

Védelem a pandémiás fertőzések ellen: varioláció, inoculáció, vaccináció története

Protection against pandemic infections: history of variolation, inoculation and vaccination

dr. Forrai Judit DSc
Semmelweis Egyetem, WJLF
forrajud@gmail.com

Initially submitted June 15, 2022; accepted for publication Sept 3, 2022

Absrtact

Preventing and healing of infectious diseases joining the development of man was ever a continuous demand of the everyday life in course of our history. This study concerns the early endeavours and observations and later the scientific research, which lead through a number of experiences and experiments to the discovery of immunisation against specific infections. All vaccines do have a special and long history. There were emerging not only fierce theoretical debates in the laboratories, but human fates, excellent ideas of preminent scientists, enduring activities and parallel jealousy, trips and struggle for primacy, for the hopeful winning the Nobel-price, together with highly devoted fighting against diseases. First had to be identified the pathologic agents, which was the first step to the specific vaccines followed by long-lasting experiments about the best preventive effect by minimum of adversity. Unfortunately, there are no vaccines without side effects. Developing any vaccine is a time-consuming procedure with huge financial expenses and clinical trials before widespread administration on humans. Actually, we experience immediately the just emerging COVID-19 pandemic, the endeavours to develop a specific vaccine and the enormous social pressure for distributing the vaccine as soon as possible under the given market economy circumstances. Nevertheless, only a short time passed since the beginning. However, the story was the same concerning all vaccines applied thus far.

kulcsszavak

pandémia, történet, kutatás, varioláció, vakcináció, politika

keywords

pandemic, history, research, variolation, vaccination, politics

Baktériumokkal, vírusokkal együtt élünk

A növények és az állatok, az egysejtűektől az emberig, szoros együttműködésben élnek a mikroorganizmusokkal ezek a sejtes, velünk együttélő élőlények -a baktériumok, gombák, archeák, protiszták, vírusok és prionok csoportjaiba sorolhatóak,- együttesen alkotják az emberi *mikrobiomot*, amelyek nélkül nem működne a szervezetünk. Testünkben - számítások szerint

körülbelül 37,2 billió sejt van és a test több, mint tízszer annyi mikrobiális élőlényel él velük homeosztázisban, békében és jó együttműködésben. Azonban vannak patogén, vagyis betegséget okozó mikrobák, amelyek a testbe jutva hirtelen felbontják ezt az egyensúlyt és patomechanizmus alapján különböző betegséget okoznak, akár halálos kimenetellel.

A történelem során folyamatosan küzdeni kellett azok ellen a betegségek ellen, amelyek hirtelen több embert megfertőzve, egy időben és azonos helyszínen azonos tüneteket produkált és betegített meg, vagy ölt emberek csoportját. Már az ősidőktől kezdve folyamatosan észleltek alapos megfigyeléseik alapján sajátosságokat, amelyek egy-egy megbetegedésre volt jellemző. Így már az ókorban tudtak különbséget tenni a számtalan fertőző betegség között, ismerék a leprát (bélpoklosság); a fekete himlőt (döghalál, dögvész); a pestist, a tífuszt (hagymáz); febris miliarist (mérges-dögleteness); anthraxot (lépfene, pokolvar); diftériát (torokgyík); maláriát (váltóláz); tuberculózist (gümőkór, görvély); stb. jellegzetes tüneteit a betegség lefolyását a kornak megfelelő tudásszintjén.

A tömegesen előforduló betegségek, járványok ellen az izolálás volt a legjobb módszer, a betegséget megkapó és azt terjesztő embereket a város falain kívülre utasították, lakhelyeit felégették a használati tárgyaival együtt, a fertőzésben elhunytak testét vagy elégették, vagy közös sírba mésszel leöntve különítették el. Ma is különleges temetési rend van hatályba bizonyos fertőző betegségekkel szemben.¹ Gyakran egész városokat zártak le, hogy a többit ne fertőzzék meg, ill. megállítsák a fertőzés terjedését.

A középkorban az emberek és környezetük igen elhanyagolt, piszkos volt, az ókori nagy fürdőkultúrák, a vízvezetékek, a szennyvízelvezetés, a vízöblítésű illemhelyek, mind feledésbe merültek a középkorban az egyházi szellemnek megfelelően csak a lélek megtisztulásával foglalkoztak, a test már önmagában is bűnt feltételezett, hiszen a betegségek amúgy is valamilyen bűn büntetése volt. Nem véletlenül alakultak ki azok a hatalmas halállal végződő járványok, amelyek közül pl. az 1347-48-as pandémiás pestis járványban Európa lakosságát egyharmaddal lecsökkentette.

A védőoltások története az orvostudomány fejlődésének története is egyben, hiszen a különböző oltóanyag kifejlesztése, szemlélete a különböző oltási elmélet alapján több kronológiai szakaszra osztja történetét. Az első a fertőzés enyhébb változatának átadása, a második legyengített, vagy elölt kórokozó bejuttatása a szervezetbe, a harmadik a kórokozóval szemben termelt ellenanyag használata, végül a kórokozó egyik genetikai részecskéje – nem az egész kórokozó beadása a szervezetbe.

A következőkben csak néhány kiemelt járványos betegség védőoltásának az elmúlt közel 300 éves európai egyes történetébe pillantunk be.

¹ A kolerában, pestisben, leprában, sárgalázban, kiütéses tífuszban, takonykórban, AIDS-ben, vírusos hemorrhagiás lázban, elhunytak holttestét kellő szilárdságú, hézagmentesített kettős koporsóban kell eltemetni, rövid időn belül. A Covidban elhunytakról is új rendelkezést adtak ki. A temetőkről és a temetkezésről szóló 145/1999. évi XLIII. törvény

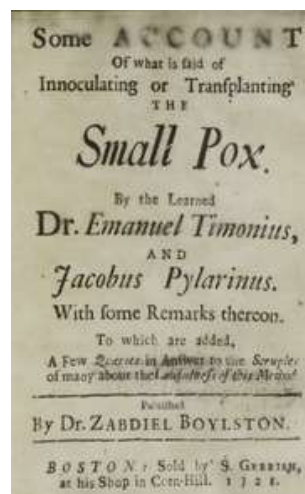
Távol-keleti megoldások

Az ókori kínai és indiai kultúrákban ismert volt az ún. fekete himlő (variola - döghalál, dögvész, foltos szörny) betegség, amely ellen úgy védekeztek, hogy az elfeketedett ezeryi gennyes hólyagból megmaradó pörköt megszáritva összetörték, porították és –mint a kokaint- az orron keresztül szippantották fel, amellyel gyenge lefolyású fertőzést okozva ellenállóvá – immunissá tették a szervezetet. (1. ábra)



1. ábra Himlő elleni ősi kínai gyógymód a varioláció

Ezt a módszert Európába Giacomo Pylarino (1659-1718) - a Padovában végzett orvos, a török pasa krétai helytartója, majd a későbbiekben elutazva Szent Péterváron Nagy Péter orvosaként, s egyben az első immunológus -1701-ben a konstantinápolyi szultáni udvarban a perzsa orvosoktól megtanulva vezette be. Ez az eljárás volt az ún. *varioláció*. Pylarino medikus társa, majd kollégája Emanuel Timoni (1670-1718) szintén görög származású orvos, segített barátja oltási munkájában. (2. ábra)



2. ábra Timonius és J.Pylarinus sikeres kísérlete, gyógymódjuk a Small Pox könyve 1721.

Timoni a jól használt módszerét alkalmazta a híres poéta, író s egyben az angliai-török követné Lady Mary Wortley Montagu három gyerekénél² úgy, hogy miután Lady Montagu elkapta (3. ábra) fekete-himlőt, s messzi híres szépségét eltorzította, a visszamaradó

² [C. N. Alivisatos](#): The First Immunologist, James Pylarino (1659-1718), and the Introduction of Variolation. [Proc R Soc Med](#). 1934 Jun; 27(8): 1099–1104. PMID: [19989860](#)

himlőhelyeken megszáradt pörkkel „oltották” be gyermekeit.³ Mindezt a híres kötetében a *Turkish Embassy Letters*-ben írja le⁴.



3. ábra Lady Mary Wortley Montagu és kiadott levelezése 1753 (második kiadás)

Ezt a módszert leírva Timoni benyújtotta 1713-ban a Royal Societynek, egy évvel később pedig nyomtatott formában is megjelentette⁵.

Tehát a szervezetet tudatos, de gyengébb fertőzésnek tették ki. Előfordultak olykor súlyos esetek is, hiszen a fertőzés mértékét nem tudták szabályozni. A középkorban „mitte venis”- „elküldjük Önnek”- módszernek is nevezték, ami azt jelentette összefektették olyan betegekkel az egészségeseket, akikről elkaphatták a betegséget szerencsés esetben enyhébb lefolyással. Aki túlélte a fertőzést, többet nem betegedett meg. Ez az „összefektetés” ma is divatos a rubeolával főleg lánygyerekeknél.

Edward Jenner (1749–1823) angol orvos, aki gyerekként átesett a varioláción, orvosi munkája közben megfigyelte, hogy az enyhébb tünetekkel járó tehénhimlővel fertőződött fejőnők nem kapták el az emberi himlőt. Jenner a tapasztalatokból kiindulva 1796-tól tehénhimlővel a seb fertőzött nedvével - végezte el az első immunizálást-, vagyis létrehozta az első modern védőoltást. Az új gyakorlat jóval biztonságosabb és egyszerűbb volt a variolációnál. Jenner a tehénről (vacca) nevezte el a folyamatot vakcinációnak. A ma használt oltóanyagok működése Jenner találmányának technikáján

- legyengített,
- előlt kórokozók,
- a kórokozók inaktívált toxinjának,
- a kórokozó genetikai egységének (DNS) befecskendezésén alapul.

³ Halsband R (1953) New light on Lady Mary Wortley Montagu's contribution to inoculation. *J Hist Med Allied Sci* 8:390–405

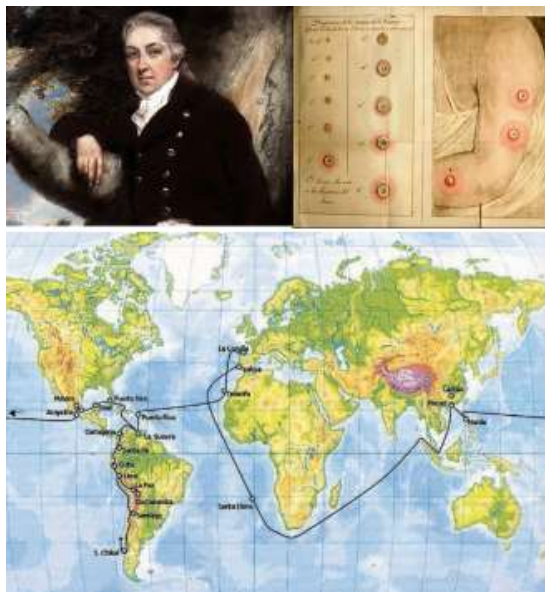
⁴ O'Loughlin, Katrina (2018). "A very diligent curiosity": Lady Mary Wortley Montagu's *Embassy Letters*". *Women, writing, and travel in the eighteenth century*. Cambridge, United Kingdom. [ISBN 978-1-108-59992-4](https://doi.org/10.1017/9781108599924). [OCLC 1038481886](https://www.worldcat.org/oclc/1038481886)

⁵ Emanuel Timoni and Jacob Pylarini, *Philosophical Transactions*, vol. 29, ed. 1809, p.207., Anna Eriksen: Smallpox inoculation: translation, transference and transformation. *Palgrave Commun* 6, 52 (2020). <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0431-6>

Biztonságos oltóanyag szállítás a 18. században, oltási kampány idején

A vakcina feltalálása előtt a fekete himlőnek nagyszámú áldozata volt Európában, a fertőzések körülbelül egyharmada halállal végződött. Az Újvilágban még több áldozatot szedett a betegség. A nagy gyarmattartó államok Jenner találmánya hatására, a gyarmati termelékenységet féltve el akarták dél-Amerikába, távol-keletre is juttatni az új oltóanyagot.

IV. Károly spanyol király a hűtés, a fagyasztva szárított vakcinák és a sugárhajtású repülőgépek előtti korszak előtt 200 évvel megbízta az önként jelentkező udvari orvost Dr. Francisco Javier de Balmis (1735-1819) tengerész orvos-sebészt a történelem első filantrop nemzetközi egészségügyi expedíció, vagyis az első nemzetközi oltási kampány vezetésével.



4. ábra Francisco Javier de Balmis, a fertőzés pusztulái és az oltási expedíciója térképe, 1803

Az expedíció 1803. november 30-án indult a spanyol A Coruña város kikötőjéből a Mária Pita nevű hajón. Jenner így kommentálta ezt az egyedülálló első cselekedetet "Nem képzeltem, hogy a történelem évkönyvei ilyen nemes, ilyen kiterjedt filantropiai példát mutat be."⁶ A spanyol király nemcsak nagylelkűsége miatt támogatta ezt az expedíciót, hanem afeletti bánatában, hogy kislánya Maria Teresa infánsnő is himlőben halt meg.

A probléma már csak az volt hogyan szállítsák el a vakcinát a gyarmatokra. A szállítást 22, majd később 26 átlagban 8–10 éves árva házi fiúgyerekek végezte, akik a vírust egymást párosával követő hordozóiként vitték magukkal. Mindig két-két gyereket oltottak be megfelelő időközönként „kart a karba” módszerrel⁷ biztosítva az állandó, élő vakcinát, melyet saját testükben hordták. (4.ábra)

⁶ MARK, CATHERINE, and JOSÉ G. RIGAU-PÉREZ. "The World's First Immunization Campaign: The Spanish Smallpox Vaccine Expedition, 1803–1813." *Bulletin of the History of Medicine*, vol. 83, no. 1, 2009, pp. 63–94. *JSTOR*, www.jstor.org/stable/44448715. Accessed 5 Jan. 2021.

⁷ Henderson DA, Moss B. Smallpox and Vaccinia. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 1999. Chapter 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7294/>

A hajó felnőtt tagjai Balmis sebész, két asszisztens, két elsősegélynyújtó, három nővér és Isabel Zandal Gómez⁸, az A Coruña-i *Casa de Expósitos* árvaház igazgatónője volt. Végig kísérte az expedíciót és vigyázott a gyerekekre.⁹ (5.ábra) Az egy más kérdés, hogy a kísérlet kitalálói és engedélyezői miért árva gyerekeket alkalmaztak.



5. ábra Isabel Zandal Gómez és szobra a tengerparton közel a kikötőhöz

A misszió a vakcinát a Kanári-szigetekre, Kolumbiába, Ecuadorba, Peruba, Mexikóba, majd a Fülöp-szigetekre¹⁰ vitte. Útjuk során segítséget kaptak a katolikus egyháztól, amely kezdetben vonakodott, amíg pl. a Fülöp-szegeteken élő főkormányzó példát nem mutatott öt gyermekének beoltásával. Balmis aztán Kínába ment, majd Makaóra és Kantonba. Közel 100.000 embert oltottak így be. Visszatérve Spanyolországba 1806-ban, Balmis felajánlotta az oltást a brit hatóságoknak annak ellenére, hogy Spanyolország és Nagy-Britannia között folyamatos volt a konfliktus. Ez volt a kezdet, majd közel 180-évvvel később az oltásnak köszönhetően 1979 óta a világ hivatalosan (WHO) himlőmentes.

A mikrobiológiai tudomány kezdete – bacillus vadászat

Pasteur és Koch két ikonikus alakja a modern medicinának, fantasztikus és kreatív kutatók, a bacillus vadászat kezdő és kimagasló tudósai.

Pasteur (1822-1895) egy új tudományágat teremt a mikrobiológiát, amikor *mikroorganizmusoknak* nevezi a fertőzések kórokozóit, kísérletekkel bizonyította az un. csíraelmélet – vagyis a fertőző betegségek mindig mikroorganizmusok által okozott megbetegedések, forradalmasította az orvostudományt, a gyógyítást és a preventív medicinát az általa kidolgozott védőoltásokkal, új szemléletű iskolát alapított, melynek elgondolása alapján megállapította a baktériumok variációinak létezését - ma úgy mondanánk mutációját –

⁸ A spanyol madridi régió egy 2020-ban gyorsan felépített és a COVID-19 járványnak szentelt kórházat nevezte el róla.

⁹ Isabel Zandal 1950 -ben az Egészségügyi Világszervezet elismerte a történelem első ápolónőjeként, aki részt vett egy nemzetközi küldetésben. A spanyolországi Madridi régió róla nevezte el a Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zandal kórházat, amelyet a COVID-19 vilá járványra építettek.

¹⁰ Smith, Michael M (1970). "The 'Real Expedición Marítima de la Vacuna' in New Spain and Guatemala". *Trans Amer. Phil. Soc. New Series.* 64 (1): 1–74.

és azok különböző virulenciáját. Megtalálta és azonosította Semmelweis által feltételezett kórokokat a staphylococcut és streptococcut, amelyek évszázadokon keresztül rengeteg ember halálát okozta a szülő nőknek és a sebesült katonáknak, az Anthrax bacillust (*Bacillus anthracis*) elleni oltást (1881), felfedezte és oltás dolgozott ki a baromfi kolera (*Pasteurella multocida*) (1878), a veszettség (Lissa, rabies) (1885) és a sertésorbánc (*Erysipelas suum*) ellen.

Pasteur az első és egyben a legnagyobb lépést tette meg a modern egészségügy tudomány alapjainak megalkotásában. Pasteur Intézet, a világ első biomedicina intézete, amely 1888-ban nyílt Párizsban, közadakozásból. A Pasteur Intézet katonai orvosokat képzett a gyarmati orvostudományban, bár a francia kormány hamarosan átvette ezt a szerepet. A baktériumok virulenciájának Pasteur általi módosításának sikere bizalmat keltett e tudomány egyetemességében, bár Pasteur kutatói a mikrobiológia kifejezést részesítették előnyben a bakteriológia kifejezés helyett. Noha Pasteur 1895-ben meghalt, végül több mint harminc hivatalos Pasteur Intézet nyílt meg világszerte. Az első tengerentúli Pasteur Intézetet Albert Calmette nyitotta meg Saigonban, a francia Indokínában 1891-ben Adrien Loir Ausztráliában.

Robert Koch (1843-1910) jóval fiatalabb volt Pasteurnél, ragaszkodott a saját monomorfista doktrínájához, elutasította a variációt. Viszont alapos vizsgálataival pontos méréseivel nagy lépést tett a bakteriológia, mint új tudományág elgondolásaihoz. Megtalálta a bakteriális spórákat, amelyek évekig lehetnek rezisztens sejtek, amíg kedvező körülmények hatására hirtelen fertőzővé válhatnak. Koch kutatásainak eredményeként azonosították a lépfene baktérium (*Bacillus anthracis*) életciklusát.

Ezenkívül Koch finomította a baktériumok mikroszkóp megtekintésére történő előkészítésének technikáit, tiszta tenyészetek megszerzésére szolgáló eljárásokat és a baktériumok izolálási módszereit. Kidolgozta az üveglemezeket és a fedőlapokat, valamint módszereket a baktériumok hőmegegerősítésére és különböző festékekkel történő festésére a láthatóság javítása érdekében. Emellett technikákat fejlesztett ki a gőzsterilizálás használatára, valamint módszereket (mikrofotózás) baktériumok és egyéb mikrobák fényképezésére, ezek mind elengedhetetlenek voltak a védőoltások korszerű felfedezéséhez.

1882-ben Koch beszámolt a tuberkulózis bacillus izolálásáról és azonosításáról, a tüdővést okozó *Mycobacterium tuberculosis*. E kísérletei alapján igazolta Pasteur a csíra elméletet, majd 1905-ben orvostudományi Nobel-díjat kapott "a tuberkulózissal kapcsolatos kutatásaiért és felfedezéseiért" Bár kidolgozott egy védőoltást is a TBC ellen is de hatástalannak bizonyult. Végül Albert Calmette és Camille Guérin, a Pasteur Intézet munkatársai bevezették a tuberkulózis elleni vakcinát, amelynek törzseinek virulenciája az 1920-as évek végén változott (*Bacillus Calmette és Gurerin-BCG*). Koch tanítványai Amerikában jelentős szerepet játszottak a további kutatásokban. Irányelveket vagy posztulátumokat dolgozott ki annak megállapítására, hogy egy adott betegség egy adott mikrobának köszönhető. Elkülönítette a kolera-vibriót (*Vibrio cholerae néven*) kimutatta, hogy a bubópestist a patkányok bolhái, az álomkórt pedig a cecelegy terjeszti.

Politikai ellentétek

Pasteur és Koch nemcsak szakmailag, de politikailag is a térfél két különböző oldalán álltak. a francia-porosz háborúban (1870-71), a poroszok elfoglalták Elzász-Lotaringiát Franciaországból. Pasteur az elzászi strasbourgi egyetem professzora volt, a háború eredményeként visszaadta megbízását és elhagyta Strasbourgot, s így érthetővé válik Koch és Pasteur közötti versengés. Később az első világháborút közvetlen megelőző nacionalizmus fellángolásának hatására az addig baráti amerikai kapcsolatai nemcsak Kochnak személyesen szakadt meg, jóllehet tanítványai alapították az amerikai mikrobiológiát pl. a John Hopkins egyetemen. Hamarosan azonban Amerikát befolyásolta a brit és a francia nézetek 1917-ben, amikor Amerika belépett az első világháborúba, az amerikai kormány lefoglalta a német tulajdonban lévő ingatlanokat és eszközöket, köztük a Bayer AG amerikai védjegyeit és a Merck & Co George Merck tulajdonában lévő gyógyszer részvényeinek 80% -át. Ez a németellenesség nem javult a II. világháború előtt, alatt sem, bakteriológiai és vegyészeti szinten sem.

A védőoltások sorozata látott napvilágot európai felfedezők laboratóriumaiból. Németország nagyhatolom szerepét töltötte be mikrobiológiában. A 20. század első harmadában szinte az összes baktérium okozta fertőző betegségek ellen kidolgozták a védőoltásokat, mint pl. a tífusz, tbc, diftéria, tetanusz, lepra, rickettsia, stb. fertőző betegségekre.

A II. világháború alatt és után újra nagy erővel kezdték a kutatásokat a fertőzések elleni védőoltások kidolgozására.

Sokféle kihívásnak eleget téve, az addig nem ismert, identifikált kórokozók és fertőzésük alapos megismerése, a szakma fejlődése és a technikai feltételek gyors minőségi javulása, a szakemberek kiképzése lehetősége, valamint a német nacionalizmus, anitszemizmus, az 1933-as zsidó törvény miatt német és európai kutatók tömegével hagyták el a német tudományos fellegrákokat és telepedtek le Amerikába, ahol több kutatóközpont alakult ki, részben egyetemi kutatóhelyekkel részben nagy cégek szponzorálásával pl. Rockefeller alapítvány támogatásával, később katonai kutatólaboratóriumok felállításával. Az addig együttműködő orosz-szovjet és német közös kutatások megszakadtak és a politika átírta a tudományos életet teljes mértékben.



6.ábra Luis Pasteur és Robert Koch

A gyermekbénulás-polio- Heine-Medin-kór

A fertőzés már az ókorban is ismert volt, de az érdemi kutatások a 20 század derekán kezdődtek. David Bodian (1910-1992) és a kollégái a *Johns Hopkins Egyetemen* 1949-ben megállapították, hogy három fő poliovírus-család létezik, amelyeket 1, 2, és 3. típusnak neveznek, és hogy külön-külön oltásra van szükség mindegyiknek, hogy széles körű védelmet nyújtson a polio ellen. David Bodian és kollégái további felfedezésük, hogy a poliovírus a szájon keresztül jut a testbe, majd át kell jutnia a véráramba, mielőtt megfertőzi az idegszövetet, így nyilvánvaló, hogy a fertőzés megakadályozható még a vérben, mielőtt a vírus bejutna az idegszövetbe. Enders és Bodian munkája előkészítette az utat a Salk és Sabin oltások kidolgozásához.

Az összes nagyhírű kutató közel egyidőben foglalkozott az addig ismeretlen, illetve a kutatások során a polio tulajdonságairól egyre több ismerettel rendelkezve. Ezen időszak alatt a fertőzések száma meg egyre nőtt világszerte.

Egyszerre több kutatóhelyen folyt a lázas kutatás. Bodian, Howe a *Johns Hopkins Egyetemen*, Salk *Pittsburghban*, később a *Michigan Egyetemen*, Thomas Francis laboratóriumában, Paul és Trask a *Yale egyetemen*, Sabin a *Rockefeller Intézetben* New Yorkban. Ott dolgozott ösztöndíjasként egy évig a svéd Sven Gard is, majd folytatta kutatásait otthon *Stockholmban a Karolinska Intézetben*. Enders, Wellner és Robbins *Bostonban a Harvardon* (felfedezik, hogy a poliovírus számos szövettípusban tenyészthető, nem csak az addig egyedülnek hitt idegszövetben, ezért 1954-ben mindhárman Nobel díjat kaptak), Carl Kling, Constantin Laviditi,¹¹ Pierre Lepine a *párizsi Pasteure Intézetben* haladtak a kutatással. Hilary Koprowski *New Yorkban a Lederle Laboratóriumban (American Cyanamid)* előállította az első polio vaccinát attenuált – gyengített vírusból. Ezt a kísérletet tovább gondolta Salk és más megoldást keresett az inaktívált – elölt vírushoz.

Közben 1920-60 között világméretű lett a polio.

Még 1932-ben Rooseveltt országos kampányt hirdetett és Basil O'Connorról¹² megalapította a *National Foundation for Infantile Paralysis Alapítványt (NFIP)*¹³. Országos gyűjtést rendeznek March of Dimes néven. Művészek jótékonyági hangversenyeket adnak pl. Elvis Presly, Buddy Holly, stb., valamint prominens emberek és szervezetek adakoznak, de a közemberek is beszállnak a jótékonyági támogatásba.

Vakcina fejlesztés, szakmai viták

A kutatók különböző módszerekkel dolgozták ki a védőoltást egyik tábor legyengített vírusra esküdt, a másik elölt vírust használt a védelemre, de ezen belül is más-más technológiával.

¹¹ Constantin Levaditi (1874-1953) Galatzban született orvosi végzettsége után V. Babes laboratóriumában dolgozott, később Albert Charrinnál, Paul Ehrlichnél, Élie Mechnikoff asszisztense lett. Később a Pasteur Intézet vezető kutatójaként dolgozott.

¹² Basil O'Connor (1892-1972) amerikai ügyvéd, Franklin D. Roosevelt tanácsadója (aki felnőtt korában 1921-ben fertőződött meg polioval), az elnökkel együttműködve két polios rerehabilitációval foglalkozó alapítványt hoztak létre, amerikai programot indítva a megelőzésre és a kutatásokra (March of Dimes). 1944 és 1949 között az Amerikai Vöröskereszt elnöke, 1945 és 1950 között a Vöröskereszt Társaságok Ligájának elnöke. La Jolla Salk Biológiai Kutató Intézet szponzora.

¹³ Gerogette Baghdady, Joanne M. Maddock: (Spring 2008). "[Marching to a Different Mission](#)" (PDF). *Stanford Social Innovation Review*: 60–65. Retrieved September 25, 2015.

Jonas Salk és kollégái a Pittsburgh-i Egyetemen 1948-ban kezdték a kutatást, a formalinnal előlt vírust inaktiválták (*Inactivated Polio Vaccine, IPV*). Az inaktiválást különféle körülmények között végezték mindaddig, amíg nem azonosítottak olyan oltást, amely elég hatékony és biztonságos lett az emberi vizsgálatokhoz. Felfedezte, hogy három törzs létezik, és 1952-ig kísérletei végül trivalens (tehát mindhárom vírust előltni képes) megoldással rendelkeznek. Az első biztonsági vizsgálatok során, 1953 9 hónap alatt Salk több mint 5300 személynek adta be az oltást, beleértve elsőre magát, feleségét és három fiát, kollégáit, barátait, ismerőseit. Senki sem tapasztalt rossz mellékhatásokat, és a vérvizsgálat kimutatta a betegség ellen hatásosan működő ellenanyagokat. Hatalmas létszámú, az első ilyen „gigantikus” létszámmal induló próbaoltás kezdődött el Amerikában a következő hónapban több mint egy millió un. „Polio Pioneers” embert Amerika 44 tagállamában,¹⁴ majd a katonaságnál 1 millió oltást adtak be.

A Svéd Orvosi Szövetségben, 1954. májusában, az Amerikából hazatért Sven Gard lázas munkába kezdett egy svéd vakcina előállításáért. Szakmailag nézeteltérése volt Salkkal nemzetközi polio konferencián az előállítási technológia miatt Salk a formaldehid koncentrációját Gard a folyamat idejét tartotta fontosnak.

Miután Salk nem értett egyet, folytatta a saját véleménye szerinti kutatást, és az oltásokat. 1955. április 12-én, Dr. Thomas Francis, az U-M Poliomyelitis Vaccine Evaluation Center bizottság elnöke bejelentette a Bizottság értékelő-ellenőrző véleményét. A Michigan-i Egyetemen tartott nemzetközi konferencián Salk oltását biztonságosnak, így hatékonynak nyilvánította a Bizottság. Az oltóanyag bejelentéséig 17,5 millió dollárt költöttek a projektre. A vizsgálaton több mint 1,8 millió gyermeket, az USA tiszti főorvosának ajánlására 8 millió katonát is beoltottak. A University of Michigan (U-M) 100 alkalmazottja és oktatója vett részt a felmérésben. Az adatokat három állam 217 különféle területéről gyűjtötték össze: az Egyesült Államokban, Kanadában és Finnországban, 20 000 orvos dolgozott. Ilyen nagyságú és nemzetközi program addig még nem volt a világon.

Az oltóanyag piacra kerülése után Amerika, Kanada, Dánia, Norvégia, Belgium, Hollandia, Svájc és Nyugat-Németország az IPV Salk oltással megelőzte a fertőzést. 1956-ban Salk megkapja a *Lasker Award* – az amerikai orvosi Nobel-díjat.

Az oltóanyag gyártási problémája

Az akkori legnagyobb siker és dicsőség közepén kijelölt öt gyártó cég az Eli Lilly and Company, a Parker-Davis (a mai Pfizer), a Pitman-Moore, a Wyeth Laboratories és a Cutter Laboratories kapott engedélyt. 217 oltóállomást hoztak létre. hatalmas dózisokat gyártottak nagy iramba, hogy minden igényt kielégítsenek. Pörgött a gyógyszeripar.

A gyógyszer gyártásának felügyeletét a Salk által kidolgozott és fenntartott magas szintű minőség-ellenőrzés ezzel a sikeres gyártást biztosította. A technológiai előírásait azonban nem mindegyik cég tartotta be. A Cutter gyógyszergyártó cégnél¹⁵ Salk szigorú technológiai előírásait, amelyek a vírustenyészet közegének hőmérsékletét, savtartalmát, a vírus semlegesítésére szolgáló formaldehid mennyiségét és egyéb részleteit pontosan határozta meg

¹⁴ Norrby Erling: Nobel Prizes And Life Sciences. WSPC. 2010 135.

¹⁵ Cutter Laboratories (1897) korai termékei az antrax vakcina, sertés-pestis, kolera oltás. A II. világháborúban vérplazmát és penicillint kormányzati-katonai megbízásra készített. Végül 1974-ben a Bayer cég vásárolta ki a céget.

- *nem tartották be*. Ebből egyenesen következett a történelem legnagyobb gyógyszerészeti katasztrófája, a Cutter-botrány. 120 000 dózisonál a vírust nem ölték el megfelelően, így élő poliovírust tartalmazott ez a gyártási széria, melynek következtében 10 gyermek halt meg, 168 gyerek megbénult, az oltás beadása után. Oveta O. Culp Hobby, az Egyesült Államok Egészségügyi, Oktatási és Jóléti Intézetének (HHS) titkára, a Női Hadsereg hadtestének első igazgatója és William Sebrell, a Nemzeti Egészségügyi Intézet igazgatója léptek közbe. A Cutter cégtől 1955. április 27-én, az engedélyezés után egy héttel visszavonták az oltóanyag gyártási engedélyét. Azóta a mai napig többszintű kormányzati felügyelet lépett hatályba az oltóanyagok ellenőrzésére. Szigorú ellenőrzésre, tesztelésre volt szükség¹⁶

A Cutter botrány szelídebb megfogalmazásban, mint „Cutter incidens”¹⁷ lépett be a világtörténetbe, hiszen a cég az amerikai állam és a hadsereg fontos szállítója volt a II. világháborúban¹⁸ a jó hírnevét és további kapcsolatait őrizni kellett. A tapasztalat és a szakértelem hiánya okozta a katasztrófát a Cutter Laboratories-ban, amelyet az ellenőrök nem vettek észre, vagy siettek, hogy minél több oltóanyagot állítsanak elő.

Miért maradt el a Nobel-díj?

Hogy miért nem kapott Salk Nobel-díjat? Mert a Nobel-díj orvosi döntőbizottság leghangsúlyosabb tagja, aki a javaslatot beterjeszti mindig a Karolinska Intézet megfelelő szakterület kutatója, ez esetben Sven Gard volt, aki a saját kutatását tartotta fontosabbnak, melyet Salk oltóanyag elfogadása után egy héttel nyújtott be a Svéd Akadémiának. Bár három alkalommal terjesztették fel Salkot Nobel-díjasnak, de szakmai féltékenységből Gard nem javasolta, hogy egyáltalán a Bizottság elé kerüljön megvitatásra. Egyértelműen kiderült, hogy az oltóanyag nem a hibás koncepció, vagy a tudományos felfedezés tévedése miatt került botrányba, hanem a Cutter-cég felelőtlen gyártása volt az oka. Gard mindezt szakmai féltékenységből, hiúságból elhallgatta, s miután a legnagyobb svéd szaktekinély volt a polio területén elfogadták az egyedüli bírálatát. Ilyen történetek talán ma már nem fordulnak elő, vagy mégis?

Sabin tündöklése és bukása

A Cutter incidens nemcsak Sven Gardnak jött jól, hanem Sabinnak is, aki egész más irányból közelítette meg az oltóanyag előállítását.

Sabin legyengített vakcinát dolgozott ki szájon át bevehető csepp formában (OPV- Oral Polio Vaccine). Ez az oltóanyag ugyan nem ölte el mindhárom típusú polio vírust, de könnyebb volt szállítani, beadni, s a költségei is olcsóbbak voltak a Salk vakcinánál, viszont a biztonsága kisebb volt az IPV-nél, mert a bélben történő átjutással újra aktíválhatóhadtak, ami alkalmanként poliomiát, vagyis nem várt fertőzést idéznek elő (mindig évente hat-nyolc gyermek bénulását okozhatja).

¹⁶ Tara Haelle: Polio Vaccine Found "Safe And Effective" 60 Years Ago: What Would Salk Think Today?

¹⁷ [Michael Fitzpatrick](#): The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis. *J R Soc Med*. 2006 Mar; 99(3): 156.

¹⁸ [Cutter Laboratories](#), [Gabrielle S Morris](#), [Robert Kennedy Cutter](#), Cutter Laboratories. 1897-1972; a Dual Trust. Nabu Press. 2010.



6. ábra Salk és Sabin

Hidegháborús harc és a szovjet piac

Sabin már 1954-ben előállította vakcináját, az OPV szájon keresztül, csepp formájában beadható oltóanyagot. A hidegháborús időszak enyhülésének számított, hogy Sabin eredetileg a mai Bialostokból származott (orosz lévén) sikeres volt a szovjet orvosi támogatás kérése a kialakult járványok miatt. Jó szakmai orosz kapcsolatai révén a moszkvai Poliomyelitis Kutatóintézet vezetőjével való tárgyalások sikeresek voltak, és megkezdődhetett a Sabin cseppek oltóanyagának gyártása a Szovjetunióban. Gyerekek milliói várták a megmentő oltást. Az oltóanyag kipróbálást az orosz szakemberek és politika elsőként „előzékenyen” átadta Magyarországnak¹⁹ és Csehszlovákiának - ez volt a főpróba. Miután az oltással kapcsolatban semmilyen mellékhatás, probléma nem merült fel a két országban, a Szovjetunió tagállamaiban is elkezdtek a nagy kísérletet, így néhány millió gyermek megkapta ezt az oltást.

Az Egészségügyi Világszervezet nemzetközi bizottsága 1957-ben javasolta, hogy az OPV nagyobb kísérleti oltásait hajtsák végre különféle országokban a szocialista táboron kívül. Először 1958-ban Szingapúrban a polio-járvány kitörésekor adták be Sabin cseppeket 200 000 gyermeknek.

Az oltóanyag történetében 1959-ben a Szovjetunióban 15 millió gyerek kapott Sabin cseppeket. A volt szocialista táborral együtt körülbelül 100 millió embert oltottak be. A szocialista tábor átoltása megtörtént. Afrikában több mint 9 millió gyermek is megkapta a vakcinát. A Sabin által kifejlesztett oltóanyag, igazi sikertörténet lett.

Az OPV oltás sikerének vizsgálatára Dorothy Horstmann virológus, epidemiológus, Enders felfedezéseinek segítő társát, a *Yale egyetem* első női professzorát küldték a Szovjetunióba, aki az oltási teszt eredményességéről, surveillanceról számolt be.²⁰ Ugyanúgy, ahogy a Szovjetunió Magyarországon és Csehszlovákiában próbáltatta ki az oltóanyagot, úgy Amerika pedig a Szovjetunióval azok hatékonyságát vizsgálták

Mindezt a hidegháborús enyhülésének emberbaráti felajánlása céljából. Amerikában ezek után jóváhagyták az OPV felhasználását. Így 1961-62 között a Salk-féle IPV oltást felváltotta a Sabin féle OPV.

¹⁹ Brencsán György, Kapusinszky B, Farkas Á, Szomor K, Takács M: A poliovírus 103 éve és vírusjárvány felszámolásának utolsó eredményei. *Egészségtudomány*, LVII. évf. 2013. 1. sz.

²⁰ Dorothy M. Horstmann: The Sabin live poliovirus vaccination trials in the USSR, 1959. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 64(1991),499-512

De ez sem tartott sokáig. Ugyanis a legyengített oltóanyaggal is történtek „balesetek”. Oltással összefüggő bénulásos poliomyelitis, (vaccine-associated paralytic polio, VAPP) eseteket írtak le. A VAPP²¹ bénulások magyarázatára és javítására az orvostudomány újabb felfedezései adtak lehetőséget. A kifejlesztett DNS-szekvenálási módszereket alkalmazva kiderült, hogy a legyengített vírusok mutáció révén Sabin oltásból, a neurovirulens szülőtől származik. Ezek az oltás után kialakult agresszív, neurovirulensebb törzsek a vírus evolúció interferáló hatására fejlődnek ki. Kutatások kiderítették míg a Salk inkativált IPV oltás humorális immunitást ad, a vírus nem válhat virulenssé, nincs oltási polios veszélye, immunhiányos állapotban is alkalmazható, - bár parenterálisan/szúrással juttatják be bőr alá a szervezetbe és ára relatív magas, addig a Sabin csepp élő, előlt OPV vakcina visszanyerheti virulenciáját, ritkán okozhat oltási poliot, immunhiányos állapotban ellenjavalt, kétségtelen könnyen kezelhető csepp formában lenyelve, ára alacsony. Ám a szocialista táborban 1992-ig kötelező volt a Csumakov-féle Sabin cseppeket alkalmazni²². A fejlett világban visszaállították az IPV oltást, de Afrikában és Ázsiában az OPV-t alkalmazzák még ma is, a könnyebb kezelése nem kíván orvosi szakértelmet- bárki adagolhatja a cseppeket és nem utolsó sorban alacsony ára miatt.



7. ábra Csumakov, felesége és egyik gyermeke megfertőzve

Salk végleges győzelme, a polio eradikálása

A WHO 1988-ban világszerte elindította a poliovírusok eradikálására irányuló kezdeményezést. Az immunizálási gyakorlatokkal foglalkozó tanácsadó bizottság 1996-ban úgy döntött, hogy az Egyesült Államok visszaáll a Salk-féle IPV-re 2000-ig, az IPV-re visszaváltva a kezdeti világsikerbe robbanó poliomyelitis oltást a rutinszerű megelőzésére.

²¹ Lauren R. Platt, Conception F. Estívariz, Ronald W. Sutter: Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210 Suppl 1:S380-9. doi: 10.1093/infdis/jiu184.

²² 2015-ben Ukrajnában 2 gyerek vakcina eredetű bénulást igazoltak, mert ott még a Sabin cseppeket használták. A WHO 2015-2016 között három kampányban 4.75 millió gyermeket oltottak át IPV vakcinával, 2016-tól Ukrajnát polio-mentesnek nyilvánították.

Ennek következtében az Egyesült Államokban megszűnt az OPV jellegű VAPP (Vaccine-Associated Paralytic Polio), amelyből több mint 10 milliárd dózist készítettek a világon, az utolsó 10 évben már csak 2,5 milliárd gyerek kapta meg ezt a vakcinát²³. Az Európai Unióban 2006 óta²⁴ felváltotta az ú.n. „megemelt adagú” (enhanced) inaktivált „Salk” vakcina az addigit. Ez a döntés azért született, mert a részlegesen védőoltott lakosság körében egyre gyakrabban alakultak ki cirkuláló vakcina eredetű járványok (cVDPV).

Ennek ellenére az OPV-t a harmadik világban továbbra is alkalmazza a WHO poliovírusok felszámolására irányuló program tömeges immunizálási kampányaiban, nemcsak a könnyen kezelhetősége, hanem a vad poliovírusok eltávolításának nagyobb hatékonysága miatt. A neurovirulens vakcinából származó poliovírusok (VDPV) az immunizált gyermekeknél kiválasztódnak. A WHO globális átmenetet ajánlott az IPV-re.

Az emberiség történetében hatalmas lépés volt a polio kórokozó felfedezése és az eradikálási eljárások kidolgozása, amely a tudományos vizsgálatok sokféleségét bizonyítja. A megelőzés nem csupán egészségügyi probléma, hanem fontos stratégiai fegyver, politikai tényező, melynek háttérében nem elhanyagolható a szakmai féltékenység és a nagy társadalmi nyomás alatti érdekérvényesítés, a gyógyszerpiac harca, a szakmai érdekcsoportok finanszírozásának kérdése.

Az oltások története még élénken folyik, hiszen a vírusok állandó mutációja és számtalan törzsének változása folyamatos kihívás a kutatók számára.

Irodalom

[ALIVISATOS, C. N.](#) (1943): The First Immunologist, James Pylarino (1659-1718), and the Introduction of Variolation. [Proc R Soc Med](#). 1934 Jun; 27(8): 1099–1104. PMID: [19989860](#)

BAGHDADY, Gerogette. MADDOCK, Joanne M: (Spring 2008). ["Marching to a Different Mission"](#) (PDF). *Stanford Social Innovation Review*: 60–65. Retrieved September 25, 2015.

BRENCsÁN György, Kapusinszky B, Farkas Á, Szomor K, Takács M: A poliovírus 103 éve és vírusjárvány felszámolásának utolsó eredményei. *Egészségtudomány*, LVII. évf. 2013. 1. sz. [CUTTER Laboratories](#); MORRIS, [Gabrielle S](#); [Kennedy Cutter](#), Robert: Cutter Laboratories. 1897-1972; a Dual Trust. Nabu Press. 2010.

ERIKSEN, Anna: Smallpox inoculation: translation, transference and transformation. *Palgrave Commun* 6, 52 (2020). <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0431-6>

ERLING Norrby: Nobel Prizes And Life Sciences. WSPC. 2010 135. <https://doi.org/10.1142/7677>

FITZPATRICK, Michael FITZPATRICK: The Cutter Incident: How America's First Polio Vaccine Led to a Growing Vaccine Crisis. [J R Soc Med](#). 2006 Mar; 99(3): 156. <https://doi.org/10.1177/014107680609900320>

²³ Global Polio Eradication Initiative/WHO privat partnership with WHO, UNICEF, Rotary Int. CDC, Bill@Melinda Gates Foundation. Geneva, Switzerlan. <http://polioeradication.org/who-we-are/>

²⁴ Brencsán György et al. A poliovírus 103 péve és vírusjárvány felszámolásának utolsó eredményei. *Egészségtudomány*, LVII. évf. 2013. 1. sz.

HAELE, Tara: Polio Vaccine Found "Safe And Effective" 60 Years Ago: What Would Salk Think Today?

HALSBAND R (1953): New light on Lady Mary Wortley Montagu's contribution to inoculation. *J Hist Med Allied Sci* 8:390–405 <https://doi.org/10.1093/jhmas/VIII.October.390>

HENDERSON DA, MOSS B.: Smallpox and Vaccinia. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders; 1999. Chapter 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7294/>

HORSTMANN, Dorothy M: The Sabin live poliovirus vaccination trials in the USSR, 1959. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 64(1991),499-512

MARK, Catherine, and RIGAU-PÉREZ, José G. (2009): "The World's First Immunization Campaign: The Spanish Smallpox Vaccine Expedition, 1803–1813." *Bulletin of the History of Medicine*, vol. 83, no. 1, 2009, pp. 63–94. *JSTOR*, www.jstor.org/stable/44448715. Accessed 5 Jan. 2021. <https://doi.org/10.1353/bhm.0.0173>

PLATT, Lauren R: Concepción F. [Estívariz](#), Ronald W. [Sutter](#): Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210 Suppl 1:S380-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu184>

PYLARINI, Timoni, Emanuel and Jacob (1809), *Philosophical Transactions*, vol. 29, ed. 1809, p.207.,

SMITH, Michael M (1970). "The 'Real Expedición Marítima de la Vacuna' in New Spain and Guatemala". *Trans Amer. Phil. Soc. New Series.* 64 (1): 1–74. <https://doi.org/10.2307/1006158>