 20% között váltakozik.



1. ábra Az invazív meningococcus-betegség korszpecifikus morbiditása a 2013-2014-es szezonban (3).

Az invazív meningococcus-betegség ritka, de igen súlyos fertőzés, ami ellen indokolt védőoltás kifejlesztése. Mivel a B-n kívül csaknem az összes többi, a betegségért felelős

szercsoporttal szemben sikerült hatékony és biztonságos vakcinát kifejleszteni, jogos volt az elvárás, hogy legyen teljes az oltóanyag-paletta.

## **A meningococcus B elleni védőoltás – Bexsero**

Ezen oltás kifejlesztését 30 év kutatómunkája előzte meg (4). Az előállításában soha nem látott technológiát („reverz vakcinológia”) alkalmaztak. A korábban megszokott eljárásokban a kórokozó fehérjét izolálják, majd ezek immunogenitását vizsgálják. Az A, C, Y és W szerocsoport esetén bevált tok-poliszacharid azonban a B esetében nem immunogén. Ezért, az eddigi gyakorlattól eltérően, előbb meghatározták a meningococcus B teljes genetikai szekvenciáját, majd bioinformatikai eszközökkel kerestek ígéretes antigéneket. A szóba jövő jelöltek immunogenitását az emberi alkalmazás előtt állatkísérletekben tesztelték.

## **Új vakcina, új kérdések**

### ***Jelenleg még ismeretlen klinikai hatásosság***

Nem ismerjük (még) az oltás hatékonyságát. Az egyes régiókban előforduló meningococcus-variánsok alapján az elméletileg becsült maximális hatékonyság európai viszonyok között 73-87%. Magyarországra vonatkozó adat nincsen, a hozzánk legközelebbi Csehországban 74% (5). Klinikai hatékonyságát a betegség ritkasága miatt nem lehet vizsgálni, ehelyett az immunizáció után megjelenő szérum baktericid antitesteket határozzák meg. Az elméleti lefedettség a vakcina bevezetésétől függetlenül is csökkenhet, például Spanyolország egy tartományában 5 év alatt 61,8%-ról 42,1%-ra (6). Egyelőre nem tudjuk, hogy a Bexsero által nyújtott védelem mennyi ideig tart. Új adatok szerint (7) még az öt oltásban részesülteknél is (ez több, mint ami a jelenlegi ajánlásokban szerepel) a baktérium-törzstől függően csak a gyerekek 44-88%-a rendelkezik protektív antitest-titerrel 20 hónappal az utolsó oltás után. Tisztázatlan még az is, hogy a Bexsero-nak milyen hatása van a nasopharyngealis hordozásra, azaz képes-e, és ha igen, milyen mértékben nyájimmunitási hatást kiváltani.

### ***Gyakori oltási reakciók***

Elsősorban a csecsemők immunizálásának lenne haszna, hiszen ők a legveszélyeztetettebbek, közülük kerül ki a megbetegedettek és a halálesetek túlnyomó része. Azonban a csecsemőkori rutinszerűen alkalmazott kombinált vakcinákkal, amelyek tehát hatféle (diphtheria, tetanus, pertussis, polio, haemophilus B, pneumococcus) súlyos, illetve oltás nélkül gyakori fertőzés

kivédésére szolgálnak, hetedikként együttadva az oltási reakciók elfogadhatatlanul gyakoriak (4). Az érintett végtag érzékenysége, beszűrődése a csecsemők több mint 40%-ában fordult elő. Összességében 80%-ban észleltek szisztémás reakciót és ezek negyede minősült súlyosnak. Emiatt olyan oltási menetrendet javasolnak, amelyben a hagyományos, 2, 3, 4 hónapos korban adandó csecsemőkorai vakcinák közé kéthetes intervallummal illesztik be a Bexserót (8). Amennyiben ezt az oltási menetrendet választjuk, az étvágytalanság, az aluszékonyosság, a szokatlan sírás, a nyugtalanság valamint a láz így is mind-mind gyakoribbak, mint a rutinszerűen alkalmazott oltások esetén (4). Még nagyobb baj, hogy elképzelhető, a heves oltási reakciók miatt a hagyományos (kötelező) védőoltásokkal szemben is fokozódna a bizalmatlanság.

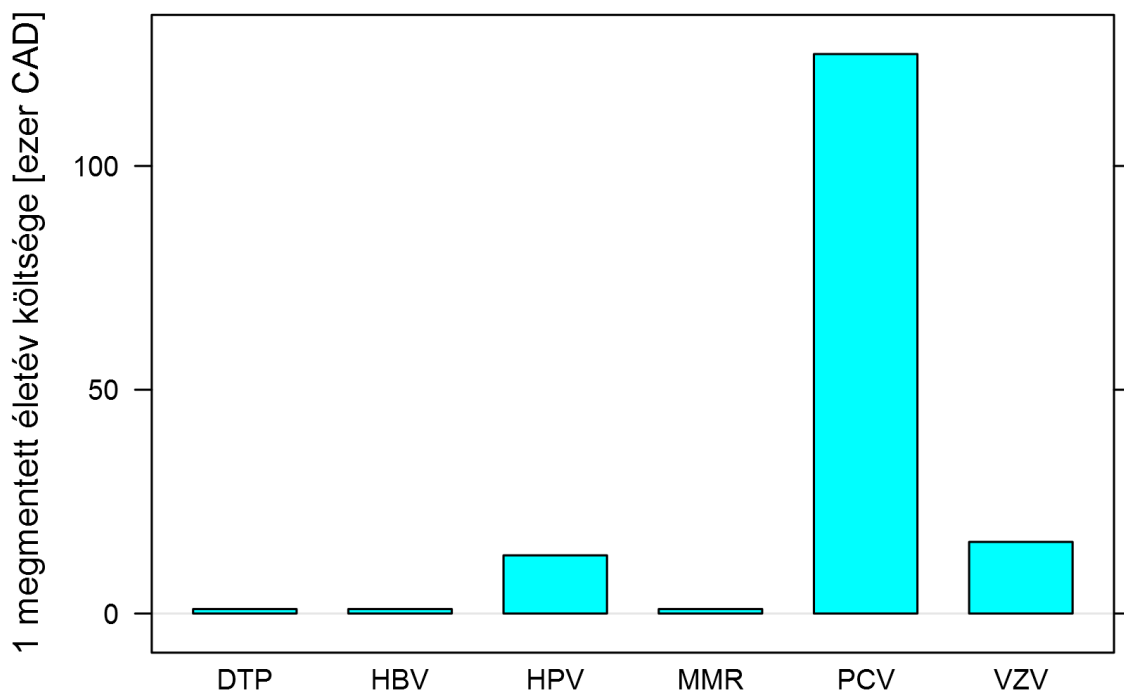
### ***Ritka mellékhatások***

A Kawasaki betegség nagyon ritka, igen súlyos autoimmun vasculitis, látványos tünetekkel jár. Eredete tisztázatlan, fertőzőbetegségek után gyakoribb. Elsősorban csecsemőkisdedkorban fordul elő. Magas, remittáló, akár hetekig tartó, lázcsillapítókra alig reagáló láz, súlyos conjunctivitis, episcleritis, blepharitis mellett az ajkak duzzanata, vérző repedezettsége, szokatlan, cseresznyepiros színe, a földieperre hasonlító nyelv és a buccális szájnyálkahártya heves gyulladása jellemzi. A nyaki nyirokcsomók általában látványosan megnagyobbodnak. Pár nap után megjelenik a kiütés, ami gyorsan változhat, többnyire maculo-papulosus. A vérképben kifejezett gyulladáshoz tartozó reakciók kísérik, fokozatosan alakul ki a gyakori thrombocytosis. Kezdetben a tenyér és a talp duzzadt, feltűnően vörös, a gyógyulási fázisban a körmök körül kezdődő, majd az egész kézre, lábfejre kiterjedő, semmilyen más kórképben nem látott nagylemezes hámlás követi. A halálozás fejlett ellátás mellett is 0,1% körüli. A Kawasaki betegség súlyos szövődménye a myocarditis, a coronaria aneurysma valamint a mitralis és a tricuspidalis billentyűk károsodása. A diagnózist a fenti klinikai és laboratóriumi jelenségek alapján kell felállítani, nincs olyan teszt, ami bizonyítaná a betegséget. A Bexsero törzskönyvezésekor elvégzett 3 nagy klinikai kísérletben (9, 10, 11) összesen 5 Kawasaki-betegség fordult elő az oltott, és 1 a kontroll csoportokban. Ez nem jelent 5-szörös kockázatot, mert a kísérletek jellegéből adódóan az oltottakat hosszabb ideig követték (6917 vs. 1794 emberév), ennek figyelembevételével a relatív kockázatnövekedés 29%-os (4). Fel kell azonban hívni a figyelmet, hogy e kísérletek mintanagysága csekély ahhoz, hogy egy ilyen ritka mellékhatás előfordulási gyakoriságát megbízhatóan becsülni lehessen, így az összefüggés nem tekinthető bizonyítottnak, de indokolt a törzskönyvezést követő szigorú ellenőrzés. A jelenlegi alkalmazási előirat szerint a Bexsero utáni Kawasaki kockázat „ritka”, azaz legfeljebb

1000-ből 1 embert érint (12). Fontos megjegyezni, hogy a kockázat-haszon mérlegelésnél a ritka mellékhatások is komoly súllyal esnek latba, amennyiben a megelőzött betegség maga is ritka (13): magyar viszonyok között mintegy 10 ezer csecsemőt kell beoltani (azaz *mindegyiket* kitenni a mellékhatás-kockázatnak – egy „ritka” mellékhatásból tehát például 10-et okozva) ahhoz, hogy *1-nek* megakadályozzuk a meningococcus megbetegedését.

## Ár

A Bexsero az eddigi legdrágább vakcina. Egy csecsemő immunizálása ma Magyarországon 2 vagy 3 oltás alapimmunizálásra + 1 emlékeztető (8) 80-110 ezer Ft-ba kerül. Így listaáron egy csecsemőkori meningococcus B megbetegedés megelőzése majdnem 1 milliárd forintba, egy élet megmentése 4-10 milliárd (!) forintba kerül. Összehasonlításként a 2. ábrán feltüntettük, hogy mennyibe kerül egy életév megmentése néhány kiterjedten használt védőoltással (14).



2. ábra Egy védőoltással megmentett életév költsége kanadai adatok alapján (14). A függőleges tengely ezer kanadai dollárban értendő, 1 kanadai dollár = 226 forint. Nyersen átszámolva a cikkben idézett összeget, 70 életév-vesztéssel számolva egy halálzásra, listaáron a Bexsero oszlopa 250-600-as értéken állna. Rövidítések: MMR: kanyaró, mumpsz, rubeola; DTP: diphtheria, tetanus, pertussis; HBV: hepatitis B vírus; VZV: varicella zoster vírus; PCV: konjugált pneumococcus vakcina; HPV: humán papillomavírus.

## Zárszó

A Bexsero széleskörű alkalmazására eddig nagyon kevés országban született ajánlás, az egészségbiztosító által támogatott oltások közé pedig egyedül az Egyesült Királyságban került be. A hazai ajánlás megfogalmazásával véleményünk szerint célszerű lenne – a német állásponthoz hasonlóan (15) – megvárni, amíg a másutt szerzett tapasztalatok alapján jobban meg tudjuk ítélni az oltás hasznát, kockázatait, költséghatékonyságát. Lép- vagy komplementhiányos és egyéb immunszupprimált betegek, valamint járványveszély esetén a Bexsero alkalmazása már most is indokolt.

## Hivatkozások

1. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med.* 2012; 367(11):1012-9.
2. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(22):2087-96.
3. Országok Epidemiológiai Központ (OEK). A meningitis epidemica járványügyi helyzete a 2013-14. epidemiológiai évben.
4. O’Ryan M, Stoddard J, Toneatto D, et al. A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program. *Drugs.* 2014; 74(1):15-30.
5. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):416-25.
6. Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS One.* 2014; 9(12):e116024.
7. McQuaid F, Snape MD, John TM, et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ.* 2015; 187(7):E215-23.
8. Országos Epidemiológiai Központ (OEK). Módszertani levél a 2015. évi védőoltásokról. *Epinfo,* 2015; 22 (Különszám 1).
9. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine

- (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*; 381(9869):825-35.
10. Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(6):573-82.
  11. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*; 379(9816):617-24.
  12. European Medicines Agency (EMA). Bexsero: EPAR - Product Information.
  13. Ferenci T. Kiegészítés a kockázat-haszon mérlegelés egy kérdéséhez: pár gondolat az abszolút és relatív kockázatról. URL:  
[http://vedooltas.blog.hu/2014/12/30/reszletesebben\\_a\\_koltseg-haszon\\_merlegeles\\_egy\\_kerdeserol](http://vedooltas.blog.hu/2014/12/30/reszletesebben_a_koltseg-haszon_merlegeles_egy_kerdeserol). Hozzáférés dátuma: 2015. 06. 02.
  14. Crowcroft NS, Deeks SL, Upshur RE. Do we need a new approach to making vaccine recommendations? *BMJ*. 2015; 350:h308.
  15. Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) zum Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero. *Epidemiologisches Bulletin* 2013; 49:495-498. (rövidített angol nyelvű változat: [http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/STIKO\\_statement\\_Men\\_SgB.html](http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/STIKO_statement_Men_SgB.html) Hozzáférés dátuma 2015. 06. 25.)