

Bexsero, egy új, meningococcus elleni vakcina

Lakos András dr.¹ ■ Torzsa Péter dr.² ■ Ferenci Tamás dr.³

¹Kullancsbetegségek Ambulanciája, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék, Budapest

³Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Csoport, Budapest

A meningococcusok közül Magyarországon többnyire a B szerocsoportú okozza a legtöbb megbetegedést. Az ellene kifejlesztett egyik oltás (Bexsero) 2014 nyarától Magyarországon is kapható. A szerzők összefoglalják a betegséggel és az oltással kapcsolatos legfontosabb ismereteket, illetve tárgyalják a vakcinával kapcsolatos jelenleg még nyitott kérdéseket irodalmi áttekintés alapján. Az immunológiai adatokon alapuló előzetes várakozások alapján a Bexsero védelmet adhat e ritka, de igen súlyos megbetegedés ellen. Az oltás azonban rendkívül költséges, klinikai hatékonysága még tisztázatlan, és szokatlanul gyakran okoz lázreakciót, főleg csecsemőkorban, amikor a legnagyobb szükség lenne rá. A szerzők véleménye szerint a hazai ajánlás megfogalmazásával célszerű lenne megvárni, amíg a másutt szerzett tapasztalatok alapján jobban meg lehet ítélni az oltás hasznát, kockázatait, költséghatékonyságát. Lép- vagy komplementhiányos és egyéb immunszupprimált betegeknél, valamint kiemelkedően magas egyéni kockázat esetén a Bexsero alkalmazása már most is indokolt. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(7), 242–246.

Kulcsszavak: meningococcus B-vakcináció, Bexsero, hatásosság, biztonság, ár

Bexsero, a novel vaccine against meningococcus

Meningococcus B is the most prevalent *Neisseria meningitidis* serogroup isolated in Hungary. Bexsero is one of the vaccines developed against it, which has been available in Hungary since the summer of 2014. The authors summarize the most important issues and open questions concerning the disease and the vaccine based on literature review. Based on immunological evidence, it is expected that Bexsero provides protection against this rare but very serious infection. However, the vaccine is extremely expensive, the clinical effectiveness has not yet been proven and it frequently causes fever, especially in infants where the vaccine is most needed. According to the opinion of the authors, the formulation of a Hungarian guideline concerning the application of Bexsero should be postponed until the accumulating international experience makes it possible to better judge the vaccine's benefits, risks and cost-effectiveness. For patients with asplenia, complement defect or other immunological defect, or in case of markedly increased individual risk of contracting the disease, the vaccination is already justified.

Keywords: meningococcal B vaccine, Bexsero, clinical effectiveness, side effects, cost-effectiveness

Lakos, A., Torzsa, P., Ferenci, T. [Bexsero, a novel vaccine against meningococcus]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(7), 242–246.

(Beérkezett: 2015. október 12.; elfogadva: 2015. november 28.)

Úgy tűnik, elmúltak azok a boldog békeidők, amikor olcsó tömegoltásokkal védekeztünk a nagy populációkat érintő, súlyos következményekkel járó fertőzések ellen. A megbetegedéssel kapcsolatos veszélyek messze felülmúlták az oltási mellékhatások okozta esetleges károsodások súlyosságát, gyakoriságát, és az oltások egyértelműen költséghatékonyak is voltak. Ahogy azonban megritkultak a nagy halálozással, gyakori és maradandó

károsodással járó, tömegeket érintő fertőzések, megnőtt az igény a kevésbé súlyos vagy kevésbé gyakori fertőzések elleni oltások kifejlesztésére. A vakcinaipar is sokat fejlődött, új – korábban elképzelhetetlen perspektívákat nyitó, de persze egyúttal kevésbé kipróbált és gyakran igen költséges – megoldásokat alkalmaz. A mérleg így már nem annyira egyértelmű; új, zavaró jelenségekkel is szembesülünk.

A sok mellékhatást okozó, teljes baktériumsejtet tartalmazó pertussisvakcinát egy sokkal szelídebb acelluláris sikerült kiváltani, azonban kiderült, hogy ennek védőhatása rövidebb ideig tart [1, 2] és félő, hogy a hordozás ellen is kevésbé véd [3, 4]. Az Egyesült Államokban a gyermekek csaknem teljes körű bárányhimlő elleni átoltása révén szinte megszűnt a varicella zoster vírus cirkulációja. Bár az erre vonatkozó epidemiológiai bizonyítékok jelenleg még vegyesek, de egyes vélemények szerint ez, tehát a természetes booster elmaradása is szerepet játszik a felnőttkori herpes zoster gyakoribbá válásában [5, 6]. Zoster elleni vakcinákat is kifejlesztettek, az élő-attenuált hatásossága azonban időskorban rossz, a legújabb alegységvakcina ugyan idősekben is nagyon hatékony, viszont súlyos oltási reakciót okoz [7]. A rotavírus elleni oltások költséghatékonysága kérdéses [8]. Nálunk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár nem támogatja, igen drága, emiatt inkább csak a gazdagabb szülők oltatják be gyermekeiket. A jómódú családokban azonban a fertőzés életveszélyes lefolyása is lényegesen ritkább, mert ezek a gyermekek hamarabb jutnak orvosi ellátáshoz. Valójában elsősorban a rossz körülmények között élőket kellene oltani, akik gyakran az utolsó pillanatban kerülnek kórházba.

A fenti sorba több szempontból illeszkedik a B szerocsoportú meningococcusfertőzés ellen védő, hazánkban csak nemrégiben megjelent vakcina, a Bexsero. Jelen cikk célja a betegséggel és az oltással kapcsolatos legfontosabb ismeretek, valamint a jelenleg még nyitott kérdések összefoglalása irodalmi áttekintés alapján.

Az invazív meningococcusbetegség

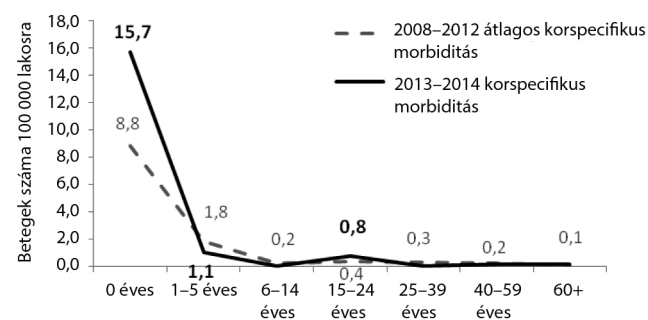
A *Neisseria meningitidis* Gram-negatív, tokos baktérium, amelyet gyakran meningococcusként említünk. A létező 13 szerocsoport közül hat (A, B, C, W-135, X, Y) okoz invazív kórképeket [9], purulens meningitist, meningococcaemiát és meningococcus-szeptisist.

A fulmináns, szeptikus forma 24 órán belül halálhoz vezethet, még mielőtt a meningitis kialakulhatna. A Waterhouse-Friderichsen-szindróma mellékvesevérzés következménye, halálózása nagy. A betegség minden esetben súlyos általános állapottal jár. A láz hullámzó, többnyire magas, de átmeneti csökkenése esetén sem javul a beteg külleme, közérzete. Csaknem minden esetben láthatók petechiák, és különösen a lábujjbegyeken 2–5 mm-es, lila, tömött, nyomásra el nem halványuló csomók – a szeptikus embolusok. Ezek a bőrjelenségek sokszor már akkor láthatók, amikor a tarkóköttöttség, eszméletzavar még nem mutatkoznak. A betegség korábbi elnevezésével (meningitis epidemica) szemben a mi régióinkban manapság kifejezetten ritkán keletkeznek járványok, ezek esetszáma is csekély, a legtöbb megbetegedés sporadikusan fordul elő. A betegség gyakran az influenzajárványok idején jelentkezik: a légúti vírusfertőzések segítik a meningococcusok megtapadását. A letalitás még a fejlett világban is 5–15% körüli. Túlélés esetén

is maradandó károsodásokkal gyógyulhat: hallásvesztés (2–4%), kognitív károsodás, fokális neurológiai jelek (1–2%), ujjak, esetleg végtagok amputációja (1–8%) a leggyakoribbak [10].

Néhány évet leszámítva, amióta megjelent és kisebb járványokat okozott a C, a mi régióinkban többnyire a B szerocsoport okozza a legtöbb fertőzést. Az utóbbi öt évben hazánkban szezononként átlagosan 59 invazív meningococcus-megbetegedést jelentettek [11]. Az utolsó szezonban a B szerocsoport volt felelős az esetek 56%-áért. Elsősorban a csecsemők érintettek (1. ábra). Az utolsó szezon a korábbiaknál kedvezőbben alakult, a mindössze három halálesetet a B szerocsoport okozta, mind csecsemő volt. A letalitás szezonról szezonra 8–20% között váltakozott hazánkban.

Az invazív meningococcus-betegség ritka, de igen súlyos fertőzés, ami ellen indokolt védőoltás kifejlesztése. Mivel a B-n kívül csaknem az összes többi, a betegségért felelős szerocsoporttal szemben sikerült hatékony és biztonságos vakcinát kifejleszteni, jogos volt az elvárás, hogy legyen teljes az oltóanyag-paletta.



1. ábra | Az invazív meningococcusbetegség korszpecifikus morbiditása a 2013–2014-es szezonban [11]

A meningococcus B elleni védőoltás – Bexsero

2014 nyarán hazánkban is elérhetővé vált a meningococcus B elleni védelmet nyújtó egyik oltás, a Bexsero. Az oltás kifejlesztését 30 év kutatómunkája előzte meg [12], az előállításában soha nem látott technológiát alkalmaztak.

A korábban megszokott eljárásokban a kórokozó fehérjéit izolálják, majd ezek immunogenitását vizsgálják. Az A, C, Y és W-135 szerocsoport esetén bevált tokpoliszacharid azonban a B esetében nem immunogén (mert hasonlít a számos emberi glikoproteinben is jelen lévő N-acetil-neuraminsavhoz), illetve a B szerocsoport felszíni fehérjei egyébként is a többinél jóval nagyobb antigén-diverzitást mutatnak [13, 14]. Bár már korábban is léteztek meningococcus B elleni oltások (outer membrane vesicle – OMV-vakcinák), azonban ezek alkalmazásakor elsősorban a rendkívül variábilis PorA nevű porinféhrje ellen alakul ki immunválasz, így az ilyen

oltóanyagok lényegében csak egyetlen klón által okozott fertőzés ellen védenek [15].

Ahhoz, hogy univerzális vakcinát alkossanak, most meghatározták egy B meningococcus-izolátum teljes genetikai szekvenciáját [16], majd bioinformatikai eszközökkel kerestek ígéretes antigéneket [17]. A szóba jövő jelölteket szűrték az antigén stabilitása szerint, és állatkísérletekben is validálták az emberi kipróbálás előtt („reverz vakcinológia”) [18].

A végleges változat három ilyen módon megtalált, rekombináns úton előállított antigént és a korábbi vakcinákból ismert PorA fehérje egy változatát tartalmazza [19].

Klinikai hatásosságot a betegség ritkasága miatt nem lehet vizsgálni a fejlesztési folyamatban, ehelyett az immunizáció után megjelenő szérumbaktericid antitestválaszt határozták meg, mint a protektivitás közvetett jellemzőjét [20]. Mindhárom nagy mintás, randomizált, kontrollált fázis-IIb/III kísérletben [12] a Bexsero kitűnő hatásosságúnak bizonyult (antigéntől függően 85–99%-ban) ebben a vonatkozásban.

Új vakcina, új kérdések

Jelenleg még ismeretlen klinikai hatásosság

Az egyes régiókban előforduló meningococcus-variánsok alapján az elméletileg becsült maximális hatásosság európai viszonyok között 73–87%. Magyarországra vonatkozó adat nincsen, a hozzánk legközelebbi Csehországban 74% [21]. Az elméleti lefedettség a vakcina bevezetésétől függetlenül is csökkenhet, például Spanyolország egy tartományában öt év alatt 61,8%-ról 42,1%-ra [22].

Figyelembe kell azt is venni, hogy a törzskönyvezés a hatásosság közvetett, immunológiai markerjén alapult: a széles körű használatbavétel után fog kiderülni, hogy ez mennyiben fordítható le valós klinikai védettségre; erre az információra azonban jelenleg még várni kell.

Egyelőre nem tudjuk, hogy a Bexsero által nyújtott védelem mennyi ideig tart. Új, de kismintás adatok szerint [23] még az öt oltásban részesülteknél is (ez több, mint ami a jelenlegi ajánlásokban szerepel) a baktériumizolátumtól függően csak a gyerekek 44–88%-a rendelkezik protektív antitesttiterrel 20 hónappal az utolsó oltás után.

Nem tisztázott még az sem, hogy a Bexserónak milyen hatása van a nasopharyngealis hordozásra, azaz képes-e és ha igen, milyen mértékben nyájimmunitást kiváltani; az első eredmények szignifikáns, de kismértékű (20–30%-os hordozáscsökkenés) hatásról tanúskodnak [24].

Gyakori oltási reakciók

Elsősorban a csecsemők immunizálásának lenne haszna, hiszen ők a legveszélyeztetettebbek, közülük kerül ki a megbetegedettek és a halálesetek túlnyomó része. Azon-

ban a csecsemőkori rutinszerűen alkalmazott kombinált vakcinákkal, amelyek tehát hatféle (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae B*, pneumococcus) súlyos, illetve oltás nélkül gyakori fertőzés kivédésére szolgálnak, hetedikként együtt adva, az oltási reakciók elfogadhatatlanul gyakoriak [12]. Az érintett végtag érzékenysége, beszűródése a csecsemők több mint 40%-ában fordult elő. Összességében majdnem 80%-ban észleltek szisztémás reakciót, és ezek negyede minősült súlyosnak. Emiatt olyan oltási menetrendet javasolnak, amelyben a hagyományos, kettő, három, négy hónapos korban adandó csecsemőkori vakcinák közé kéthetes intervallummal illeszteni be a Bexserót [25]. Amennyiben ezt az oltási menetrendet választjuk, az étvágytalanság, az aluszékonyság, a szokatlan sírás, a nyugtalanság, valamint a láz így is mind-mind gyakoribbak, mint a rutinszerűen alkalmazott oltások esetén [12]. Így azonban a súlyos reakciók aránya néhány százalék körülire csökken [12].

Nagyobb baj, hogy valószínűleg a heves oltási reakciók miatt a hagyományos (kötelező) védőoltásokkal szemben is vélhetően fokozódna a bizalmatlanság.

Ritka mellékhatások

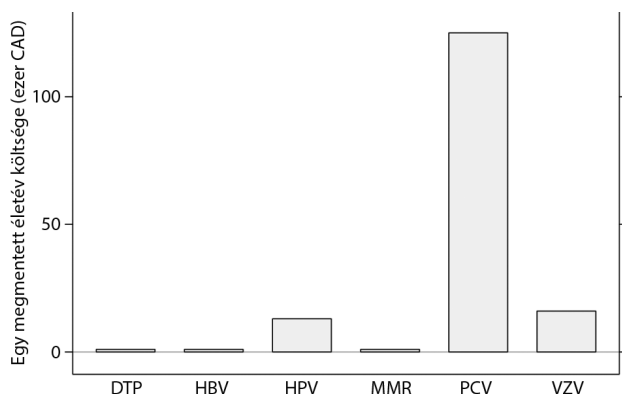
A Kawasaki-betegség nagyon ritka, igen súlyos autoimmun vasculitis, látványos tünetekkel jár. Eredete tisztázatlan, fertőző betegségek után gyakoribb. Elsősorban csecsemő-kisdedkorban fordul elő. Magas, remittáló, akár hetekig tartó, lázcsillapítókra alig reagáló láz, súlyos conjunctivitis, episcleritis, blepharitis mellett az ajkak duzzanata, vérző repedezettsége, szokatlan, cseresznye-piros színe, a földieperre hasonlító nyelv és a buccalis szájnyálkahártya heves gyulladása jellemzi. A nyaki nyirokcsomók általában látványosan megnagyobbodnak. Pár nap után megjelenik a kiütés, ami gyorsan változhat, többnyire maculopapulosus. A vérképben kifejezett gyulladási reakciók kísérik, fokozatosan alakul ki a gyakori thrombocytosis. Kezdetben a tenyér és a talp duzzadt, feltűnően vörös, a gyógyulási fázisban a körmök körül kezdődő, majd az egész kézre, lábfejre kiterjedő, semmilyen más körképben nem látott nagy lemezes hámlás követi. A halálozás fejlett ellátás mellett is 0,1% körüli. A Kawasaki-betegség súlyos szövődménye a myocarditis, a coronariaaneurysma, valamint a mitralis és a tricuspidalis billentyűk károsodása. A diagnózist a fenti klinikai és laboratóriumi jelenségek alapján kell megállapítani, nincs olyan teszt, ami bizonyítaná a betegséget.

A Bexsero törzskönyvezésekor elvégzett három nagy klinikai kísérletben [26–28] összesen öt Kawasaki-betegség fordult elő az oltott, és egy a kontrollcsoportokban. Ez nem jelent ötszörös kockázatot, mert a kísérletek jellegéből adódóan az oltottakat hosszabb ideig követték (6917 vs. 1794 emberév), ennek figyelembevételével a relatív kockázatnövekedés 29%-os [12]. Fel kell azonban hívni a figyelmet, hogy e kísérletek mintanagysága csekély ahhoz, hogy egy ilyen ritka mellékhatás előfordulási

gyakoriságát megbízhatóan becsülni lehessen, így az összefüggés nem tekinthető bizonyítottnak, de indokolt a törzskönyvezést követő szigorú ellenőrzés. A jelenlegi alkalmazási előirat szerint a Bexsero utáni Kawasaki-kockázat „ritka”, azaz legfeljebb 1000-ból egy oltottat érint [29]. Fontos megjegyezni, hogy a kockázat-haszon mérlegelésénél a ritka mellékhatások is komoly súllyal esnek latba, amennyiben a megelőzött betegség maga is ritka [30]. Magyar viszonyok között mintegy 10 000 csecsemőt kell beoltani (azaz *mindegyiket* kitenni a mellékhatás-kockázatnak – egy „ritka” mellékhatásból tehát például 10-et okozva) ahhoz, hogy *egynek* megakadályozzuk a meningococcusbetegségét.

Ár-érték arány

A Bexsero az eddigi legdrágább vakcina. Egy csecsemő immunizálása ma Magyarországon – két vagy három oltás alapimmunizálásra plusz egy emlékeztető [25] – 80–110 ezer Ft-ba kerül. Így listaáron egy csecsemőkorú meningococcus B megbetegedés megelőzése majdnem egymilliárd forintba, egy élet megmentése 4–10 milliárd(!) Ft-ba kerül. Összehasonlításként a 2. ábrán feltüntetjük, hogy mennyibe kerül egy élet megmentése néhány kiterjedten használt védőoltással [31].



2. ábra

Egy védőoltással megmentett életét költsége kanadai adatok alapján [31]. A függőleges tengely ezer kanadai dollárban értendő, 1 kanadai dollár = 210 forint. Nyersen átszámolva a cikkben idézett összeget, 70 életvesztéssel számolva egy halálozásra, listaáron a Bexsero oszlopa 250–600-as értéken állna

CAD = kanadai dollár; DTP = diphtheria, tetanus, pertussis; HBV = hepatitis B-vírus; HPV = humán papillomavírus; MMR = kanyaró, mumpsz, rubeola; PCV = konjugált pneumococcus-vakcina; VZV = varicella zoster vírus

Következtetések

A Bexsero széles körű alkalmazására eddig nagyon kevés országban született ajánlás, az egészségbiztosító által támogatott oltások közé pedig egyedül az Egyesült Királyságban került be. A hazai ajánlás megfogalmazásával, véleményünk szerint, célszerű lenne – a német álláspont-hoz hasonlóan [32] – megvárni, amíg a másutt szerzett tapasztalatok alapján jobban meg tudjuk ítélni az oltás

hasznát, kockázatait, költséghatékonyágát. Lép- vagy komplementhiányos és egyéb immunzupprimált betegeknél, valamint kiemelkedő egyéni kockázat esetén a Bexsero alkalmazása már most is indokolt. Közvetlen kontaktus esetén antibiotikum-profilaxist kell alkalmazni, mert a védőoltás után az immunitás kialakulásához hosszabb időre van szükség [33].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: L. A.: Kezdeményezte a cikk megírását, elvégezte az irodalomkutatást, és megírta az infektológiai részeket. T. P.: Közreműködött az infektológiai részek megírásában. F. T.: Irodalomkutatást végzett, és megírta a vakcinológiai részeket. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Klein, N. P., Bartlett, J., Rowhani-Rabbar, A., et al.: Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367(11), 1012–1019.
- [2] Witt, M. A., Arias, L., Katz, P. H., et al.: Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, 56(9), 1248–1254.
- [3] Srugo, I., Benilevi, D., Madeb, R., et al.: Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg. Infect. Dis.*, 2000, 6(5), 526–529.
- [4] Warfel, J. M., Zimmerman, L. I., Merkel, T. J.: Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2014, 111(2), 787–792.
- [5] Hales, C. M., Harpaz, R., Joesoef, M. R., et al.: Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann. Intern. Med.*, 2013, 159(11), 739–745.
- [6] Ogunjimi, B., Van Damme, P., Beutels, P.: Herpes zoster risk reduction through exposure to chickenpox patients: A systematic multidisciplinary review. *PLoS One*, 2013, 8(6), e66485.
- [7] Lal, H., Cunningham, A. L., Godeaux, O., et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(22), 2087–2096.
- [8] Aidelsburger, P., Grabein, K., Böhm, K., et al.: Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. *Vaccine*, 2014, 32(17), 1964–1974.
- [9] Harrison, L. H., Trotter, C. L., Ramsay, M. E.: Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009, 27(Suppl. 2), B51–B63.
- [10] Vyse, A., Anonychuk, A., Jäkel, A., et al.: The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2013, 11(6), 597–604.
- [11] National Center for Epidemiology: Epidemiologic situation of meningitis in epidemiologic years 2013–2014. [Országos Epidemiológiai Központ: A meningitis epidemia járványügyi helyzete a 2013–14. epidemiológiai évben.] <http://www.oek.hu/oekfile.pl?fid=6102> [Hungarian]
- [12] O’Ryan, M., Stoddard, J., Toncetto, D., et al.: A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program. *Drugs*, 2014, 74(1), 15–30.

- [13] Finne, J., Leinonen, M., Mäkelä, P. H.: Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*, 1983, 2(8346), 355–357.
- [14] Jolley, K. A., Brebony, C., Maiden, M. C.: Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2007, 31(1), 89–96.
- [15] Granoff, D. M.: Review of meningococcal group B vaccines. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, 50(Suppl. 2), S54–S65.
- [16] Tettelin, H., Saunders, N. J., Heidelberg, J., et al.: Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science*, 2000, 287(5459), 1809–1815.
- [17] Pizza, M., Scarlato, V., Masignani, V., et al.: Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2000, 287(5459), 1816–1820.
- [18] Rappuoli, R.: Reverse vaccinology. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2000, 3(5), 445–450.
- [19] Giuliani, M. M., Adu-Bobie, J., Comanducci, M., et al.: A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2006, 103(29), 10834–10839.
- [20] Frasch, C. E., Borrow, R., Donnelly, J.: Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine*, 2009, 27(Suppl. 2), B112–B116.
- [21] Vogel, U., Taha, M. K., Vazquez, J. A., et al.: Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, 13(5), 416–425.
- [22] Pérez-Trallero, E., Esnal, O., Marimón, J. M.: Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS ONE*, 2014, 9(12), e116024.
- [23] McQuaid, F., Snape, M. D., John, T. M., et al.: Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ*, 2015, 187(7), E215–E223.
- [24] Read, R. C., Baxter, D., Chadwick, D. R., et al.: Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*, 2014, 384(9960), 2123–2131.
- [25] *National Center for Epidemiology*: Methodological letter for immunisations in 2015. [*Országos Epidemiológiai Központ: Módszertani levél a 2015. évi védőoltásokról.*] *Epinfo*, 2015, 22(Suppl. 1). [Hungarian]
- [26] Vesikari, T., Esposito, S., Prymula, R., et al.: Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*, 2013, 381(9869), 825–835.
- [27] Gossger, N., Snape, M. D., Yu, L. M., et al.: Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 307(6), 573–582.
- [28] Santolaya, M. E., O’Ryan, M. L., Valenzuela, M. T., et al.: Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2012, 379(9816), 617–624.
- [29] *European Medicines Agency*: Bexsero: EPAR – Product Information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
- [30] Ferenci, T.: Addendum to a question about cost/benefit balance: a few thoughts on absolute and relative risk. [Kiegészítés a kockázat-haszon mérlegelés egy kérdéséhez: pár gondolat az abszolút és relatív kockázatról.] http://vedooltas.blog.hu/2014/12/30/reszletesebben_a_koltseg-haszon_merlegelés_egy_kerdeserol [Hungarian]
- [31] Crowcroft, N. S., Deeks, S. L., Upshur, R. E.: Do we need a new approach to making vaccine recommendations? *BMJ*, 2015, 350, h308.
- [32] *Ständigen Impfkommision (STIKO)*: Stellungnahme der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) zum Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero®. *Epidemiologisches Bulletin*, 2013, 49, S495–S498. http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/STIKO_statement_Men_SgB.html.
- [33] Ladhani, S. N., Cordery, R., Mandal, S., et al.: Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B (MenB) disease using a recently-licensed, multi-component, protein-based vaccine (Bexsero®). *J. Infect.*, 2014, 69(5), 470–480.

(Lakos András dr.,
Budapest, Visegrádi u. 14., 1132
e-mail: alakos@t-online.hu)

Az Orvosi Hetilap 2016, 157, 40. oldalán (1. szám) megjelent OH-Kvízre
három helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: Dr. Janik Leonárd (Budapest),
Dr. Orosz István (Gyula) és Dr. Somogyi Erzsébet (Miskolc).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában
kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.