



**2020. XX. évfolyam 3-4. szám**

**Tartalom:**

---

**Dr. Tirczka Tamásra emlékezünk**

**Kanyaró megbetegedések és laboratóriumi tapasztalatok  
2017-2020. Hazai adatok a kötelező kanyaró, rubeola és  
mumpsz védőoltások tükrében**

Dr. Rigó Zita<sup>1</sup>, Farkas Ágnes<sup>1</sup>, Dr. Szomor Katalin PhD<sup>1</sup>, Dr. Lukács Adrienne<sup>1</sup>,  
Dr. Molnár Zsuzsanna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratórium, Nemzeti Népegészségügyi  
Központ, Budapest; <sup>2</sup> Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztály Járványügyi és  
Infekciókontroll Főosztálya Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest

---

2020

---



**Kiadja:** Nemzeti Népegészségügyi Központ

**A kiadó és a szerkesztőség székhelye:** 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

**Felelős kiadó:** Dr. Müller Cecília

**Alapító szerkesztő:**

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

**Felelős szerkesztő:**

Pászti Judit

Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály

**Szerkesztő:**

Áy Éva

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Erdősi Tímea

Dr. Tirczka Tamás<sup>†</sup>

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

**Technikai szerkesztő:**

Adravec Lilla

Áy Éva

**Olvasó szerkesztő:**

Dr. Dencs Ágnes (Ph.D.)

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Készült a Nemzeti Népegészségügyi Központ nyomdájában  
70 példányban

**Nyomdavezető:** Novák Anikó

**ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)**

ISSN 2063-9813 (Online)

A Mikrobiológiai Körlevelek az NNK honlapján

[www.nnk.gov.hu](http://www.nnk.gov.hu) elérhetőek

## **Dr. Tirczka Tamásra emlékezünk**

**(1957-2021)**



Dr. Tirczka Tamás, a Nemzeti Népegészségügyi Központ szakgyógyszerésze, 2021. július 28-án hosszan tartó súlyos betegsége következtében, tragikus hirtelenséggel, családjában körében elhunyt.

Tamás 1985-ben végzett a budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. Egyetemi tanulmányainak megkezdése előtt két évig laboratóriumi asszisztensként dolgozott az Országos Közegészségügyi Intézet Bakteriológiai osztályán. Diplomájának megszerzése után gyógyszerészként vett részt az Országos Közegészségügyi Intézet Bakteriológiai osztályának munkájában 1985 és 1987 között, ahol az Anaerob laboratóriumi részleget vezette, emellett az osztály minden tevékenységében aktívan részt vett. A kötelező katonai szolgálat letöltése után 2001. július végéig a Pest megyei Flór Ferenc Kórházban dolgozott, a Központi Laboratórium Bakteriológia részlegén irányította a szakmai munkát. Szakvizsgáját „Közegészségügyi- és járványügyi laboratóriumi vizsgálatok”-ból szerezte 1989-ben.

2001 augusztusában került vissza az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Bakteriológiai osztályára, ahol a Klinikai bakteriológiai diagnosztikai laboratóriumot vezette, emellett a Kórházhigiénés részleg szakmai irányítója is volt. A 2000-es évektől kezdődően a *Streptococcus pneumoniae* immunizációs programhoz szükséges laboratóriumi surveillance-ban vett részt. A hazai laboratóriumokkal együttműködésben gyűjtötték az invazív megbetegedésekből származó izolátumokat. Az OEK laboratóriumában végezte a *S. pneumoniae* törzsek szerotípus-meghatározását és antibiotikum érzékenységi vizsgálatait. Az

eredményeket évről-évre szakmai fórumokon és Mikrobiológiai Körlevelekben publikálták, ezzel is támogatva hazánkban a leghatékonyabb oltóanyag alkalmazását.

*Kiemelkedő munkájáért 2003-ban és 2007-ben Főigazgatói dicséretben részesült. 2008-ban „Főtanácsos” címet kapott, és ebben az évben nevezték ki a Bakteriológia I. osztály vezetőjévé is. Emellett továbbra is szakmai vezetőként irányította az „Oltással megelőzhető invazív bakteriális megbetegedések Nemzeti Referencia Laboratóriumát”, valamint a Klinikai bakteriológiai- és a Kórházhigiénés laboratóriumot. Az Országos Tisztifőorvos Elismerő Oklevelét 2011-ben kapta meg kiemelkedő népegészségügyi tevékenységének elismeréseként.*

A laboratóriumi munka mellett évtizedeken keresztül részt vett a szakdolgozók továbbképzésében szakmai előadóként. Szakképzés és posztgraduális képzés keretében vegyes bakteriológiát oktatott számos, jelenleg is a bakteriológiai laboratóriumokban dolgozó munkatársnak. Alapító szerkesztőségi tagja volt a Mikrobiológiai Körlevélnek, amelyben évente több cikk szerzője és társszerzője is volt.

Személyisége és munkaszeretete valamennyi munkatársa előtt példaként áll. Kitartása és az az erő, amely a végsőkig a laboratóriumban tartotta, tiszteletet parancsoló. Őszinte és mély fájdalommal búcsúztunk Tőle. Dr Tirczka Tamást a Nemzeti Népegészségügyi Központ saját halottjának tekinti.

# Kanyaró megbetegedések és laboratóriumi tapasztalatok 2017-2020. Hazai adatok a kötelező kanyaró, rubeola és mumpsz védőoltások tükrében

Dr. Rigó Zita<sup>1</sup>, Farkas Ágnes<sup>1</sup>, Dr. Szomor Katalin PhD<sup>1</sup>, Dr. Lukács Adrienne<sup>1</sup>, Dr. Molnár Zsuzsanna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratórium, Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest; <sup>2</sup>Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztály Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest

## Tartalom

I. rész .....	7
1. Bevezetés .....	7
2. A WHO tervei a kanyaró, a rubeola és a kongenitális rubeola szindróma globális eliminációjáról .....	8
3. Globális adatok az elimináció eredményeiről .....	8
4. Az elimináció folyamatához kötődő definíciók .....	11
5. Az elimináció aktuális irányelvei – immunológiai rések és kiegészítő kampányoltások .....	13
6. Hazánk helyzete a kanyaró és rubeola elimináció folyamatában.....	15
7. WHO Kanyaró és Rubeola Referencia Laboratóriumok Hálózata (Global Measles and Rubella Laboratory Network /GMRLN).....	17
8. Epidemiológiai és laboratóriumi surveillance rendszer - esetalapú és integrált kanyaró/ rubeola surveillance fenntartása .....	18
9. Hazai jogszabályi háttér - kötelezettségek aktuális fertőzés gyanúja esetén .....	19
10. Vizsgálati minták vétele, tárolása, szállítása és a vizsgálati kérés módja.....	20
10.1. Kötelező mintavételezés .....	20
10.2. Helyes mintavételezési technika (orr/garattörlet/conjunctiva váladék) .....	21
10.3. A minták tárolási, szállítási hőmérséklete .....	22
11. A laboratóriumi vizsgálatkérő lapok kitöltése – a fertőzéssel kapcsolatos információk .....	23
II. rész .....	24
12. A kanyaró elleni oltási rend bevezetésének folyamata hazánkban .....	24
13. Posztexpozíciós profilaxis és az MMR-oltási betegség.....	24
14. Az utolsó három jelentős kanyaró járvány Magyarországon.....	25



15. Változás a hazai kanyarójelentések adataiban.....	26
16. Kanyaró szeroepidemiológiai vizsgálat 2017-2018-ban és a további teendők.....	28
17. Az anyák és csecsemők védettségének kérdése.....	36
III. rész.....	38
18. A kanyaró patophysiológiája és klinikuma.....	38
18.1. A fertőzés patomechanizmusa.....	38
18.2. A kanyaróvírus és az immunrendszer viszonya.....	39
18.3. A kanyaró főbb epidemiológiai jellemzői és klinikai tünetei.....	40
18.4. A morbilli szövődményei.....	43
18.5. Differenciáldiagnosztika.....	48
18.6. Terápia.....	49
IV. rész.....	50
19. Mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika.....	50
19.1. Immunstátusz ellenőrzés laboratóriumi kérdései.....	50
19.2. Kanyaró-specifikus IgG ellenanyagok aviditás vizsgálata.....	53
19.3. Kanyaró elleni primovakcinációt követő ellenanyagválasz kinetikája.....	55
19.4. Oltatlan személyek kanyaró megbetegedése és szerológiai jellemzői.....	56
19.5. Oltott személyek kanyaró megbetegedése és szerológiai jellemzői.....	57
19.6. Morbilli oltási betegség mikrobiológiai vizsgálata kanyaró járványban.....	59
19.7. Rubeola oltási betegségek észlelése kanyaró járványban.....	60
V. rész.....	61
20. Hazai kanyaró járványok (2017-2020) epidemiológiai és laboratóriumi adatainak összefoglalása.....	61
20.1. Hazai epidemiológiai adatok (2017-2020).....	61
20.2. Molekuláris vizsgálatok összefoglalása.....	66
20.3. Szerológia és molekuláris vizsgálatok párhuzamos eredményei (2017-2019).....	68
20.4. Vírusizolálás összefoglalása.....	69
20.5. Laboratóriumi eredményeken alapuló konklúzió.....	70
20.6. 2017-2019-ben hazánkban igazolt kanyaró megbetegedések osztályozása.....	71
VI. rész.....	73
21. Esetismertetések.....	73



21.1. Vírusnukleinsav-detektálás kivételes esete a tünetek megjelenését követő 18. napon..	73
21.2. SSPE .....	74
21.3. Kanyaró oltási betegség – az oltóvírus törzs kimutatása betegmintából.....	75
21.4. Revakcinációt követő tapasztalatok – 3 egészségügyi dolgozó kanyaró megbetegedése	76
21.5. Másodlagos oltási elégtelenség .....	77
21.6. Másodlagos oltási elégtelenség primer kanyarófertőzés szerológiai jegyeivel .....	79
VII. rész.....	80
22. Záró gondolatok.....	80
22.1. A kanyaró tüneteit meg kell tanulni és gondolni kell rá! .....	80
22.2. A kanyaró elleni küzdelem aktuális feladat marad .....	81
Köszönetnyilvánítás .....	83
Irodalomjegyzék: .....	84

# Kanyaró megbetegedések és laboratóriumi tapasztalatok 2017-2020. Hazai adatok a kötelező kanyaró, rubeola és mumpsz védőoltások tükrében

*Dr. Rigó Zita<sup>1</sup>, Farkas Ágnes<sup>1</sup>, Dr. Szomor Katalin PhD<sup>1</sup>, Dr. Lukács Adrienne<sup>1</sup>, Dr. Molnár Zsuzsanna<sup>2</sup>*  
*<sup>1</sup>WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratórium, Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest; <sup>2</sup>Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztály Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya Nemzeti Népegészségügyi Központ, Budapest;*

## I. rész

### 1. Bevezetés

Nemzetközi és hazai viszonylatban **a kötelező védőoltások bevezetése óta a kanyarófertőzések új és új tapasztalatokkal szolgálnak mind a klinikai gyakorlat, mind a laboratórium részére.** Cikkünk megírásának célja:

- a kanyaró eliminációs program nemzetközi és hazai helyzetének áttekintése;
- a kötelező, diagnosztikus célú laboratóriumi kanyaró vizsgálatok szükségességének ismertetése;
- tájékoztatás a mikrobiológiai vizsgálatokhoz szükséges feltételekről;
- az utóbbi években előforduló, hazai kanyaró megbetegedések laboratóriumi tapasztalatainak ismertetése és a laboratóriumi eredmények jelentése, értékelése;
- a hazai kanyaró megbetegedések legfőbb archivált adatainak áttekintése;
- a kanyaró megbetegedések klinikai felismerésének elősegítése.

Összefoglalónk támpontot kíván nyújtani annak megítéléséhez, hogy számíthatunk-e a jövőben hazai kanyaró megbetegedésekre, mekkora kiterjedés várható egy-egy esetlegesen előforduló kanyaró járvány során, és hogyan tudunk minél jobban felkészülni a megelőzésükre. Hazánkban mára már talán kissé elfelejtődött, azonban olykor-olykor még felütheti fejét a „kanyaró-kérdés”. Bizakodunk, hogy a védőoltások korszakában a hazai megbetegedések jelentkezésének a célegyenesben lévő legvégső szakaszáról beszélhetünk, és hogy az előttünk álló teendők megvalósításával elérkezik az idő, amikor a fekete himlőhöz hasonlóan a kanyaró az egész világon már csak eradikált betegségként lesz ismeretes. Ez az időszak indokoltá teszi, hogy a hazánkban előforduló kanyarófertőzésekről számot adó régi és új adatokról, tapasztalatokról beszámoljunk. Cikkünkben a kanyaró mellett helyet



kapott néhány rubeoláról és mumpszról szóló hazai adat is, amelyek alátámasztják a védőoltások eredményességét és szükségességét.

## 2. A WHO tervei a kanyaró, a rubeola és a kongenitális rubeola szindróma globális eliminációjáról

A kanyaró (morbilli), rózsahimlő (rubeola) és kongenitális rubeola szindróma (CRS) globális eliminációja az Egészségügyi Világszervezet (**World Health Organization/WHO**) koordináló és felügyeleti tevékenysége alatt történik. Az eliminációs folyamat alapelveit a WHO tagállamok által elfogadott stratégiai terv (**Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020<sup>1</sup>/GMRSP**) tartalmazza. Az Egészségügyi Világszervezet Közgyűlése (**World Health Assembly**) a védőoltásokra vonatkozóan globális akciótervet (**Global Vaccine Action Plan 2011-2020<sup>2</sup>**) dolgozott ki, amelyet az EU/EEA tagállamok elfogadtak és saját helyzetüknek megfelelően adaptáltak (**European Vaccine Action Plan 2015-2020/EVAP<sup>3</sup>**). Az elimináció céljainak elérése érdekében a WHO, biztosítva a globális lefedettséget, hat stratégiai régióra osztva fejt ki tevékenységét az epidemiológiai, földrajzi, szervezési sajátosságok figyelembevételével. Hazánk a **WHO Európai Régiójának<sup>4</sup>** szervezeti egységén belül vesz részt az elimináció programjának teljesítésében. Az aktuális nehézségekre megoldást kereső és a tapasztalatok megosztása érdekében szerveződő **fórumok meghatározott szervezeti szinteken** jönnek létre. A globális és regionális elimináció megvalósulásának ütemében az elért eredmények elemzésével, értékelésével folyamatosan aktualizált dokumentumok kerülnek kiadásra. Az elimináció tervének teljes körű megvalósítása globálisan sürgető és elengedhetetlen feladat.

## 3. Globális adatok az elimináció eredményeiről

Nyomós indokkal nevezhetjük a kanyarót földünk legfertőzőbb megbetegedésének. Kontagiozitási indexe megközelíti a 100%-ot. Reprodukciós rátája 12-18, amely messze meghaladja az egyéb vírusok, illetve a napjaink küzdelmeit okozó SARS-CoV-2 okozta járvány során tapasztalt (reprodukciós rátája: 2,5-3,5) értékeket. (98) A **Measles & Rubella Initiative**, amely egy 2001-ben

---

<sup>1</sup> WHO Globális Kanyaró és Rubeola Stratégiai Terv 2012-2020

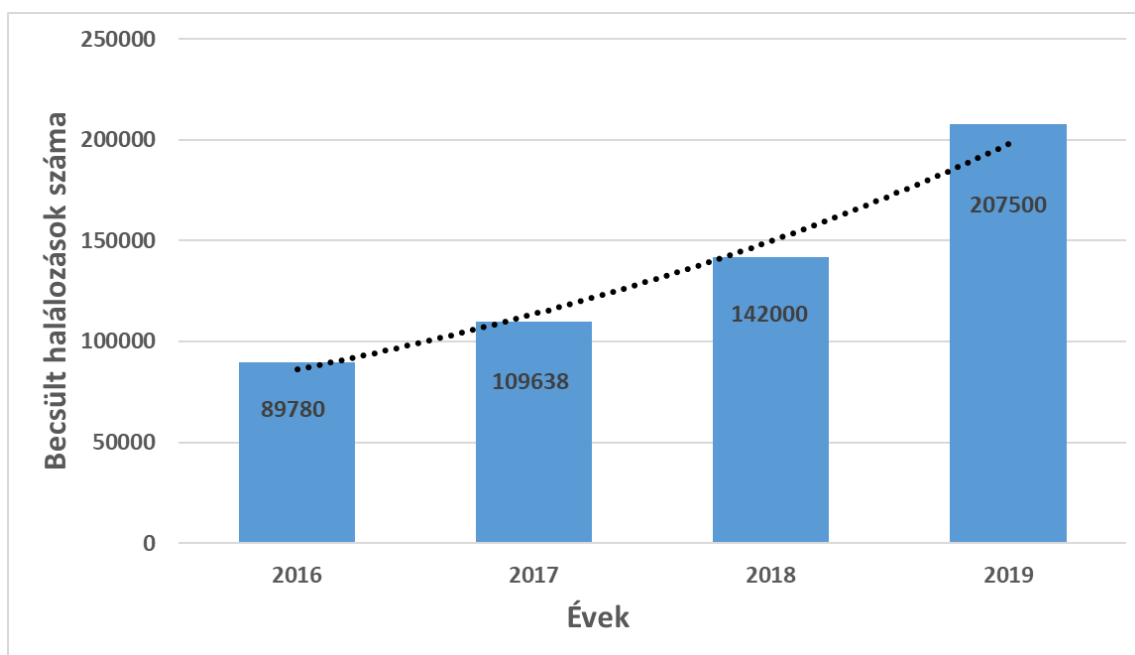
<sup>2</sup> WHO Globális Védőoltási Cselekvési Terv 2011-2020

<sup>3</sup> WHO Európai Védőoltási Cselekvési Terv 2015-2020

<sup>4</sup> Az Európai Régió szervezeti egységéhez Európa és az Uralon túl fekvő Észak-Kelet Ázsia földrajzi területe tartozik.

alapított globális szintű kezdeményezés<sup>5</sup>, a kanyaró okozta gyermekhalálozások és a kongenitális rubeola szindróma megelőzését tűzte ki céljául. 80 ország részére nyújtott anyagi és technikai támogatással globálisan 85%-os átoltottságot sikerült elérni a kanyaró alapimmunizálás során. A 2020-as évekre vonatkozó célkitűzések szerint a járványok megelőzésének és a sikeres eliminációnak az lenne a feltétele, hogy **mind az első és mind a második rutin oltással az átoltottsági adatok elérjék vagy meghaladják a 95%-ot és a területi lefedettség tekintetében egyenletes eloszlást mutassanak (GMRSP). 2000 és 2019 között eltelt időintervallumban globálisan a kanyaró elleni védőoltás első dóziséval történő átoltottság 72%-ról 86%-ra, a második dózissal történő átoltottság 18%-ról 71%-ra emelkedett, amelynek köszönhetően a becslések szerint 25,5 millió kanyaró okozta halálesetet sikerült elkerülni. (93)**

Globális viszonylatban a 2000 és 2016 közötti időszakban a kanyaró incidenciája 87%-kal mérséklődött, a megbetegedések száma egymillió lakosra vonatkoztatva 146 esetről 19-re esett. 2000 és 2017 között az évenkénti kanyaró okozta halálozás 80%-os csökkenést mutatott, 2000-ben 545 000 haláleset fordult elő, 2017. évben megközelítőleg 110 000 ember halt meg kanyarófertőzésben, *legfőképpen az 5 év alatti gyermekek korcsoportjában. Ugyanakkor a 2016. évtől jelentősen, mintegy 30%-kal megemelkedett a bejelentett kanyaró megbetegedések száma, többek között az Európai Régióban is. Ezzel együtt 2016 és 2019 között eltelt 4 év alatt becslések szerint globálisan 130%-kal emelkedtek a kanyaróvírussal összefüggésben lévő halálozások. (1. ábra)*



1. ábra Kanyaróvírus fertőzéssel összefüggő halálozás (becsült értékek) 2016-2019

<sup>5</sup> American Red Cross, United Nations Foundation, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, UNICEF, WHO

Az adatok nem tartalmazzák a késői szövődmény, a *subacut sclerotisalo panencephalitis* (SSPE) következményeit, valamint a kanyaróvírus immunsuppresszív hatásából kifolyólag kialakuló egyéb virális, bakteriális szövődmények okozta halálozási statisztikát sem. (94,95,96,97)

**Az EU/EEA<sup>6</sup> tagállamokban a 2016 és 2019 első negyedéve közötti időintervallumban a csecsemő megbetegedések száma a többi korcsoporthoz képest 44-szeres volt, és a megbetegedések magas hányada (35%) történt felnőtt korosztályban.** (4,9,11) A felerősödő népáramlások következményeként megváltozott a lakosság létszámának és összetételének aránya. Az EU tagállamaiban a tagállamokon kívülről származó lakosok száma 2018. január 1-re elérte a 22,3 milliót, amely az EU lakosságának 4,4%-át jelenti. További 17,6 millió EU tagállambeli személy él másik tagállamban. A nemzetközi légitforgalmi nyilvántartás szerint (International Air Transport Association/IATA) megközelítően 422 600 000 nemzetközi utazás történt az EU/EEA tagállamokon belül. (4)

Az eredeti, 2012-es tervek szerint 2015-re az eliminációs program sikeresen lebonyolítható lett volna 4 WHO Régióban. Azonban 2010 óta jelentősen lelassult az eliminációs célok megvalósulása, mivel mind régióként, mind a régiókon belül jelentős eltérések mutatkoztak a kanyaróval szembeni átoltottságban (**WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE** jelentés). A 2020 végéig teljesítendő célkitűzésnek megfelelően legalább 5 WHO régióban<sup>7</sup> meg kellett volna valósulnia a kanyaró és a rubeola eliminációjának (Measles & Rubella Initiative).

**Az elmúlt évtized tekintetében a globálisan alkalmazott első dózisú kanyaró védőoltással történő átoltottság 85%-on történő stagnálása az éves születésszámok tükrében azt jelenti, hogy 20 millió gyermek maradt fogékony a fertőzéssel szemben.** Az oltás második dózisával történő átoltottság sem elégséges a populáció kellő immunitásának biztosításához és fenntartásához, mindemellett az országok között és az országokon belül az átoltottság területi lefedettsége is nagyon heterogén.

**A COVID-19 pandemia globálisan elvonta a figyelmet századunk legkritikusabb pandemiájáról, a kanyaróról. A 2020-ról szóló jelentések csökkenő tendenciát mutató esetszámai megtévesztő képet nyújtanak a valóságos helyzettel szemben.** Ennek háttérében a surveillance rendszer szuboptimális működése, a kanyaró járványok szempontjából átmenetileg haladékos jelző, a COVID-19 terjedésének megfékezése érdekében hozott rendszabályok, a nemzetközi utazások és a humán kontaktusok csökkenése áll. A COVID-19 pandemia következményeként mind a 6 WHO régió csökkenő immunizációs aktivitásokról számolt be, amely egyaránt érintette a rutin és a kampányoltásokat is. A jelentések alapján a pandemia első hat hónapjában 56 országnak 101

---

<sup>6</sup> Európai Unió/Európai Gazdasági Térség

<sup>7</sup> Az Amerikai Régiót eliminált földrésznek nyilvánították 2016-ban.

immunizációs programja szakadt meg. Ennek következményeként globálisan a meglévő immunológiai rések további kiterjedésével és kritikus alakulásával kell számolni, amely egy postpandémiás kanyaró okozta katasztrófát helyez kilátásba, és kiváltképpen az elimináció szempontjából sérülékeny országokban sürgős megoldást követel. (93)

#### 4. Az elimináció folyamatához kötődő definíciók

A kanyaró/rubeola eliminált státusz egy adott országra/földrajzi területre vonatkozóan abban az esetben jelenthető ki, ha annak területén legalább 12 hónapja vagy ennél több ideje endémiás kanyaró-, illetve rubeolafertőzés esete nem fordult elő, megfelelően szervezett és jól működő surveillance-rendszer mellett.

Az endémiás járvány (*endemic transmission*) az endémiás vagy importált kanyaró-, illetve rubeolavírus folyamatos perzisztálását jelenti, amely legalább 12 hónapon keresztül vagy azt meghaladva képes egy meghatározott földrajzi területen fertőzést okozva továbbterjedni.

Újra-megjelenő endémiás járványként (*re-establishment of endemic transmission*) említjük, amikor a fertőzés terjedése epidemiológiai kapcsolatok és laboratóriumi vizsgálatok által egyértelműen bizonyítható, és megszakítás nélkül legalább 12 hónapon keresztül vagy azt meghaladóan képes egy olyan földrajzi területen továbbterjedni, ahol megelőzően a kórokozó eliminálására már sor került.

Járványról vagy a fertőzés terjedésének láncolatáról akkor beszélhetünk, ha időben egymással összefüggő két vagy több kanyaró, illetve rubeola eset fordul elő és közöttük epidemiológiailag és/vagy virológiailag igazolt kapcsolat áll fenn.

A fertőzés terjedésének láncolatát leíró fogalmak egy járvány során:

- **primér transzmisszó** /a klinikai tünetek alapján feltételezett vagy laboratórium által igazolt fertőző forrás kontaktjá(i)nak fertőződése/,
- **szekunder transzmisszió** /a fertőzés terjedésének második láncolata, a fertőző forrás kontaktjának a kontaktja(i)/,
- **tercier transzmisszió** /a fertőzés terjedésének harmadik láncolata/stb.

**Esetdefiníciók:**

A kanyaró és a rubeola esetdefiníciók megfogalmazása a tünetes betegek klinikai- járványügyi megítélése szempontjából szükséges, és egyben támpontot nyújtanak a kanyaró és a rubeola eliminációját elősegítő surveillance-rendszer fenntartásához. Ugyanakkor az elimináció igen előrehaladott stádiumában lévő országokban, ahogy hazánkban is, a sikeres elimináció bizonyítása céljából egyetlen fertőzés igazolása vagy kizárása sem engedhető meg mikrobiológiai laboratóriumi

eredményekkel történő alátámasztás nélkül, kizárólagosan tüneti kritériumokat tartalmazó esetdefiníció alapján.

**Kanyaró gyanús eset:** a tünetek megfelelnek a kanyaró fertőzés klinikai feltételeinek:

- láz és
- maculopapulosus kiütés és
- köhögés vagy orrfolyás vagy conjunctivitis (piros szem).

**Rubeola gyanús eset:** a tünetek megfelelnek a rubeola fertőzés klinikai feltételeinek:

- maculopapulosus kiütés és
- cervicalis, suboccipitalis vagy postauricularis nyirokcsomó duzzanat, vagy ízületi fájdalom/gyulladás.

**Laboratóriumban megerősített kanyaró eset:** mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok eredményeivel megerősített kanyaró gyanús eset.

**Laboratóriumban megerősített rubeola eset:** mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok eredményeivel megerősített rubeola gyanús eset.

**Epidemiológiai kapcsolatban álló kanyaró eset:** Olyan kanyaró gyanús eset, amelynél nem végeztek mikrobiológiai laboratóriumi specifikus vizsgálatokat, de a személy 7-18 nappal a kiütései megjelenése előtt kapcsolatban állt laboratóriumban megerősített kanyarófertőzött személlyel.

**Epidemiológiai kapcsolatban álló rubeola eset:** Olyan rubeola gyanús eset, amelynél nem végeztek mikrobiológiai laboratóriumi specifikus vizsgálatokat, de a személy 12-23 nappal a kiütései megjelenése előtt kapcsolatban állt laboratóriumban megerősített rubeolafertőzött személlyel.

**Klinikailag kanyarónak megfelelő eset:** Olyan gyanús eset, amelynél nem készültek mikrobiológiai laboratóriumi specifikus vizsgálatok, és epidemiológiailag sem kapcsolható laboratóriumban megerősített kanyarófertőzéshez.

**Klinikailag rubeolának megfelelő eset:** Olyan gyanús eset, amelynél nem készültek mikrobiológiai laboratóriumi specifikus vizsgálatok, és epidemiológiailag sem kapcsolható laboratóriumban megerősített rubeolafertőzéshez.

**Endémiás eset:** Laboratóriumi vizsgálatokkal megerősített, vagy epidemiológiai kapcsolat útján bizonyítható olyan kanyaró- vagy rubeolafertőzés, amelyet az adott országon belül terjedő kanyaró- vagy rubeolavírus okozott, illetve olyan eset, amikor a behurcolás vagy a behurcolással való összefüggés nem bizonyítható.

**Behurcolt eset (imported case):** Más országból behurcolt fertőzés esete akkor állhat fenn, ha a fertőzött személy 7-18 nappal (kanyaró esetén), vagy 12-23 nappal (rubeola esetén) a kiütések megjelenése előtt nem az adott ország területén tartózkodott és a fertőződés epidemiológiai kapcsolat útján és/vagy virológiailag bizonyítható.

**Behurcolással összefüggő eset** (import-related case): Olyan hazai fertőződés, amikor a rubeola- vagy kanyarófertőzés egy behurcolt esethez kapcsolódva jön létre, amely epidemiológiailag és/vagy virológiailag bizonyítható. (Megjegyzés: Amennyiben egy behurcolt esettel összefüggő fertőzés terjedése 12 hónapon át, vagy tovább fennáll, a megbetegedések a továbbiakban nem nevezhetők behurcolt esettel összefüggőnek, hanem azokat endémiás eredetűnek kell tekinteni.)

**Kizárt eset:** Olyan gyanús eset, amely kizárásra került a kanyaró- és rubeola-specifikus mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok eredményei alapján, vagy az epidemiológiai kapcsolat és a laboratóriumi vizsgálatok egy másik betegséget igazoltak. Amennyiben a specifikus IgM ellenanyag vizsgálat eredménye pozitív, a frissen oltott egyéneknél a következő esetekben zárható ki a fertőződés:

- ha az érintett személy az oltási anamnézis szerint a mintavételtől visszamenőleg számított 7. nap és 6. héttel bezáródó időintervallumban kapta a védőoltást,
- és a kiütések 7-14 nappal a védőoltás után jelentek meg,
- és a vizsgálatok során nincs bizonyíték a vírus terjedésére az adott közösségben,
- és az utazási anamnézis szerint az érintett személy nem járt olyan területen, ahol vírus-cirkuláció észlelhető.

**Kanyaróval szemben oltott személy immunválaszának elégtelenségére vonatkozó fogalmak:**

**Elsődleges oltási/védettségi elégtelenség** (primary vaccine failure) **esete (a továbbiakban elsődleges oltási elégtelenség):** amennyiben az aktív védőoltást követően nem alakul ki immunválasz, a későbbiekben bekövetkező vad vírusfertőzés megbetegedést okoz. A klinikai tünetek a típusos lefolyásnak felelnek meg és az ellenanyag vizsgálatok primér fertőzésre jellemző szerológiai mintázatot mutatnak.

**Másodlagos oltási/védettségi elégtelenség** (secondary vaccine failure) **esete (a továbbiakban másodlagos oltási elégtelenség):** amennyiben az aktív védőoltásban részesült személynél immunválasz alakul ki, azonban a későbbiekben a vad vírusfertőzés megbetegedést okoz. A klinikai tünetek gyakran enyhébbek és az immunválasz szerológiai mintázata gyakran módosult. (A részletes klinikai leírás és szerológiai elemzés 19.5., 21.1., 21.4., 21.5., 21.6. fejezetekben található.)

## 5. Az elimináció aktuális irányelvei – immunológiai rések és kiegészítő kampányoltások

A WHO adatai arra utalnak, hogy élő, attenuált kanyaró vakcina esetén az első dózist követően az oltottak 15 %-ában nem jön létre szerokonverzió. (9) Más WHO jelentések arról számolnak be, hogy akik egy dózis kanyaró védőoltásban részesülnek 8-9 hónapos korban, azoknál 89,6%-ban alakul ki védettség. (8) A CDC által közzé tett adatok szerint az első dózis morbilli vakcina után az oltottak 93%-ában, a második dózist követően 97%-ban bizonyítható szerokonverzió. (70)

A felmérések eredményei azt jelentik, hogy az esetek kis hányadában nem alakul ki oltásból származó mérhető ellenanyag szint (elsődleges oltási/védettségi elégtelenség). Más felmérések tapasztalatai azonban arra is rámutatnak, hogy a kanyaró védőoltásokra adott immunválasz az esetek 5%-ában 10-15 év után lecseng (másodlagos oltási/védettségi elégtelenség). (79,80)

**2011-ben megalakult a Kanyaró és Rubeola Elimináció Regionális Verifikáló Bizottság (Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination/RVC),** amely a WHO Európai Régiójában monitorozza és nyomon követi a kanyaró elimináció megvalósulásának ütemét. Az RVC minden évben átnézi, elemzi és összegzi a tagállamok **Nemzeti Verifikáló Bizottságai által közölt (National Verification Committees),** előző évre vonatkozó beszámolókat, amelyek magukba foglalják a járványügyi helyzetet, a molekuláris epidemiológiai kutatások eredményeit, a surveillance megvalósulását és a populáció átoltottságára vonatkozó adatokat. (4)

Az EU/EEA tagállamokban az átoltottság csökkenő tendenciát mutat, 2007-ben a 95%-os átoltottságot mindkét vakcina dózisa vonatkozóan még 14, 2017-ben már csak 4 állam teljesítette, így a kanyaró eliminációjának megvalósulása jelentősen lelassult. A WHO ajánlásától elmaradó átoltottsági feltételek mellett az eliminációs célok teljesítésére még hosszú ideig nincs kilátás. (4)

**A WHO 2020. évre vonatkozó célkitűzése, hogy a rutin immunizáció keretén belül 95%-os területi és nemzeti szintű átoltottság valósuljon meg mind az első, mind a második kanyaró elleni oltással, lehetőleg kombinált vakcinákkal (GMRSP 2012-2020).**

2017 októberében a **SAGE** a kanyaróra vonatkozó adatok elemzését követően megerősítette és megfogalmazta az elimináció stratégiájának elsődleges céljait, amely szerint

- minden korcsoportra,
- minden földrajzi területre és
- minden szubpopulációra vonatkozóan

**legalább a 95%-os kanyaróval szembeni átoltottságot kell elérni. Ennek érdekében az országoknak meg kell határozni azokat a speciális korcsoportokat és szubpopulációkat, amelyek immunológiai rést jelentenek, például azokat, ahol nem teljesül a legalább 95%-os átoltottság, és ezzel összhangban kell ajánlani a védőoltásokat. (4)**

Az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) aktuális irányelvei szintén tartalmazzák, hogy minden eliminált státusszal rendelkező országnak feladata a hazai populációban felderíteni az immunológiai rések lehetőségét, a potenciálisan fogékony és a fertőződés fokozott kockázatával bíró szubpopulációkat, a fogékonyak halmozódásának csoportjait (**Who is at risk for measles in the EU/EEA? Identifying susceptible groups to close immunity gaps towards measles elimination, 14 May 2019**). A rizikócsoportba tartozók körében ajánlott ún. **kiegészítő kampányoltások (supplementary immunisations activities/SIAs)** biztosítása.



Globális szinten a kiegészítő kampányoltások eddig is hatékony eszköznek bizonyultak a kanyaró eradikáció felé vezető úton a nagy járványokkal szembeni küzdelemben. A már eliminált státusszal rendelkező országokban is ajánlott a fogékonyak halmozódását jelentő szubpopulációk, kisebb célközösségek felderítése. Át kell gondolni országoként a kötelező oltási rend alapvető napi rutin feladatain túl eső kiegészítő teendőket az aktuális járványügyi helyzet tükrében és a jövőre vonatkozó megelőzés érdekében.

## 6. Hazánk helyzete a kanyaró és rubeola elimináció folyamatában

Hazánkban 1969-től, az első védőoltás bevezetése óta, a magas arányú átoltottságnak köszönhetően sikeresen megvalósult mind a kanyaró, mind a rubeola eliminációja, amely az elmúlt évtizedek szigorúan szervezett, fegyelmezett és következetesen betartott oltási rendjének, a védőnői hálózatnak, az oltóanyagok biztosításának és a lakosság fegyelmezettségének köszönhető.

**Az Európai RVC Magyarországot kanyaró és rubeola vonatkozásában eliminált státusszal rendelkező országgá nyilvánította (RVC, Párizs, 2018. június 13-15. 7. konferencia), melyről a 2. ábrán látható tanúsítványt adták ki.**

Magyarországon a kötelezően bevezetett emlékeztető oltás (1989-től monovalens morbilli, 1999-től MMR) ellenére az oltott populációban, a nemzetközi szinten történő észleléseknek megfelelően, szintén található fogékony vagy kétes védettséggel rendelkező személyek. A lakosságra vonatkozó magas átoltottsági adatok (MMR1-99.9%, MMR2-99.7%) évek óta egyenletes területi lefedettséget mutatnak, amely az endémiás kanyarófertőzések eliminációját tekintve a jövőre vonatkozóan is biztató. A tapasztalatok azonban hazai és globális viszonylatban egyaránt arra utalnak, hogy az oltottak egy részénél az immunválasz idővel, 10-15 évvel később lecsengő tendenciát mutat. (79,80)

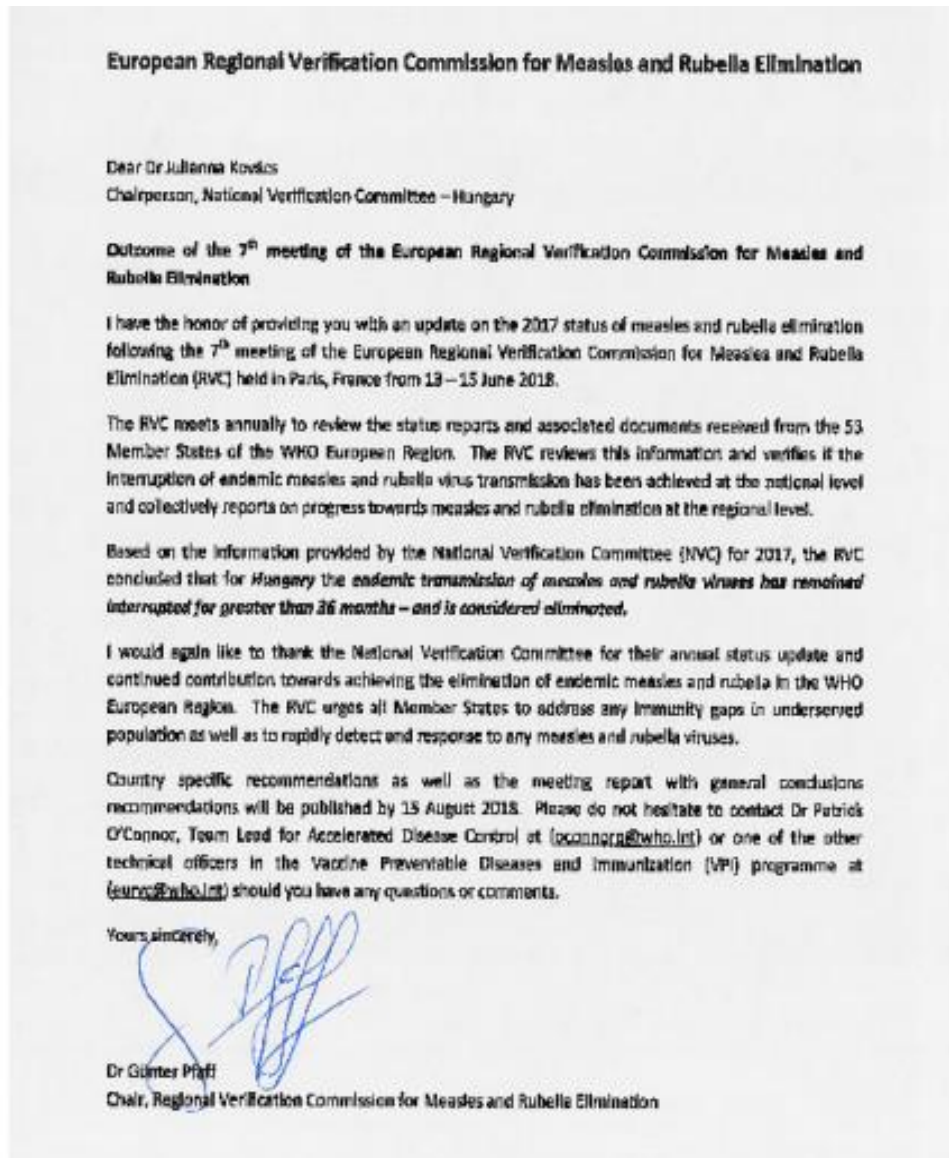
**Magyarországon napjainkban endémiás járványokat okozó vad vírus cirkulálása nem észlelhető.** Ennek következtében a korábban védőoltásban részesült személyeknél a vadvírussal történő „találkozás” elmarad, ezáltal az immunstimuláció sem következik be.

A határainkon kívül zajló járványok miatt azonban a kanyaró fertőzés szempontjából rizikó csoportba tartozó személyek esetében hazánkban is fokozottan fennáll az importált esetekkel összefüggő megbetegedések és kisebb kanyaró járványok potenciális lehetősége (pl. oltási koron aluli kisgyermeknél és közösségeikben, immunszupprimáltaknál stb). **Egyre inkább indokoltá válhat, hogy a fokozott kockázati csoportba tartozó személyeket ellátó egészségügyi dolgozók és az oltatlan korosztályba tartozó gyermekek nevelésével, gondozásával foglalkozó szakemberek, következetes és szigorú ellenőrzés alatt álljanak, és megfelelő védettséggel rendelkezzenek, mivel**





a védőoltás, de akár a többszörös revakcináció ténye sem jelent minden esetben védettséget (lásd 21.4. fejezet).



2. ábra Az Európai Regionális Verifikáló Bizottság igazolása hazánk kanyaró és rubeola eliminált státuszáról, forrás: WHO KRNRL

Napjainkban a hazai endémiás kanyaróval szembeni sikeres elimináció fő védőbástyáit a populáció egészségét tekintve nem elhanyagolható hányadban a betegséget természetes úton átvészelt korosztály képezi, jelenleg még az aktív munkavállalók körében is. 15-20 év távlatában azonban a kérdéses immunitással rendelkező oltott korosztály aránya (pl. a hosszú ápolási ellátók, idősothtonok gondozottjai esetében is) növekedni fog.

A meglévő immunológiai rések mellett újabb rések jelenhetnek meg pl. endémiás országokból érkező látogatások, letelepedések és kapcsolattartások, huzamosabb idejű csoportos itt tartózkodások

során, így például tanulmányi okokból, oktatási intézményekben, kollégiumokban, vagy munkásszállókon, stb. Hazánkban 2007 óta a fokozott kockázati csoportba tartozó foglalkozások körében az egészségügyi dolgozók között fordult elő néhány alkalommal igazolt kanyarófertőzés. Rubeolafertőzést egy-egy esetben reptéri és rendőrségi alkalmazottnál lehetett igazolni, bár a fertőző forrás ismeretlen maradt, feltételezhetően ezekben az esetekben is foglalkozás körében történt az expozíció.

További problémát jelenthet az oltásellenes mozgalmaknak nyílt, vagy rejtett csatornákon történő fokozódó aktivitása (akár az oltási dokumentációk meghamisításával), mivel - a védőoltásoknak köszönhetően a betegség igen ritkán fordul elő -, a kanyaró gyakori és súlyos szövődményeit már nem tapasztalhatták meg.

## 7. WHO Kanyaró és Rubeola Referencia Laboratóriumok Hálózata (Global Measles and Rubella Laboratory Network /GMRLN)

A sikeres elimináció egyik alapfeltétele a WHO által 2000-ben megszervezett WHO Referencia Laboratóriumok hálózata (**GMRLN**), amelyet egységes elvek alapján megvalósuló, ellenőrzött és akkreditált működés jellemez. A WHO irányelvek **hangsúlyozzák a mikrobiológiai laboratóriumi háttér erősítésének prioritását**, egy fokozott figyelmet követelő **esetalapú és integrált kanyaró és rubeola surveillance** megvalósításával együtt, amely magába foglalja a kanyaró, rubeola és kongenitális rubeola szindróma (CRS) klinikailag gyanús eseteinek teljes körű laboratóriumi vizsgálatát. **A feladat nagysága megköveteli, hogy a kiemelt felelősséggel bíró WHO GMRLN nemzeti, regionális és globális szervezési szinteken összefogottan működjön. A regionális szintű referencia laboratóriumi találkozók 1-2 évente kerülnek megrendezésre a tapasztalatok megosztása és megvitatása céljából.**

A kijelölt laboratóriumok részére alapvető követelmény a **magas szintű diagnosztikai és széleskörű differenciáldiagnosztikai feladatok végzése, amely az esetek többségében nem automatizálható, nagy gyakorlatot követelő és időigényes klasszikus módszerekből áll, valamint korszerű molekuláris mikrobiológiai vizsgálatok** alkalmazását jelenti. Elengedhetetlen a szakképzett, kellő tapasztalattal rendelkező humán erőforrás, tárgyi- és eszközfeltételek biztosítása, valamint a jól működő logisztikai háttér megszervezése, kiegészülve a klinikusok, epidemiológusok, egyéb (gyakran a minták továbbításában résztvevő) laboratóriumi szakemberek szoros együttműködésével. Lényeges a vizsgálati minták megfelelő vétele, a tárolási, szállítási körülmények betartása, és nem utolsósorban tapasztalt laboratóriumi szakemberek közreműködése a diagnózishoz vezető módszerek helyes megválasztásában, kivitelezésében és az eredmények értékelésében. Hazánkban a Nemzeti

Népegészségügyi Központban működő **KRNRL**, mint egyetlen kijelölt hazai laboratórium, a WHO laboratóriumi hálózatának részeként végzi tevékenységét az eliminációs feladatok laboratóriumi hátterének biztosítása érdekében.

A WHO évente ellenőrzi (on-site/desk review) a tagállamokban működő NRL-ek munkáját és akkreditálási igazolást ad ki a megfelelőségükről. A laboratóriumi hálózat tagjai a WHO szervezésében kötelezően előírt szerológiai és molekuláris körvizsgálatokon vesznek részt, havonta és évente kötelesek jelenteni a meghatározott vizsgálati módszerekkel végzett vizsgálatok számát, továbbá az igazolt és kizárt esetszámot.

**Az akkreditált státusz feltételei:**

- körvizsgálatokon való részvétel és megfelelő teljesítés,
- folyamatos jelentési kötelezettségek az előírt határidők betartásával,
- diagnosztikus vizsgálatok adott határidőkön belül történő elvégzése,
- meghatározott számú és szakképzett munkaerő,
- kellően felszerelt laboratóriumi helyiségek, tárgyi- és eszközkészlet,
- megadott feltételek szerint rendszeresen kalibrált eszköz- és műszerpark,
- a vizsgálati tesztek, reagensek és a vizsgálati minták megfelelő körülmények között történő tárolása,
- valamint a diagnosztikus készség fenntartása érdekében minimum követelményként előírt, éves szinten meghatározott számú vizsgálat elvégzése.

## 8. Epidemiológiai és laboratóriumi surveillance rendszer - esetalapú és integrált kanyaró/ rubeola surveillance fenntartása

A WHO stratégiai terve kiemeli a morbilli, a rubeola és a CRS esetek nemzetközi nyilvántartásának fontosságát. Az elimináció sarkalatos pontját jelenti a nemzetközi összefogásban történő **ún. esetalapú (case-based) és integrált kanyaró/rubeola surveillance fenntartása**, amennyiben a klinikai kép alapján indokolt, mindkét kórokozó irányában párhuzamosan elvégzett diagnosztikus vizsgálatokkal, valamint a nemzetközi esetnyilvántartásba jelentett adatokkal, laboratóriumi eredményekkel. Az epidemiológiai és laboratóriumi adatok jelentése és tárolása online nemzetközi adatbázisokban történik (CISID, MRLDMS, MeaNS, RubeNS)<sup>8</sup>. Ezzel együtt egységes nevezéktan és jelölési mód került bevezetésre a vírusok szekvencia adatainak és genotípusainak nyilvántartására. Az

---

<sup>8</sup> CISID (*Centralized Information System for Infectious Diseases*)  
MRLDMS (*Measles and Rubella Laboratory Data Management System*)  
MeaNS (Measles Nucleotide Surveillance)  
RubeNS (Rubella Nucleotide Surveillance)

ECDC surveillance jelentőrendszerében (TESSy)<sup>9</sup> az NNK Járványügyi és Védőoltási Surveillance Osztály Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya végzi a kanyaró/rubeola adatok jelentését a NRL-el történő folyamatos egyeztetés alapján. A kanyaró/rubeola surveillance együttes fenntartását differenciáldiagnosztikai okok indokolják, ezért kiütéssel járó megbetegedés esetén bármelyik gyanúja fennáll, mindkét fertőzés irányában párhuzamosan, vagy legalább egymást követően el kell végezni a vizsgálatokat a WHO algoritmus szerint. Ajánlott bevonni a kanyaró/rubeola vizsgálatok körébe **a kiütéses, illetve kiütéssel és lázzal járó megbetegedéseket, vagy az egyéb gyanús tünetekkel bíró betegeket is (pl. a rubeolára jellemző nyirokcsomó megnagyobbodás, ízületi fájdalom), amikor egyéb kórokozóra nem derül fény.** Különösen indokolt ez a stratégia olyan országokban, így hazánkban is, ahol a kanyaró, illetve a rubeola endémiás terjedése már nem jellemző, azonban a külföldről behurcolt sporadikus esetek és a hozzá kötődő néhány főt érintő járványok még előfordulhatnak. **A hazai járványügyi helyzetet tekintve, Magyarország eliminált kanyaró/rubeola státuszának megtartása és ellenőrzése miatt hangsúlyoznunk kell, hogy minden egyes klinikailag gyanús betegnél el kell végezni a laboratóriumi vizsgálatokat.** A WHO KRNRL egyben hazai Kiütéses vírusbetegségek NRL-ként is működik. A differenciáldiagnosztikai kérdések indokoltá teszik a kölcsönös kapcsolattartást és a beküldött minták közös vizsgálatát egyéb laboratóriumi egységekkel, leggyakrabban a Virális Zoonózisok NRL, az Enterovírusok NRL és a Humán Herpesvírusok NRL munkatársaival. (75)

## 9. Hazai jogszabályi háttér - kötelezettségek aktuális fertőzés gyanúja esetén

Magyarországon jogszabály írja elő a különböző fertőző betegségekkel kapcsolatos teendőket a szakma minden érintettje számára. Lényeges, hogy *„a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló többszörösen módosított 18/1998. (VI. 3.) NM rendeletnek* megfelelően [utoljára módosítva: *Az emberi erőforrások minisztere 12/2019. (VII. 3.) EMMI rendelete egyes járványügyi tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról*, 2019. augusztus 3. hatállyal] **már a megbetegedések klinikai gyanúja is haladéktalanul bejelentésre kerüljön, valamint a mintavételek és a beküldések az előírás szerint történjenek**, ezzel elősegítve az azonnali járványügyi intézkedések megtételét és a laboratóriumi vizsgálatok mielőbbi elvégzését.

Az **1/2014. (I.16.) EMMI rendelet** (továbbiakban EMMI rendelet) a fertőző betegségek jelentésének rendjéről - a korábban hatályban lévő 63/1997.(XII.21.) NM rendelet helyébe lépve - előírja a pozitív laboratóriumi eredmények jelentési kötelezettségét. Az EMMI rendelet 5. sz. mellékletében meghatározott kórokozók esetén a negatív eredményeket is jelenteni kell.

<sup>9</sup> TESSy (European Surveillance System)

A fenti rendeletek értelmében:

- **A kanyaró és a rubeola diagnosztikus vizsgálatok elvégzése és a fertőzések igazolása vagy kizárása a KRNRL feladata.** Ezáltal egyben megvalósítható a nemzetközi szervezettség és összefogottság a laboratóriumi munkában a WHO eliminációs elvárásainak megfelelően.
- **Expozíciónak kitett személyek esetében a lappangási időszakban, a tünetek jelentkezése előtt végzett ellenanyag szint ellenőrző vizsgálatok minden esetben az NRL által végzett diagnosztikus vizsgálatok közé sorolandók, más laboratóriumok eredményei alapján nem lehet elmulasztani a KRNRL-be történő kötelező mintabeküldéseket.**
- **Az ellenanyag ellenőrző vizsgálatok során mutatkozó álpozitív IgM eredmények verifikálása, a fertőzés igazolása vagy kizárása az NRL feladata.** A kanyaró és rubeola ellenanyag ellenőrző vizsgálatok során a reaktív IgM eredményt mutató mintákat jelentési kötelezettség mellett haladéktalanul a NRL-be szükséges továbbítani. Immunstátusz felmérésekor a rubeola ellenanyag vizsgálatok esetében leggyakrabban családtervezéskor és graviditás során, illetve kanyaró átvészeltség ellenőrzésekor műtétet megelőző kórházi felvételeknél fordul elő, hogy az IgM ellenanyag szerológiai mérése is megtörténik. Az IgM vizsgálatok indoklása további kérdéseket vet fel. Egyrészt, amennyiben aktuálisan zajló vagy közelmúltban történt fertőzések lehetősége felmerült, a vizsgálat nem sorolható az ellenanyag ellenőrzés kategóriájába. Másrészt kérdéses az eredmények értékelése is, ugyanis az **oltott korosztály negatív IgM eredménye és pozitív IgG eredménye alapján nem lehet kizárni** az aktuálisan lappangó vagy zajló, illetve a közelmúltban lezajlott látens rubeola-fertőzést, vagy közvetlenül a tünetek megjelenése előtt lévő lappangási időben a kanyaró- és a rózsahimlő-fertőzést (lásd 19.5. fejezet).

**Aktuális fertőzés, illetve közelmúltban lezajlott fertőzés kizárása céljából végzett savópár vizsgálatokhoz a rutin diagnosztikai eljárásokban elterjedt metodikai eljárások gyakran nem elégségesek, további megerősítő vizsgálatok válnak szükségessé egyéb módszertani eljárásokkal.**

## 10. Vizsgálati minták vétele, tárolása, szállítása és a vizsgálati kérés módja

### 10.1. Kötelező mintavételezés

**Morbilli/rubeola fertőzések gyanúja esetén az alábbi mintákat kell beküldeni az NNK-ban működő WHO KRNRL-be:**

*a./ Szerológiai vizsgálatra:*

- 1 cső natív vér a tünetek kezdetekor (primer fertőzés esetén a kanyaró és rózsahimlő specifikus IgM ellenanyag a kiütés megjelenésétől számított 1-4 napon belül válik mérhetővé

a szerológiai tesztekben; oltott korosztálynál ilyen időbeli szabályszerűséget nem lehet felállítani);

- második vérminta küldése savópár vizsgálata céljából szerokonverzió vagy titeremelkedés mérésére a laboratórium aktuális kérésének megfelelően történjen, általában 7-14 napon belül;

b./ *Vírusnukleinsav kimutatáshoz és vírusizoláláshoz:*

- 1 cső EDTA-s vér,
- 10-50 ml vizelet steril tartályban (előzetes higiénizálás lemosás nem szükséges),
- vírus transzport mediumba, az ún. VTM-be (beszerezhető az NNK-ban, vírus inaktiváló anyagot nem tartalmazó változat), vagy ennek hiányában 3-5 ml fiziológiás sóoldatba belemosott **orr/garattörlet**.

Ad. a./ Amennyiben **morbilli/rubeola fertőzött személy kontaktjai aktuálisan MMR védőoltásban részesülnek**, a védőoltás előtt 1 cső natív vér vétele történjen meg arra az esetre, ha a későbbiekben a fertőződés gyanúja felmerül (kanyarónál kiütéses tünetek alapján, rubeolánál gyakrabban tünetmentes, szubklinikus átvészelttség is lehetséges). Az oltással párhuzamosan levett korai vérminta az esetlegesen kialakuló tünetek jelentkezése utánról származó vérmintákkal együtt vizsgálva

- lehetővé teszi annak eldöntését, hogy történt-e a járványt okozó (vad) vírus által fertőzés,
- és segít elkülöníteni a savópárban mért szerokonverzió alapján *a fogékonyságot követően az oltóanyag mindhárom komponensére vonatkozóan (kanyaró, rubeola és mumpsz), hogy aktuális oltási betegségekről van-e szó.*

Ad. b./ A vírusnukleinsav kimutatás és a vírusizolálás szempontjából igen lényeges, hogy **a vizsgálati minták a beteg jelentkezésekor haladék nélkül levételre kerüljenek a néhány napon belül bekövetkező vírus-eliminálódási folyamat miatt.**

**Ügyeleti időben** a minták az NNK porta épületében (1097 Budapest Albert Flórián u. 2-6.) a bejáratnál található mintatárolásra kijelölt **kombinált hűtő-fagyasztó szekrényben** helyezhetők el. A vérvételi csöveken és a mintatároló edényzeteken legyenek a beteg adatai egyértelműen feltüntetve (*név, TAJ szám /vagy név, születési dátum; mintavételi idő*) és kísérő dokumentációval ellátva.

## 10.2. Helyes mintavételezési technika (orr/garattörlet/conjunctiva váladék)

- **Elsődleges cél a mintagyűjtés során a garattörlet nyérése.** A garatívek steril vattapálcával történő többszörös **alapos megtörlésének célja, hogy a nyálkahártyáról vírust tartalmazó sejtek tapadjanak a vattapálcára.** (A garattörlet vételét, amennyiben közvetlenül előtte étkezés történt, akkor is szükséges elvégezni! A vírust tartalmazó sejtek a törlés hatására



ilyenkor is lesodródni a nyálkahártyáról és a vattapálcára tapadnak.) Az orrtörlethez másik vattapálcát használjunk, mintavételezés során ügyeljünk arra, hogy ne okozunk durva beavatkozással sérülést, ilyenkor az orrjárat elülső részén lévő nyálkahártya érintése a cél.

- Amennyiben lehetséges, kiegészítő mintaként conjunctivaváladék is küldhető, amelyet szakszemélyzet szintén steril vattapálcával nyerhet ügyelve a sérülések elkerülésére.
- A vattapálca pödörgetése a tároló folyadékban kb. 1 percig. Ugyanattól a személytől a különböző vattapálca-törleteket lehet külön-külön tárolófolyadékban küldeni, de belemoshatjuk mindegyiket ugyanabba a tárolófolyadékba is.
- A vattapálca (fertőző anyag) kidobása az erre szolgáló fertőző kidobóba, és a tároló edényzet biztonságos lezárása szükséges.

Sikerként könyvelhető el, hogy a mintabeküldési készség javult a 2017-18. évi kanyaró járványokat követően, azonban a WHO eliminációs programja által előírt követelményeknek megfelelő színvonalat csak akkor tudjuk biztosítani, ha

1. minden egyes gyanús esetről időben megtörténik a minták levétele az eset azonnali bejelentésével együtt (kerülendő a laboratóriumi eredmények elkészülése utáni, halasztott bejelentés!),
2. a vérminták - natív és EDTA-s vér - mellett a szintén kötelezően előírt garattörlet és vizeletminta is beküldésre kerül (küldhető orrváladék, conjunctiva váladék, illetve a szövődmménnyel járó esetekben meghatározott speciális mintavételek, pl. liquor, agybiopszia),
3. a minták tárolása-szállítása az útmutatókban szereplő módon és hőmérsékleten történik.

### 10.3. A minták tárolási, szállítási hőmérséklete

A mintákat hűtve, +2-8 °C-on szükséges tárolni, optimális esetben **4 órán belül el kell juttatni az NNK-ba, a szállítás alatt folyamatosan biztosítva a hűtést, kerülve a lefagyasztást!** Amennyiben a minták szállítása **nem megoldható 48 órán belül**, a garattörletet és a vizeletet fagyasztva (-20 °C-on) kérjük tárolni és szállítani. **A natív vért és az EDTA-s vért kérjük, ne fagyasszák le!**

#### a) Mintatárolás vírusnukleinsav kimutatáshoz

Az NRL a szakma szabályai és a WHO előírása alapján molekuláris diagnosztikai módszerekkel **vírusnukleinsav kimutatást és nukleotid-sorrend meghatározást** végez. A filogenetikai analízis nemcsak a fertőzés eredetének földrajzi helyére enged következtetni, hanem *részletes molekuláris epidemiológiai feltérképezést végezhetünk a járványok terjedésére vonatkozóan*, valamint a vírus genomjában történő esetleges változások monitorozása is lehetővé válik. **A molekuláris módszerek kifejezett előnye a vírusizolálással szemben, hogy a lábadozási időszakban is van esély a**



**vírusnukleinsav kimutatására, amikor a beteg már nem fertőző.** Ilyenkor a neutralizáló ellenanyagokkal fedett, immunkomplexek formájában levő vírusok sejt kultúráján már nem képesek replikálódni, így a vírus izolálás nem jöhet szóba, viszont molekuláris módszerrel a vírus jelenléte egyes esetekben még igazolható (lásd 21.1. fejezet).

Amennyiben a mintavételezést követő 24-48 órán belül nincs lehetőség a minta laboratóriumba történő juttatására, szükséges a minta helyszíni fagyasztása  $-20^{\circ}\text{C}$ -ra és a hőmérséklet biztosítása a szállítás során is. **A  $-20^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolás során bár a vírus replikálódó képessége sérül, a vírusnukleinsav kimutatása molekuláris módszerekkel elvégezhető az ily módon fagyasztott mintákból is, a többszörös felolvasás-fagyasztás váltakozását azonban kerülni kell.** A mintavétellel, tárolással, szállítással kapcsolatos további kérdésekre az NRL munkatársaival szükséges konzultálni.

#### **b) Mintatárolás vírus izoláláshoz**

A sikeres vírus izolálás feltétele, hogy a laboratóriumba beérkezett minta szaporodóképes vírusokat tartalmazzon. Erre akkor van a legnagyobb esély, ha a tünetek jelentkezésekor megtörténik a beteg minták levétele,  $+2$  és  $+8^{\circ}\text{C}$  között hűtést biztosítva 4 órán belül beérkezik a NRL-ba, ahol a lehető leghamarabb feldolgozásra kerül. A vírus szaporodóképessége  $-70^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolással a felesleges felolvasások kerülésével pár hónapig megőrizhető. Mivel a vírus lipiddartalmú burokkal rendelkezik, a  $-20^{\circ}\text{C}$ -on történő fagyasztás-felolvasás következtében elveszíti a replikálódó képességét és vírus izolálásra alkalmatlanná válik.

## 11. A laboratóriumi vizsgálatkérő lapok kitöltése – a fertőzéssel kapcsolatos információk

A vizsgálatkérő lap az NNK honlapjáról letölthető (<https://www.nnk.gov.hu/index.php/mikrobiologiai-referencia-laboratoriumi-foosztaly/szolgáltatások-es-termekek/mikrobiologiai-szolgáltatások>). Kanyaró/rubeola gyanú esetén a NRL-be küldött mintával együtt az alábbi adatok rövid közlése szükséges, amely segíti a megfelelő diagnosztikus módszer megválasztását és az eredmények véleményezését. Epidemiológiai okokból az igazolt fertőzésekkel kapcsolatos adatok anonim módon az NRL által a WHO adatbázisában is rögzítésre kerülnek.

<b>Betegség:</b>
<input type="checkbox"/> Tünetek kezdete
<input type="checkbox"/> Kiütés kezdete
<input type="checkbox"/> Tünetek, tünetek lefolyása
<b>Expozíció:</b>
<input type="checkbox"/> Ismert expozíció ideje/időtartama, amennyiben igazolt vagy gyanús személy kontaktja
<input type="checkbox"/> Indexeset/kontakt személy neve
<input type="checkbox"/> Foglalkozás
<input type="checkbox"/> Utazási anamnézis (hová, milyen közlekedési eszközzel, szállás típusa)
<input type="checkbox"/> Hazai szállás/lakóhely (kollégium, munkásszálló stb.)

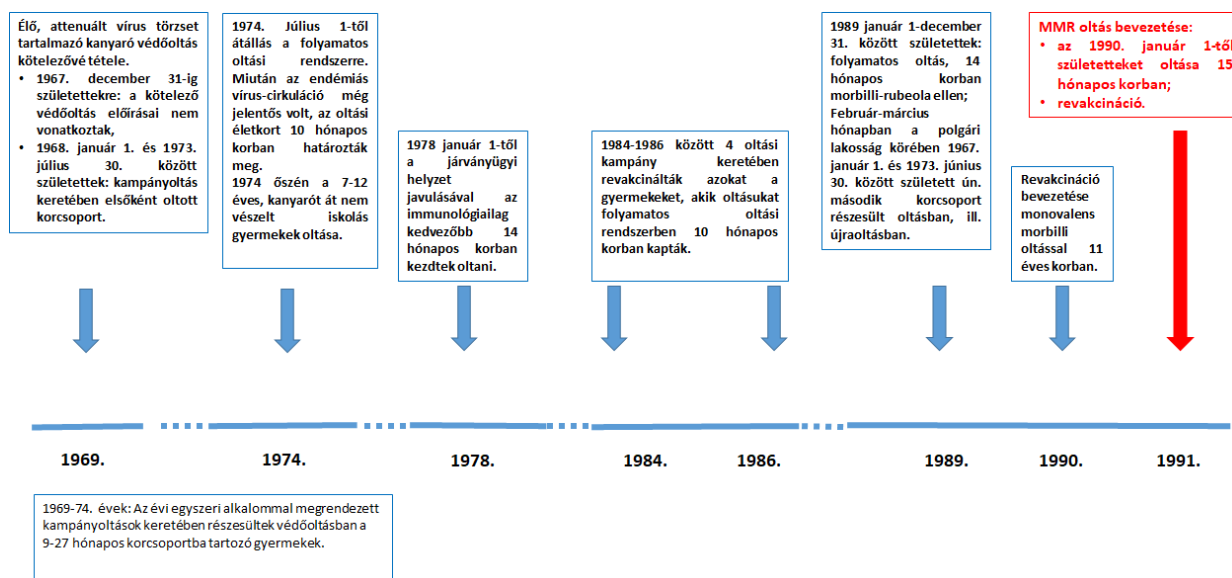


<b>Védőoltás:</b>
○ Oltási anamnézis felvétele - szóbeli információból származik vagy beolvasott/bemutatott dokumentáció alapján? Oltások időpontjai: Morbilli; MR; MMR1; MMR2
○ Aktuálisan történt-e MMR védőoltás (ha igen, mikor?)
<b>Mintavétel:</b>
○ A vizsgálati minták vételének időpontja, tárolási/szállítási hőmérséklet
<b>Beutalás:</b>
○ Beutaló intézmény
○ Beutaló orvos

## II. rész

### 12. A kanyaró elleni oltási rend bevezetésének folyamata hazánkban

Magyarországon a kanyaró elleni védőoltást 1969-ben vezették be, azóta meghatározott korcsoportokhoz vagy életkorhoz kötődően kötelező védőoltások útján történik az aktív immunizálás. Az évek folyamán a hazai járványügyi helyzethez igazítva a kötelező védőoltásokra vonatkozóan többször történt változás, amely egyrészt érintette az oltási életkort, másrészt az oltóanyagot, valamint kötelező kiegészítő oltási kampányok is megszervezésre kerültek (forrás: NNK archivált adatbázis). (3. ábra)



3. ábra A kanyaró elleni oltási rend bevezetésének folyamata Magyarországon

### 13. Posztexpozíciós profilaxis és az MMR-oltási betegség

A védőoltásokkal kapcsolatos követendő hazai eljárásokról és a posztexpozíciós profilaxisokról (PEP) az évente megjelenő **Védőoltási Módszertani Levél** ad tájékoztatást. (15)

A hatályos irányelvek (WHO, ECDC) fogékonyak részére a kanyaró expozíciót követően 72 órán belül ajánlják az aktív immunizálást. Amennyiben a betegség ennek ellenére kialakul, a klinikai lefolyás várhatóan rövidebb lesz. Graviditás esetén és 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők részére passzív immunizálást ajánlanak, amelyet az expozíciót követő 6 napon belül optimális beadni. (4,50,87)

Az MMR trivalens védőoltás élő attenuált vírusokat tartalmaz. Az oltást követően a 7-28. nap között 1-2 napig tartó, enyhe tünetekkel járó oltási betegség léphet fel. *Láz, conjunctivitis, kiütés, izületi fájdalom, nyálmirigyduzzanat, thrombocytopenia, ritkán perifériás neuritis* jelentkezhet. (84,85,86) A *kanyaró* komponens által okozott tünetek a 6-10. nap között észlelhetők; a *rubeola* komponens miatt a 12-14. napokon jelentkezhetnek panaszok, a kiütés azonban egészen a 6. héttel bezárólag megjelenhet; a *mumpsz* komponens a 2. és 3. hét körül okozhat tüneteket. (85) Az oltottakkal kontakt fogékony személyeknél nem bizonyítottak a viraemiát okozó fertőzések, annak ellenére, hogy az élő attenuált vírustartalmú MMR oltást követően mind a három komponens okozhat enyhe oltási betegséget, és ezzel egyidőben a vizsgálati mintákból kimutathatók az oltóvírus törzsek. Az oltóanyag gyártó leirata szerint: *„Ismeretes, hogy a rubeola és a kanyaró vírus pharyngealisan kiválasztódik 7-28 nappal a vakcinációt követően, amelynek csúcspontja a 11. nap körülre esik. A kanyaró és a mumpsz vírus oltottakról fogékony kontaktokra való transzmisszióját sohasem dokumentálták. A rubeola vakcinavírus anyatejjel csecsemőre történő átvitelét, valamint a placentán keresztüli transzmissziót dokumentálták, a klinikai megbetegedés bármilyen bizonyítéka nélkül.”* (86) Gravidák részére az MMR oltás beadása ellenjavalt. Amennyiben azonban megtörtént az MMR oltás graviditás esetén, a művi abortus indikálása nem indokolt.

## 14. Az utolsó három jelentős kanyaró járvány Magyarországon

**1973-1974. járvány:** A kötelező védőoltás bevezetésének köszönhetően a természetes víruscirkuláció csökkent hazánkban. Ennek következményeként a fogékonyak halmozódása idővel járványokat eredményezett, amelyek intenzitása megfelelt az oltások bevezetése előtti évek járványainak. A járványok elsősorban a 6-9 éves oltatlan korcsoportot érintették.

**1975-79. időszak:** Kedvezően alakult a járványügyi helyzet, csökkent a kanyaró incidenciája.

**1980-81. járvány:** A korábbiaktól eltérően a járványok gócosan jelentkeztek és elsősorban a 7-10 éves korcsoportot érintették. Megközelítően 11 000 megbetegedés történt, az esetek 60%-a korábban védőoltásban részesült.

**1983-1987. időszak:** Kanyaró csak szórványosan fordult elő és a fertőzés elveszítette valamennyi epidemiológiai sajátosságát, így például a szezonális jellegét is.

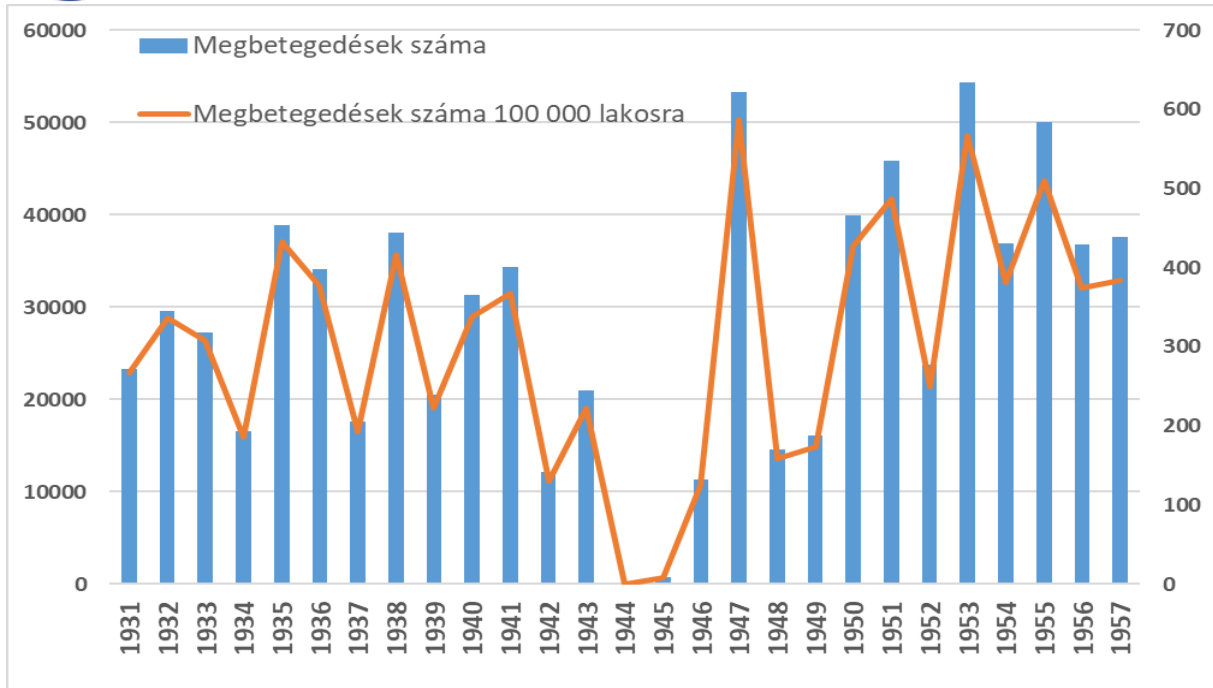
**1988-89. járvány:** A járvány kezdetben Somogy megyét (tavasz-kora nyár) és Győr-Sopron megyét (szeptember) érintette. Ezt követően Pécssett középiskolások között fordult elő halmozódás, majd a pécsi honvédség körében. A Pécs, ill. Baranya megye területéről történő kihurcolás miatt az ország különböző honvédségi alakulataiban terjedt tovább a járvány. A polgári lakosság csak másodlagosan volt érintett. Később (januártól) a polgári lakosság körében az egész ország területén folytatódott a járvány, kiterjedt a fővárosra és az összes megyére (területenként 51-358 eset/100 000 lakos fordult elő). Összesen 19 080 kanyaró megbetegedést és 6 halálesetet jelentettek. A járványt megelőző 3 évben kevesebb, mint 25 eset szerepelt az éves jelentésekben. A fertőzöttek 75%-a 16-22 évesek korcsoportjába tartozott, közöttük is a 17 és a 18 évesek szerepeltek legnagyobb arányban (100 000 lakosra vonatkoztatva 1723 és 1273 fő). Legtöbbjük 1969 és 1971 között védőoltásban részesült, a 7-21 évesek 77%-a rendelkezett előzetes oltási anamnézissel. 100 000 lakosra számítva 351 fő betegedett meg az 1 év alatti korosztályban, és 35-165 eset fordult elő a 2-15 évesek körében. (64, 88)

**1989-től napjainkig terjedő időszak:** Kedvezően alakult a járványügyi helyzet, az elkövetkező években a behurcolt megbetegedésekkel együtt mindösszesen néhány eset fordult elő, idővel megszűntek az endémiás kanyaró járványok és adódtak olyan évek is, amikor nem került kanyarófertőzés igazolásra. (52)

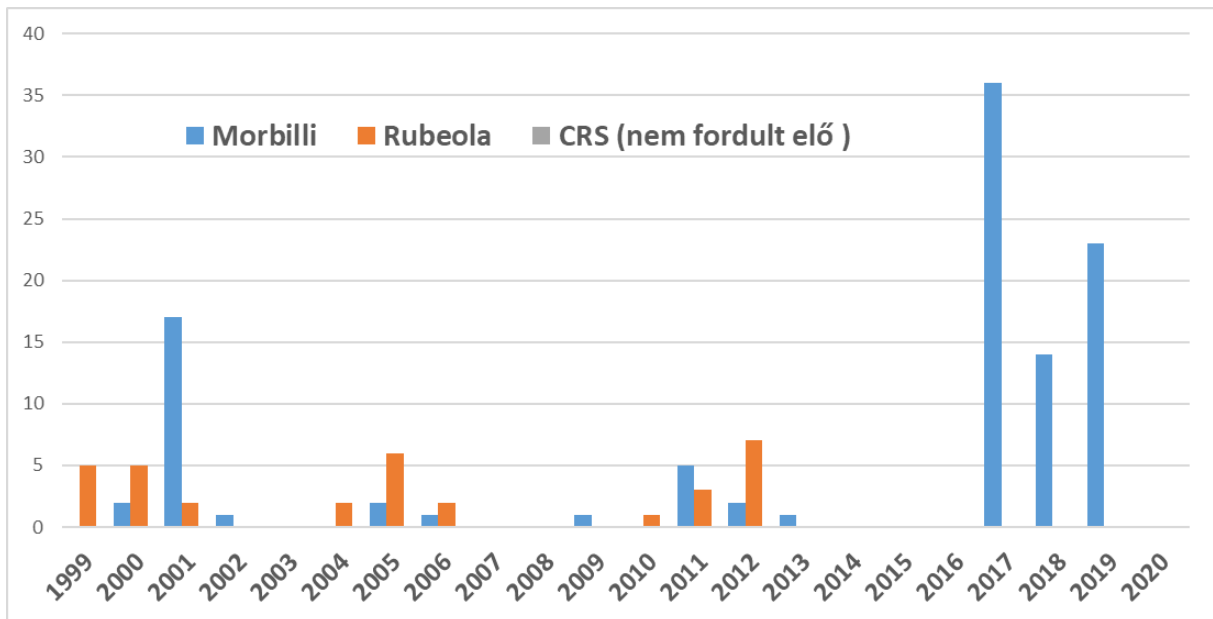
## 15. Változás a hazai kanyarójelentések adataiban

A korábbi évek statisztikai összefoglalói az igazolt megbetegedések között a klinikai tünetek alapján bejelentett, laboratóriumban nem vizsgált eseteket is magába foglalják (lásd 4. és 5. ábra).

2007-től a KRNL és az epidemiológus munkatársak együttműködésével szigorításra került a kanyaró/rubeola/CRS gyanús betegektől a mintabeküldés felügyelete, elősegítve a hazai fertőzések eliminációjának nyomonkövethetőségét. Azóta a klinikai tünetek alapján bejelentett esetek mindegyikében megvalósul a kötelező mintabeküldés. Ennek eredményeként a 2007. évtől az éves statisztikai adatok kizárólag az NRL által igazolt megbetegedéseket tartalmazzák.



4. ábra Morbilli megbetegedések (1931-1957), forrás: Bakács, OKI (48)



5. ábra Laboratóriumban igazolt morbilli, rubeola és CRS megbetegedések hazánkban (1999-2020), forrás: Archivált adatok a WHO KRNRL

Az esetek minősítése epidemiológiai és referencia laboratóriumi feladatként az EU-s esetdefinícióknak megfelelően történik (lásd. 4. fejezet).

## 16. Kanyaró szeroepidemiológiai vizsgálat 2017-2018-ban és a további teendők

Az Európában, különösen a környező államokban zajló morbilli járványok következtében a kanyarófertőzés hazánkba történő behurcolásának esélye folyamatosan fennáll. Az egészségügyi dolgozók megfertőződésének magas kockázata miatt, a 2017. év elején Csongrád megyében lezajlott két kisebb kanyaró járványt követően (járványonként 13 fő, illetve 2 fő igazolt megbetegedés) -az Emberi Erőforrások Minisztériuma Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkára által, a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI.3.) NM rendelet 17. § (1) bekezdése alapján-, a Romániával határos négy megyében (Szabolcs-Szatmár-Bereg megye, Hajdú-Bihar megye, Békés megye, Csongrád megye) és két országos ellátási kötelezettséggel bíró kórház minden telephelyén (Egyesített Szent István és Szent László Kórház; Heim Pál Gyermekkorház) elrendelésre került az egészségügyi dolgozók kanyaró ellenanyag szintjének szeroepidemiológiai vizsgálata. A Romániából érkező és a magyar egészségügyi ellátó rendszert felkereső betegek jelentős létszáma miatt Bács-Kiskun megyére is kiterjesztették a vizsgálatokat. A tervezett finanszírozási keret fennmaradó része lehetővé tette, hogy a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház intézeti kezdeményezésére a foglalkozás egészségügyi szakrendelésük által beküldött egészségügyi dolgozók kanyaró átvészeltégi vizsgálatai utólagosan bekerülhettek a programba. A vizsgálatok célja a kanyaróval szembeni immunstátusz szerológiai felmérése volt. A rendelkezés adott korosztályba tartozó (1960. január 1. és 1990. december 31. között született) egészségügyi dolgozók részére kötelezően előírta a kanyaró átvészeltégi vizsgálatot, a korcsoporton kívül esők önkéntesen vehettek részt. A vizsgálatot a megadott korosztályon belül a közfinanszírozott fekvő- és járó-betegellátásban, valamint az alapellátásban foglalkoztatottak, továbbá a mentésben és a betegszállításban résztvevők és az egészségügyi ellátó tevékenység folyamán kockázati csoportba tartozó személyek (várandósok, immunhiányos betegek, transzplantáltak, újszülöttek/csecsemők/két éven aluli kisgyermek) ápolását, gondozását végzők számára tették kötelezővé. Azon dolgozók részére, akiknek foglalkoztatása csak az alapellátásra korlátozódott, önkéntes alapon biztosították a részvételi lehetőséget.

A vizsgálatokat, amelyek 2017 tavaszán indultak és 2018. év elején fejeződtek be az Országos Közegészségügyi Intézet Klinikai és Járványügyi Mikrobiológiai Igazgatóságának Virologiai Főosztálya (jelenleg NNK Virologiai Laboratóriumi Osztály) végezte.

A 6. és a 7. ábrán látható szeroepidemiológiai vizsgálatok eredményeinek összesítése az elektronikusan archivált adatbázis tisztítatlan, nyers (pl. duplikátumok esetleges előfordulásának kizárása nélküli) laboratóriumi adatainak statisztikai legyűjtése alapján készült. A 7. ábrán az adatok, a védőoltások bevezetését figyelembe véve, korcsoportok szerinti megoszlásban kerültek elemzésre.

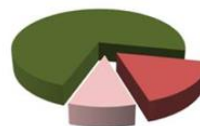
### Egészségügyi dolgozók kanyaró szeroepidemiológiai szűrése

a vizsgálatba bevont területek/városok:

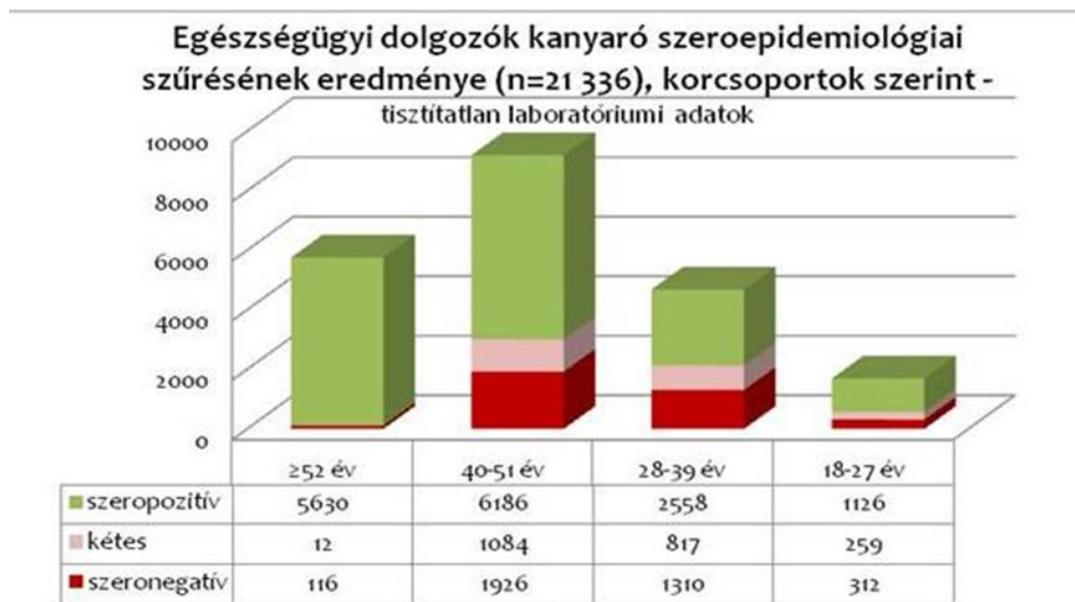
1. Bács-Kiskun
2. Csongrád
3. Békés
4. Hajdú-Bihar
5. Szabolcs-Szatmár-Bereg
6. Budapest (országos ellátási kötelezettségű kórházak dolgozói) és
7. Kaposvár (önkéntes részvétel)



<b>összes vizsgált mintaszám:</b>	<b>21 339</b>
<b>tisztítatlan laboratóriumi eredmények</b>	<b>szeropozítív: 15 500 (72,6%)</b> <b>szeronegatív: 3 663 (17,2%)</b> <b>kétes: 2 176 (10,2%)</b>



6. ábra Egészségügyi dolgozók kanyaró szeroepidemiológiai szűrése (2017-2018), forrás: WHO KRNL



7. ábra Egészségügyi dolgozók szeroepidemiológiai eredményei korcsoport szerinti megoszlásban Egészségügyi dolgozók szeroepidemiológiai eredményei korcsoport szerinti megoszlásban (2017-2018), forrás: WHO KRNL

Összességében a vizsgálatban résztvevő egészségügyi dolgozók 72,6 %-a bizonyult védettnek, 17,2%-a fogékonynak és 10,2%-nál a kanyaró specifikus ellenanyag szint kétes védettségi tartományba esett (ELISA, EUROIMMUN). Azok részére, akiknél a kanyaró ellenanyag nem érte el a védettségi szintet, központilag biztosított, térítésmentes védőoltás állt rendelkezésre. Az egészségügyi dolgozók morbilli ellenanyag ellenőrző vizsgálatait az ország egész területére vonatkozóan a továbbiakban is folytatódnak a jogutód NNK Referencia Laboratóriumában. Az egészségügyi szolgáltatók munkavállalóival kapcsolatban a kötelezettséget és az intézkedéseket a **12/2019. (VII. 3.) EMMI rendelethez egyes járványügyi tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról 2. §** a **18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 23/B. §** írja elő:

„Az egészségügyi szolgáltató 2021. évtől kezdődően elvégezteti az általa foglalkoztatott egészségügyi dolgozók kanyaró elleni védettségének felmérését a foglalkozás-egészségügyi vizsgálat keretében azon egészségügyi dolgozónál, aki a 2021. évet megelőzően nem állt egészségügyi szolgáltatónál foglalkoztatásra irányuló jogviszonyban, vagy akinél az elmúlt 10 évben nem történt kanyaró elleni védettségre vonatkozó ellenanyag-vizsgálat. A laboratóriumi vizsgálat eredménye alapján fogékony munkavállalókat védőoltásban kell részesíteni.”

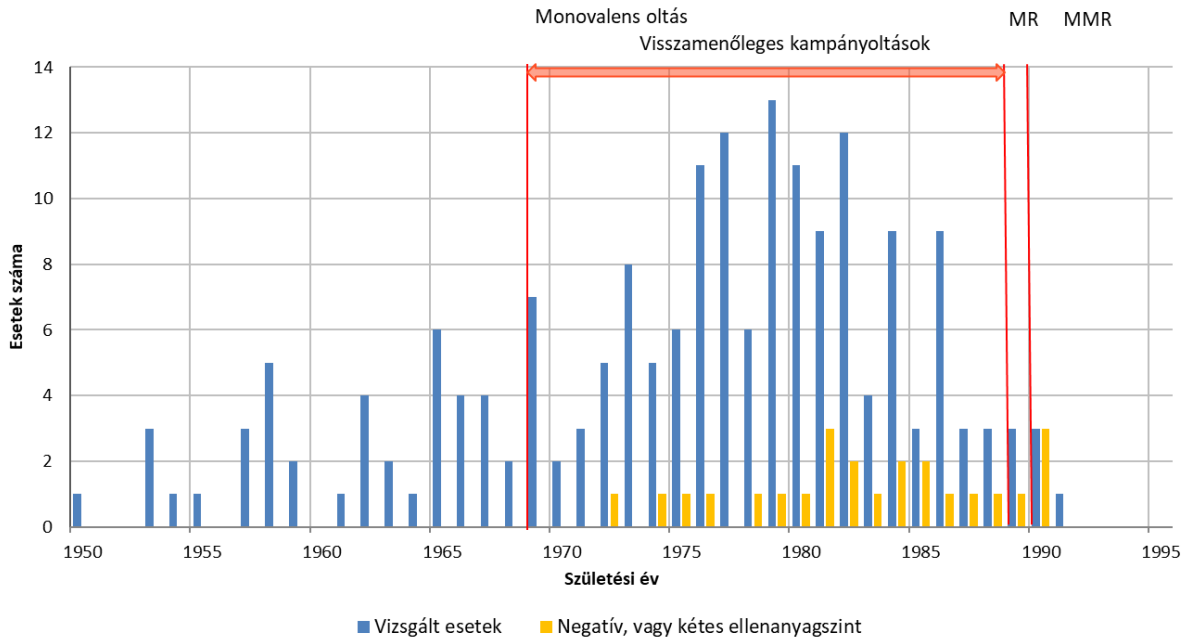
Az NRL korábbi években (2011-2014 április) végzett morbilli, mumpsz, rubeola ellenanyag ellenőrző vizsgálatainak adatai retrospektív úton szintén statisztikai feldolgozásra kerültek (ELISA, EUROIMMUN; IIF, in-house<sup>10</sup>; HAG<sup>11</sup>).

A tapasztalatok összefoglalását a 8. A-J ábrák - az MMR ellenanyagellenőrzés eredményei (2009-2014. május) - mutatják az oltási rend bevezetésének tükrében (lásd még 12. fejezet, 3. ábra).  
(Forrás: WHO KRNRL)

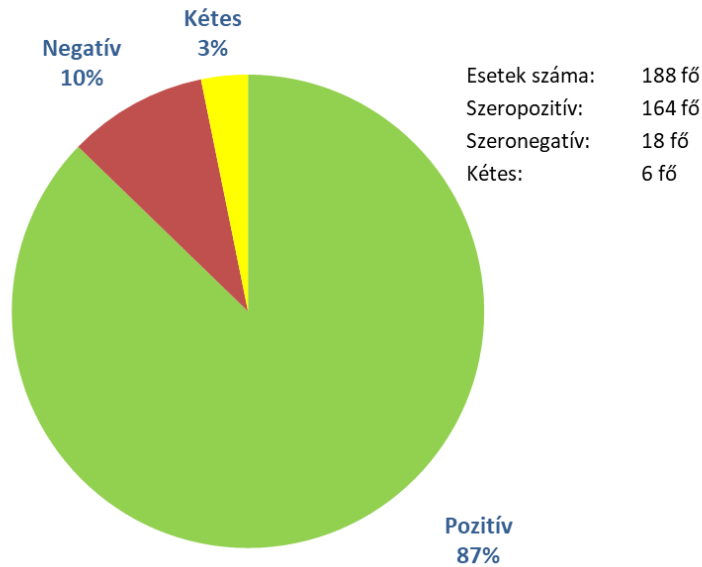
**A külföldi munkavállalásra készülő egészségügyi dolgozók** körében morbilli, mumpsz és rubeola vonatkozásában készült ellenanyag ellenőrző vizsgálat. *Morbillifertőzéssel szemben* 188 személy került vizsgálatra, 10% negatív, 3% kétes eredményt mutatott. 139 személy vizsgálata *mumpszfertőzéssel szemben* 10,1% negatív, 1% kétes, 134 személy vizsgálata *rubeolafertőzéssel szemben* 4,5% negatív, 1,5% kétes eredménnyel zárult.

<sup>10</sup> vizsgálati módszer IIF: indirekt immunfluoreszcencia

<sup>11</sup> vizsgálati módszer HAG: hemagglutináció gátlás



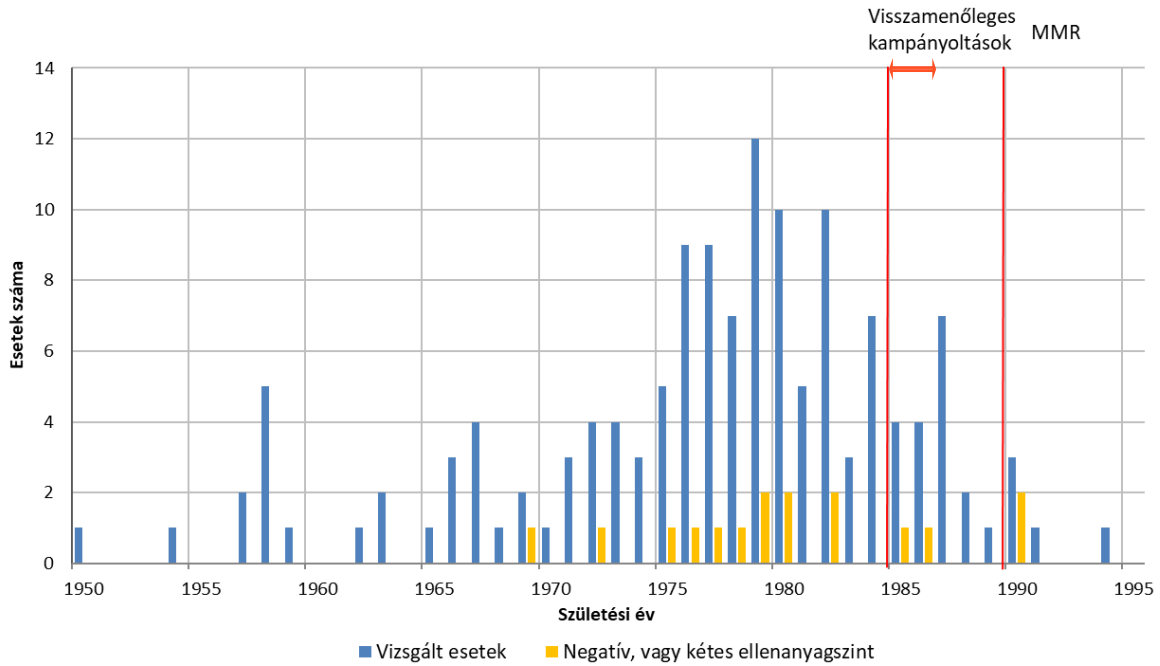
8. A. ábra Morbilli ellenanyag szűrővizsgálatok 2009-2014 május (külföldi munkavállalók)



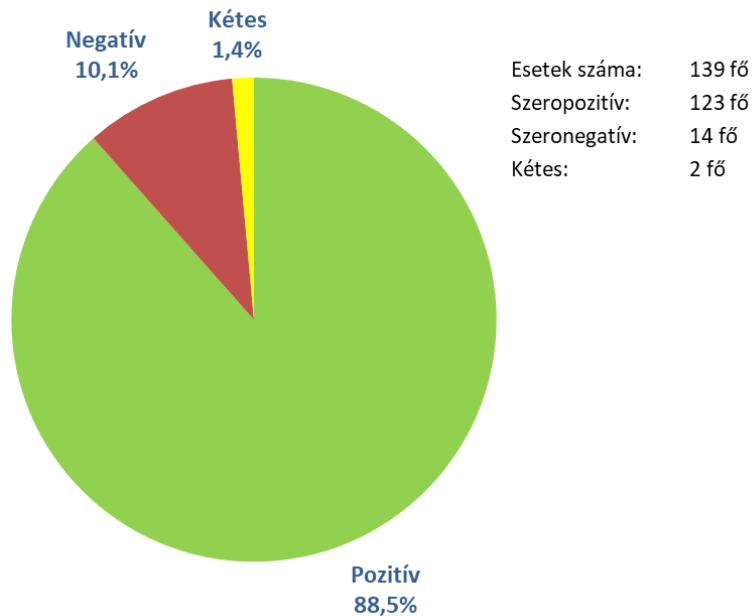
A negatív és kétes szerológiai eredményeket oltott korosztályhoz tartozó személyeknél detektáltuk!

8. B. ábra Morbilli ellenanyagszintek külföldi munkavállalásra készülő felnőtt korcsoport (egészségügyi dolgozók), 2011-2014 május

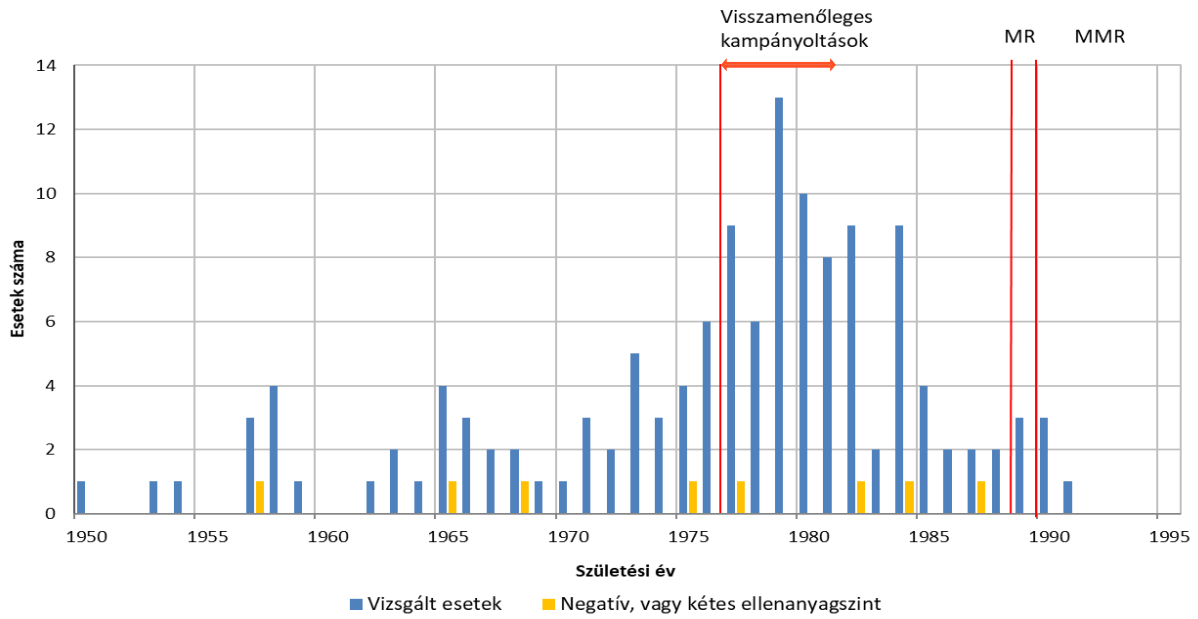




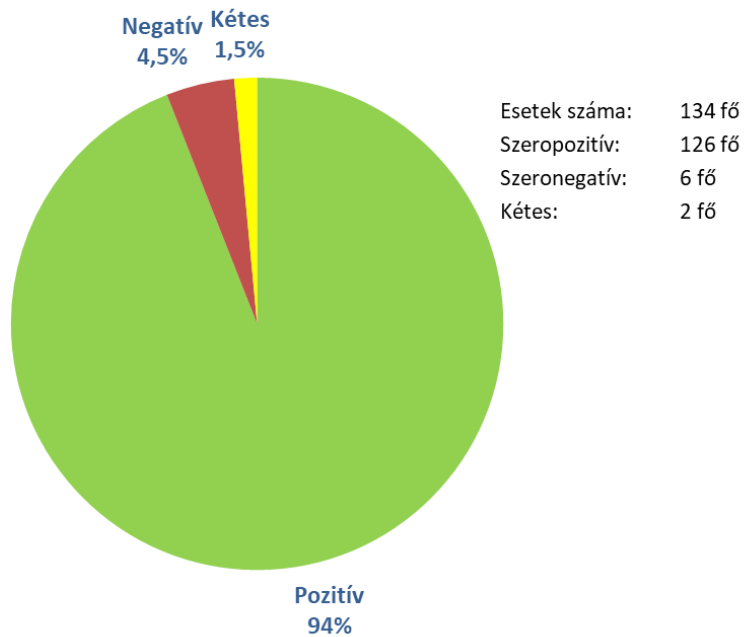
8. C. ábra Mumpsz ellenanyag szűróvizsgálatok 2009-2014 május (külföldi munkavállalók)



8. D. ábra Mumpsz ellenanyagszintek külföldi munkavállalásra készülő felnőtt korcsoport (egészségügyi dolgozók), 2011-2014 május



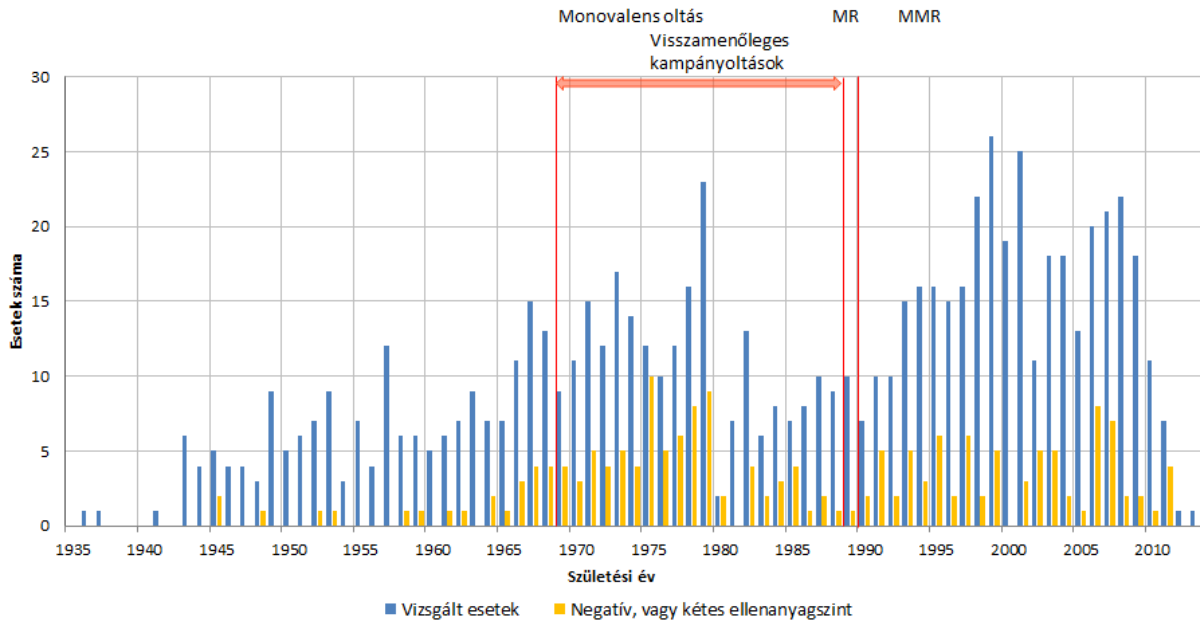
8. E. ábra Rubeola ellenanyag szűrővizsgálatok 2009-2014 május (külföldi munkavállalók)



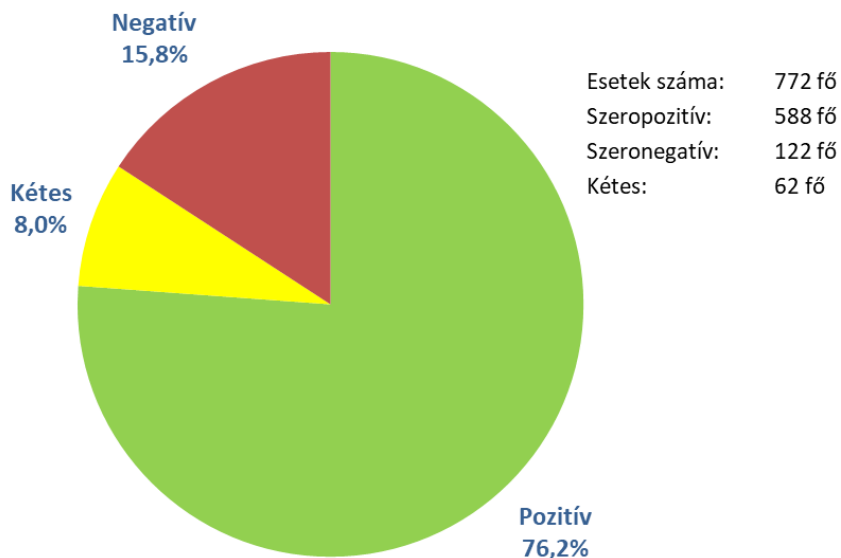
8. F. ábra Rubeola ellenanyagszintek külföldi munkavállalásra készülő felnőtt korcsoport (egészségügyi dolgozók)



Immunszuppresszív kezelésre várakozva vagy már immunszuppresszív terápiában részesülve ebben az időszakban 772 személy került vizsgálatra, *morbillifertőzéssel szemben* 15,8%-nál negatív eredményt találtunk, 8% kétes védettséggel rendelkezett.



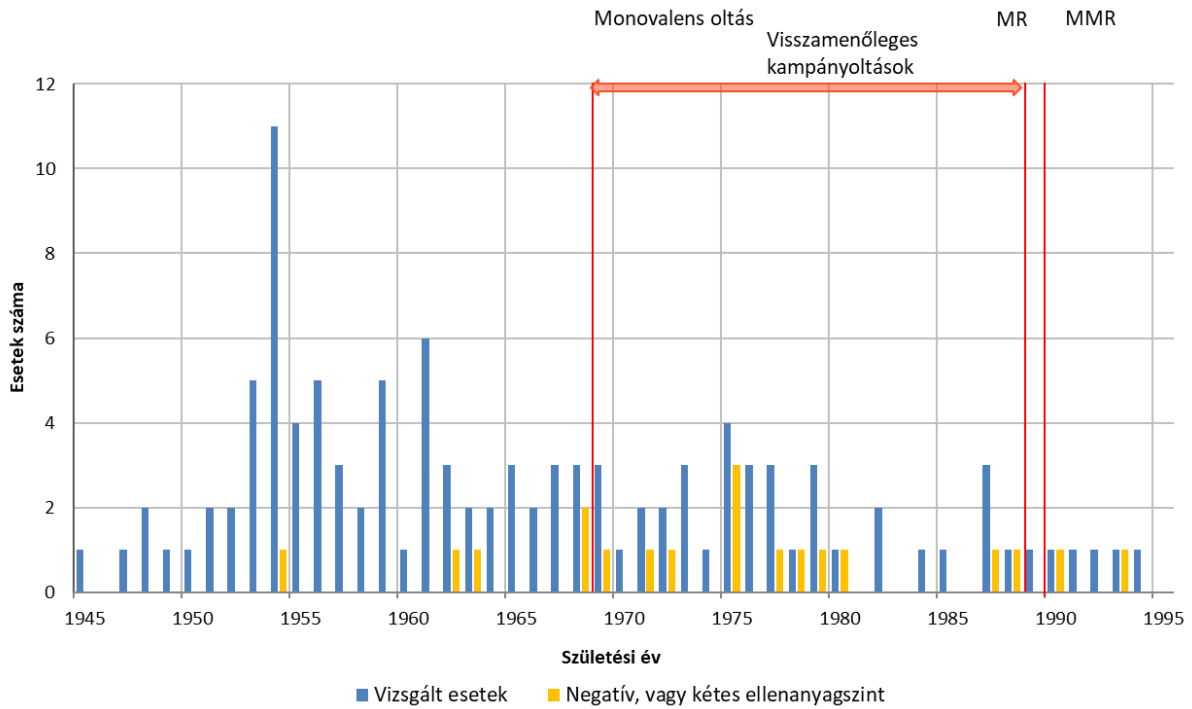
8. G. ábra Morbilli ellenanyag szűrővizsgálatok 2011-2014 április (immunszuppresszív kezelésben részesülők)



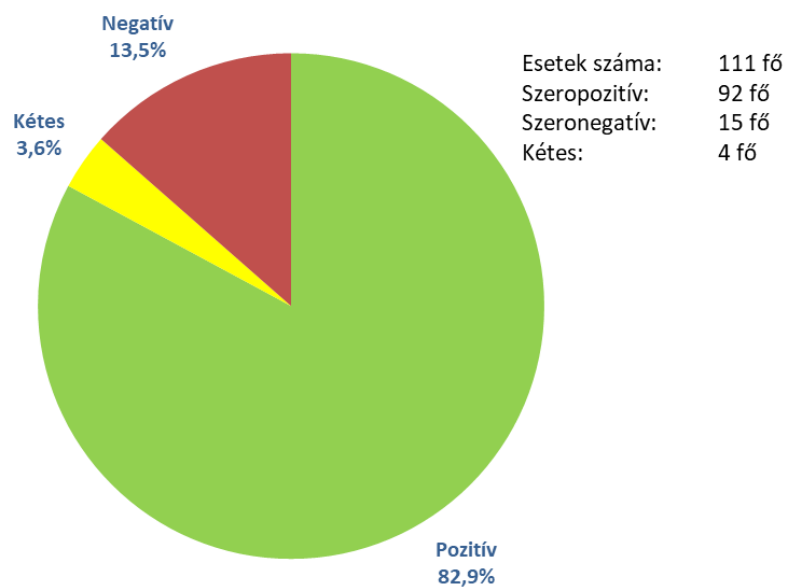
8. H. ábra Morbilli ellenanyagszintek immunszuppresszív kezelésben részesülő és kezelésre váró betegek 2011-2014 április



**Szívtranszplantációra váró 111 beteg ellenanyag vizsgálata során morbillifertőzéssel szemben 13,5% negatívnak, 3,6% kétesnek bizonyult.** (Az adatok születési év szerinti megoszlását ábrázoló grafikonokat a 8. A, C, E, G, és I ábra mutatja.)



8. I. ábra Morbilli szűrővizsgálatok 2011-2014 április (szívtranszplantációra váró betegek)



8. J. ábra Morbilli ellenanyagszintek 2011-2014 április (szívtranszplantációra váró betegek)

## 17. Az anyák és csecsemők védettségének kérdése

Endémiás területeken a kanyaróval szembeni kötelező védőoltást minél korábbi életkorban indokolt bevezetni. A nagy tömegeket érintő természetes átvészeltség és a populáció átoltottságának együttes következménye az endémiás járványok visszaszorulása, amely által lehetővé válik, hogy az első védőoltás időpontja néhány hónappal későbbre helyeződjön. Ennek szükségességét egyfelől a természetes átvészeltségből származó anyai ellenanyagok hosszas jelenlétével magyarázzák, amely korlátozza a csecsemőknél az oltóvírussal szemben történő saját immunválaszt (47), másfelől a fiatalabb csecsemő immunológiai válaszkészsége még éretlenebb. Egyéb kutatások azonban azt is bizonyítják, hogy a 6, 9, 12 hónapos korban történő aktív immunizálás T-sejt proliferációt és interferon-gamma termelődést vált ki, amely független az anyai ellenanyagok jelenlététől. (47) Napjaink családtervezésben érintett korosztálya a gyermekkorban kötelezően oltott korcsoportba tartozik, kanyaró ellenanyag szintjük az NRL-ben végzett vizsgálatok szerint szignifikánsan alacsonyabb, mint a természetes úton átvészeltéké. A tömegeket érintő, hazai endémiás kanyarójárványok mára már megszűntek, amelynek során a víruscirkuláció az alacsonyabb kanyaró ellenanyag szinttel rendelkező oltottak immunrendszerét stimulálhatná. Az oltásból kifolyólag védett anyák újszülöttjeiben a méhlepényen átjutó kanyaró-specifikus IgG ellenanyagok alacsonyabb szintet eredményeznek és már jóval 1 éves kor előtt (jelentősebb hányaduknál 4-6 hónap alatt) eliminálódnak a csecsemők szervezetéből. (47,91,92) A gyakorlatban gyakran merül fel kérdésként, hogy kanyarófertőzéssel szemben megvédi-e a szoptatás a csecsemőt. Kanyarófertőzés esetén a szoptatás során az anyatejjel a tápcsatornába kerülő ellenanyagok (legfőképpen *szekretoros-IgA*) védőhatására nem lehet hagyatkozni. A szekretoros-IgA ellenanyagok az enterális mucosához kötődve immunológiai szerepet töltenek be különböző kórokozókval szemben, mindez azonban az enterális úton terjedő fertőzésekkel kapcsolatban (*rotavírus*, *E.coli*) nyert bizonyítást, továbbá *poliovírus* és *HIV antitestekre* vonatkozóan is történtek igazolások. (89) Az eddigi kutatási eredmények azt sugallják, hogy a szoptatás védőhatásának kérdése kanyaróval szemben több szempontból vitatott. (45, 46, 47)

A kanyaróvírus cseppfertőzéssel terjed, rendkívül fertőzőképes és a felső légutak nyálkahártyájára kerülve lokálisan a sejtekbe hatol, majd egy többlépcsős folyamat végkifejletében eljut a szervekig, ahol további replikálódása megy végbe. A humán vonalon végzett kutatások arra utalnak, hogy az anyatejjel bejutott különböző kórokozó-specifikus szekretoros-IgA ellenanyagok lokálisan a tápcsatornában nyújtanak védelmet, szemben néhány állatkísérlettel. Utóbbiaknál megfigyelték az ellenanyagok bejutását a szisztémás keringésbe. Retrospektív vizsgálataink alapján kanyaróval

szemben védett, 47 egészségügyben foglalkoztatott magyar nő vérmintájából (a családtervezés szempontjából aktívnak számító 27-35 éves korcsoportból, szül. 1982-1990) összesen 3 esetben sikerült a kanyaró-specifikus IgA ellenanyag vizsgálatok 1:5 hígításban egy kereszt (+) intenzitású<sup>12</sup> immunfluorescenciát detektálni (indirekt immunfluoreszcencia, in-house). 13 főnél igen gyenge immunfluorescenciát tapasztaltunk (+/-;+/-), 31 főnél azonban nem észleltük az ellenanyag jelenlétére utaló immunfluoreszcens jeleket. A vizsgálatok kisszámú vizsgálati alanyra vonatkoztak és a keringésben jelenlévő IgA ellenanyagok szintjére. Az eredményeik alapján felvetődik, hogy a gyermeküket szoptató, kanyaróval szemben védett anyák vérének kanyaró-specifikus IgA ellenanyagszintjének mérésakor is hasonló eredményeket kapnánk. Ugyanakkor közismertek azok a kutatások, amelyek arra mutatnak rá, hogy az anyatej általánosságban vett szekretoros-IgA tartalma lényegesen meghaladja a keringésből kimutatható IgA ellenanyagok mennyiségét.

Egyes szerzők kanyaró-specifikus hemagglutináció gátló és komplementkötő ellenanyagok méréséről adnak számot. A vizsgált anyatejek egy része hemagglutináció gátló ellenanyagot tartalmazott, amely a csecsemők kisebb hányadának vérmintájából is kimutatható volt. Az esetek egy részében az anyatejben a kanyaró-specifikus komplementkötő ellenanyag szintén jelen volt, a csecsemők vérmintáit azonban negatívnak találták. (71)

Egy 2004-ben megjelent tanulmányban 33 nigériai anya-gyermek páros került vizsgálatra. A kanyaróval szemben védett anyák csecsemőinek 58%-a 4 hónapos korára elveszítette az anyai transzplacentális eredetű kanyaró-specifikus ellenanyagokat és 6-9 hónapos korában csak 3 százalékuknál volt jelen protektív mennyiség. Ugyanezen anyáktól 55 colostrum és 347 anyatej mintát gyűjtöttek be a szoptatás időtartamának különböző időpontjaiban. Ezekben a vizsgálati mintákban a kanyaró-specifikus IgA ellenanyag a szülést követő 2 hét alatt a protektív szint alá csökkent. (67)

Ugyanakkor ismert, hogy a colostrum és az anyatej az antitestek mellett élő leukocytákat, gyulladás ellenes és immunmoduláns faktorokat is tartalmaz. (45,9)

Az anyatejből kimutatható többféle immunológiai tényező szerepe igen összetett. **Egyes statisztikai adatok megerősítik, hogy a szoptatásnak lehet szerepe a kanyarófertőzéssel szembeni küzdelemben, amely azonban nem jelent teljes védelmet.** Általánosságban véve a szoptatott csecsemők fertőző megbetegedései, a tapasztalatok szerint, szignifikánsan kisebb eséllyel következnek be. Ez a következtetés kanyaróval szemben azonban bizonytalan és a csecsemőkre vonatkozóan korántsem általánosítható az anya kanyaróval szembeni védettségének fennállása

---

<sup>12</sup> Az indirekt immunfluoreszcencia intenzitásának értékelése egy adott hígítási fokban: egytől négy keresztig történik; pozitív tartomány, jól látható immunfluoreszcens reakció: (+),(++),(+++),(++++); gyenge vagy igen gyenge immunfluoreszcens reakció: (+/-), (+/-), (+/-); immunfluoreszcens reakció nem látható: (-).

esetén sem. (67,68,69,71) **Ezért minden kanyarófertőzés környezetében a hatályos jogszabálynak megfelelően kell eljárni és a posztexpozíciós profilaxist ennek megfelelően elvégezni.**

### III. rész

#### 18. A kanyaró patophysiológiája és klinikuma

##### 18.1. A fertőzés patomechanizmusa

A kanyaróvírus (*Measles morbillivirus*) a Paramyxovírusok családjának a Morbillivírus genusába tartozó, lipid tartalmú burokkal rendelkező RNS vírus. A fertőzés patogenezisében a morbillivírus burkának két glycoproteinje játszik szerepet. Az *F (fúziós) fehérje* felelős a vírus és a gazdasejt között kialakuló fúzióért, a vírus penetrációjáért és a haemolysisért. A kanyaróvírus *H (hemagglutinin) fehérjéje* képes kötődni a gazdasejtek receptoraihoz és a fúziós protein közreműködésével létrejön a vírusburok és a sejtmembrán fúziója. (8) A hemagglutinin erőteljesen immunogén, és a fertőzést követő élethosszig tartó immunitást a hemagglutinin proteinnel szemben termelődő neutralizáló antitestek jelenléte is tükrözi.

A kanyaróvírus a CD46 és a CD150 (signalling lymphocyte activation molecule [SLAM]) sejtreceptorokhoz kötődik. A CD46 egy olyan komplement szabályozó molekula, amely az emberi szervezet sejttaggal rendelkező sejtjein fejeződik ki. Az oltóvírus törzsek ugyancsak képesek kötődni a CD46 receptorhoz. A SLAM az aktiválódott T- és B- lymphocytákon és az antigén-bemutató sejteken található. A receptorok jelenléte határozza meg, hogy mely sejteket képes a kanyaróvírus megfertőzni. A vad kanyaróvírus elsősorban a SLAM receptorokon keresztül jut be a sejtekbe. A CD147/EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) receptorok az epitheliális sejtek kanyaróvírus receptorai.

A morbillivírus RNS-t magas mutációs ráta jellemzi, a variábilis hemagglutinin és nucleocapsid gének esetében  $10^{-4}$  és  $10^{-3}$ /nukleotid/év. A vírus hemagglutináló proteinjének (hemagglutinin) a neutralizációban szerepet játszó epitópjai azonban igen konzervatívak, így az antigenitását tekintve a morbillivírus egyetlen típusát alkot. Ezáltal az évtizedekkel ezelőtt kifejlesztett vakcinatörzsek továbbra is világszerte hatékonyan alkalmazhatók. (73)

A kanyaróvírus patogenitását tanulmányozó standard modellkísérletek szerint a vírusreplikáció a felső légutak epithelsejtjeiben történik. Ezután a vírus a helyi nyirokszövetekbe kerül, az ott lezajló vírusreplikáció következménye lesz a viraemia. A vírus eljut a nyirokcsomókba, a bőrbe, a vesékbe, a gasztrointesztinális traktusba, a májba, és az epitheliális, az endotheliális sejtekben, valamint a lymphocytákban, monocytákban és a macrophagokban replikálódik. *Rhesus macacus* modellben

elsősorban a CD150+ és a dendritikus sejtek fertőződnek meg. Más, alternatív modellezés szerint a vírusok a fertőzött lymphocytákból és a monocytákból lépnek a respiratorikus rendszer sejtjeibe a basolateralis felszínükön keresztül, ahonnan bimbózással szabadulnak a sejtek apicalis felületén. Ezáltal válik lehetővé a légúti terjedés. (73)

## 18.2. A kanyaróvírus és az immunrendszer viszonya

**A gazdaszervezet immunválasza hozzájárul a kanyaró megbetegedés folyamán észlelhető tünetekhez. A celluláris immundefektusban szenvedőknél a tünetek hiányoznak vagy késve jelentkeznek.** Csökkent aktivitású celluláris immunválasz esetén HIV-fertőzött gyermekekben a vírus eliminálódási folyamata elhúzódhat. A vírus eliminálódásához, a gyógyuláshoz és az élethosszig tartó védettség kialakulásához a gazdaszervezet immunválasza szükséges. A kanyaró prodromális fázisában a korai veleszületett immunválasznak van szerepe. Az adaptív immunválasz a kanyaró-specifikus humorális és celluláris immunválaszokból tevődik össze. **A kanyaró-specifikus antitestek szerepét** a csecsemőkben még elégséges szinten jelenlévő anyai antitestek igazolják, valamint a posztexpozíciós profilaxisként adott immunglobulin terápia védőhatása is.

A primer morbillifertőzés leküzdésében fontos szerep jut a celluláris immunválasznak, a cytotoxikus T-sejteknek és a természetes ölósejteknek (natural Killer – NK) is. (65) **A celluláris immunitás alapvető jelentőségére** egyértelműen rámutat, hogy az agammaglobulinaemiában szenvedő gyermekek meggyógyulnak a kanyarófertőzésből, míg a T-lymphocyták funkcióinak komoly defektusai esetén súlyos megbetegedés alakul ki, amely fatális kimenetellel végződik.

A plazma citokinekre az akut fázisban az interferon-gamma növekedő aránya jellemző, amelyet a konvaleszcens szakaszban az interleukin (IL-)4 és az IL-10 magas koncentrációja követ.

A kezdeti túlsúlyban levő T-helper-1 (Th1) válasz a vírus eliminálódásában játszik szerepet, a későbbi Th2 válasz a kanyaró-specifikus antitestek kialakulását segíti elő. Majomkísérletek (*Rhesus macacus*) igazolták, hogy a kanyaróvírus RNS a fertőzést követően a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben 4 hónapig is perzisztálhat, hasonlóan az egyes gyermekeknél szerzett tapasztaltakhoz. (74) Ez összefüggésben áll a kétfázisú T-sejtes immunválasszal, amely a 7-25. nap és a 90-110. nap között éri el a csúcspontját.

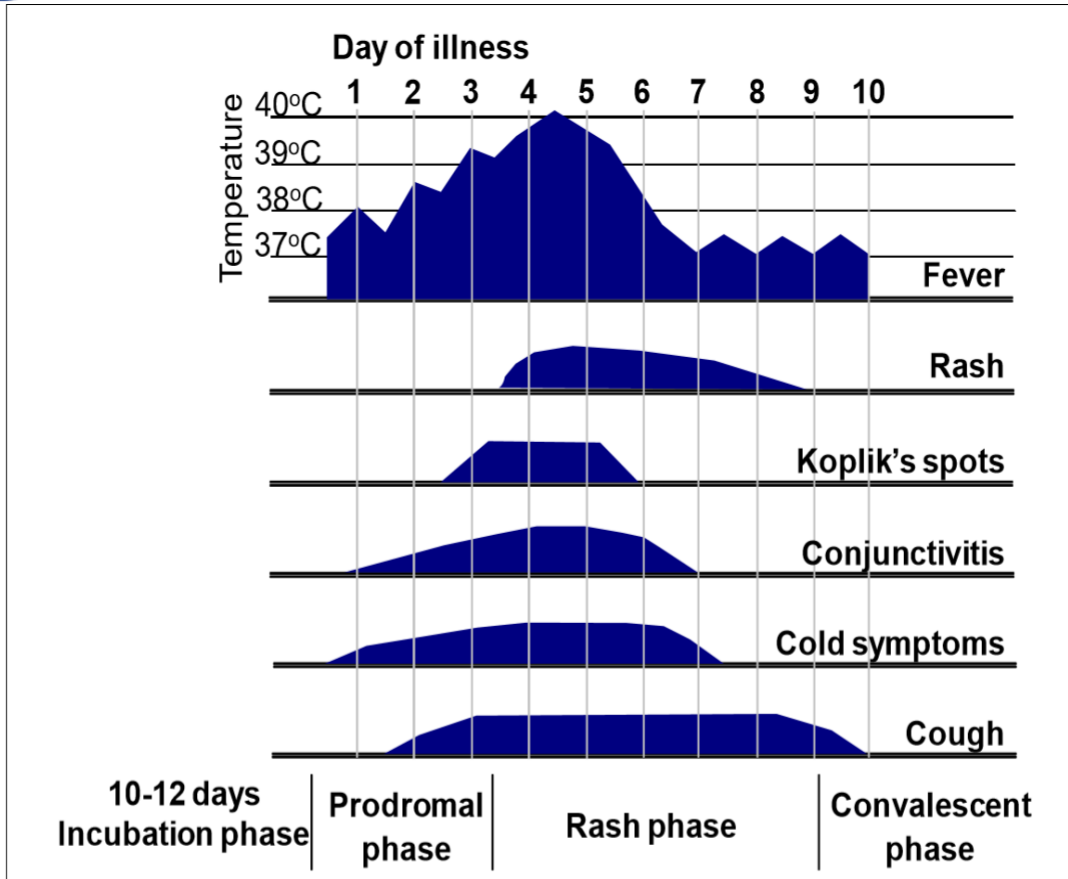
A kanyaróvírus fertőzésre adott immunválasz paradox módon összefüggésben áll az immunrendszer egyéb vírus antigénekkal szemben észlelhető csökkent válaszkészségével. Kanyarófertőzést követően a késői típusú túlérzékenységi reakció gátoltsága tapasztalható az ismételt antigén adásakor - a tuberculin bőrteszt negatív lesz -, és csökken az új antigénekkal szemben a celluláris és a humorális immunválasz. **A kanyaróvírus immunszuppresszív hatásának a következménye a kanyaróvírus**



okozta súlyos szövődmények, valamint a másodlagos bakteriális és virális megbetegedések. Kanyaróval összefüggésben mind a veleszületett mind az adaptív immunválasz rendellenességét leírták. Kanyaróban megbetegedett gyermekeknél átmeneti lymphopeniát észleltek a CD4+ és CD8+ T-sejtek csökkenésével. Azonban ez a csökkenés a lymphocytáknak a perifériás vérből a limphoid szövetek irányába történő redisztribúciójából adódhat. Az immunsejtek funkcionális rendellenességét is leírták, beleértve a lymphocytá prolifерáció folyamatát és a csökkenő dendritikus sejtfunkciót. A kanyaróból meggyógyult gyermekek Th2 túlsúlyú immunválasza képes gátolni a Th1 immunválaszt és az intracelluláris patogénekkal szemben megnő a fogékonyság. Az IL-10 koncentrációja – amely szabályozza a cytokinek termelődését, gátolja a macrophág aktivációt és a T-sejt proliferációt, gátolja a késői típusú túlérzékenységi reakciót-, a gyermekekben hetekig emelkedett és a felnőttek vizsgálatai alapján ez összefüggést mutat a regulátor T-sejtek mennyiségének emelkedésével. A kiütés az adaptív immunválasz manifesztálódásának a jele, amelynek során a CD4+ és a CD8+ T-sejtek infiltrálják a vírusreplikáció helyét és megindul a vírus eliminálódási folyamata. A vírus-specifikus CD8+ T-sejtek gyors aktiválódása és expanziója figyelhető meg, majd néhány nap múlva megindul a visszahúzóds folyamat. Közel egy időben jelennek meg a vírus-specifikus CD4+ T-sejtek, az aktiválódásuk időszaka azonban hetekig elhúzóds. A kanyaró-specifikus IgM ellenanyag a kiütéssel együtt jelenik meg, amelyet majd az élethosszig tartó kanyaró-specifikus IgG ellenanyagválasz követ. (73)

### 18.3. A kanyaró főbb epidemiológiai jellemzői és klinikai tünetei

*A kanyaró generalizáltan jelentkező maculopapulosus kiütésekkel járó megbetegedés, amely 38,3 °C vagy ennél magasabb lázzal jár, három vagy ennél több napig tart és a kísérő tünetek - köhögés, orrfolyás, conjunctivitis - közül legalább az egyik megjelenik (WHO esetdefiníció, 2018).* A kanyaró megbetegedést okozó morbillivírus (*Measles morbillivirus*) igen fertőzőképes. Cseppfertőzéssel és fertőzött tárgyak által terjed. Az erőteljesen köhögő kanyarós beteg különösen fertőző és a levegőbe került aeroszolokban a vírus hosszasan jelen marad. *Primér kanyarófertőzés* esetén a kontagiozitási index eléri a 90-100%-ot. A lappangási idő átlagosan 10-12 nap. **Az expozíció és a kiütések megjelenése között eltelt idő esetenként azonban 7-21 nap is lehet.** (73) A fertőzött személy 4 nappal a kiütések megjelenése előtt - a lappangási időszak végén és a prodromális időszakban - már fertőz, a fertőzőképességgel a kiütések megjelenését követően 4 napig még számolni kell. A **lappangási időszak** után **prodromális fázis**, majd **kiütéses fázis**, végül egy hosszabb, heteken át tartó gyengeséggel, fáradékonysággal kísért, csökkent teherbírással járó **rekonvalescens szakasz** következik. (9. ábra)



9. ábra A primér kanyarófertőzés típusos klinikai tüneteinek megjelenése az idő függvényében, *forrás: WHO (8)*

Primér kanyarófertőzés esetén a beteg nagyon rosszul érzi magát. A korábban védőoltásban részesült személyek oltási elégtelenség miatt megbetegedhetnek kanyaróban, azonban a teljes klinikai lefolyás és megjelenési forma ezekben az esetekben módosulhat (**módosult kanyaró megbetegedés**). A lappangási idő, a fertőzőképesség időintervalluma, a tünetek időtartama, intenzitása, a kiütések morfológiája ilyenkor eltérő lehet, enyhébb formában jelentkezhet és a kiütések előtti prodromális időszak el is maradhat. (8)

**Primér kanyarófertőzés** esetén a megbetegedést 2-4 napig tartó prodromális tünetek vezetik be, amelynek során fokozatosan emelkedő láz, rossz közérzet és kísérő tünetek jelentkeznek. Felső légúti hurut, köhögés, a belövellt kötőhártyák miatt kifejezetten vörös, váladékozó szemek, könnycsorgás, szemhéjakon ödéma, duzzadt arc, testszerte megnagyobbodott nyirokcsomók észlelhetők. A beteg külleme igen jellegzetes. A klinikai diagnózist alátámasztják a buccális nyálkahártyákon, olykor az ajkak belfelületén és a gingiván is megjelenő 1-3 mm átmérőjű, szabálytalan, vörös udvarral körülvett, kissé kiemelkedő szürkésfehér-sárgás laesiók (pontok), az ún. *Koplik-foltok*, bár nem minden esetben láthatók. Általában a bőrtüneteket megelőzően 1-2 nappal észlelhetők és a bőrkiütések kezdetét követően 2 napig vannak jelen. (8,17,18,19)

A prodromális időszakban kezdődő és fokozatosan emelkedő láz a kiütések megjelenésekor éri el a tetőpontot, majd csökkenni kezd és néhány nap alatt elmúlik.

A bőrkiütés átlagosan az expozíciót követő 14. nap körül jelenik meg. A klasszikus leírás szerint 2-4 napos prodromális időszakot követően a bőrtünetek jellemzően *a fül mögött kezdődnek*, majd az arcon válnak láthatóvá és *a testen felülről lefele haladva terjednek*. Az arcon kezdetben halványabb, lencsényi, babnyi foltok észlelhetők, majd maculopapulosus elemekké fejlődnek, a különálló elemek másnap összefolynak, amellyel egyidejűleg megjelennek a kiütések a törzsön, ahol újabb nap elteltével *összefolynak* és a végtagokon is egyre több kiütés válik láthatóvá. Ekkor az arcon a bőrtünetek elhalványulnak, majd a megjelenésük sorrendjében a kiütések oldódása a törzsön és a végtagokon is folytatódik. A kiütés elemei *„vörös, kissé livid árnyalatúak, nyomásra általában elhalványodnak. Nem ritka a kisebb bevérzés. Ilyenkor az elemek sötétebb vörös, rezes színűek, nyomásra nem halványodnak el, hosszabb ideig tartanak, eltűnésük közben barnás, majd sárgás színárnyalatokon mennek át, bármely eredetű szövetközi vérzéshez hasonlóan. A kanyaró kiütéseinek bevérzése – szemben más fertőzésekkel- nem „signum mali ominis”, nem jelenti a folyamat súlyosabb lezajlását.”* (18) Az exanthemák általában 4-7 napon át észlelhetők, viszkethetnek, egészen finom korpádzó hámlással gyógyulnak, és sárgásbarna pigmentfoltokat hagynak hátra. (8,18,19)

**Erőteljesen pigmentált bőrű** személyeknél a bőrtünetek nehezen észrevehetőek, libabőrhez hasonló kép figyelhető meg.

**A primer morbilli fertőzés a sejtes immunválasz defektusaiban** különösen veszélyes. A klinikai kép is eltérhet a megszokottól. A Koplik-folt gyakran hiányzik, a kiütés jellemzően módosult formában vagy egyáltalán nem észlelhető. Neutropeniás betegekben, HIV-fertőzöttekben megnövekedik a betegség mortalitása.

**A mitigált morbilli** a fertőzés mérsékelt megjelenésű formája, a maternális eredetű IgG antitestekkel rendelkező csecsemőkben és a morbilli expozíció miatt humán immunglobulin terápiában részesült személyekben fordul elő. Általában megnyúlt lappangási idő után a tünetek sokkal enyhébbek, sokszor alig észlelhető jellegtelen kiütésekkel járhatnak. A védőoltások bevezetését követően az oltás ellenére későbbiekben bekövező fertőzések egy részére is jellemző lehet ez a megjelenési forma (más néven **módosult morbilli**). (80)

**A morbilli súlyos formájában** (amely inkább felnőttekben vagy immunszupprimált betegekben szokott előfordulni) ritkán haemorrhagiás komponens is társulhat a kiütésekhez, amelynek során a bőrtünetekben purpurák fejlődnek ki.

**A toxikus morbilli** *„hyperpyrexiaival és igen heves felső légúti huruttal kezdődik, nemegyszer eclampsia vezet be; a beteg a kiütések megjelenése előtt meghalhat. (...) A toxikus folyamat heveny keringési elégtelenséget okozhat, amelynek következtében a bőr livid, cyanitikus lesz, a kiütések*

*hirtelen eltűnnek,» befelé fordulnak «.(...) Ritkán bőrvérzések, kiterjedt suffusiók is előfordulhatnak. A halálozási arány nagy.» (18)*

Az **atípusos morbilli** megbetegedés kifejezését korábban azokban az esetekben használták, amikor a kezdetekben (1963-1967 között Egyesült Államok) alkalmazott, azóta már visszavonásra került, inaktivált morbillivírusból készített vakcinával beoltott személyeknél a későbbiekben a természetes úton bekövetkezett fertőződéskor igen súlyos tünetekkel járó morbillifertőzés alakult ki. Elhúzódó magas láz, tüdőgyulladás és a végtagokon megjelenő hólyagos, bevérzéses bőrlenségek, fejfájás, hasi fájdalom, májkárosodás, eosinophilia és ödéma jelentkezését észlelték. (17,73)

**Vesicularis kiütések** megjelenéséről számoltak be egy indiai járványhoz kapcsolódóan néhány igazolt kanyaró megbetegedésben, a rubeola és a varicella fertőzés a laboratóriumi vizsgálatok eredménye alapján nem jött szóba, és egyéb koinfekció sem került észlelésre. (77)

Kanyaróban a vérkép vizsgálata során a vírusfertőzés következményeként *leukopénia* és *lymphocyta* túlsúly észlelhető. Előfordulhatnak *purpurák thrombocytopeniával* vagy anélkül. (18)

#### 18.4. A morbilli szövődményei

A kanyaró szövődményei minden korosztályban előfordulnak. Meghatározott korcsoportokban és alapbetegségek esetében azonban a fertőzés gyakrabban vezet súlyos kórképekhez (55):

- gyermekek életkora <5 év
- felnőttek életkora > 20 év
- graviditás
- immunkompromittált személyek, például leukemia vagy HIV fertőzés.

*A kanyaró szövődményeinek kialakulásához maga a morbillivírus, a másodlagos, főleg bakteriális fertőzések, egyéb vírusok és az immunológiai folyamatok vezetnek. (8,17,18,19,60)* A vírusok közül a morbillivírusnak tulajdonítottak elsőként immunszuppresszív hatást.

**a)** A morbillivírus által okozott **tüdőgyulladás** rendszerint már a kiütés megjelenése előtt a prodromális hurutos időszakban kialakul. A tüdőgyulladás változó súlyosságú lehet, enyhe esetben radiológiai vizsgálat során derül ki. Súlyos formájában, az **ún. Hecht-féle óriássejtes pneumoniában** az alveolusok és a bronchiolusok óriássejtes elváltozásai alakulnak ki, amely a légző felület nagymértékű kiesését okozza és a beteg órák alatt meghalhat még a kiütés jelentkezése előtt. (18,60)

**b)** A **másodlagos bakteriális fertőzések**, elsősorban a *pyogén kórokozók* által okozott **otitis media**, **sinusitis** és **bronchopneumonia**, a kanyarófertőzés gyakori szövődményei. A **bakteriális pneumoniák** általánosan ismert kórokozói kanyaróban a *Streptococcus pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae b* típusa (73). Más szerzők a *Staphylococcus aureus* szerepét emelik ki (18), megint mások

*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria meningitidis* kóroki szerepéről is beszámolnak. (82)

A bakteriális pneumonia rendszerint a kiütések halványodásával egyidőben kezdődik. Erre utal a fennmaradó lázas állapot vagy a rövid láztalan szakot követő lázemelkedés és a pneumonia fizikális jelei. A kanyarófertőzéssel összefüggő halálozás rendszerint a vírus immunszuppresszív hatásának a következménye, amelyből kifolyólag a másodlagos bakteriális fertőzések és a morbillivírus együttesen életveszélyes állapotot előidéző tüdőgyulladásához vezetnek. A tüdőgyulladás etiológiai hátterében másodlagos vírusfertőzések is lehetnek (gyakran adenovírusok, parainfluenzavírusok). (81) A kanyaróvírus által okozott specifikus immunszuppresszív állapot a klinikai tünetek kezdetekor alakul ki, még mielőtt a kiütések megjelenének, és a felépülés időszakát követően néhány hétig még fennállhat. (8,17,18,19,60,73) A *pneumonia* kialakulásához a kanyaróvírus szisztémásan megjelenő immunszuppresszív hatása és a tüdőben a vírus által okozott lokális immunfolyamatok zavara járul hozzá. (73)

Morbillit követően a **tuberkulózis** reaktiválódhat.

A csecsemők megbetegedését **hasmenés** kísérheti, amelyet másodlagos fertőzés is okozhat. Ezzel együtt, jellemzően a fejlődő országokra, számos tényező vezet a kanyaró súlyos lefolyásához, beleértve az alultápláltságot, a zsúfolt körülményekre jellemző magas kópiaszámú vírus expozíciót. (8,17,18,19,60)

**c)** A primer kanyarófertőzés fokozott veszélyt jelent az immunkompromittált személyekben, különösen a **celluláris immundefektusok esetén**, pl. *HIV-fertőzöttekben*, *neutropéniás* betegekben. A kiütés megjelenése és morfológiája nem felel meg a típusos formának, az esetek 30%-ban egyáltalán nem észlelhető. Primer kanyarófertőzésben a celluláris immunválasz hiányával bíró betegeknél *progrediváló*, súlyos *kanyaró megbetegedés* alakulhat ki. Közöttük szignifikánsan emelkedettebb a halálozási arány. Az immunkompromittált betegekre jellemző az *óriássejtes pneumonia* és a *kanyaró zárványtestes encephalitis* kialakulása, továbbá szövödmény lehet a vakság, sükettség. (8,17,18,19,60) *Aspergillozis* előfordulását is leírták egy IV. stádiumban lévő, kemoterápiában részesülő non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegnél. (82)

Morbilli megbetegedés során egyes esetekben kialakulhat virális eredetű *laryngitis* („croup”), amely a prodromális szakban kezdődik és súlyossá válhat. (18)

#### **d) Egyéb szövödmények**

Szövödményként léphet fel *pancreatitis*, *mesenterialis adenitis*, *appendicitis*, *myocarditis*, *pericarditis*, *nephritis*, *veseelégtelenség*, *Reye syndroma*, *myositis*. Előfordulhat a hasnyálmirigy *amilázának* és a máj *transzaminázainak* emelkedése, bár komolyabb *pancreatitis* és sárgaság ritkán látható. Fialat felnőttekre jellemző a *hepatitis*, *hypocalcemia* és *kreatin-foszfokináz* emelkedés. Afrikában és

Indiában kanyarófertőzést követően észlelték *noma (cancrum oris)* kialakulását.<sup>13</sup> *Disseminated intravascularis coagulopathia* is bekövetkezhet. (60, 17)

A kanyaró szemészeti szövődménye lehet *keratitis, cornea ulceratio és perforatio, centralis véna occlusio*. (56,57,58)

Várandósság esetén vetéléshez, alacsony születési súlyhoz vezethet, és anyai elhalálózást okozhat. (8,17,18,19,60)

#### **e) Idegrendszert érintő szövődmények**

**Az akut encephalomyelitis** incidenciája gyermekkorban 1:1000, lázas konvulziókat okoz, súlyos neurológiai maradványtüneteket hagyhat hátra, süketség és mentális zavar alakulhat ki és az esetek 15%-ban halállal végződik. A túlélők egy részében a kialakult károsodásból kifolyólag a tünetek folyamatos progrediálása észlelhető. „Tünetei rendszerint a kiütéses szak vége felé, az exanthemák elhalványodása idején kezdődnek; ritkán már a prodromumban jelentkezhetnek. Magas láz, fejfájás, hányás, az eszmélet nyomottsága, zavara hívja fel a figyelmet az idegrendszeri ártalomra. Súlyosabb esetben eclampsia, hosszabb ideig tartó teljes eszméletlenség, coma is kialakulhat. A morbillencephalitis ritkán a kisagyra lokalizálódik, amikor is az eszméletzavar hiányzik, ataxia, areflexia, hypotonia jellemzi a klinikai képet. A liquorban sejtszám emelkedés észlelhető; ez szinte kizárólag egymagvú sejtekből adódik, nagy a fehérje- és cukorkoncentráció is. Előfordul, hogy a liquorlelet kifejezett encephalitisben is teljesen negatív, de az EEG ilyenkor is súlyos eltérést mutat.(...) A beteg sorsát az encephalitis kezdetekor nem lehet előre megjósolni; súlyos, napokig tartó eszméletlenséggel járó encephalitis is végződhet teljes gyógyulással, máskor enyhének látszó folyamat fokozódó progresszióval halálos végű lehet.” (18)

**A posztinfekciós encephalomyelitis (PIE) vagy akut disszeminált encephalomyelitis (ADEM)** tünetei a morbilli kiütést követően általában 5-14 nappal később, de jellemzően 1 hónapon belül kezdődnek. Hátterben perivascularis gyulladásokkal kísért autoimmun demyelinizáció patológiai folyamata figyelhető meg. Az agyszövetből szaporodásra képes vírus nem mutatható ki, és csak kivételesen igazolható a morbilli antitestek intrathecalis képződése. Görcsroham, süketség, ataxia és mozgászavar jellemzi. Gyakorisága 1:800-1600, mortalitása megközelítően 25%. A túlélők 33%-ban marad vissza életük végéig tartó neurológiai eltérés, súlyos retardáció, motoros károsodás, vakság, néha hemiparesis. (60, 63)

**A morbilli zárványtest encephalitis (MIBE),** más néven szubakut morbilli encephalitis immunszupprimált állapotban/celluláris immunitás hiánya esetén, elsősorban gyermekekben fordul elő 1 éven belül, de általában 1-7 hónappal a morbilli megbetegedést vagy védőoltást követően. A fertőzőképes vírus perzisztálása az agyszövetben vírusizolálással igazolható. A neuronokban és a glia-

---

<sup>13</sup> Oralis laesio, amelyből létrejön az orofaciális szövetek destrukciója.



sejtekben zárványtestek láthatók, amely a neuronok pusztulásával jár együtt, a gyulladás jelei azonban hiányoznak. Leírásra került olyan eset, amikor a vakcinatörzslet sikerült kimutatni az idegrendszeri szövetmintából. Kanyarófertőződéskor kiütés nincs vagy igen enyhe formában jelentkezik. A zárványtest encephalitis tüneteinek kezdetekor ingerült állapot, alteráló mentális statusz észlelhető. Láz nélkül jelentkező konvulziók fordulnak elő. Három vagy több héten át elhúzódóan fokozatosan alakul ki az agyi funkciók elvesztése, a motoriumzavar és a kezelhetetlen fokális rohamok. Stuporhoz, gyakran kómához vezet. Az esetek 75%-ban fatális kimenetellel végződik, a túlélőkben maradandó tünetekkel kell számolni. (60,63)

A kanyaró lassú vírusfertőzés **szubakut szklerotizáló panencephalitist (SSPE)** okoz, amely egy progresszív lefolyású neurodegeneratív betegség. (62,63) Az idegrendszeri tünetek a kanyaró gyógyulása után 4-10 évvel később jelentkeznek. Gyermekkori átvészeltséget követően a 20-30-as évelevekben észlelhető SSPE megbetegedés is leírásra került. (61,63) A rendellenesség hátterében perzisztáló idegrendszeri fertőzést fenntartó mutáns kanyaróvírus áll, amelyet klónképződés jellemez. A vírusmutáció fajtája betegenként eltérő lehet. A mutáció oka ismeretlen, a beteg saját szervezetében történik röviddel az akut morbillifertőzést követően. Feltételezik, hogy a kanyaróvírus a cerebrális endothel sejteken keresztül jut be az agyba a kanyaró kiütéses időszakában, amikor az egyéb endotheliális sejtek szintén fertőződnek. A vírus a keringésben cirkuláló gyulladást okozó sejtek által is bekerülhet a központi idegrendszerbe. A pontos tényezők és a körülmények azonban nem világosak, immunológiai faktorok szerepe is felmerül.

A beteg az SSPE késői tüneteinek jelentkezésekor környezetét nem fertőzi. Agybiopsziából nyert minták arra utalnak, hogy a fertőzött idegrendszeri sejtekből a morbillivírus nem tud kiszabadulni a megszokott, ún. bimbózás mechanizmusa útján. Feltételezhetően az idegrendszerben megmaradó vírusok inkomplett érési cikluson mennek át, ezáltal keletkeznek a mutáns vírusok. Egyes elgondolások szerint esetenként az anyai ellenanyag jelenlétének is szerepe lehet. Ha ugyanis sejtkultúrához morbillivírust és specifikus morbillivírus antitesteket adunk, a vírus génjei módosult mintázattal fejeződnek ki a vírus antigénjeiben. A természetes úton bekövetkező fertőzés immunválaszt eredményez az emberben, de a megváltozott szaporodási ciklus miatt a vírus teljes eliminációja nem következik be. Valószínű, hogy a reaktivációt egy második ágens (parainfluenzavírusok, EBV) immunológiai befolyása teszi lehetővé. A neuropathogenezisben szerepe lehet a morbillivírus direkt hatásának, a különböző sejtek apoptosísának és a cytokin mediálta válaszreakcióknak is.

Eleinte progrediáló magatartászavar, fáradékonyság, gyenge iskolai teljesítmény, ügyetlenség észlelhető (1. stádium), később fokozódó demencia jellemzi, és szinte szabályos periodicitással jelentkező myoclonusok, extrapyramidális tónusfokozódások és hyperkinesisek, tremor, choreo-



athetoid, ballistikus mozgások, valamint vegetatív zavarok, nyelési nehezítettség, látás- és hallászavar uralják (2. stádium) a klinikai képet. A tudati működés fokozatosan megszűnik, az izomtónus rigiditásig fokozódik, bizarr helyzetben rögzülnek a végtagok, fokozott és kóros reflexek észlelhetők (3. stadium), a dekortikálódás folyamata hónapokig vagy 1-2 évig tart, halálhoz vezet (4. stádium). A terminális időszakot minimális tudatállapot, perzisztálóan magas centrális láz és generalizált verejtékezés, cardiovascularis collapsus, periodikus légzések, akinetikus mutizmus jellemzi.

Az EEG-lelet *Radermecker-féle komplexusa* SSPE-re utaló pathognomikus jel.

Az SSPE időbeli lefolyása eltérő lehet. Néha az 1. stádium hosszabban elhúzódik, azonban a betegek 10 százalékára az igen rapid lefolyás jellemző (fulmináns SSPE). (62, 66) Az SSPE lefolyását tekintve a következő formák kerültek leírásra: *klasszikus kórlefordás*, 1-3 éven belül bekövetkezik a halál; *krónikus lassú progresszív kórforma*; *fulmináns kórforma*, amely hetek alatt halálhoz vezet; *relapsus-remisszió („stuttering”) kórforma*, amelynek során a klinikai tünetek javulása és romlása váltakozik. Az SSPE betegek kb. 5 százalékánál jelentős hosszútávú spontán javulás állhat be, amely bármelyik stádiumban bekövetkezhet és változó hosszúságú ideig tart a végső relapszust megelőzően. Az alábbi jelek a kedvező kimenetelre utalnak, a pontos mechanizmusa azonban nem ismert: az SSPE tüneteinek 12 éves kor előtt történő jelentkezése, az EEG-n a háttér aktivitás normalizálódása és a periódikusan észlelhető komplexusok eltűnése, a morbilli ellenanyag titerének progresszív emelkedése a liquorban. (63)

Szemészeti eltérések általában a neurológiai manifesztációval egyidőben észlelhetők, azonban néhány évvel korábban is megjelenhetnek. Szemészeti tünetek: papilla-oedema, papillitis, optikus artophia, macularis vagy perimacularis chorioretinitis, kortikális vakság, Anton szindróma. (63)

A liquorban a sejtszám normális vagy enyhén emelkedett, jellemző a gamma-globulinok felszaporodása. A liquorban és a perifériás vérmintából igen magas titerben morbilli-specifikus oligoklonális IgG ellenanyag szaporulat és emelkedett IgA ellenanyagszint mérhető, IgM kimutathatósága nem jellemző. A vírusnukleinsav az agy fehér- és szürkeállományából egyaránt kimutatható. A vírus terjedésére vonatkozóan transzszinaptikus transzmissziót feltételeznek, extracellulárisan kevés vírus észlelhető.

A legújabb tanulmányok azt mutatják, hogy a természetes úton történő kanyarófertőződés szövődményeként bekövetkező SSPE gyakorisága sokkal magasabb, mint azt korábban gondolták. Megközelítőleg 100 000 kanyarófertőzés esetén követően 10 személynél alakul ki a kórkép, szemben a korábban feltételezett 10 eset/ 1 millió fertőzés gyakorisággal. Az SSPE kialakulásának kockázata jellemzően azokat érinti, akik 5 éves kor alatt estek át kanyarófertőzésen. A legmagasabb az érintettek aránya az 1 éves kor előtt történt átvészelték körében. (26,27,28,29,30,31,32,33,60,62,63)



A *Guillain-Barre' syndroma*, *myelitis transversa* ritkán előforduló szövődményei a morbilli fertőzésnek.

## 18.5. Differenciáldiagnosztika

Kanyaróra emlékeztető bőrtüneteket egyéb virális megbetegedések is okozhatnak. Differenciáldiagnosztikai szempontból hazánkban leggyakrabban az *entero-*, *echo-*, a *coxsackie vírusok*, a *Parvovirus B19*, a *West Nile vírus*, és a *humán herpesvírus 6 (HHV6)* fertőzésekkel szembesülhetünk; a behurcolt esetek között kivételesen előfordulhat *rubeola (rózsaahimlő)*, továbbá meghatározott földrajzi területekről érkezőknél például a *West Nile*, a *Dengue*, a *Chikungunya*- és a *Zika fertőzések*. Egyéb patomechanizmusok is felmerülnek a differenciáldiagnosztika során, *toxikus shock syndroma (TSS)*, *Kawasaki betegség*, *gyógyszerallergia (WHO 2018)*. (8,65) A kiütéses megbetegedések egy részét jellemzően ízületi panaszok is kísérik, ezért az elimináció szempontjából a *rubeola* gyanú kizárása miatt kerülnek szóba, így a *Parvovirus B19* és a *West Nile vírus* fertőzések, továbbá a *Togaviridae család Alphavirus nemzetségébe* tartozó vírusok, elsősorban a *Chikungunya* és a *Sindbis* vírusfertőzések kóroki szerepe vetődik fel. Lényeges az aktuálisan és közelmúltban zajlott nemzetközi utazás kérdése. A tünetek kezdetekor a *vírusos haemorrhagiás lázak* gyanúja is felmerülhet.

Kiütéssel járhatnak az *EBV*, *humán Cytomegalovírus (HCMV)*, *HHV7*, *adenovírus* fertőzések, olykor a légúti infekciók (*RSV*, *Influenza*, *SARS koronavírus*), *hepatitis A, B, C* fertőzések, előfordulhat *atípusos varicella is*.

A kiütések megjelenésének egyik jellegzetes formája a *Gianotti-Crosti syndroma*, amelyet főleg virális, de néhány bakteriális fertőzés, illetve védőoltások után észleltek. Gyakran szimmetrikus, monomorf papulo-vesicularis kiütések jelentkeznek először harisnyára emlékeztető lokalizációban, amely a fartájékon, térdeken sűrűbben mutatkozik és összefolyik, majd a karok külső felén és végül az arcon jelenik meg. Az 5-10 mm mélyvörös foltok 3-4 napon át figyelhetők meg, amelyek papulosussá válnak és következő stádiumban folyadékkal telt hólyagok alakulnak ki. A kiütések, különösen a lábakon, lila színűvé válnak a kapillárisokból történő vérkilépés útján. A kiütések időtartama: 6-8 hét, néhány hónap. (Etiológiai háttere: a *Hepatitis B*, *HCMV*, *Parvovirus B19*, *HHV 6*, *EBV*, *Entero*, *Echovírusok*, *Coxsackie A16*, *Adenovírusok*, *RSV*, *Influenza*, *Parafluenzavírus*, *Diphtheria*, *Pertussis*, *Vakcináció: MMR, BCG, kombinált kanyaró/hepatitis B*)

Külön említést érdemelnek az STD/STI<sup>14</sup> megbetegedések kiütései: *HIV fertőzésben* és *syphilisben*. Utóbbinál jellegzetes, hogy a palmo-plantaris területeken is megjelennek a kiütéses tünetek.

---

<sup>14</sup> Szexuális úton terjedő betegségek/fertőzések (sexually transmitted diseases/ infections)

A bőrtünetek egyes bakteriális kórképeknek igen jellemző sajátossága (pl. *skarlát*, *paratyphus*, *rickettsiosisok*, *meningococcus-szeepszis*), máskor a fertőzésnek csak egyes eseteiben láthatók (pl. *Mycoplasma pneumoniae*). (19)

A bőrtünetek paraziták okozta fertőzésre is utalhatnak (pl. *trichinellosis*, *toxocariasis* stb). (19)

Egyéb patomechanizmusok is felmerülhetnek a kiütések hátterében, hurutos megbetegedéshez társuló morbilliform *gyógyszerexanthemák* esetén (szulfonamidok, szalicilátok, amidazofen, barbiturát készítmények), *Epstein-Barr vírusfertőzésben észlelhető ampicillin/amoxycillin gyógyszerexanthemákban* (diagnosztikus támpontot jelenthet, bár toxoplasmosisban is előfordulhat), továbbá *Herpeszvírus* fertőzésekkel összefüggő ún. *DRESS-szindrómában* (különösen HHV-6 reaktivációt triggerelő gyógyszerhatás) és szérumbetegségben. (17)

A védőoltásoknak köszönhetően a kanyaró incidenciája jelentősen csökkent. Emiatt a fertőzések felismerése nehezebb, különösen a sporadikus esetekben, mivel a tünetek észlelése nem kötődik halmozott megbetegedésekhez, járványokhoz, és az expozíció sem ismert. Másrészt a korábban védőoltásban részesült személyek kis hányada is megbetegedhet, esetükben azonban a kanyaró tünetei gyakran enyhébb lefolyással és a klasszikus jellemzőktől eltérő módon jelentkeznek.

## 18.6. Terápia

Morbillivírussal szemben specifikus antivirális terápia nem áll rendelkezésre. **Meghatározott szövődmények esetén a tüneti terápiáról, a szövődmények megelőzéséről, kezeléséről szakirodalmakban közölt tapasztalatok állnak rendelkezésre, amelyek mellett szólnak, hogy korlátozottan ugyan, de lehetséges és olykor szükséges a gyógyszeres beavatkozás.** (73) A szövődmények kezelése specifikus terápia hiányában nem tér el más etiológiájú kórképektől (*laryngitis*, *ADEM* stb).

Kanyaró megbetegedés során hatékonyan alkalmazható az **A-vitamin terápia**, amellyel a fertőzés okozta mortalitás és morbiditás egyaránt csökkenthető. Kanyarós gyermekeknél megelőzhető a szemkárosodás és a vakság, amelynek gyakori kóroka a *keratoconjunktivitis*. (9,73) WHO ajánlás szerint minden 12 hónapot betöltött vagy annál idősebb gyermeknek **2 egymást követő napon át napi egy dózisban** 200 000 IU A-vitamint szükséges adni. A fiatalabb csecsemők részére a megfelelő napi dózis 6-12 hónapos kor esetén 100 000 IU, 6 hónapos kor alatt 500 000 IU a beadandó napi mennyiség. Azoknak a gyermekeknek, akiknél klinikailag felmerül, hogy A-vitamin hiányban szenvednek, 2-4 héttel később egy harmadik dózis adása is javasolt.

Kanyaró megbetegedés során kialakult *tüdőgyulladás* etiológiai hátterében *coinfectio* és *másodlagos virális fertőzés* is állhat, amely indokolhatja az antivirális terápia megválasztását és alkalmazását.

A *másodlagos bakteriális fertőzések* kanyaró megbetegedés során hozzájárulnak a morbiditási és mortalitási adatok növekedéséhez. Antibiotikum alkalmazása azoknak javasolt, akiknél észlelhető a bakteriális infekció, a *pneumonia* vagy az *otitis media*. A profilaktikus célból adott antibiotikum hatástalan. (18) A patogén baktériumokkal szembeni védőoltások valószínűleg csökkentenék kanyaró megbetegedés során a másodlagos bakteriális fertőzések incidenciáját. (73)

A gyakorlati kutatások, főleg a központi idegrendszeri szövődmények során, kiterjedtek a *ribavirin*, az *interferon-alfa* és egyéb antivirális és immunmoduláns szerek alkalmazására. Az SSPE terápiás lehetőségeinek eredményeit áttekintve elmondható, hogy egyes antivirális szerek és immunmodulátor készítmények hosszútávú kezelés esetén némileg meghosszabbíthatják az életet. A klinikai tapasztalatok *amantadin*, *cimetidin*, *interferon-alfa*, *interferon-beta*, *isoprinosin*, iv. *immunoglobulin*, *kortikoszteroidok*, *ribavirin* alkalmazásáról szólnak, a kombinált terápiaik közül a leghatékonyabbnak az intraventrikulárisan adott *interferon-alfa* és az *isoprinosin* p.o. együtt adását találták. A kezelések sikerességének, a betegség kimenetelének megítélését azonban gyakran megnehezíti az idegrendszeri kórkép nagyon változékony lefolyása, mivel néhány betegnél hosszan elhúzódó spontán remissziót is észleltek. A myoclonusok tüneti megelőzésére antikonvulzív szereket, az izmok spaszticitása miatt izomlazítók adását javasolják. (63,73)

## IV. rész

### 19. Mikrobiológiai laboratóriumi diagnosztika

#### 19.1. Immunstátusz ellenőrzés laboratóriumi kérdései

Az immunstátusz ellenőrzésekor az első kérdés, mit jelent a vizsgálat eredménye és annak számértéke. A kereskedelmi forgalomban lévő tesztek egymástól eltérő mértékegységekkel számolnak. A vizsgálati minta mérési értéke viszonyszámot jelent, amely azt fejezi ki, hogy az adott testben kapott mérési értékét viszonyítják egy vagy több standard kontroll savó mérési értékéhez (ellenanyagszintjéhez). Ez a számítás a tesztekben megadott számtani képlettel történik. **Ebből adódik, hogy a különböző tesztek egymástól eltérő mértékegységekben fejezik ki a vizsgálati minták eredményeit. A különböző mértékegységben kifejezett számértékek összehasonlítása a szakma szigorú szabályait tekintve nem lehetséges, mindenesetre a gyakorlatban nehézkes. A cut-off érték gyakorlati előnye, hogy egységes fogalomként használható. Minden teszt esetében azt a mérési értéket jelenti, amely fölött levő mérési értékek a pozitív tartományba esnek. A cut-off érték ismert nemzetközi standard kontroll savó (International Unit, IU/l) méréséből származik, és az adott**

tesztben alkalmazott mértékegységben kerül kifejezésre, ezért az adott tesztben kifejezett számértéke már eltér a különböző tesztek összehasonlításakor.

**Kanyaró-specifikus IgG ellenanyag vizsgálatok általánosan elterjedt laboratóriumi értékelése, a mérési tartományok és jelentésük összefoglalása:**

<b>negatív (nem reaktív):</b>	<b>kanyaró-specifikus IgG ellenanyagok nem mérhető/vagy igen alacsony a szintjük (pl.oltási elégtelenség)</b>
	<b>értékelés:</b> szeronegatív
	<b>véleményezés:</b> FOGÉKONY
<b>kétes (kétes):</b>	kanyaró-specifikus IgG ellenanyagok szintje alacsony/nem éri el a védettségi határértéket
	<b>értékelés:</b> kétes/alacsony ellenanyagszint
	<b>véleményezés:</b> VÉDETTSÉG KÉRDÉSES
<b>pozitív (reaktív):</b>	kanyaró-specifikus IgG ellenanyagok szintje eléri/meghaladja a védettségi határértéket
	<b>értékelés:</b> szeropozitív
	<b>véleményezés:</b> VÉDETT

A 9. fejezetben a **kanyaró ellenanyag ellenőrző vizsgálatok** (közismert szóhasználattal „szűrő vizsgálatok”) egyes kérdései már tárgyalásra kerültek. A továbbiakban gyakorlati szemszögből nézve áttekintünk még néhány szempontot, amely a kiadásra kerülő mikrobiológiai leletek véleményezéséhez és értelmezéséhez kíván támpontot nyújtani.

A természetes átvészeltség után az oltást követő immunválaszhoz képest általában magasabb ellenanyagszintek mérhetőek évek múlva is. A rutin vizsgálatok során felvetődik a kérdés, ha valaki az életkoránál fogva feltételezhetően természetes úton átvészelt a kanyarófertőzést, miből származhat az igen alacsony pozitív vagy kétes mérési érték azokban az esetekben, amikor ismert immunológiai ok nem áll a háttérben. A szerológiai eredményének értékelésekor hasznos információként szolgálhat annak ismerete, hogy **mely korcsoportok részesülhetnek védőoltásban**. A védőoltások bevezetését és a kiegészítő kampányoltások folyamatát követve tájékozódhatunk arról, hogy az 1968 előtt születettek között is találkozhatunk olyan személyekkel, akiknél az ellenanyagszint védőoltást követő immunválaszból származik. Napjainkra jellemző, hogy **választott védőoltás keretében is történhet immunizáció**, amely magyarázatul szolgálhat a kétes tartományba eső vagy az igen alacsony kanyaró-specifikus IgG ellenanyag szintekre a kötelező oltási rend előtt született korcsoportnál is. Azonban az

**egyéni immunválasz lehetőségét**, valamint egyéb **immunológiai okokat** is számításba kell venni. Egyes személyeknél mérési elhajlást okozó aspecifikus reakció lehetősége is felmerülhet. A vérsavóban jelenlévő **autoantitestek** és **aspecifikus reakciót okozó molekulák** befolyásolhatják az ellenanyag szint mérési eredményét. A kereskedelmi forgalomban beszerezhető igen jó minőségű tesztek esetében is felmerülhet egy-egy esetben az álpozitív és álnegatív eredmény lehetősége. Az erre vonatkozó kijelentés azonban nem általánosítható, sem meghatározott betegcsoportokat illetően, sem a különböző gyártóktól származó tesztekkel kapcsolatban. Egyes betegcsoportoknál, autoimmun betegeknek gyakrabban fordulhat elő, pl. antinukleáris antitest/ANA pozitivitás esetén, amelyet azonban az egészséges populáció kis százalékban tünetmentesen is hordoz. A tesztek gyártói törekednek arra, hogy a hasonló jellegű problémákat kiküszöböljék, egyes tesztleírások tartalmaznak erre vonatkozó hivatkozásokat is. Amikor az ellenanyag szintre utaló mérési érték valóságtartalma klinikai szemszögből megkérdőjelezhető, legegyszerűbb módszerként az *indirekt immunfluoreszcens eljárással* végzett ellenanyag szint meghatározás nagyobb rálátást adhat a kérdés eldöntésére. A Nemzeti Referencia Laboratórium rendszeresen végez verifikálás céljából ellenanyag szint méréseket párhuzamos módszerekkel. Tanulmányok készítéséhez a *mikroneutralizáció* és a még pontosabb eredményt adó *plakkredukciós mikroneutralizáció* alkalmasabb eljárás a neutralizáló ellenanyag szint meghatározására. Az utóbbi módszerek azon az elven alapulnak, hogy a neutralizáló ellenanyagok *in vitro* meggátolják az élő vírusok replikálódását, szemben azokkal az eljárásokkal, amikor rekombináns vírus antigénekkal vagy inaktivált vírusokkal lépnek reakcióba a vírus-specifikus antitestek. Nagy számban végzett rutin ellenanyag szint meghatározások céljára azonban ezek a módszerek nem alkalmasak, mivel a vizsgálatok néhány napos előkészületet igényelnek, a vizsgálati minták beállítási folyamata időigényes és az eredmények leolvasásáig néhány napos inkubációs időnek kell eltelnie. A fenti tapasztalatok alapján a védettség tartományba eső, de **igen alacsony ellenanyag szintek klinikai értékelését** óvatosan kell megközelíteni. Előfordulhat, hogy fogékony személynél aspecifikus reakcióból kifolyólag a valóságtól eltérő emelkedettebb érték mérhető. Ezért amennyiben nincs a revakcinációnak kontraindikációja, érdemes átgondolni a védőoltás kérdését a pozitív tartományba eső igen alacsony ellenanyag szintek esetén. A hosszútávú védettség kérdése is felmerülhet a védettségi határérték közeli ellenanyag szinteknél. Azt sem lehet kizárni, hogy egyes esetekben a rutin vizsgálatok során használt módszerekkel (pl. ELISA) mért kétes eredmények háttérében elégséges védettséget biztosító ellenanyag szint áll. Egyes tanulmányok arról számolnak be, hogy az ELISA eljárással mért kétes tartományba eső ellenanyag szintek vírusneutralizációs tesztekben *cut-off* fölötti értékeket mutattak. (8) **A védekezés egy fertőző betegséggel szemben mindig egyéni és összetett immunológiai kérdés, amely *in vivo* történik, a celluláris és humorális immunválasz**

részvételével. A laboratóriumi vizsgálatok és eredmények, ezzel szemben, a teljes immunológiai folyamat egyes részleteinek megközelítését lehetővé tevő *in vitro* eljárások.

Egyes személyeknél **revakcinációt követően** megfelelő booster-válasz érhető el, másoknál enyhe emelkedés mérhető vagy egyáltalán nem látható a mérési eredményekben változás. Hazai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre a szubkután vagy intramuszkulárisan adható vakcinákkal történő oltást követően non-respondernek bizonyuló személyek és a kétes eredményt mutató kérdéses ellenanyagszintek esetén alternatív lehetőségként intranazálisan alkalmazható kanyaró vakcinák eredményességéről. (51,72,73)

Megtévesztő lehet az ellenanyag ellenőrző vizsgálat eredménye akkor is, ha a közelmúltban **vért/vérkészítményt/immunglobulint** kapott a beteg, ha **plazmaferézis** vagy **dialízis** történt.

Kanyaró ellenanyag ellenőrző vizsgálataink során további kérdésként merül fel, hogy léteznek-e olyan esetek, amikor

- kanyaróval szemben kvalitatív rendellenes antitestek termelődnek, amelyek alkalmatlanok *in vivo* a vírus neutralizációjára;
- fennállhat-e olyan állapot, amikor a vérsavó olyan molekulát tartalmaz, amely a vizsgáló tesztekben vagy *in vivo* az antigének epitópjait blokkolja és az antigén-antitest kötődés nem tud létrejönni;
- a különböző szerzett immundeficienciákban szenvedő betegek kanyaró antitestjei kérdésesen reagálnak az eltérő methodikák esetében (rekombináns antigéneket tartalmazó tesztek, elölt vírust tartalmazó eljárások, élő vírusok *in vitro* neutralizációja). (43)

## 19.2. Kanyaró-specifikus IgG ellenanyagok aviditás vizsgálata

Friss fertőzést vagy védőoltást követően az IgG ellenanyagoknak és termelődésüknek az érési folyamatára rálátást szerezni az ellenanyagok *aviditásának*<sup>15</sup> mérésére irányuló vizsgálatok

---

<sup>15</sup> Az ellenanyag-antigén kapcsolat kémiai jellemzői (41):

„Az antigén-ellenanyag kapcsolódás nem kovalens kötés eredménye, hanem reverzibilis folyamat, amelyet elektrosztatikus vonzás, hidrogénhid-kötések, van der Waals-kötőerők, valamint hidrofób kölcsönhatások hoznak létre. A kapcsolódás erőssége a két molekula közötti affinitás és aviditás függvénye. Az ellenanyag egyetlen kötőhelye (Fab) és az antigén egyetlen epitópja között kialakuló kapcsolat erősségét az ellenanyag affinitásának nevezzük.(...) Egy bizonyos antigénre adott immunválasz eredményeként a szérum különböző, eltérő affinitású ellenanyagokat tartalmaz. Mivel az ellenanyagok kapcsolási régiója nagyfokú rugalmasságot biztosít az antigént megkötő Fab-régióknak, egy adott ellenanyag-molekula akár több ponton is kapcsolódhat az antigénnel, feltételezve, hogy az adott kötéseket alkotó antigénepitópok azonosak (polivalens antigén). Az IgG (...) esetében ez két kötést jelenthet, mindkét Fab régiót figyelembe véve (...) Polivalens antigének esetében figyelembe kell venni, hogy nem egy, hanem akár több kapcsolódás egyszerre biztosítja az interakció stabilitását. A polivalens antigén és az ellenanyag között több pontban kialakuló kötés erősségét aviditásnak nevezzük, ami értelemszerűen nagyobb, mint az egyes kapcsolódások affinitása.”

segítségével tudunk. (54) A laboratóriumi gyakorlatban az IgG ellenanyagok aviditás-vizsgálata során **relatív aviditási indexet határoznak meg (RAI)**, amely az alábbiak szerint értékelhető:

- Aktuális primér kanyarófertőzés/primovakcináció esetén kezdetben alacsony a relatív aviditási index érték: <40%.
- Azonban már az első 3 hónap alatt megfigyelhető kismértékű emelkedés, a jellemző értéktartomány az idő előrehaladtával 40-60%.
- Amennyiben több, mint 3 hónapja történt a természetes átvészeltség vagy a primovakcináció, rendszerint magasabb tartományba esik a relatív aviditási index százalékban kifejezett számértéke: 60-100%. Az aviditási index még a 4. hónapban is emelkedhet.
- Sajátos szerológiai mintázat tapasztalható a másodlagos oltási elégtelenség eseteiben a későbbiekben bekövetkező természetes kanyaró megbetegedés során. Többnyire magas (>60%), nem ritkán igen magas a relatív aviditási index, azonban ettől eltérő szerológiai mérések is adódnak (lásd 21.6. fejezet).

Megjegyzés: Az IgG ellenanyagok aviditás-mérésének a céljából két párhuzamos beállításban történik a vérminta vizsgálata.<sup>16</sup> A vizsgálat során a kialakuló antigén-antitest kötődéseket igazoljuk jelzőrendszer segítségével. A vérminta egyik beállításában urea reagenst adunk a reakcióhoz, míg ugyanazon vérminta esetében a párhuzamos reakció urea hozzáadása nélkül zajlik. Az urea képes az antigén-antitest közötti kötéseket bontására, amely attól függ, mennyire erős kötődések jellemzik az antigén-antitest kapcsolódásokat az ellenanyag képződés adott érési stádiumában. Aktuálisan vagy közelmúltban zajlott primer kanyaró fertőzések esetén az antigén-antitest kapcsolódásokat gyengébb kötődések kialakulása jellemzi, ezért urea kezelést követően az antigén-antitest kötődések kisebb hányada marad meg. Az ureával kezelt minták és az ureával nem kezelt minták párhuzamos mérési értékeinek százalékban megadott hányadosa fejezi ki a fennmaradó antigén-antitest kötődésekre utaló **relatív aviditási index**<sup>17</sup> értéket.

**A kezdeti alacsony aviditású IgG ellenanyagok megfelelően hozzájárulnak a vírus eliminálódási folyamatához és az ismételt expozícióval szemben is védettséget nyújtanak. Az immunválasz érési folyamatáról számot adó IgG ellenanyagokra vonatkozó magas (> 60%) relatív aviditási index érték nem feltétele annak, hogy a védettség fennálljon egy ismételten bekövetkező vad kanyaróvírus fertőzéssel szemben vagy védőoltást követően, hiszen ahogy már említettük, primer kanyarófertőzést követően 3 hónapon át a kanyaró-specifikus IgG antitestek vizsgálatai alacsony,**

<sup>16</sup> Módszerként alkalmazható pl. ELISA, indirekt immunfluoreszcencia. Az egyik leggyakrabban használt reagens az urea.

<sup>17</sup> Számítása pl. ELISA eljárás esetén: ureával kezelt vérminta extinkciója/urea kezelés nélküli vérminta extinkciója = relatív aviditási index (%-ban kifejezve).



majd közepes tartományba eső RAI értéket mutat, amely még a 4. hónapban is tovább emelkedhet. Primovakcinációt követő immunválasz esetén is a megfelelő szintet elérő, azonban még alacsony aviditású immunglobulinok felveszik a fertőzéssel szemben a küzdelmet. **Az immunológiai folyamatok összességét tekintve az expozíció veszélyével fenyegetett személyek részére profilaktikus céllal adott aktív oltás hatására a humorális és celluláris immunválasz kialakulása is várható.** A védőoltást követő védettség ellenőrzésének döntő tényezője a mindennapi gyakorlatban az ellenanyag szint meghatározás. A védettség biztosításához megfelelő szintű ellenanyagra van szükség, függetlenül a relatív aviditási index értékétől. (42) Az irodalom beszámol a védőoltások után évekkel később párhuzamosan elvégzett ellenanyag szint és aviditási vizsgálatokról, amely szerint az oltottakban az évek során a kanyaró-specifikus ellenanyag szint csökkenő tendenciát mutathat a RAI értékekkel együtt. (76, 83) Ezek az eredmények önmagukban azonban félreértésre adhatnak okot a másodlagos oltási elégtelenségek problémájának kutatásakor. Kanyaró esetében a RAI értékek *in vitro* tesztekben történő mérései során az esetek nagyobb hányadában az ún. magas értéktartományon belül maradtak, néhány esetben észleltek közép és alacsony értéktartományban kapott értékeket. (76) Megfelelő ellenanyag szint esetén a meg tapasztalható RAI-számérték csökkenések nem jelentik az *in vivo* zajló fertőzés és a válaszként megjelenő immunológiai folyamatok során az ellenanyagok funkcionális affinitásának defektusát, így a kanyarófertőzéssel szembeni védettség hiányát se.

### 19.3. Kanyaró elleni primovakcinációt követő ellenanyagválasz kinetikája

Mindennapjainkban gyakran merül fel kérdésként (endémiás területre történő halaszthatatlan utazás, munkavállalás során), hogy mennyi időnek kell eltelnie a védőoltást követően a mérhető immunválasz kialakulásáig. Egy tanulmány során **primovakcinációt követően** 4 héten át egy hetes időközökkel ( $\pm 3$  nap) összesen 209 kisgyermeknél végezték el a kanyaró ellenanyag szint ellenőrzését (heti bontásban megközelítően 50 főnél). A védőoltást megelőzően kanyaró-specifikus IgM és IgG ellenanyag nem volt kimutatható. Az első héten a gyermekek 2%-a lett IgM pozitív, ugyanakkor az IgG ellenanyag még 100%-uknál negativitást mutatott. Két hét múlva 61%-uk, három hét múlva 79%-uk lett IgM pozitív, négy hét múlva azonban már csak 60%-ukat találták IgM pozitívnak. (34) Egy másik tanulmány szerint **primovakcináció után** a kanyaró-specifikus IgM ellenanyag szint a 4-8. hét között igen gyors csökkenést mutatott. (37) Az IgG ellenanyagot 14 nap múlva az oltottak 14%-ánál, az oltás után három héttel 81%-nál és négy hét elteltével 85%-nál lehetett mérni. (34) Az ötödik és a hatodik héten már csak 8 gyermeknél történt ellenanyag vizsgálat, akkor az IgM ellenanyag 50%-uknál, az IgG ellenanyag 88%-uknál adott pozitivitást. (34) Egy további tanulmány arra mutatott rá, hogy nagyobb



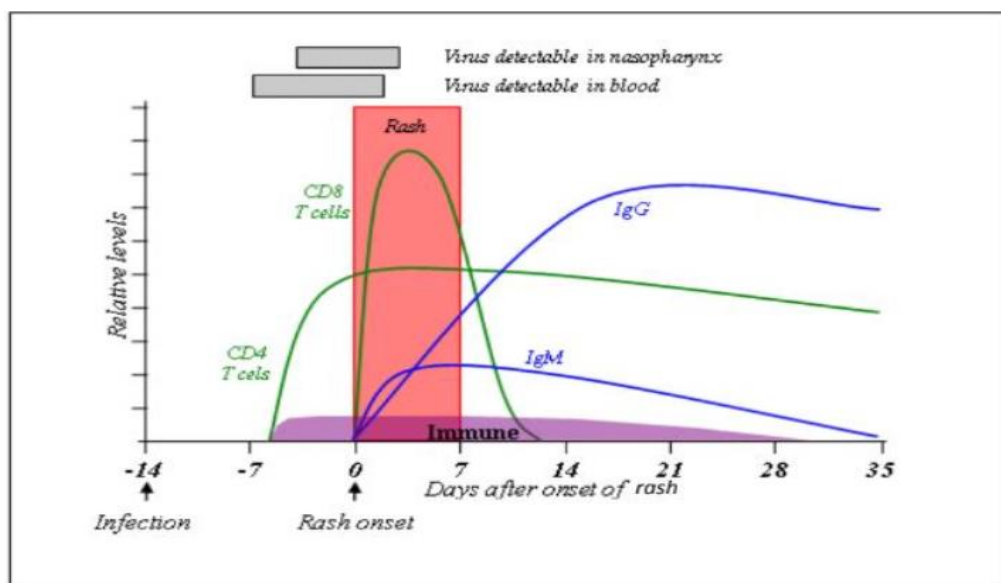
hányadban igazolható a szerokonverzió, ha a vérminta az oltást követő 6. és 8. hét között kerül levételre. (38) A szerzők szükségesnek tartották megjegyezni, hogy az immunválasz az oltási életkortól, a tápláltság fokától és a vakcina típustól is függhet. A fenti vizsgálatok kisgyermekekre terjedtek ki.

**Összegezve a felmérések eredményeit, védőoltást követően az esetek nagyobb hányadában a kanyaró- specifikus IgM ellenanyagok 8-14 nap elteltével válnak mérhetővé és az IgG szerokonverzió egy hónap várakozási idő után igazolható. Adódhatnak azonban különböző okokból ettől eltérő esetek, amint azt a szerológiai eredményekből láthatjuk.**

#### 19.4. Oltatlan személyek kanyaró megbetegedése és szerológiai jellemzői

Az ún. **primér kanyarófertőzés** esetén (oltatlan személyekben bekövetkezett kanyarófertőzés) a specifikus IgM antitestválasz a kiütés megjelenésétől számított 1-4 napon belül válik mérhetővé, majd egy héten belül eléri a tetőpontot, általában 6-8 hétig mutatható ki. Természetes kanyarófertőzésben, a kanyaró-specifikus IgM ellenanyagok kinetikáját vizsgálva, az oltatlan betegek 77%-ánál a kiütés megjelenésétől számított 72 órán belül mérhető IgM ellenanyag választ igazoltak. Minden esetben detektálható IgM ellenanyagszintet találtak a kiütés megjelenésétől számított 4-11. nap között, a 4. héten már csak 94%-nál, 5. héten 63%-nál. (36)

*Primer kanyarófertőzés esetén az IgG ellenanyagok néhány nappal az IgM ellenanyagválasz után jelennek meg, általában a kiütés kezdete után 7-10 nap elteltével. Két héttel a kiütés megjelenését követően az IgG ellenanyagok mennyisége eléri a csúcspontot, majd idővel csökkenve, de egészséges személyekben életük végéig védettséget biztosító szinten maradnak. (10. ábra)*



10. ábra Immunválasz kanyarófertőzésben, forrás: WHO (8)

## 19.5. Oltott személyek kanyaró megbetegedése és szerológiai jellemzői

Azok a személyek, akik korábban kanyaró elleni védőoltásban részesültek, a természetes kanyarófertőzéskor megjelenő klinikai kép és az immunológiai válasz szempontjából három nagy csoportba sorolhatók a tapasztalataink szerint, illetve a többségre jellemző immunológiai választól eltérő esetek is előfordultak. Elsőként azokat az **oltott, kanyaróval szemben védett személyeket** említjük, akik a védőoltásnak köszönhetően nem betegednek meg az aktuális expozíció során. A második és harmadik csoportba azok sorolhatók, akik a korábban történt egy vagy két védőoltás ellenére természetes kanyarófertőzés esetén megbetegednek **elsődleges oltási elégtelenség (primary vaccine failure) vagy másodlagos oltási elégtelenség (secondary vaccine failure) miatt.**

**Elsődleges oltási elégtelenség (primary vaccine failure) fogalma és szerológiai jellemzői:** Az élő, attenuált vírus tartalmú védőoltás ismeretlen okból nem vált ki immunválaszt egészséges személyekben. Későbbiekben, amennyiben vad vírussal történő fertőzés következik be, a klinikai kép és az immunválasz a kanyaróra jellemző klasszikus formában jelentkezik. Epidemiológiai szempontból a primer morbilli megbetegedéshez hasonló fertőzőképesség tapasztalható. A megfelelő időben levett vérminták esetén morbilli-specifikus IgM ellenanyag reaktivitás, majd savópárban IgG szerokonverzió, napok alatt fokozatosan emelkedő IgG ellenanyag szint és alacsony relatív aviditási index mérhető (<40%), amely hetek, hónapok alatt lassan emelkedik. A primer fertőzésekhez hasonlóan morbilli-specifikus IgA ellenanyag is kimutatható a vérmintából.

**A másodlagos oltási elégtelenség (secondary vaccine failure) fogalma és szerológiai jellemzői:** A tapasztalatok azt mutatják, hogy ezekben az esetekben kanyarófertőzés során a kórkép alakulása és lefolyása többnyire eltér a jellegzetes klasszikus tankönyvi leírástól. A vírusürítés időintervalluma megváltozik, feltételezhetően lerövidül. A betegek általában nem vagy lényegesen kisebb eséllyel adják tovább a fertőzést. (22,25) Ezt a megfigyelést alátámasztják a laboratóriumi észlelések is, a vírusnukleinsav kimutatás és a vírus izolálás vizsgálatok kevesebb alkalommal hoznak sikeres eredményt.

**A morbilli-specifikus IgM ellenanyag** a klinikai tünetek jelentkezésekor levett vérmintákban és a néhány nappal későbből származó savópárokból gyakran nem mérhető vagy csak igen rövid ideig detektálható és alacsony szintű. Az álnegatív szerológiai kifejezés ebben az esetben nem helytálló, mivel valójában a negatív eredmény nem a méréshez használt *in vitro* diagnosztikum alkalmatlanságából ered, hanem *in vivo*, a beteg sajátos immunválaszából adódik. Lehetséges, hogy a *kanyaró-specifikus IgM ellenanyagválasz* mérhetőségi szint alatt marad, vagy csak átmenetileg van

jelen, ezért a mintavétel adott időpontjában nem biztos, hogy detektálható. **Korábban védőoltásban részesült személy esetében tehát az IgM teszt negatív eredménye alapján nem lehet kizárni a kanyarófertőzést.** Olykor azonban *aspecifikus reakció/kereszt reakció miatt álpozitivitás vagy poliklonális ellenanyagválaszból kifolyólag létrejött pozitív reakció* is előfordulhat valóságos kanyarófertőzés nélkül.

**Az IgG ellenanyag,** tapasztalataink alapján, gyakran már a kiütések megjelenésekor vett vérmintában mérhető (indiekt immunfluoreszcencia módszerrel/IIF). Ilyenkor az IgG ellenanyagszint több esetben lényegesen meghaladja a védettségi határértéket (IIF 1:20). 1:320, 1:640, gyakrabban 1:1280, 1:2560, 1:5680 vagy még magasabb titerek észlelhetők (in-house, MASTAFLUOR). A titer értékek alapján feltételezhető, hogy már a kiütés megjelenése előtti napokban is kimutatható az IgG ellenanyagszint. A kezdetben alacsonyabb titerek igen gyors emelkedést mutatnak és gyakran igen magas ellenanyagszint jön létre (IIF  $\geq$ 1:10240, 1:40960). Nem egy esetben a tünetek kezdetén levett korai vérmintában is kifejezetten magas IgG titer lehet már mérni, és a 7-14 nappal később elvégzett savópár vizsgálat során további titer emelkedés vagy egyáltalán nem észlelhető vagy kisebb mértékű.

**Az IgG magas ellenanyagszintjével együtt a relatív aviditási index értéke is** gyakran feltűnően magas (> 80%, leggyakrabban 90-100%) a másodlagos oltási elégtelenség esetén friss fertőzés következtében történő megbetegedéskor. A kanyaróval szemben régebben történt védőoltásból származó védettséggel rendelkező személyekre jellemző mérsékelt magas értéket többnyire meghaladja (oltottak körében az átlagos érték 60-80%). Ilyenkor több esetben megtapasztalható, hogy a vérsavó különböző (1:101, 1:401, 1:801, 1:1601) hígítási fokaiiban egyaránt magas marad, vagy alig csökken a vérsavó aviditási index értéke. Ez azonban nem törvényszerű, adódnak olyan esetek is, amikor nagyobb mértékű csökkenés észlelhető másodlagos oltási elégtelenség során is.

**A morbilli-specifikus IgA** ellenanyag kimutatható, általában emelkedettebb reaktivitás jellemzi. Esetenként csak a tünetek megjelenését követő savópár második tagjában jelenik meg. Diagnosztikus jelentősége abban rejlik, hogy a reaktivitás hiánya savópár mindkét tagjának vizsgálata során aktuális kanyaróvírus fertőzés ellen szól egészséges immunrendszerű személyben. Az IgA ellenanyag vizsgálatakor azonban nem hagyható figyelmen kívül, hogy a megbetegedés után néhány héttel (várhatóan 4-8 hét) az IgA ellenanyagválasz lecseng. Booster-hatás szintén okozhat IgA reaktivitást. Poliklonális ellenanyagválasz miatt megjelenő reaktív IgA eredmények is előfordulhatnak, várhatóan intenzívebben és hosszabb ideig fennmaradva, mint természetes fertőződéskor. Keresztreakció lehetősége is felmerül.

**Laboratóriumi munkánk során** előfordult olyan eset, amikor a betegnél a klinikai tünetek jelentkezését követő napokban **a másodlagos oltási elégtelenség szerológiai jegyei mellett a primér**

**kanyarófertőzés szerológiai jellemzői** is megjelentek, mind az IgM és IgG ellenanyagszintek, mind a relatív aviditási index értékei együttesen felkeltették a figyelmet (lásd 21.6. fejezet).

**Laboratóriumi alapelvek összefoglalása másodlagos oltási elégtelenség esetén kanyarófertőzés igazolására vonatkozóan:** Amennyiben a rutin vizsgálati módszerekkel (pl. ELISA) és a vírusnukleinsav kimutatás irányában történő vizsgálatokkal nem jutunk eredményre, további szerológiai tesztek elvégzése is szükségessé válik. Elsődlegesen végezhető a két különböző időpontban vett minta (savópár) párhuzamosan beállított *kanyaró-specifikus IgG és IgA ellenanyagok titer vizsgálata* indirekt immunfluoreszcens eljárással, amelyet verifikálás céljából az időigényesebb, sejt kultúrán végezhető *mikroneutralizáció*, illetve szükség esetén a *plakkredukciós mikroneutralizáció* követhet.

Az ELISA módszerrel végzett specifikus IgG ellenanyag meghatározások a diagnózis felállításához támpontot jelentenek, azonban az ellenanyag szint savópárban mért, változatlanul maradó alacsony vagy igen magas értéke vagy legalább kétszeres/négyszeres, illetve ennél nagyobb mértékű emelkedése sokszor nem elégséges egyrészt a fertőzés kizárására, igazolására, másrészt a vadvírussal történő primer fertőzés és az elsődleges vagy másodlagos oltási elégtelenséget követő megbetegedés elkülönítésére. Nem elégséges a módszer az immunrendszer válaszkészségének részletes elemzésére az egyéb fertőzések okozta differenciáldiagnosztikai problémák (pl. keresztreakciók elkülönítése) szempontjából sem. A fertőződés kizárása és megerősítése céljából az ELISA tesztek eredménye csak fenntartásokkal vehető figyelembe és szükséges lehet az eredményeket a neutralizáló ellenanyagok titer vizsgálatára alkalmas további módszerek egyikével vagy mindegyikével kiegészíteni, továbbá a differenciáldiagnosztikai vizsgálatokat is elvégezni (pl. EBV, HCMV, adenovírusok).

A szerológiai eredmények értékelése során, mind **az IgM, IgG és IgA ellenanyag vizsgálatokor**, minden esetben szükséges a **poliklonális ellenanyagválaszok, a keresztreakciók és az aspecifikus reakciók kizárása**.

## 19.6. Morbilli oltási betegség mikrobiológiai vizsgálata kanyaró járványban

Azokban az esetekben, amikor kanyarós beteg környezetében posztexpozíciós MMR védőoltás történik, az oltást követően a 7-14 nappal jelentkező tünetek esetén nehéz elkülöníteni a természetes kanyarófertőzést az oltási betegségtől. (8) Másrészt MMR védőoltást követően a 7-42. nap között észlelhető kiütéses kórkép esetén a természetes kanyaróvírus fertőzés diagnosztikáját nem lehet a kanyaró-specifikus IgM ellenanyag jelenlétére alapozni az aktuálisan történt oltásra adott immunválasz miatt. (8) Az esetek egy részében a savópárban vizsgált IgM és az IgG

ellenanyagok igen magas szintje utalhat a vad morbillivírus okozta aktuálisan zajló természetes fertőzésre. Segíthet a kérdés eldöntésében a vírus genotípusának meghatározása, amennyiben sikerrel jár a kanyaróvírus nukleinsav detektálás. **A védőoltásban részesült személytől a kiütések kezdetekor levett vizsgálati mintákban az oltóvírus (Measles morbillivírus A genotípus) nukleinsav kimutatása a vadvírus fertőzéshez hasonlóan eredményes lehet. Oltási tünetek differenciáldiagnosztikai elkülönítése céljából a natív vér, EDTA-s vér, vizelet és garattörlet kerüljön vizsgálatra. (2,8,23)**

### 19.7. Rubeola oltási betegségek észlelése kanyaró járványban

Hazánkban a kanyarófertőzöttek környezetében az expozíciónak kitett személyek profilaktikus céllal aktuálisan MMR védőoltásban részesülnek ismeretlen immunstátusz és oltási anamnézis esetében. A védőoltások a járványügyi helyzetekre vonatkozó előírásoknak megfelelően történnek. A laboratóriumunkban vizsgált esetek között előfordult, hogy a vakcinációt követően halmozottan jelentkező, több személyt érintő kiütéssel járó enyhébb megbetegedéseket észleltek. A módosult formában jelentkező klinikai kép alapján elméleti lehetőségként felmerült, hogy

- **a posztexpozíciós profilaxisként adott védőoltást követően** a természetes kanyarófertőzés **mitigált formában** jelentkezett;
- vagy a morbilli lefolyása **régebben kapott védőoltás következtében meglévő részleges védettség** miatt a vadvírussal történő fertőződéskor módosult.
- vagy fogékony személyekben **kanyaró oltási betegség** is magyarázhatta az enyhe tüneteket.
- A kanyaró szerológiai eredmények savópár vizsgálatokban a fenti lehetőségeket az eseteink mindegyikében kizárták, mivel a betegektől a védőoltás napján levett korai vérminta is rendelkezésre állt. Az ellenanyag ellenőrző vizsgálatokat mindenkor érdemes a rubeola irányában is elvégezni. Így derülhetett fény arra, hogy az aktuálisan beoltott személyeknél a kanyaró ellenanyagszint már a védőoltás napjáról származó vérmintában is kellő védettséget mutatott morbillivel szemben. Rubeolával szemben ellenben savópár vizsgálat alapján szerokonverziót, valamint a vadvírus fertőzéssel szemben az oltást követő alacsonyabb ellenanyagtitereket lehetett igazolni, amely alátámasztotta a **rubeola oltási betegség** gyanúját. A rubeola ellenanyagszintek Különösen felnőtt nők esetében a rubeola oltási betegség együtt járhat az ízületek fájdalmával is, amely ilyenkor a rubeolával szembeni fogékonyság gyanúját felkeltheti.
- A **rubeola oltási betegség mellett az aktuális kanyarófertőzés** oltottsági státusztól és immunstátusztól függő különböző formái is kibontakozhatnak, ezért enyhe klinikai tünetek



esetén is indokolt a teljeskörű laboratóriumi kivizsgálás a megfelelő mintákból (szerológia, vírusnukleinsav kimutatás, oltóvírusok és vadvírus elkülönítése).

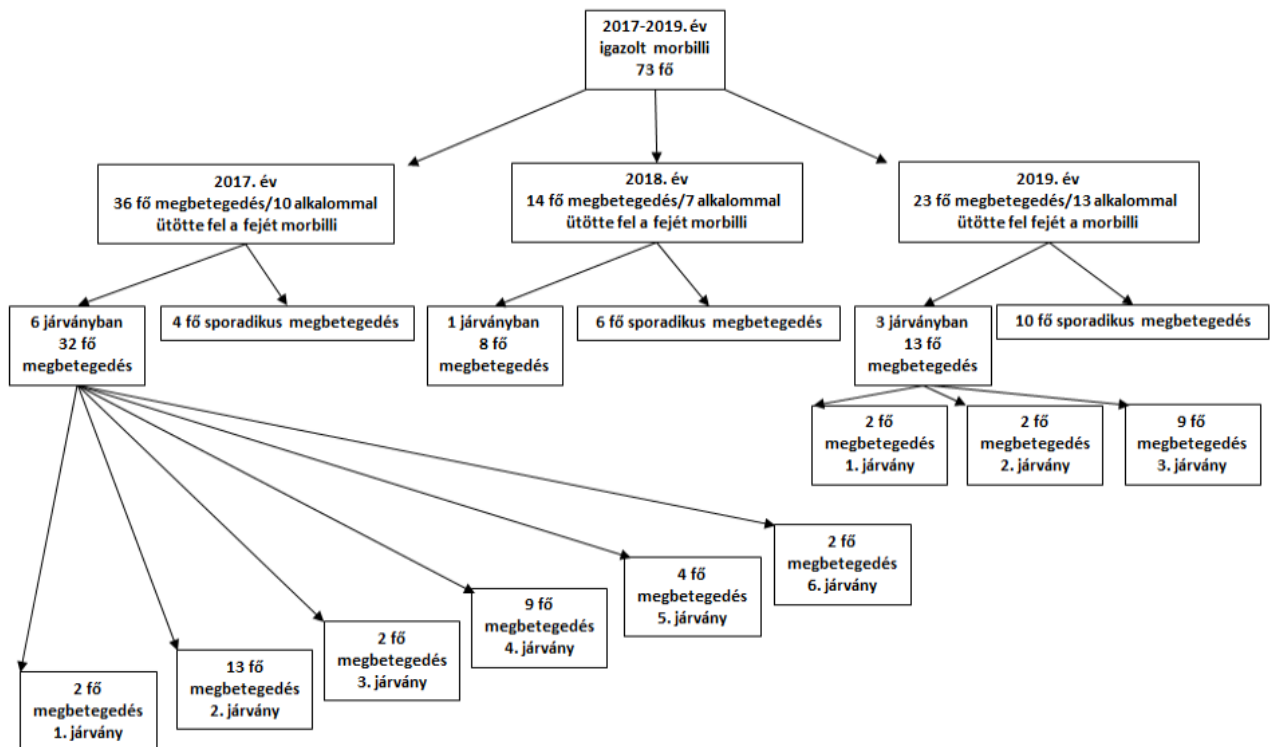
## V. rész

### 20. Hazai kanyaró járványok (2017-2020) epidemiológiai és laboratóriumi adatainak összefoglalása

Hazánkban utoljára nagy tömegeket érintő kanyaró járvány az 1980-as években zajlott két alkalommal (1980/81, 1988/89). Ezt követően éveken át lényegesen csökkent a megbetegedések incidenciája, és az átoltottságnak köszönhetően csupán néhány főt érintő járványok és sporadikus esetek fordultak elő. (53)

#### 20.1. Hazai epidemiológiai adatok (2017-2020)

Magyarországon néhány eseménymentes évet követően, a kanyaró 2017-ben 10, 2018-ban 6, 2019-ben 13 esetben ütötte fel fejét járványok vagy sporadikus megbetegedések formájában. (13. ábra)



11. ábra Hazánkban igazolt morbilli megbetegedések (2017-2019), forrás: WHO KNRL

A három év alatt összesen 73 személyt érintett a megbetegedés. Mindegyik esetben megtörtént a kanyaró fertőzés laboratóriumi megerősítése. 2020-ban kanyaró megbetegedés nem igazolódott.

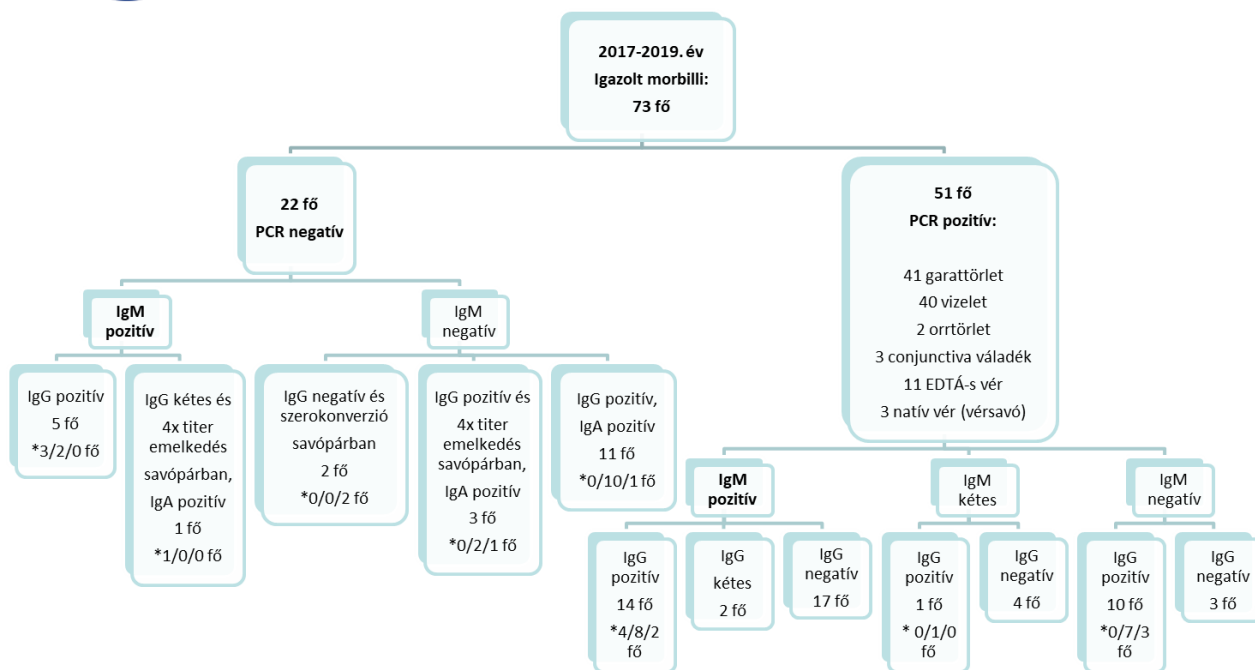
2017-ben összesen 36 személy betegedett meg, 6 járványban 32 főnél igazolódott morbillifertőzés (járványonként 2, 13, 2, 9, 4, 2 fő) és 4 sporadikus megbetegedés fordult elő; 2018-ban összesen 14 személy fertőződött meg, 1 járvány zajlott 8 fő megbetegedésével és további 6 sporadikus eset került észlelésre; 2019-ben összesen 23 fő betegedett meg, a 3 járványban a fertőzés 13 főt érintett (járványonként 2, 2, 9 fő) és 10 sporadikus megbetegedés igazolódott. (11. ábra)

Az igazolt kanyarófertőzöttek között összesen 52 felnőtt szerepelt, közülük 14 fertőzés sporadikus esetként jelentkezett, 38 felnőtt megbetegedése járványokhoz kötődött. A felnőtt korosztályban összesen 26 magyar állampolgár került igazolásra, közülük 24 esetben a korábbi oltottsági statusz is felderíthető volt. 1 esetben nem lehetett visszamenőleg az oltottságot igazolni és az IgG aviditás vizsgálat eredménye is oltatlan immunológiai állapotra utalt. 1 személy az oltatlan korosztályba tartozott.

**A megbetegedettek között 21 fő (magyar) egészségügyi dolgozó szerepelt**, akiknél az epidemiológiai láncolat alapján igazolódott a foglalkozásukhoz köthető expozíció. 2 egészségügyben dolgozó sporadikus megbetegedése esetén ismeretlen maradt a fertőző forrás. A 3 év alatt (2017-2019) a járványok során 6 egészségügyi intézményt érintett a dolgozók megbetegedése, és megerősítésre került a foglalkozásukkal összefüggő fertőződés. Közülük egy orvos, aki 1958-ban született, nem kapott korábban védőoltást. A többi egészségügyi dolgozó az 1968-1991-es születésű korcsoportba tartozott, életkoruk szerint a kötelező védőoltási rendnek megfelelően egyszer vagy kétszer részesültek morbilli elleni védőoltásban, amit a szerológiai eredmények jellegzetes mintázata (secondary vaccine failure) megerősített.

**2017-2019-es évek morbilli megbetegedései között 21 gyermek szerepelt.** A magyarországi oltási rend szerint napjainkban az MMR1 a betöltött 15 hónapos korban kötelező. A megbetegedés kimenetele szempontjából potenciálisan igen sérülékeny rizikócsoporthoz tartozott az életkora miatt kötelező védőoltásban még nem részesült 12 fogékony gyermek. Közöttük 5 magyar állampolgár, 1 görög/magyar illetőségű, 5 román és 1 ukrán állampolgár volt.





12. ábra Morbilli hazai mikrobiológiai eredményei (2017-2019)

Megjegyzés: Az ábra, ahol erre külön jelzés nem történik, az első vérsavó eredményeit mutatja.

\*IgG relatív aviditási index alacsony/közepes-magas/nem készült (fő), forrás: WHO KRNL

#### Az oltatlan korosztályba tartozó 12 gyermek közül

- **2 hazánkban élő román gyermek** (oltatlan korosztály) otthonunkban egy idősebb rokon gyermekkel került kontaktusba, aki előzetesen Romániában járt és a kanyaró tünetek jelentkezésekor kórházi felvételre került; mindkét kisebb rokon gyermek kórházi látogatás során is találkozott vele;
- **1 hazánkban élő román gyermek** (oltatlan korosztály) előzetesen Romániában járt, majd tüneteivel hazai fekvőbeteg ellátásban felvételre került, amelynek következtében **további 3 fekvőbeteg gyermek** (oltatlan korosztály) kapta el a fertőzést kórházi tartózkodása alatt;
- **1 magyar gyermek** (oltatlan korosztály) egy ismeretlen oltási anamnézissel rendelkező 1971-es születésű, magyar felnőtt<sup>18</sup> családtagtól kapta el a fertőzést, aki nem járt külföldön és hazánkban tartózkodó fertőző forrásra sem derült fény;
- **2 hazánkban élő román gyermek** (oltatlan korosztály) román családtagok látogatása által behurcolt fertőzésből kifolyólag egy családi járványon belül betegedett meg;

<sup>18</sup> Az 1971-es születésű felnőtt nő oltási anamnézise ismeretlen volt, korosztálya oltott. A szerológiai vizsgálatok során a relatív aviditási index alacsony számértéket mutatott. Ennek alapján felmerül a primér kanyarófertőzés vagy a primér oltási elégtelenség lehetősége, a kanyaró megbetegedés ezen formáit nagy fertőzőképesség jellemzi.





- **2 magyar gyermek** (oltatlan korosztály) egymástól függetlenül Romániában járt, sporadikus esetként kerültek igazolásra;
- **1 ukrán gyermek** (oltatlan korosztály) Ukrajnában járt, ahol életvitelszerűen is élt.

**Életkora ellenére védőoltásban nem részesült kisdied:**

- 1 koszovói kisgyermek (19 hónapos) hazájában nem részesült védőoltásban, repülőgéppel érkezett hazánkba Koszovóból Bulgárián át.

**Védőoltásban részesült kisdied:**

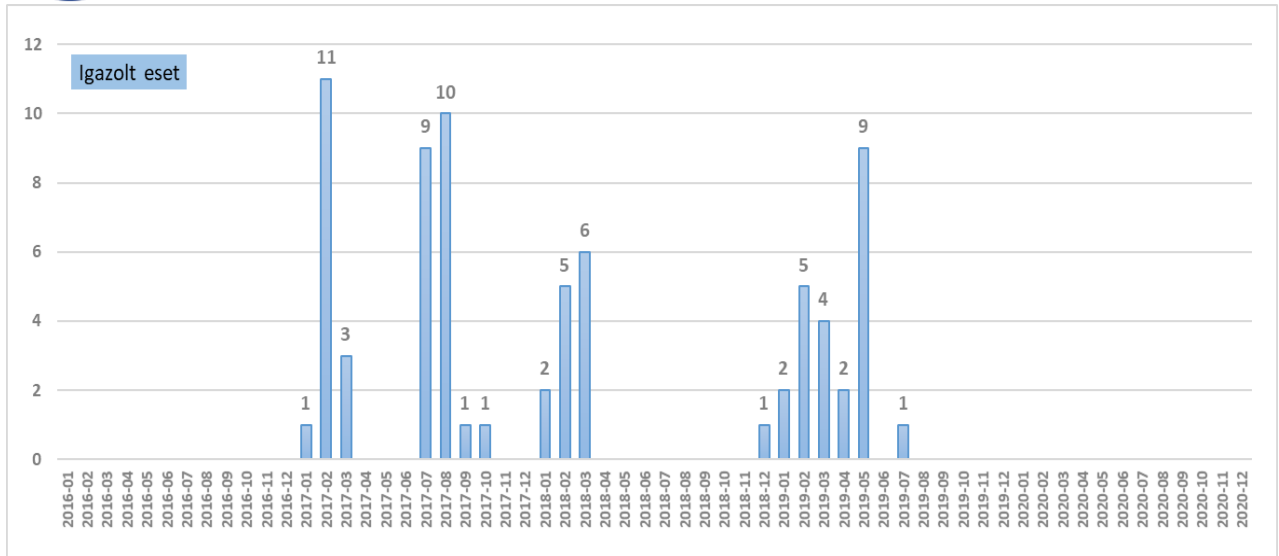
- 1 ukrán gyermek az aktuálisan kapott védőoltással közel egyidőben természetes úton fertőződött meg hazánkba érkezése előtt, majd kanyarófertőzésben betegedett meg. A vadvírus okozta megbetegedés genotipizálással alátámasztást nyert.

**7 idősebb (óvodás/iskoláskorú) gyermek morbillifertőzése is igazolódott:**

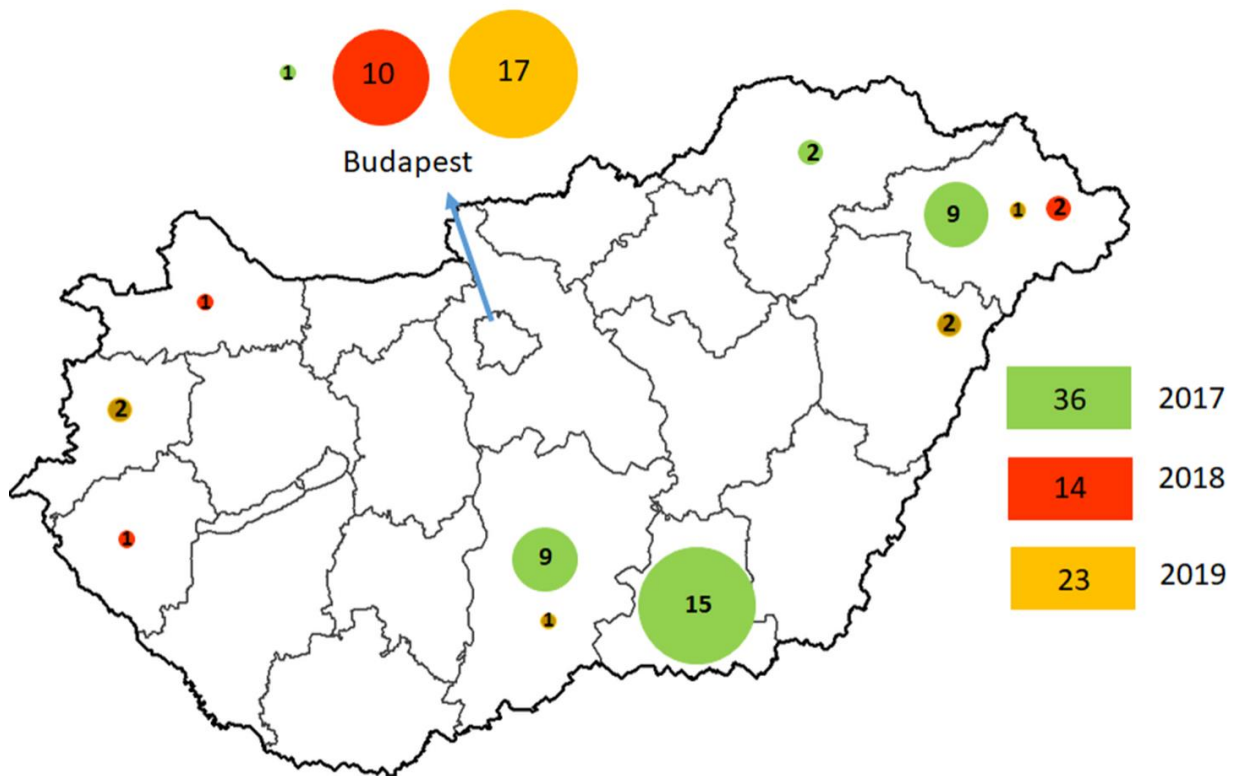
- A fent említett járványokból 2 járvány során összesen 4 olyan hazánkban élő román gyermek betegedett meg, akik oltott korosztályba tartoztak, de védőoltásban nem részesültek.
- 1 hazánkban élő román gyermek oltási anamnézise ismeretlen volt.
- 1 magyar gyermek (4,5 éves), akit az oltási rendnek megfelelően egyszer oltottak, Ukrajnában járt, majd ezt követően sporadikus esetként került észlelésre.
- 1 ukrán gyermek (6 éves), Ukrajnában fertőződött meg, malignus alapbetegsége miatt hazánkban kezelt, immunszupprimált beteg volt és exitált.

*A járványok során a fertőző forrást jelentő betegek kanyarófertőzésének késői felismerése az ellátásukat végző egészségügyi intézményekben további megbetegedésekhez vezetett.*

A 2017-2019. évi kanyaró megbetegedések száma havonkénti bontásban a 13. ábrán, a földrajzi eloszlása a 14. ábrán látható.



13. ábra Kanyaró megbetegedések száma havonkénti bontásban (2016-2020.), *forrás: WHO KRNL*



14. ábra 2017-2019. évi kanyaró megbetegedések földrajzi eloszlása, *forrás: Nemzeti Népegészségügyi Központ*

## 20.2. Molekuláris vizsgálatok összefoglalása

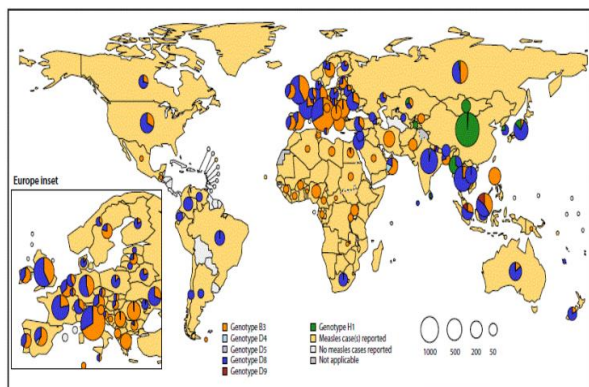
### Molekuláris vizsgálatok összefoglalása

**2017-2018-ban:** a hazánkban zajlott 7 morbilli járvány hátterében epidemiológiai kapcsolatok, valamint vírusnukleinsav kimutatás és genotipizálás segítségével sikerült a romániai eredetet (*Measles morbillivírus genotípus B3*) feltérképezni/ vagy feltételezni. 5 járványnál utólagos anamnézis felvétel, illetve visszamenőleg átnézett orvosi dokumentáció alapján a fertőző forrás azonosítható volt. Ebből 3 járvány esetében vizsgálhattuk meg laboratóriumunkban felderítésük után a fertőző forrásokat, 2 járványban azonban, mikrobiológiai vizsgálat céljából, már nem voltak elérhetőek romániai lakhelyük miatt. A kanyarófertőzés igazolására magyarországi látogatásukat követően, a hazánkban élő, velük érintkező rokonai megbetegedésekor került sor. További 2 járvány esetében nem lehetett a fertőző forrásra következtetni, az epidemiológiai megerősítésre nem volt lehetőség.

2017-2018-ban a morbilli megbetegedés sporadikus észlelése 10 esetben történt. 1 sporadikus megbetegedésnél nem derült fény a fertőzés eredetére. Egyéb minták hiányában és a beteg vérmintájából végzett vírusnukleinsav kimutatás negatív eredménye miatt a fertőzés földrajzi eredetére sem lehetett következtetni. A többi 9 személynél (5 ukrán, 3 román eredetű fertőzés, 1 thaiföldi repülőúttal összefüggő) igazolódott az importált kanyaró megbetegedés, amely a szerológiai eredmények mellett a betegmintákból származó vírusnukleinsav kimutatás és a genotipizálás által is 8 személynél megerősítést nyert. 1 román beteg PCR negatív lett kései mintavétel miatt. *Morbillivírus D8* genotípus került detektálásra minden ukrán eredetű és a thaiföldi repülőút esetében is. 2 sporadikus megjelenésű romániai importesetnek, a járványokhoz hasonlóan, a *morbillivírus B3 genotípusa* lett a kórokozója. A kanyarófertőzés járványügyi összefüggéseinek és eliminációjának szempontjából a genotipizálás igen hasznos információt jelentett az utazási anamnézisekkel egybevetve a fertőzések importált eredetének alátámasztására. (15. ábra) Összegezve a molekuláris analízis jelentőségét, ha a két év alatt történt járványok számát vesszük figyelembe, akkor elmondható, hogy minden hazai járványban sikeresen meghatározásra került a vírus genotípusa, míg a sporadikus kanyarófertőzések közül 2 esetben nem derült ki, amelynek oka lehetett a kései mintavétel. (16. ábra)

**2019-ben:** 3 járvány zajlott 13 fő megbetegedésével és további 10 sporadikus eset került igazolásra. A *morbillivírus D8* genotípusát sikerült detektálni 2 járványban (ukrajnai utazással függtek össze) és 9 sporadikus esetben (3 ukrajnai utazással, 1 romániai utazással, 1 Berlinből érkező, 1 Koszovóból Bulgárián át történő repülőúttal összefüggő, 3 esetben utazás nem szerepelt az anamnézisben). 1 járványt 2 fő megfertőződésével a *morbillivírus B3 genotípusa* okozott (kazahsztáni utazással függött össze). 1 sporadikus megbetegedésben a vírusnukleinsav kimutatás negatív eredménnyel zárult.

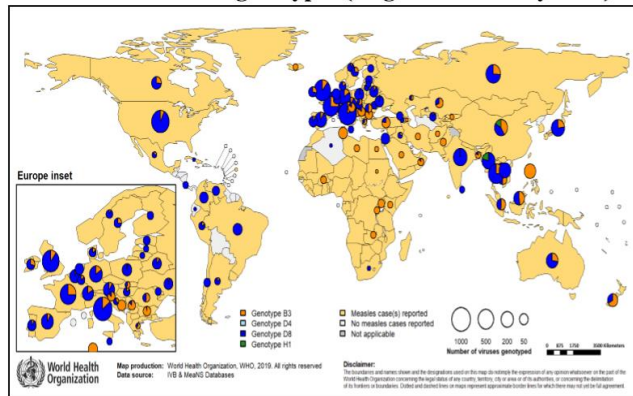
FIGURE. Global distribution of measles virus genotypes,\* 2016–2018



Source: World Health Organization.

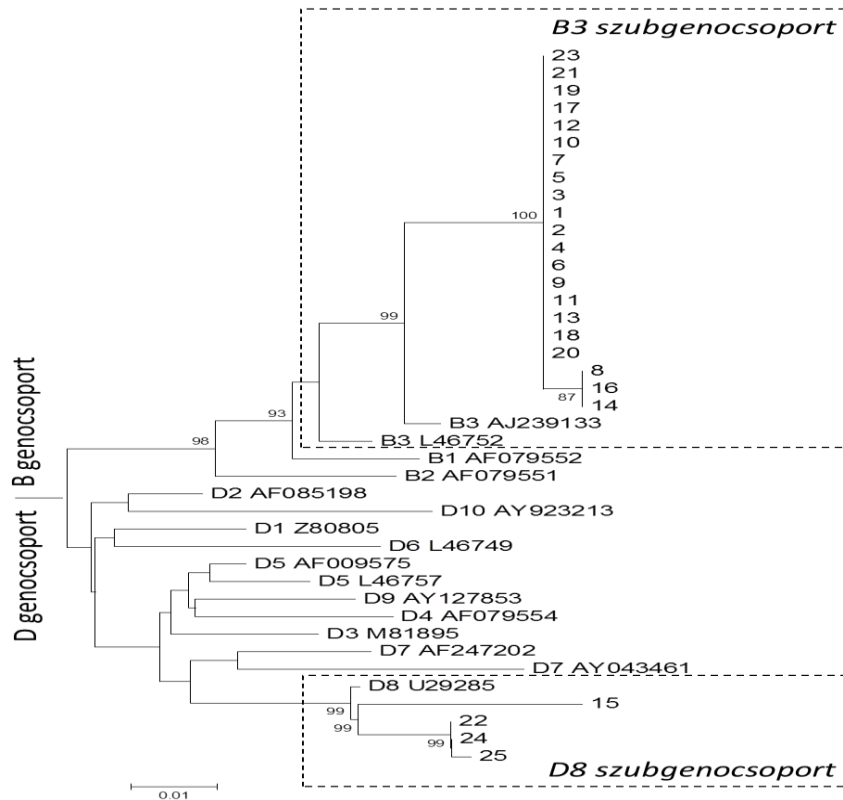
\* The size of the circles reflects the numbers of replicates reported for each genotype.

Distribution of measles genotypes (August 2018 – July 2019)



15. ábra 1990 óta globálisan az alábbi morbilli genotípusokat lehetett detektálni: A, B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2. A víruscirkulációt fenntartó genotípusok 2017-ben az A, B3 and D8; 2018-ban a B3, D4, D8, H1; *forrás: (99,100)*

A 2017-2019-es időintervallumban az igazolt 73 kanyarófertőzött személy közül 51 főnél sikerült időben és megfelelő módon levett, vírusnukleinsav (virális RNS) kimutatására alkalmas mintát laboratóriumunkba küldeni. Több betegnél előfordult, hogy egynél több mintája lett molekuláris vizsgálattal pozitív. A virális RNS kimutatás garattörletből 41, vizeletből 40, orrváladékból 2, szemváladékból 3, vérmintákból 14 alkalommal történt sikerrel. **3 natív vérminta** lett PCR pozitív, amelyek primer kanyarófertőzésben megbetegedett személyektől származtak a kiütések kezdetétől számított első, második napon és a tünetek kezdetétől számított 6. napon. A PCR pozitivitást mutató **11 EDTA-s vérminta** közül a tünetek kezdetétől számított első napról 1 minta, második napról 2 minta, harmadik napról 1 minta, negyedik napról 2 minta, ötödik napról 1 minta, hatodik napról 4 minta származott. A PCR vizsgálat néhány betegnél mind az EDTA-s, mind a natív vérmintából elkészült. **Az EDTA-s vérminta 8 olyan betegnél mutatott PCR pozitivitást, akiknél a natív vérminta negatív lett, amely arra utal, hogy érdekesebb vírusnukleinsav kimutatás céljából az EDTA-s vérmintát megvizsgálni.** 4 olyan szerológiával igazolt eset fordult elő, amikor mind a kétféle vérminta (natív, EDTA-s) molekuláris módszerrel történő vizsgálatra került, és a vérminták mindegyike PCR negatív eredménnyel zárult. **22 főnél a különféle minták negatív PCR eredménye miatt a laboratóriumi diagnózist csak szerológiai eredmények alapján lehetett felállítani.** Ebből 19 eset járványhoz tartozott, ezáltal epidemiológiai összefüggések alapján is megerősítést nyert a kanyarófertőzés gyanúja, és 3 sporadikus eset igazolódott.



16. ábra A hazai kanyaró megbetegedések (mintasorszám 1-25) filogenetikai analízisének eredményei WHO referencia genotípusokkal egybevetve (2017-2018), *forrás: WHO KRNRL*

### 20.3. Szerológia és molekuláris vizsgálatok párhuzamos eredményei (2017-2019)

#### a) Az IgM reaktivitás nem minden esetben mérhető:

- A 73 megbetegedés közül 44 betegnél találtunk **morbilli specifikus IgM ellenanyag** vizsgálata során (ELISA módszerrel) **reaktív** (pozitív) mérési eredményt az álpozitív eredmények kizárását követően,
  - 41 betegnél már az **első vérmintából** sikerült IgM pozitivitást igazolni;
  - 2 betegnél a korai első vérminta kétes, 1 betegnél negatív IgM eredményt mutatott, ezektől a betegektől azonban második vérminta is érkezett, amelyekből már **pozitív IgM ellenanyag**szint volt mérhető.
  - 29 betegnél negatív IgM eredményt találtunk vagy azért, mert csak 1 vérminta érkezett vagy savópárban is negatív maradt az IgM eredmény.

#### b) A PCR pozitív eredmény diagnosztikus értéke:

- **51 PCR pozitív beteg közül:**
  - 38 **IgM reaktivitást** mutató személynek adott valamelyik mintája (vér, EDTA-s vér, garattörlet, vizelet) **PCR pozitív** eredményt is.



- 3 személynél korai vérvétel miatt az **IgM ellenanyag nem volt kimutatható, illetve 4 vérsavó kétes tartományba esett**, az IgG ellenanyag nem reaktív, a **PCR vizsgálat azonban már a tünetek kezdetén levett mintákból pozitív eredményt adott**.
- 10 betegnél a negatív IgM eredménnyel szemben a **fertőződést alátámasztó IgG elemzés eredménye mellett (IgG titerváltozás és IgA reaktivitás)** a különböző mintákban talált **pozitív PCR** eredmények is kiegészítették.

#### c) PCR negatív esetek:

- **Az IgG, az IgA és az aviditás vizsgálat jelentősége negatív PCR eredmény mellett:**
  - 16 betegnél a morbillifertőzés igazolása az **IgG ellenanyag vizsgálatok elemzésén** alapult, savópárban történt beállítások, titermérések, esetenként **IgA ellenanyag és aviditás vizsgálattal** kiegészítve, negatív IgM és PCR eredmények miatt.
- **Savópárban a szerokonverzió jelentősége negatív PCR eredmény mellett:**
  - 1 esetben negatív PCR eredmény mellett **IgM reaktivitás és savópárban szerokonverzió** igazolása történt.
  - 2 esetben a kezdeti minták negatív PCR és **nem reaktív IgM** eredményei után **savópárban szerokonverzió** igazolása történt.

**A laboratóriumi vizsgálatok jól tükrözik, hogy a kanyaródiagnosztika eredményei igen változatosak, értékelésük a kanyaró globális és hazai eliminációjának jelenlegi fázisában nagy átgondoltságot és tapasztalatot igényel (lásd. 12. ábra).**

#### 20.4. Vírusizolálás összefoglalása

Vírusizolálásra a molekuláris vizsgálattal (PCR) pozitív eredményt adó minták kerültek. **Garattörletből 8** (3 primer kanyarófertőzés, 1 elsődleges oltási elégtelenség, 4 másodlagos oltási elégtelenség esete), **vizeletből 6** személy esetében lehetett vírusreplikálódást igazolni (2 primer kanyarófertőzés, 4 másodlagos oltási elégtelenség esete). Közülük 1 beteg esetében mindkét mintából sikeresen lehetett a kanyaró vírust izolálni. **A vírusizolálás pozitív eredményei arra utalnak, hogy a primer kanyarófertőzés, az elsődleges oltási elégtelenség és a másodlagos oltási elégtelenség szerológiai mintázatát mutató tünetes betegek között egyaránt előfordultak olyanok, akiknél sikerült igazolni a beküldött mintákból, hogy fertőzőképes vírusokat hordoztak a kórfolyamat bizonyos stádiumában, amelyek lokalizációjuknak megfelelően (garat, vizelet) a külvilág fele ürülhettek. (1. táblázat)**



Szerológiai eredmények (első vérminta)	PCR és vírusizolálás pozitív (fő) (garattörlet és/vagy vizelet)
IgM pozitív, IgG pozitív	3
IgM pozitív, IgG negatív	1
IgM kétes, IgG pozitív	1
IgM kétes, IgG negatív	1
IgM negatív, IgG negatív	2
IgM negatív, IgG/IgA pozitív	5

1. táblázat Morbilli megbetegedések PCR pozitív mintáiból végzett vírusizolálás pozitív eredményei (2017-2018). (A vírusizolálás garattörlet és vizelet mintákból készült.), forrás: WHO KRNRL

Azok a tünetes betegek, akiknél molekuláris vizsgálattal nem lehetett a vírusnukleinsav jelenlétét igazolni, nem kerültek vírusizolálásra. A molekuláris vizsgálatok és a vírusizolálás negatív eredményei azonban nem zárják ki, hogy a másodlagos oltási elégtelenség szerológiai mintázatát mutató tünetes betegek is a mintavételezést megelőző időszakban környezetükre vonatkozóan hordozhatták a fertőzés veszély lehetőségét. A járványügyi tapasztalatok alapján azonban feltételezhetően rövidebb ideig és kisebb valószínűséggel, amelyhez egyidejűleg hozzájárult az expozíciónak kitett környezet védőoltásból vagy természetes átvészeltségből származó, már meglévő részleges vagy teljes védettsége, megakadályozva a nagyobb járványok kialakulását.

## 20.5. Laboratóriumi eredményeken alapuló konklúzió

### A mintavételezés konklúziói:

Az igazolt morbilli megbetegedések között a primér kanyarófertőzés, az elsődleges oltási elégtelenség és a másodlagos oltási elégtelenség szerológiai mintázatát mutató vérmintákhoz tartozó egyéb mintaféleségekből (vizelet és/vagy garattörlet) is elvégzett molekuláris vizsgálatok és a vírusizolálás során egyaránt adódtak pozitív eredmények. A pozitív és negatív eredményt adó mintafélék azonban betegenként változatos összképet mutattak. A vizsgálatok eredményességét a mintavételi technika, a tünetek kezdete és a mintavétel időpontja között eltelt idő, a mintatárolás és a szállítás körülményei nagymértékben befolyásolják. Ebből a megfontolásból, és mert a rendelkezésre álló alacsony mintaszám sem elégséges messzemenő következtetések levonására, jelen keretek között nem kerül részletes elemzésre negatív és pozitív minták mintavételi időpontjának és a klinikai tünetek időbeli alakulásának egybevetése. A laboratóriumi eredményeink azonban egyértelműen alátámasztják, hogy a kiütéses beteg jelentkezésekor az EDTA-s vérminta, a garattörlet és a vizeletminta azonnali levétele és beküldése szükséges a Referencia Laboratóriumunkba!



### Szerológiai konklúzió:

**Az oltott korosztály** laboratóriumi eredményei arról tanúskodnak, hogy

- a korábban **már oltott személyeknél is történhet megbetegedést okozó kanyarófertőzés;**
- a klasszikus immunológiai törvényszerűség, a **specifikus IgM ellenanyagválasz negatív mérési eredménye alapján nem lehet kizárni** a megbetegedés gyanúját, mert a vérminta lehet korai vételezésű, vagy mert egyáltalán nem alakul ki a mérhető IgM ellenanyagválasz;
- az expozíciónak kitett személyek reaktív IgG ellenanyag eredményének értékelése óvatosságot igényel, amennyiben nem történt meg az ellenanyag ellenőrzés igen szoros időintervallumon belül az expozíciót követően, mert **a tünetek megjelenése előtti időszakból származó vérminta IgG reaktivitása nem elégséges sem a fertőzőképesség, sem a várható megbetegedés kizárásához;**
- a kanyaró klinikai tüneteinek jelentkezésekor jelenlévő IgG reaktivitás és negatív IgM eredmény alapján **nem zárható ki a fertőzés.**

### Epidemiológiai konklúzió:

Járványügyi tapasztalatainkból levonható tanulság, hogy **az importált eseteket követően néhány főt érintő kisebb járványnak a lehetősége fennállhat, fel kell készülni ezek megelőzésére. Mindenekelőtt fokozott figyelmet igényelnek a fogékony korosztályba tartozók és az immunkompromittált állapotú betegek.** Ugyanakkor ezzel egyidejűleg a jelenlegi hazai járványügyi tapasztalatokból kiindulva, a hazai kötelező oltási rendnek köszönhetően a túlzott aggodalmaskodás a teljes magyar populáció tekintetében nem indokolt, **a kötelező oltási rend következetes fenntartása** azonban annál inkább. **Hazánkban endémiás vírus-cirkulációból származó járványok napjainkban már nem igazolódnak. Magyarország eliminált státuszának kontrollálása** céljából a kanyaró megbetegedések epidemiológiai értékelésekor fontos szempontként jelenik meg az állampolgárság és az utazási anamnézis. Lényeges annak felderítése is, hogy korábban oltott személyek között terjed-e a fertőzés, milyen immunológiai státusszal rendelkező személyek betegszenek meg, az epidemiológiai láncolat hány főt érint és mennyi idő után szakad meg.

## 20.6. 2017-2019-ben hazánkban igazolt kanyaró megbetegedések osztályozása

**2017-2018-ban a hazánkban igazolt kanyaró megbetegedésekhez kötődő halálozás nem fordult elő. Halállal végződő szövődményt okozott azonban a morbilli 2019-ben egy immunszupprimált ukrán gyermeknél, aki behurcolt fertőző esetként lappangási időszakban került kórházba malignus alapbetegségének kezelése céljából.**

Az igazolt kanyaró megbetegedések az állampolgárság, a korcsoportok és a szerológiai eredmények mintázatának figyelembevételével csoportosíthatók (primer kanyarófertőzés, primer oltási



elégtelenség, másodlagos oltási elégtelenség). Az adatok osztályozásának célja, hogy rálátást kapjunk a hazai kanyaró járványok eredetére, illetve arra, hogy kiket érintett és miért nem terjedt tovább a fertőzés.

A másodlagos oltási elégtelenség következtében kanyaróban megbetegedett személyekre többnyire nem jellemző, vagy lényegesen kisebb az esélye annak, hogy a kanyarófertőzést továbbadják fogékonyak megbetegedését okozva. (22,25) Másodlagos oltási elégtelenség esetén a kanyarófertőzésben megbetegedetteknél a korábbi immunizáció eredményeképpen a tünetek vagy a kiütés kezdetekor gyakran már magas IgG és emelkedett IgA ellenanyagszintekkel találkozhatunk. Ezért feltételezhetően rövidebb lehet a vírusürítés és a viraemia időszaka, amelyre több esetben a tünetek vagy a kiütés kezdetekor levett vizsgálati mintákból elvégzett vírusizolálás és vírusnukleinsav kimutatás sikertelenségéből is következtetni lehet, szemben a primér kanyarófertőzésekben és a primér vakcina elégtelenség eseteiben szerzett tapasztalatokkal.

**A 2017-2018. évi hazai járványokat** ebből a szempontból is áttekintettük. A szerológiai eredmények alapján igazolni lehetett, hogy 3 esetben a hazai járványok **külföldről behurcolt és primér kanyarófertőzésben szenvedő betegtől** származtak. 2 alkalommal ismeretlen fertőző forrásból indult ki a járvány<sup>19</sup>, 2 alkalommal pedig vizsgálat céljából el nem érhető, külföldre távozott, feltételezett fertőző forrásoktól származott. Ezen **járványláncolatok mindegyikének a következő tagja olyan személy volt, akinek vérmintája a primér kanyarófertőzés szerológiai mintázatát mutatta, és általuk továbbadva a fertőzés újabb megbetegedéseket okozott.** 1 hazai járvány esetében az epidemiológiai kapcsolatok és a szerológiai eredmény mintázata alapján felvetődött, hogy a járvány során **másodlagos oltási elégtelenség miatt fertőződött betegnek szerepe lehetett a fertőzés továbbadásában** további megbetegedést okozva. Ezen eseten kívül a hazai járványokban a másodlagos oltási elégtelenség miatt kanyarófertőzésben megbetegedettek környezetében a fertőzés tovább terjedése nem volt jellemző. Azokban az esetekben sem, amikor az első klinikai tünetek felbukkanására későn derült fény és emiatt a posztexpozíciós MMR oltások nem történhettek meg azonnal.

**2019-ben** összesen 3 hazai járvány zajlott. 1 járvány esetében egy kisgyermek importált primér kanyaró fertőzése igazolódott fertőző forrásként. Az esemény érdekessége, hogy lappangási időszakban, Ukrajnában MMR oltást kapott, és ezt követően érkezett hazánkba, ahol az oltást követően 8 nappal később jelentkeztek a megbetegedés tünetei és egy közvetlen családtagját fertőzte meg, akinél a másodlagos oltási elégtelenség szerológiai mintázatát lehetett bizonyítani. A második járványban szintén két fő megbetegedését igazoltuk, ukrán fertőző forrás okozta egy

---

<sup>19</sup> Az ismeretlen eredetű fertőzést továbbadó egy-egy láncszem mindkét járványban oltott korosztályba tartozott, ismeretlen oltási anamnézissel rendelkeztek, a szerológiai vizsgálatkor a relatív aviditási index alacsony volt.

egészségügyi dolgozó megbetegedését a profilaktikusan adott védőoltás ellenére, akinél a gyermekkori védőoltásra vonatkozóan a másodlagos oltási elégtelenség lehetősége merült fel. A harmadik járvány azonos hazai munkásszálláson élő, azonos munkahelyen dolgozó kilenc ukrán felnőttet érintett. Többségük anamnézisében gyermekkori kanyaró elleni 1 vagy 2 oltások szerepelt. Mivel a járvány során ukrán fertőző forrás és kizárólag ukrán megbetegedések igazolódtak, valamint a fertőzés észlelésekor a profilaktikus védőoltások megtörténtek, ezért ebben a járványban szerológiai elemzést nem végeztük el információ nyereség céljából a régebben kapott védőoltások elégtelenségére vonatkozóan, érte ez alatt az IgG ellenanyagok aviditás méréseit.

**A tapasztalatok arra utalnak, hogy hosszan fennálló endémiás vírucirkuláció kialakulásának veszélye napjainkban nem valószínű a magyar oltott populáció körében.** Azonban a kanyaróra vonatkozóan eliminált státusszal rendelkező országok részére megfogalmazott nemzetközi irányelvek nem hagyhatók figyelmen kívül, amelyekre a hazánkban igazolt esetek is felhívják a figyelmet.

## VI. rész

### 21. Esetismertetések

#### 21.1. Vírusnukleinsav-detektálás kivételes esete a tünetek megjelenését követő 18. napon

2009-ben egy Írországból hazaérkező 34 éves magyar nőbetegnél importált kanyarófertőzést diagnosztizáltunk laboratóriumunkban. Oltási dokumentációja szerint a hazai kötelező védőoltási rendnek megfelelően gyermekkorában kétszer részesült kanyaró elleni védőoltásban. (40) A beteg anamnézisében nem szerepelt immunológiai megbetegedésre utaló adat. Az eset a hazai megfigyelések során kivételes módon arról ad számot, hogy a néhány nap alatt gyógyuló, tankönyvi leírásoknak megfelelő kanyaró megbetegedést követően a kiütéses tünetek megjelenése után a 18. nappal származó garatmintából sikerrel járt a morbillivírus RNS kimutatása és azonosításra került a *morbillivírus D4 genotípusa* (a mintavétel a vizsgálat helyszínén a WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratóriumában történt). Ugyanakkor sem a vizelet mintából, sem az első és a második vérmintából nem lehetett detektálni a vírusnukleinsavat. A betegség kezdetekor a kiütés megjelenését követő 3. napon levett vér állt rendelkezésre. A kanyaró-specifikus IgM ellenanyag reaktív (ELISA; Behring) és IgG pozitív ( $\geq 1:20$ ; IIF, MASTAFLUOR) eredményt mutatott alacsony relatív aviditási index (RAI) értékkel (RAI=15,9%; ELISA, EUROIMMUN). A második vérminta mérési eredményei alapján már kissé emelkedő relatív aviditási index értéket lehetett számolni (IgM reaktív, IgG  $\geq 1:20$ , RAI=27%). Szakirodalomból ismerjük a gyermekek körében a vírusnukleinsav elhúzódó



jelenlétét és sikeres detektálását a vérminta, a vizelet vagy a garattörlet valamelyikében (74), a rekonvalescens időszakból származó mintákból a sikeres vírusnukleinsav kimutatás azonban mégsem általánosítható. A vizsgálati mintákat a beteg jelentkezésekor mindenkor haladéktalanul le kell venni, azonban a kórkép kései felismerésekor is érdemes a mintavételezést megpróbálni. Az ismertetett betegünk környezetében, annak ellenére, hogy tünetes állapotban is dolgozott, nem merült fel a morbillifertőzés továbbterjedésének gyanúja, sem baráti, sem családi környezetében, sem a munkahelyén. Meghatározott időintervallumban a fertőzőképes vírusok jelenlétének monitorozása vírusizolálás útján lehetséges kísérleti célból naponta levett mintákból. Esetünkben azonban a kései vételezésű, klinikailag már gyógyult betegről származó PCR pozitív garattörlet felvetett néhány kérdést, amelyeknek utólagos megválaszolására már nem adódott lehetőség. Hány napig lehetett fertőzőképes vírusürítő a beteg? Kihatással volt-e a gyermekkori két védőoltás az immunrendszer működésére, és ezáltal a vadvírus fertőzéskor a garatban kimutatott vírusnukleinsav hosszas jelenlétére? Eredetét tekintve lehet-e azonos immunológiai oka annak, hogy két védőoltás ellenére kanyaróval szemben a beteg fogékony maradt, vagy idővel azzá vált, és annak, hogy a vírusnukleinsav hosszasan detektálható maradt a garatban?

## 21.2. SSPE

A WHO Kanyaró és Rubeola Nemzeti Referencia Laboratóriumunk 2016-ban egy külföldi 11 éves fiúgyermeknél SSPE irányában végzett vizsgálatokat. Az anamnézisben 6 hónapos korban zajlott kanyarófertőzés szerepelt. Az idegrendszeri tünetek, a kórkép lefolyása és az EEG lelet alapján (*Rademecker*-komplexumok) felmerült az SSPE klinikai gyanúja, amelyet a vérsavó és a liquor igen magas, kanyaró-specifikus IgG ellenanyagszintje az irodalmi adatoknak megfelelően alátámasztott, a jelenlévő specifikus IgA ellenanyaggal együtt. A vírusnukleinsav a kórképre jellemzően sem a vérsavóból, sem a liquorból nem volt kimutatható. Az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

Minta	Vizsgálati irány	Eredmény
<b>vérsavó</b>	IgG ellenanyag	pozitív, kiemelkedően magas ellenanyagszint - 4,57x cut-off (szemikvantitatív meghatározás, ELISA, EUROIMMUN) - titer $\geq 1:40960$ (+) (IIF MASTAFLUOR)
	IgA ellenanyag	pozitív - titer 1:20 (+), 1:320 (+/----) (IIF MASTAFLUOR/DAKO conjugatum)
	IgM ellenanyag	negatív - $\Delta A < 0,100$ (ELISA, SIEMENS) - titer $< 1:5$ (-) (IIF MASTAFLUOR)
	vírusnukleinsav kimutatás	negatív
<b>liquor</b>	IgG ellenanyag	pozitív - végtiter 1:1280 (+/-) (IIF MASTAFLUOR)
	IgA ellenanyag	pozitív - higítatlan (++) (-) (IIF MASTAFLUOR-DAKO conjugatum)
	IgM ellenanyag	negatív - higítatlan (-) (IIF MASTAFLUOR)
	vírusnukleinsav kimutatás	negatív

2. táblázat A vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

### 21.3. Kanyaró oltási betegség – az oltóvírus törzs kimutatása betegmintából

A 2017. évi szeroepidemiológiai vizsgálatban egy 1970-ben született egészségügyi dolgozó (nő) kanyaróval szemben fogékonynak bizonyult (első vérminta), majd ennek megfelelően MMR védőoltásban részesült. A védőoltást követő 4. napon kanyaró gyanús tüneteket észlelt magán (kiütés, hurutos tünetek, orrfolyás). Kanyaró expozíció aktuálisan nem volt ismert. Az oltást követő 14. napon vett vizelet mintából elvégzett vírusnukleinsav kimutatás (PCR) az oltóvírus (morbillivirus A genotípus) jelenlétére utalt, a vérminta és a garattörlet PCR vizsgálata ugyanakkor negatív eredménnyel zárult. A 14. és a 29. napon vett második és harmadik vérminták szerológiai eredményei az alacsony és közepes ellenanyagszintek alapján kanyaró oltási betegség mellett szóltak. A savópár vizsgálata során a kanyaró-specifikus IgM ellenanyag negatív eredményét láthattuk. Az IgM ellenanyag hiánya és a savópárban az IgG ellenanyag szerokonverziója együttesen megerősítették, hogy a beteg valamikor élete folyamán már részesült kanyaró elleni védőoltásban. A primovakcinációhoz képest módosult immunválaszt mérhettünk. A rubeola oltási betegség a

szerológiai vizsgálatok alapján kizárható volt. A vizsgálati eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze:

Minta	Vizsgálati irány	Eredmény
<b>első vérsavó</b>	IgG ellenanyag	negatív - 0,16 x cut-off (szemikvantitatív meghatározás, ELISA, EUROIMMUN) - titer <1:10 (-) (IIF, in-house)
	IgA ellenanyag	negatív - titer <1:10 (-) (IIF, in-house)
<b>második vérsavó</b>	IgG ellenanyag	pozitív - 1,14 x cut-off (ELISA, EUROIMMUN) - végtiter 1:20 (+ /gyengén pozitív) (IIF, in-house)
	IgA ellenanyag	pozitív - titer ≥1:10 (+) (IIF, in-house);
	IgM ellenanyag	negatív (ELISA, EUROIMMUN)
<b>harmadik vérsavó</b>	IgG ellenanyag	pozitív - 2,82 x cut-off (ELISA, EUROIMMUN); - végtiter 1:1280 (+ /gyengén pozitív) (IIF, in-house);
<b>vizelet</b>	vírusnukleinsav kimutatás	pozitív, morbillivírus A genotípus
<b>második vérsavó</b>		negatív
<b>garat váladék</b>		negatív

3. táblázat A vizsgálati eredmények összefoglalása

#### 21.4. Revakcinációt követő tapasztalatok – 3 egészségügyi dolgozó kanyaró megbetegedése

A 2017 tavaszán végzett kanyaró szeroepidemiológiai vizsgálatok során 3 egészségügyi dolgozó fogékonynak bizonyult. Mind a hárman azonos kórházi osztályon álltak alkalmazásban. Közülük

- egy személy (szül: 1976.) 1 kötelező gyermekkori védőoltásban részesült;
- egy személy (szül: 1988.) 2 kötelező gyermekkori védőoltásban részesült;
- egy személy (szül: 1968.) 1 kötelező gyermekkori védőoltásban részesült;
- életkoruk alapján elméleti lehetőségként az is felmerült, hogy a nagy hazai kanyarójárványokhoz kötődő oltási kampányok keretében szintén részesülhettek kanyaró elleni védőoltásban.

A morbilli-specifikus ellenanyag vizsgálat negatív eredménye miatt mindhárom egészségügyi dolgozó 2017. szeptemberében MMR védőoltást kapott, ennek ellenére a 2018 februári-márciusi időszakában a kórházukban zajló kanyaró járvány során mind a hárman megbetegedtek. Laboratóriumi tesztek igazolták, hogy mind a hárman valóban részesültek korábban kanyaró elleni oltásban, mivel az eredmények a másodlagos oltási elégtelenség szerológiai mintázatát mutatták. Az aktuális ellenanyagszint ellenőrzését követően adott védőoltás ellenére az immunológiailag fogékonynak mondható egészségügyi dolgozók halmozott előfordulása utólagosan több kérdést von maga után a védőoltásra és az immunológiai válaszra vonatkozóan. Tanulásként jegyezhető azonban, hogy **a kanyaró ellenanyagszinteket felmérő seroepidemiológiai vizsgálat negatív eredménye miatt adott MMR oltást követően a 15 hónapos kor alatti, oltatlan korosztályba tartozó, valamint az immunkompromittált betegek ellátásával foglalkozó egészségügyi dolgozóknál nem történt kontroll ellenanyagszint ellenőrzés.** [bővebben lásd Case report (52)]

### 21.5. Másodlagos oltási elégtelenség

Egy 26 éves egészségügyi dolgozó gyermekkorában dokumentáltan két kötelező védőoltásban részesült. Aktuálisan kanyarófertőzésben betegedett meg, az expozíció egy kanyarófertőzött személy kórházba szállítása során történt. Az expozíciót követően 4 nappal később vett vérmintából (1. vérminta) a gyermekkori két védőoltás ellenére a kanyaró-specifikus IgG antitest kimutatásakor „nem reaktív” ( $0,49 \times \text{cut-off}$ ; ELISA, EUROIMMUN) eredménnyel szembesültünk. Az ELISA módszer negatív tartományába eső mérési értékek hátterében oltott személyeknél nem lehet kizárni, hogy nyomokban kimutatható specifikus ellenanyag van jelen, ezért indirekt immunfluoreszcens (IIF, in-house) eljárással is megvizsgáltuk és 1:10 hígítási fokban egy kereszt (+) intenzitású reaktivitást észleltünk, amely elmaradt a morbilli ellenanyag vizsgálat 1:20 hígításra vonatkozóan ismert védettségi határértéket jelentő titerétől. *Vero* sejtkultúrán végzett vírusneutralizáció (in-house) eljárás során a vérsavó szintén alacsony, 1:10 hígítási fokban neutralizálta az élő kanyaróvírus replikálódási folyamatát.

Az expozíciót követő 13. napon hurutos tünetek, hidegrázás, torokfájás, köhögés, 2 nappal később egy napig tartó láz, homlokon és arcon kiütések jelentkeztek. Az expozíciót követő 18. napon ismételten mintavétel történt (2. vérminta), amelyben az IgG ellenanyag (IIF, in-house) 1: 1280 hígítási fokban egy kereszt (+) intenzitású pozitivitást mutatott és 1:2560 hígításban még gyenge pozitívitas (+/-) volt látható. Az IgM ellenanyag vizsgálata során „nem reaktív” eredményt mértünk (ELISA, EUROIMMUN). Az IgG ellenanyag esetében azonban az 1. vérmintához képest egyértelműen a védettségi szintet jelentő tartományba átforduló emelkedést tapasztaltunk, amely már akkor lényegesen meghaladta az aktuális fertőzések klasszikus kritériumaként ismert négyszeres titer

növekedést. A 2. vérsavó esetében vírusneutralizáció (in-house) során is hasonlóan 1:2560 hígításban mértük a végtitert. Az ELISA módszerrel végzett párhuzamos mérés szintén tükrözte az IgG ellenanyag termelődésének nagymértékű fokozódását (4,53 x cut-off; ELISA, EUROIMMUN).

Az eredmények alapján feltételezhető, hogy közvetlenül a tünetek kezdetét megelőző napokban, amennyiben történt volna vérvétel, az IgG ellenanyag szintje már elérte, sőt meghaladta volna a védettségi határértékeket (IIF  $\geq$  1:20; ELISA, EUROIMMUN, 1,1 x cut-off).

A 3. vérminta vételére 37 nappal a vírusexpozíciót követően került sor. A vírusneutralizáció 1:10240 hígítási fokig került beállításra pozitív eredménnyel, azaz további, legalább négyszeres titer emelkedést mértünk a 2. vérmintához képest. A párhuzamosan ELISA módszerrel is elvégzett vizsgálatban a vérsavó *cut-off* kontroll savóhoz viszonyuló számértéke önmagában már kevésbé szemlélteti az *in vivo* bekövetkezett ellenanyag szint változást (5,25 x cut-off; ELISA, EUROIMMUN). Ennek oka részben abban rejlik, hogy az igen magas IgG ellenanyag szintre utaló extincio értékek a kit standard kontroll savóinak arányossági viszonyait tükröző függvénygörbén az eddigiektől eltérő meredekségű szakaszra estek. Ilyen esetben felmerül lehetőségként a vérminta nagyobb hígítási fokban történő vizsgálata is. Megjegyzendő azonban, hogy a 3. vérminta beállítása önállóan történt, a szerológiai vizsgálatok szabályától eltekintve, mivel a korábbi minta elfogyott, így savópárban történő további vizsgálatára nem volt lehetőség.

A kanyarófertőzés molekuláris vizsgálatokkal kiegészítve is megerősítést nyert. A PCR vizsgálat a 2. vérmintából és az egy nappal korábban levett vizelet mintából készült. Az expozíciót követő 17. napon nyert vizeletben a tünetes beteg a *morbillivírus B3 genotípusát* ürítette. A 2. vérmintából kanyaróvírus nukleinsavat nem lehetett kimutatni.

Az 1. vérminta negatív tartományba eső IgG eredménye (ELISA) nem tette lehetővé a relatív aviditási index meghatározását. Azonban a néhány nappal későbből származó két vérminta mindegyikében igen magas relatív aviditási index értékkel szembesültünk (1:101 hígítási fok 105,1%; 1:401 hígítási fok 100,4%; ELISA, EUROIMMUN). Közismert, hogy primér kanyarófertőzés esetén 60% fölötti magas aviditás érték csak az idő előrehaladtával mérhető, megközelítően három hónapnak el kell telnie. Az eset, a laboratóriumi eredmények alapján, az ún. *másodlagos oltási elégtelenségre jellemző* immunológiai válaszreakciónak feleltethető meg. Utólagosan valóban alátámasztást nyert, hogy a beteg a régmúltban védőoltásban részesülhetett. Részben az 1. vérsavó védettségi szintet el nem érő, alacsony szintű IgG ellenanyag eredménye (az igen alacsony ellenanyag szintek mérésére is alkalmas módszerek: IIF, vírusneutralizáció) által, de az egymást követő, immunológiai monitorozás részét képező három vérminta szerológiai eredményeinek mintázata alapján is.

**Következtetés:** A régebben oltásban részesült személyek vad vírussal történő későbbi expozíciója esetén a típusos vagy típusostól eltérő tünetek megjelenése előtti napokban, azaz a lappangási időben az IgM ellenanyag „nem reaktív” és az IgG „reaktív” eredménye alapján nem jelenthető ki

**biztosan a védettség és nem zárható ki az aktuálisan lappangó, vagy már prodromális tünetekkel járó kanyarófertőződés.** A megbetegedés tüneteinek rövid időn belül történő megjelenésével, sőt a fertőzőképesség lehetőségével is számolnunk kell, amely azonban az ismertetett esethez tartozó eredmények tükrében sokkal kevésbé lehetett valószínű, illetve csak igen rövid ideig tarthatott a primer kanyarófertőzésekhez képest. A beteg immunválaszának alakulása a régen kapott védőoltásoknak és az aktuális kanyarófertőzésnek együttesen köszönhető. Az „*alvó immunválasz aktuális felébresztésének*” következtében a kanyaró enyhe lefolyású, módosult formában, szövődmény mentesen, és ismereteink szerint, a fertőzés továbbterjedése nélkül zajlott le.

## 21.6. Másodlagos oltási elégtelenség primer kanyarófertőzés szerológiai jegyeivel

2019-ben egy 22 éves külföldi beteg típusos lefolyású kanyaró tüneteivel (láz, légúti tünetek majd 2 nappal később megjelenő kiütések) jelentkezett orvosi ellátásra. A beteg oltási anamnézise bizonytalan volt, szóbeli elmondása szerint kapott korábban kanyaró elleni védőoltást. A tünetek kezdete utáni 5. napon vett vizsgálati mintákból a vírusnukleinsav kimutatás eredményei (PCR): 1. vérminta negatív, garattörlet pozitív, vizelet pozitív. A vérsavóban igen magas IgM szint volt mérhető ( $4,08 \times \text{cut-off}$ , ELISA NP<sup>20</sup>, EUROIMMUN). Ugyanakkor már észlelni lehetett alacsony IgG ellenanyagszintet is, amely a pozitív határérték mérési tartományba esett. Az IgG ellenanyagok aviditási vizsgálatakor az alacsony szintű IgG ellenanyaggal együtt mérsékelten magas relatív aviditási indexet lehetett számolni (66,6%), amely magas aviditású ellenanyagok jelenlétét bizonyította. A 7 nappal később levett második vérsavóban az IgM változatlanul magas ( $4,17 \times \text{cut-off}$ , ELISA NP, EUROIMMUN), és már mérsékelten emelkedett IgG szintet is megfigyelhettünk (savópárban  $1,18 \times \text{cut-off}$  és  $2,88 \times \text{cut-off}$ , ELISA EUROIMMUN). Annak ellenére, hogy az IgG ellenanyagszint emelkedett a relatív aviditási index számított értéke azonban lényegesen csökkent (14,1%). A jelenség hátterében feltételezhetően az immunválasz sajátos kettőssége állhatott. Valószínű, hogy a régebben történt védőoltásból származó immunmemória következménye, hogy a vad vírusfertőzés során megindult, illetve fokozódott a magas aviditású ellenanyagok termelődése. Ugyanakkor a friss fertőzés következtében az alacsony aviditású ellenanyagok termelődése is egyre inkább előtérbe lépett. Végeredményképpen az IgG ellenanyagszint mérsékelt emelkedése volt megfigyelhető, azonban megváltozott a magas és az alacsony aviditású ellenanyagok aránya. Ezáltal kerülhettek előtérbe az *in vitro* aviditási vizsgálat során az antigén-antitest kötődések kialakulásakor az alacsonyabb aviditású IgG ellenanyagok és a savópár vizsgálata során a relatív aviditási index mérsékelten emelkedett értéke átfordult az alacsony értéktartományba. A szerológiai mintázat az

---

<sup>20</sup> Anti-measles IgM antibody nucleoprotein ELISA kit, EUROIMMUN





első vérsavó vizsgálatakor másodlagos oltási elégtelenség esetére utalt. A második vérsavó eredménye azonban a primér kanyarófertőzés, illetve a primér oltási elégtelenség mintázatát mutatta. Amennyiben a betegtől csak a későbbi vételű vérminta állt volna rendelkezésre, nem derülhetett volna ki a szerológiai eredmény alapján, hogy a régmúltban valóban részesült védőoltásban. Ez az eset arra mutat rá, hogy **a vizsgálati mintavétel időpontjának döntő jelentősége lehet, különösen akkor, amikor perdöntő kérdésekben állást kell foglalni a laboratóriumi eredmények alapján a korábbi oltottsági státuszról** (akár a szülő vagy az oltóorvos védelmében).

## VII. rész

### 22. Záró gondolatok

#### 22.1. A kanyaró tüneteit meg kell tanulni és gondolni kell rá!

A 2017-2020. években az összes bejelentett kanyaró gyanús betegnél történt laboratóriumi vizsgálat. A kanyaró megbetegedés számos esetében azonban késlekedett a vizsgálati minták levétele és a mintabeküldés. **Az oltott korosztálynál az oltás ellenére kialakult megbetegedés gyakran enyhébb tünetekkel jelentkezik, ezért a kanyaró gyanú az oltási anamnézis ismeretében tévesen elvetésre kerülhet. A hazai járványok során ugyanakkor azt is megtapasztalhattuk, hogy a típusos tünetek ellenére a primér morbillifertőzések felismerése is késlekedett. A klinikai diagnosztizáló készség ébren tartása folyamatos feladat az egészségügy napi rutinjában és a szakmai fórumokon. A kanyaró tüneteit meg kell tanulni és gondolni kell rá.** Összefoglaló írásunk ehhez kívánt támaszt nyújtani az eddigi tapasztalataink során felmerült nehézségek és gyakorlati kérdések alapján. Az alábbiakban néhány alapelv kerül összefoglalásra:

- **A beteg a kórkép kifejlődésének egy keresztmetszeti pillanatában fordul orvoshoz.** Lehetnek tünetei, amelyeket látunk, tapasztalunk és lehetnek tünetei, amelyeket már nem vagy még nem érzünk.
- Adódnak olyan esetek (immunkompromittáltak, régmúltban vagy aktuálisan oltottak), amelyek **nem felelnek meg a klasszikus tankönyvi leírásnak** és a megszokott klinikai képnek. Elmarad a prodromális időszak, a kiütések jellegtelenek, alig észrevehetőek és nem jelennek meg testszerte. **A fizikális vizsgálat elengedhetetlen**, a kiütések nem minden esetben szembetűnőek.
- Rá kell kérdezni a védőoltásokra (gyermekkori, foglalkozáshoz, utazáshoz, családtervezéshez kötődő), azonban **az anamnézisben szereplő többszörös oltottság sem kizáró tényező.**



- Ajánlott az alábbi kérdésekről tájékozódni: az 1-3 héten belül **külföldiekkel történt-e találkozás, utazás**, családi, munkahelyi, szabadidős tevékenység során; lakóhelyen, szálláson; környezetében észleltek-e megbetegedéseket, és a beteg alapos kikérdezése a tünetekről, panaszokról.

## 22.2. A kanyaró elleni küzdelem aktuális feladat marad

A napjainkban lezajlott hazai kanyarójárványok behurcolt fertőzésekből indultak ki, kis esetszámmal jártak. Ezekkel összefüggésben azt is megtapasztalhattuk, mit jelent a nyáj- és a fészekimmunitás. Az adatok azt bizonyítják, hogy a magyar oltott populáció összességét tekintve jelenleg nincs okunk eltúlzott aggodalomra. A nemzetközi kanyaró helyzetet és tapasztalatokat is figyelembe véve a kanyaró/rubeola elimináció napjainkra elért eredményei egyúttal az elimináció új szakaszát is jelentik és a globális eradikáció megvalósulását elősegítő új feladatok várnak még ránk. Az elkövetkező évek hazai kanyaró helyzetét döntően az alábbi tényezők fogják alakítani:

- kiemelt feladat marad a jól működő gyermekkori kötelező oltási rend megőrzése és fenntartása (a hamis oltási dokumentációkkal történő visszaélések kizárásával);
- az évek múlásával a természetes fertőzést átvészelt korosztályhoz képest növekedni fog az oltott korosztály aránya, amellyel együtt emelkedni fog a magyar lakosság körében az alacsony százalékban előforduló oltási elégtelenség lehetősége;
- kulcskérdés, hogy az immunológiai réseket jelentő, különböző szubpopulációk megjelenésével együtt céltudatosan felvegyük a küzdelmet, amennyiben szükséges, egyénekre vonatkozóan, vagy akár tömegeket érintő kiegészítő kampányoltásokkal is;
  - a népvándorlásokkal párhuzamosan hazánkban is problémává érik az immunológiai rések kialakulása;
  - ezzel együtt sarkallatos kérdés a legfiatalabb oltatlan korosztály és az immunszupprimáltak megvédése is;
- globális probléma, hogy mennyi ideig és milyen mértékben húzódnak el nemzetközi szinten a kanyaró járványok, amelyek mindvégig potenciális fenyegetettséget jelenthetnek a fertőzés behurcolásának lehetősége miatt;
- mindezek mellett szükségszerű, hogy a vad kanyaróvírus genetikai állományában továbbra se történjen olyan változás, amellyel szemben a jelenlegi oltóvírus törzsek által kiváltott immunitás már nem nyújtana elégséges védeltséget.

A Magyarországon igazolt kanyaró esetekből is adódik a jövőre vonatkozó egyik legnagyobb kérdés, hogy a legsérülékenyebb csoportokat jelentő immunkompromittáltak, valamint a hazánkban



született és egyéb származású hazánkban élő csecsemők részére milyen feltételekkel, hogyan tudjuk biztosítani az immunitás és a nyájimmunitás védőszerpét, ezen belül milyen szinten tudunk biztonságot nyújtani a gyógyító-ápolási tevékenységet folytató és a nevelési, gondozási feladatokat ellátó intézményekben, ahová mind az alkalmazottak, mind az ellátottak, mind a látogatók által bekerülhet a fertőzés.

**Elérkezett az idő, amikor a tömegekre irányuló járványügyi megelőzés és a még oltatlan vagy non-responder személyek részére a nyájimmunitást, fészekimmunitást biztosító kötelező oltási rend mellett, a rizikócsoportok és az egyének védettségével foglalkozó szakemberek felelősségteljes munkájának fokozott hangsúly és kiemelt szerep jut.**

Rendelkeznünk kell saját hazai célkitűzésekkel és az előttünk álló feladatok kijelölésével. Elengedhetetlen az aktív részvételünk a WHO és az ECDC által koordinált nemzetközi összefogásban, jelen kell lennünk minden olyan nemzetközi fórumon, amelyek a tapasztalatok megosztásáról szólnak. Magyarország kanyaró/rubeola eliminációjában megszerzett státuszának megtartásához meg kell őrizni az igen felelősségteljes, következetes, kitartó hozzáállást, amely egyaránt érinti az államapparátusban működő jogalkotó és végrehajtó szerveket, az epidemiológusokat, a megelőzésben és a klinikumban dolgozó szakembereket, a laboratóriumi munkatársakat, és jelenti egyben a populáció megfelelő színvonalon végzett és kellő hatékonyságot elérő tájékoztatását, ezzel együtt hazánk lakosságának a kötelező védőoltások elfogadásában és együttműködésében megnyilvánuló személyes felelősségét.



## Köszönetnyilvánítás

Tiszteletünket és köszönetünket kifejezve megemlékezünk néhai Prof. Dr. Budai Józsefről, a kanyaró klinikai leírását tárgyaló, az írásunkban idézett könyvfejezet szerzőjéről. Magyaros nyelvezetű orvosi kifejezésekkel, nagy igényességgel és részletességgel megfogalmazott igen értékes ismereteket hagyott ránk a fiatalabb korosztály számára már ismeretlen kanyaróról. Ebből a meg gondolásból körlevelünkben egy-egy bekezdés erejéig a tőle származó leírások szó szerint kerültek beemelésre. Továbbá említést érdemelnek mindazok, akik hazánkban az elmúlt évtizedekben legjobb tudásuk szerint felvették a küzdelmet a kanyaró- és rubeola-fertőzésekkel szemben. Köszönetet szeretnénk mondani mindenkinek, akik napjainkban fáradoznak a globálisan még komoly járványokat okozó kanyaró és rubeola elimináció megvalósításán, akik tevékenységükkel hozzájárulnak hazánk eliminált státuszának megőrzéséhez, és akik segítő együttműködésükkel támogatják a KRNRL munkáját, hogy minél eredményesebben teljesíthessük a WHO alap gondolatát és a nemzetközi összefogás legfőbb célkitűzéseit, az arra irányuló törekvéseket, hogy több kisgyermeket ne kelljen elveszíteni kanyarófertőzés miatt, és hogy többé ne forduljanak elő congenitális rubeolafertőzés okozta magzati károsodások.

## Irodalomjegyzék:

1. WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020.
2. WHO. Annual Status Update on Measles and Rubella Elimination 2018.
3. Assessment Report of The Global Vaccine Action Plan, 2018, SAGE
4. ECDC. Who is at risk for measles in the EU/EEA? Identifying susceptible groups to close immunity gaps towards measles elimination, 14 May 2019
5. CDC. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases
6. NCCID. Disease Debrief: Measles, Updated on May 1, 2017, NCCID  
<https://nccid.ca/debrief/measles/NationalCollaboratingCentreforInfectiousDiseases>
7. WHO. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region, WHO
8. WHO. Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome, Third edition, June 2018, WHO, [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/laboratory/manual/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/manual/en/)
9. WHO. Measles.9.5.2019, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles>
10. CDC. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases;  
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt07-measles.html>
11. Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabagh A, Mulders MN, Strebel PM, Okwo-Bele JM, Rota PA, Goodson JL. Progress toward regional measles elimination--worldwide, 2000-2013. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Nov 14; 63(45):1034-8.
12. WHO. Weekly Epidemiological Record; <https://www.who.int/wer/en/>
13. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report; <https://www.cdc.gov/measles/pubs-mmwr.html>
14. WHO. Measles cases spike globally due to gaps in vaccination coverage, 29 November 2018  
<https://www.who.int/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage>
15. A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2020. évi védőoltásokról  
[https://www.antsz.hu/portal/felso\\_menu/temaink/jarvany/modszertani\\_levelek/VML\\_2020.html?transactionid=-4650056206439932629](https://www.antsz.hu/portal/felso_menu/temaink/jarvany/modszertani_levelek/VML_2020.html?transactionid=-4650056206439932629)
16. Archivált adatbázis, NNK
17. Takács M. (ed). Klinikai és járványügyi virológia. Vox Medicina Kiadó Kft., Veszprém, 2011
18. Budai J. Morbilli, in Binder L. (ed). Fertőző betegségek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1981
19. Szalka A. (ed), Infektológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2005

20. Mark S. Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, Williams I, Bellini WJ, Redd SC. Persistence of Vaccine-Induced Antibody to Measles 26–33 Years after Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases* 2004; 189:S123–30
21. Sood SB, Suthar K, Martin K, Mather K. Vaccine-associated measles in an immunocompetent child. *Clinical Case Reports* 2017; 5(11): 1765–1767
22. Rosen JB, Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, Mercader S, Rota PA, Bellini WJ, Huang AJ, Doll MK, Zucker JR, Zimmerman ChM. Outbreak of Measles Among Persons With Prior Evidence of Immunity New York City, 2011. *Measles Outbreak, NYC, 2011 • CID* 2014;58 (1 May)
23. Nestibo L, Lee BE, Fonseca K, Beirnes J, Johnson MM, Sikora CA. Differentiating the wild from the attenuated during a measles outbreak. *Paediatr Child Health* Vol 17 No 4 April 2012
24. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *JID* 2004;189 (Suppl 1)
25. Sun B, Sowers at al. High Concentrations of Measles Neutralizing Antibodies and High-Avidity Measles IgG Accurately Identify Measles Reinfection Cases. *Clin Vaccine Immunol.* 2016 Aug; 23(8): 707–716.
26. Barrero PR, Grippo J, Viegas M, Mistchenko AS. Wild-type Measles Virus in Brain Tissue of Children with Subacute Sclerosing Panencephalitis, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9:1333-1336.
27. Bellini, W.J., Rota, J.S., Lowe L.E., et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: More Cases of this Fatal Disease are Prevented by Measles Immunization than Previously RecognizedExternal. *J Infect Dis.* 2005;192:1686-1693.
28. Bonthius DJ, Stanek N, Grose C. Subacute Sclerosing Panencephalitis, a Measles Complication, in an Internationally Adopted Child. *Emerg Infect Dis.* 2000. 6:377-381.
29. Campbell H, Andrews N, Brown KE and Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. External. *Int J Epidemiol.* 2007; 36:1334-1348.
30. CDC. Subacute Sclerosing Panencephalitis Surveillance–United States. *MMWR.* 1982. 31:585-8.
31. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 10, Measles. 8th Edition, 2004.
32. Jin L, Beard S, Brown DWG, Miller E. Characterization of Measles Virus Strains Causing SSPE: A Study of 11 CasesExternal. *J of Neurovirol.* 2002; 8:335-344.
33. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The Epidemiology of Subacute Sclerosing Panencephalitis in England and Wales 1970-1989 External. *Int J Epidemiol.* 1992; 21:998-1006.
34. Helfand RF, Kebede S, Gary HE, Beyene H, Bellini WJ. Timing of Development of Measles-Specific Immunoglobulin M and G after Primary Measles Vaccination. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999 Mar; 6(2): 178–180

35. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, (eds.) Measles: Postexposure Prophylaxis. In: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases ("Pink Book"). CDC. 12th ed Second Printing. Washington, DC: Public Health Foundation, 2012: 186. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
36. Helfand R.F. et al. Diagnosis of Measles with an IgM Capture EIA: The Optimal Timing of Specimen Collection after Rash Onset. *JID* 1997; 175:195-199.
37. Helfand R.F. et al. Decline of measles-specific immunoglobulin M antibodies after primary measles, mumps, and rubella vaccination, *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998 Mar; 5(2):135-8.
38. Carson MM, Spady DW, Albrecht P, Beeler JA, Thippawong J, Barreto L, Grimsrud KM, Pabst HF. Measles vaccination of infants in a well-vaccinated population. *Pediatric Infectious Disease Journal* [01 Jan 1995, 14(1):17-22]
39. National Vaccine Informational Center. How Effective is Measles Vaccine? <https://www.nvic.org/vaccines-and-diseases/measles/measles-vaccine-effectiveness.aspx>
40. Rigó Z, Szomor KN, Nagy O, Takács M. Are we protected? Imported measles - on the way to eradication. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2012 Mar; 59(1):119-29. doi: 10.1556/AMicr.59.2012.1.12.
41. Erdei A., (ed). *Immunológia.* Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2012, 261
42. Sowers SB, Rota JS, Hickman et al. High Concentrations of Measles Neutralizing Antibodies and High-Avidity Measles IgG Accurately Identify Measles Reinfection Cases. *Clin Vaccine Immunol.* 2016 Aug 5; 23(8):707-16.
43. Frickhofen N, Young NS. Persistent parvovirus B19 infections in humans. *Microbial Pathogenesis* 1989; 7:319-327
44. Schuler D, (ed). *Gyermekgyógyászati diagnosztika és terápia,* Medicina, Budapest, 1988
45. Cerini Ch, Aldrovandi GM. Breast Milk: Proactive Immunomodulation and Mucosal Protection Against Viruses and Other Pathogens. *Future Virology.* 2013; 8(11):1127-1134.
46. Australian Breastfeeding Association. Breastfeeding and immunity. <https://www.breastfeeding.asn.au/bfinfo/breastfeeding-and-immunity>
47. Gans H, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, Maldonado Y, Marvin A. Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system: passive and active immunity during the first year of life. *Vaccine.* 2003, 21 (24), 3398-3405 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15010634>
48. Bakács T. (ed). *Az Országos Közegészségügyi Intézet működése 1927-1957,* OKI, Budapest, 1959
49. CDC. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 13th Edition. April, 2015; <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
50. WHO. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017 Geneva: WHO; 2017

51. Simon JK, Ramirez K, Cuberos L, Campbell JD, Viret JF, Muñoz A, Lagos R, Levine MM, Pasetti MF. Mucosal IgA responses in healthy adult volunteers following intranasal spray delivery of a live attenuated measles vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Mar; 18(3):355-61.
52. Vida J, Rigó Z, Kudász F. Multiple measles cases despite vaccination in a paediatric care unit *Cent Eur J Occ and Environ Med.* 2019; 25 (1-2)
53. Országos Epidemiológiai Központ. Kanyaró megbetegedések halmozódása Pest megyében. *Epinfo,* 2012,1, 6-8
54. Avidity of IgG<sub>1</sub> Antibodies to Tetanus Toxoid: Development of an Isothiocyanate Elution Assay and Assessment of Avidity Distribution in a Population of Healthy Children. Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, par Nicolas Ulrich GERBER, (de Langnau et Zürich / Suisse), sous la direction du Pr Claire-Anne Siegrist, Thèse n° Méd. 10287, Genève, 2002 [http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2002/GerberNU/these\\_body.html](http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2002/GerberNU/these_body.html),
55. CDC. Measles complications. <https://www.cdc.gov/measles/symptoms/complications.html>
56. WHO. The child, measles and the eye, WHO/EPI/TRAM/93.5 (updated 2004), World Health Organization, Geneva, 2004 [https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/interventions/ChildMeaslesEyeENG300.pdf](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/interventions/ChildMeaslesEyeENG300.pdf)
57. Foster A, Sommer A. Corneal ulceration, measles, and childhood blindness in Tanzania. *British Journal of Ophthalmology,* 1987, 71, 331-343
58. Dekkers NWHM, The cornea in measles. DR W. JUNK B.V. -PUBLISHERS -THE HAGUE 1981, <https://core.ac.uk/download/pdf/19187024.pdf>
59. Frustaci A, Abdulla AK, Caldarulo M, Buffon A. Fatal measles myocarditis. *Cardiologia.* 1990 Apr;35(4):347-9.
60. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. *JID* 2004:189(Suppl1)
61. Fabian VA, Lee HY, Keith-Rokosh JL, Souza JL, Stewart-Wynne E. A 22-year-old Australian woman with atypical subacute sclerosing panencephalitis diagnosed at postmortem. *Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience* 17 (2010) 1192–1194
62. Gadoth N. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) the story of a vanishing disease. Mini review. *Brain & Development* 34 (2012) 705–711
63. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. Review. *Postgrad Med J* 2002; 78:63–70
64. CDC. International Notes Measles – Hungary; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001472.htm>
65. WHO. *Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection*, 2nd ed., WHO (2007) WHO/IVB/07.01. [https://www.who.int/ihr/elibrary/manual\\_diagn\\_lab\\_meas\\_rub\\_en.pdf](https://www.who.int/ihr/elibrary/manual_diagn_lab_meas_rub_en.pdf)



66. Csanda E. Neurológia, egyetemi jegyzet. SOTE
67. Oluseyi Oyedele O., Odemuyiwa S.O., Ammerlaan W., Muller C.P., Adu F.D. Passive Immunity to Measles in the Breastmilk and Cord Blood of Some Nigerian Subjects. *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 51, Issue 1, February 2005, Pages 45–48
68. Cáceres V.M., Strebel P.M., Sutter R.W. Factors Determining Prevalence of Maternal Antibody to Measles Virus throughout Infancy: A Review. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 31, Issue 1, July 2000, Pages 110–119
69. Speer C.P., Hein-Kreikenbaum H. Immunologic importance of breast milk. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1993 Jan; 141(1):10-20.
70. CDC. Vaccines and Preventable Diseases, Section Navigation What Everyone Should Know  
<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mmr/public/index.html>
71. Adu FD, Adeniji JA. Measles antibodies in the breast milk of nursing mothers. *Afr J Med Med Sci.* 1995 Dec; 24(4):385-8.
72. Pillsbury A, Quinn H. An assessment of measles vaccine effectiveness, Australia, 2006–2012. *Western Pac Surveill Response J.* 2015 Jul-Sep; 6(3): 43–50.
73. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet* 2012; 379: 153–64
74. Riddell MA, William J. Moss WJ, Hauera D, Monze M, Griffin DE. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. *J Clin Virol.* 2007 Aug;39(4):312-7.
75. Nagy A, Mezei E, Nagy O, Bakonyi T, Csonka N, Kaposi M, Koroknai A, Szomor K, Rigó Z, Molnár Zs, Dánielisz Á, Takács M. Extraordinary increase in West Nile virus cases and first confirmed human Usutu virus infection in Hungary, 2018. *Euro Surveill.* 2019; 24(28):pii=1900038.
76. Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. *J Infect Dis.* 2012 Nov 15; 206(10):1542-8.
77. Bajaj S, Bobdey P, Singh N. Measles outbreak in adults: A changing epidemiological pattern, *MedJDYPatilUniv.* 2017 Sept-Oct; 10 (5): 447-452.
78. Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:101-10.
79. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: A metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:62-6.
80. Sabella C. Measles: Not just a childhood rash. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:207-13.
81. Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, Lucero M, Sombrero L, Paladin FJ, Meurman O, Merin J, Ruutu P. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Feb; 17(2):89-93.
82. Rafat C. és mtsai., Severe Measles Infection. The Spectrum of Disease in 36 Critically Ill Adult Patients. *Medicine* 2013; 92: 257-272.

83. Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia EA, Freeman SK, York D, Bi D, Kulkarni A, Audet S, Mercader S, McGrew M, Hickman CJ, Bellini WJ, Shivakoti R, Griffin DE, Beeler J. Measles Virus Neutralizing Antibody Response, Cell-Mediated Immunity, and Immunoglobulin G Antibody Avidity Before and After Receipt of a Third Dose of Measles, Mumps, and Rubella Vaccine in Young Adults. *J Infect Dis.* 2016 Apr 1; 213(7):1115-23.
84. Jelenik Zs. Kanyaró-rubeola-mumpsz elleni védőoltás, in Mészner Zs. és mtsai. Felnőttkori védőoltások. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2015
85. CDC. Understanding MMR Vaccine Safety. CDC 2013 Febr  
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/downloads/vacsafe-mmr-color-office.pdf>
86. GSK Compendium. © 2001-2019 GSK HU/NA/0001/15(2) Az anyag lezárásának dátuma: 2018. november. Az anyag felülvizsgálatának dátuma: 2019. November.  
<https://gsk-compendium.hu/spc-priorix-por-es-oldoszer-oldatos-injekciohoz-eloretoltott-fecskendoben>
87. ECDC. Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. Guidance. 2nd ed. Stockholm: ECDC; 2010.
88. Agócs M, Markowitz LE, Straub I, Dömök I. The 1988–1989 Measles Epidemic in Hungary: Assessment of Vaccine Failure. *International Journal of Epidemiology*, Volume 21, Issue 5, October 1992, Pages 1007–1013.
89. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother’s milk. *Vaccine.* 2003 Jul 28; 21(24):3374-6
90. Kleinman RE., Walker WA. The enteromammary immune system. *Digestive Diseases and Sciences.* November 1979, Volume 24, Issue 11, pp 876–882.
91. Tapia MD, Sow SO, Medina-Moreno S, Lim Y, Pasetti MF, Kotloff K, Levine MM. A serosurvey to identify the window of vulnerability to wild-type measles among infants in rural Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:26–31.
92. Jani JV, Holm-Hansen C, Mussa T, Zango A, Manhica I, Bjune G, Jani IV. Assessment of measles immunity among infants in Maputo City, Mozambique. *BMC Public Health.* 2008;8:386.
93. Durrheim DN, Andrus JK, Tabassum Sh, Bashour H, Githanga D, Pfaff G. A dangerous measles future looms beyond the COVID-19 pandemic. *Natura Medicine.* March 2021, Volume 27, pp360-362.
94. World Health Organization. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **92**, 649–658 (27 October 2017);  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259369/WER9243.pdf>
95. World Health Organization. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **93**, 649–658 (30 November 2018);  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276217/WER9348.pdf>
96. World Health Organization. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **94**, 581–590 (6 December 2019);  
<https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/330042/WER9449-eng-fre.pdf>



97. World Health Organization. *Wkly. Epidemiol. Rec.* **95**, 564–572 (13 November 2020); <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336590/WER9546-eng-fre.pdf>
98. Chen S, Fricks J, Ferrari MJ. Tracking measles infection through non-linear state space models. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 2012; 61:117–24.
99. Global Measles Rubella Update. Katrina Kretsinger K, MD, MA WHO/IVB/EPI Strategic Advisory Group of Experts on Immunization Meeting October 8, 2019 Geneva, Switzerland; [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/kretsinger\\_measlesRubella\\_sage\\_october\\_2019.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/october/kretsinger_measlesRubella_sage_october_2019.pdf)
100. Bi-annual measles and rubella monitoring report; ECDC, SURVEILLANCE REPORT, October 2017; <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/bi-annual-measles-and-rubella-monitoring-report-october-2017>