

## KLINIKAI JELENTÉS

# Az atópiás bőrgyulladás fokozódik a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni oltást vagy a kanyarófertőzést követően

ANNE BRAAE OLESEN<sup>1</sup>, SVEND JUUL<sup>2</sup> és KRISTIAN THESTRUP-PEDERSEN<sup>1</sup><sup>1</sup>Bőrgyógyászati Osztály, Aarhusi Egyetemi Kórház és<sup>2</sup>Járványtani és Szociális Orvostani Tanszék, Aarhusi Egyetem, Aarhus, Dánia.

Az atópiás dermatitis előfordulása jelentősen megnőtt az 1960-as évektől az 1990-es évekig tartó időszakban. Korábbi eredmények arra utalnak, hogy a korai életkorban szerzett fertőzések az immunreaktivitás megváltozása következtében fokozzák vagy elnyomják az atópiás betegség kifejeződését. Célkitűzéseink között szerepelt a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltás, a kanyarófertőzés és az atópiás dermatitis kockázata közötti összefüggés vizsgálata. Egy 9744 gyermekből álló véletlenszerű mintát követtünk nyomon a születéstől 3-15 éves korig. Szüleik egy kérdőívre válaszoltak, amely az atópiás dermatiszre, a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltásra és a kanyarófertőzésre vonatkozó, erősen strukturált kérdéseket tartalmazott. A szülők iskolai végzettségére vonatkozó információkat a dán statisztikai hivatalból szerezték be. Az atópiás dermatitis kumulatív előfordulása 14 éves korban 19,7% volt. Az atópiás dermatisz zavaró tényezővel korrigált előfordulási aránya a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltásban részesült gyermekek és a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltásban nem részesült gyermekek, valamint a kanyarófertőzés között 1,86 volt (95% CI 1,25-2,79); a kanyaróval fertőzött gyermekek esetében az előfordulási arány hasonló volt. Az atópiás dermatisz előfordulása megnőtt a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltás és a kanyarófertőzés után, ami a higiéniai hipotézis fényében meglepő. Javasoljuk a vírusok és baktériumok lehetséges rövid és hosszú távú hatásainak további vizsgálatát az immunválaszra és az atópiás betegség kifejeződésére. *Kulcsszavak:* atópiás dermatitis; higiéniahipotézis; kanyarófertőzés; kanyaró, mumpsz és rubeola elleni védőoltás.

(Elfogadva 2003. június 2-án.)

Acta Derm Venereol 2003; 83: 445-450.

Anne Braae Olesen, Bőrgyógyászati Osztály, Aarhusi Egyetemi Kórház, Marselisborg, DK-8000 Aarhus C, Dánia. E-mail: AnneBraae@dadlnet.dk

Az atópiás dermatisz ismeretlen etiológiájú bőrbetegség, amelynek előfordulási csúcspontja a korai gyermekkorban van (1). Epidemiológiai vizsgálatok szerint az atópiás dermatitis előfordulása a gyermekek és fiatal felnőttek körében az 1960-as évek eleji 3%-ról az 1990-es évekre mintegy 20%-ra nőtt (2-5).

Az atópiás megbetegedés és a családméret közötti fordított összefüggésről szóló korábbi jelentések alapján

született meg Strachan (6) higiéniai hipotézise, aki azt javasolta, hogy a korai életkorban szerzett fertőzések megelőzhetik az atópiás megbetegedéseket. Ezt közvetett módon számos vizsgálat igazolta (7-10). Továbbá Shaheen és munkatársai (11, 12) eredményei a bőrprick-pozitivitás és a sejtközvetített immunitás változásáról a késleltetett típusú bőrteszttel szemben afrikai gyermekek körében alátámasztották azt a hipotézist, hogy a korai életkorban elszorított fertőzések hiánya befolyásolhatja a sejtközvetített immunitás fejlődését, ami a Th-2 válaszok túlsúlyát eredményezi (13). A Th-2 válaszok túlsúlya fokozhatja az atópiás betegség kifejlődését (14).

A kanyaró, mumpsz és rubeola (MMR) elleni, élő hígított vírussal történő vakcinázást 1987. január 1-jén vezették be a közegészségügyi immunizációs program részeként Dániában. A program ingyenes, és a gyermek kétszer kapja meg az oltást, 15 hónapos korában és 12 éves korában. Az első MMR-oltás átoltottsági aránya 1989 és 1998 között 85% volt. (15).

A cél annak vizsgálata volt, hogy az MMR-vakcina és a kanyarófertőzés befolyásolja-e az atópiás dermatitis kockázatát.

## ANYAG ÉS MÓDSZEREK

### Részvevők

A vizsgálatban 10 000 (3 és 15 év közötti) gyermekből álló véletlenszerű mintát vettek fel a dán orvosi születési nyilvántartásból (16). Az adatokat a családoknak postán küldött kérdőívekből gyűjtötték. A különböző nyilvántartásokból származó információkat személyi azonosító számok segítségével összekapcsolták a vizsgálati kohorszfájlokkal.

A véletlenszerű minta kettős célt szolgált: egyrészt populációs bázist biztosított az atópiás dermatitisz és néhány kiválasztott kockázati tényező közötti összefüggések vizsgálatához, másrészt referenciacsoportként szolgált az atópiás dermatisz és az inzulinfüggő cukorbetegség (5) közötti összefüggéseket vizsgáló eset-kontroll vizsgálatban.

A dán nemzeti népesség-nyilvántartásból szereztük be a halálesetekre, a kivándorlásra, az első osztályú családtagokra és az anya címére vonatkozó információkat. Az információkat 1998 májusában gyűjtöttük, amikor a 10 000 családtag közül 256 már nem élt Dániában. A dán statisztikai hivatal a részvétellel kapcsolatos információkat és a tünetekre és diagnózisokra vonatkozó kiválasztott információkat összekapcsolta a szülők iskolai végzettségére vonatkozó információkkal 1998. január 1-jén, de jogi korlátozások miatt ezeket az információkat nem lehetett beépíteni a fő adatbázisba.

A kérdőíveket májusban küldték ki a 9744 családnak.

I. táblázat. A 9 744 dániai családnak kiküldött dániai kérdőív fő témái

Kapcsolódó kérdések: atópiás dermatitis (AD)	kanyaró, mumpsz és rubeola (MMR) elleni védőoltás
Volt valaha viszkető bőrkiütés	Kanyaró ellen valaha beoltották*
Életkor a betegség kezdetekor	Az első oltás dátuma
A hajlítási érintettség előzményei	A második oltás időpontja
Látható hajlítási érintettség	Volt-e valaha kanyarófertőzése{
Alzheimer-kór, asztma vagy szénanátha - orvosi diagnózis.	Életkor, amikor a gyermek
kanyarós volt Alzheimer-kór, asztma vagy szénanátha előfordult az első osztályos családtagok körében.	
Száraz bőr	

\*A szülőknek azt mondták, hogy a kanyaró elleni oltás a hármas vakcina része, amelyet Dániában MMR-nek vagy "ernyőoltásnak" neveznek.  
{A kanyarófertőzés tipikus megnyilvánulásai a szokásos dán nyelvtérületen.

1998 októberéig, és egy hónappal később emlékeztetőt küldtek a nem válaszolóknak.

A dán kérdőív a brit munkacsoport atópiás dermatitiszre vonatkozó kérdőívének módosított változata volt (17-20). A dán kérdőív a viszkető bőrkiütésre, a gyermek életkorára a tünetek megjelenésekor, az MMR-oltásra és a kanyarófertőzésre vonatkozó kérdéseket tartalmazott (I. táblázat). Az atópiás dermatitist a brit munkacsoport algoritmus szerint úgy definiálták, mint legalább egyszeri viszkető bőrkiütést, és a 4 kritériumból 3 további kritériumot (4 évesnél fiatalabb gyermekek) vagy az 5 lehetséges kritériumból 3 kritériumot (4 éves vagy idősebb gyermekek). Az asztmára és a szénanáthára vonatkozó kérdések is szerepeltek, de nem gyűjtöttek információt az időzítésre és a súlyosságra vonatkozóan; ezeket a betegségeket a jelen tanulmányban nem vizsgáljuk tovább.

A dán kérdőív validálása 90%-os érzékenységet (95% CI 74 - 98%) és 97%-os (95% CI 82 - 99%) specifikitást mutatott az aktív atópiás dermatitiszre vonatkozóan, összehasonlítva az interjúval és a standardizált klinikai vizsgálattal (21).

Az oltási adatokat a szülők visszaemlékezéséből nyertük a szülők által vezetett oltási füzet segítségével. A kérdőívben szerepelt a kanyarófertőzés tipikus klinikai megjelenésének rövid leírása, és a szülőt megkérdezték, hogy a gyermeknek volt-e már kanyarófertőzése.

A vizsgálatot az Aarhus megyei etikai bizottság és a Dán Adatvédelmi Ügynökség jóváhagyta.

### Statisztikák

Az adatbevitel az SPSS Data Entry 1.0 programmal történt. A kérdőívek 5%-ának véletlenszerű mintáját kétszer adták be, és a kérdőívek 99,1%-át hibátlanul rögzítették. Ez elfogadható szintnek bizonyult. A válaszadási arányokat az összehasonlítások előtt közvetlen standardizálással életkorhoz igazították.

Az atópiás dermatitisz előfordulása és az MMR-oltásnak és a kanyarófertőzésnek való kitettség közötti kapcsolat tanulmányozásához kiszámítottuk a kockázati időt és az atópiás dermatitiszes esetek számát az expozíció előtt és után. Azokban az esetekben, ahol az expozíció és az atópiás dermatitisz incidenciájának regisztrált életkora megegyezett, és nem lehetett megállapítani, hogy expozíciónak kitett vagy nem exponált esetről van-e szó, úgy döntöttünk, hogy a megfigyelést a regisztrált életkor előtt 3 hónappal cenzúrázzuk. Az expozíciónak kitett és nem kitett személyek körében a 2 éves kortól a 12 éves korig terjedő időszakra vonatkozó halmozott előfordulási gyakoriságot az életkor-specifikus előfordulási arányokból becsültük meg. Az életkorral és más lehetséges zavaró tényezőkkel korrigált előfordulási arányokat Cox-féle arányos veszélyek regressziójával becsültük.

Az elemzést az SPSS for Windows 10.0 és a Stata 7.0 verziójával végeztük. 95%-os konfidenciaintervallumokat használtunk, és a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

### EREDMÉNYEK

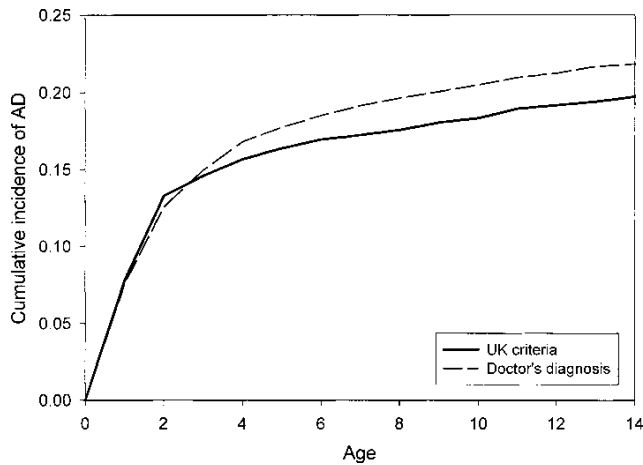
A részvételi arány 79% volt (9744 családból 7693); 51,7%-ban fiúk és 48,3%-ban lányok vettek részt a felmérésben. Az életkorral kiigazított válaszadási arány szignifikánsan összefüggött az anyák iskolai végzettségével ( $p < 0,001$ ) (II. táblázat). Az életkor szerinti közvetlen standardizálás csak kismértékben módosította a becsléseket (az adatok nem láthatóak).

Az atópiás dermatitisz kumulatív előfordulása 14 éves korig 19,7% volt a brit munkacsoport kérdőíves algoritmus alapján, és 21,8% az atópiás dermatitisz orvosi diagnóza alapján (1. ábra).

A válaszadók közül 7178 (93,3%) gyermek kapott legalább egy MMR-oltást. Összesen

II. táblázat. Az anya iskolai végzettsége, a válaszmegtagadás aránya, az atópiás dermatitisz előfordulása és a kanyaró, mumpsz és rubeola (MMR) elleni védőoltások aránya

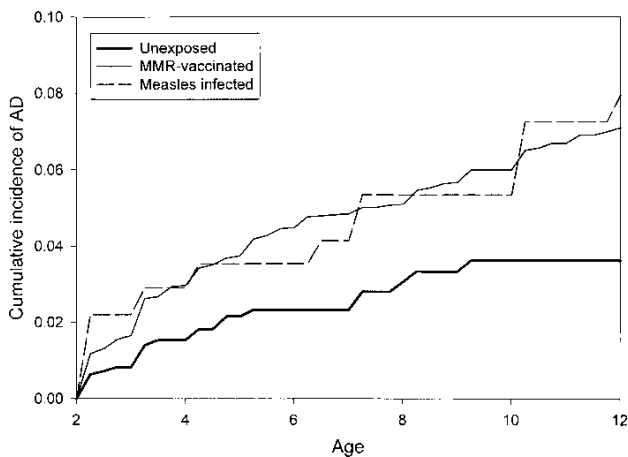
Az anya iskolai végzettsége*	Nem válaszoló aránya	Atópiás dermatitisz{	MMR oltási arány{
Hiányzó információk	35.3% (171)	-	-
Általános iskola (10 év)	31.4% (835)	18.2% (333)	91.2% (1655)
Általános iskola z1-3 év	17.8% (715)	17.6% (580)	95.5% (3147)
Általános iskola z4-5 év	14.7% (130)	19.2% (145)	93.6% (706)
Általános iskola z6-7 év	12.7% (159)	19.6% (215)	94.0% (1030)
Általános iskola z8 év z	9.3% (41)	15.8% (63)	95.5% (381)
p érték (trend)	$< 0.001$	0.77	0.006



1. ábra. Az atópiás dermatitis (AD) kumulatív előfordulása 0-14 éves gyermekek körében az Egyesült Királyság diagnosztikai algoritmusára és az orvosi diagnózis alapján.

483 (6,3%) gyermek soha nem kapott MMR-oltást, és 32 (0,4%) gyermek esetében hiányoztak az MMR-adatok. Az MMR-oltási arány az alacsony iskolai végzettségű válaszadók körében volt a legalacsonyabb, és nem volt összefüggés az iskolai végzettség és az atópiás dermatitis előfordulása között (II. táblázat). Az első MMR-oltáskor az életkor mediánja 15 hónap volt, és az oltott gyermekek 86,3%-a a második életévében kapta az első oltást. Az atópiás dermatitisz 415 gyermeknél alakult ki az MMR-oltás után, és 955 gyermeknél alakult ki atópiás dermatitisz, amíg nem volt beoltva.

A 2. ábra az atópiás dermatitisz kumulált előfordulását mutatja 2 éves kortól 12 éves korig az MMR-oltás után, a kanyarófertőzés után, valamint az MMR-oltásnak vagy kanyarófertőzésnek még nem kitett gyermekek körében. A legtöbb MMR-oltásra 2 éves kor előtt került sor, de az időzítésre vonatkozó pontatlan információk miatt - sok kötődéssel - a 2 éves kor előtti becsléseket tekintjük úgy, hogy



2. ábra. Az atópiás dermatitisz (AD) kumulatív előfordulása a 2-12 éves gyermekek körében a kanyaró, mumpsz és rubeola (MMR) vakcináció, a kanyarófertőzés és a nem exponált gyermekek körében.

III. táblázat. Atópiás dermatitiszes esetek és a 2 éves kor után a kanyaró, mumpsz és rubeola (MMR) vakcinációnak vagy kanyarófertőzésnek való kitettség alapján számított kockázati idő

Expozíció	AD esetek	Kockázatnak kitett idő (évek)	Éves előfordulási gyakoriság 1000 főre (95% CI)
Nincs	26	4,714.0	5.5 (3.8 - 8.1)
MMR vakcinázás	298	33,980.7	8.8 (7.8 - 9.8)
Kanyaró fertőzés	11	1,498.6	7.3 (4.1 - 13.3)

\*A nyers előfordulási arány. AD: atópiás dermatitis.

megbízhatatlan. A fő elemzést ezért 2-12 éves korig végeztük. A III. táblázat az atópiás dermatitis nem korrigált előfordulását mutatja be 2 éves kor után, az expozíciós státusz szerint. A nem exponált gyermekekhez képest az atópiás dermatitis előfordulása az MMR-oltás és a kanyarófertőzés után megnőtt. Az életkor, nem, terhességi kor, paritás és anyai életkor szerint korrigált előfordulási arány az MMR-oltás után 1,86 (95% CI 1,25 - 2,79), kanyarófertőzés után pedig 2,08 (95% CI 0,98 - 4,42) volt. Az atópiás dermatitis előfordulása a kanyaróval fertőzöttek és a beoltottak között nem különbözött szignifikánsan, a korrigált előfordulási arány 1,13 (95% CI 0,61 - 2,06). Az atópiás dermatitis orvosi diagnózisának használata hasonló eredményeket adott (az adatok nem láthatóak). Az atópiás dermatitiszben szenvedő gyermekek körében nem figyeltünk meg különbséget a kanyarófertőzésnek vagy MMR-vakcinációnak kitett és nem kitett gyermekek súlyossága között (az adatok nem láthatóak).

## MEGJEGYZÉS

A vizsgálat fő megállapítása az volt, hogy az MMR-oltás után az atópiás dermatitisz előfordulása megnövekedett a nem exponált gyermekekhez képest, és hasonló összefüggés mutatkozott a kanyarófertőzéssel is. Eredményeink összhangban vannak Paunio és munkatársai (22), valamint Bager és munkatársai (23) megfigyeléseivel, akik azt találták, hogy az atópiás betegségek (ekcéma, asztma vagy allergiás rhinitis) szignifikánsan gyakoribbak voltak azok között, akik kanyarófertőzésről számoltak be.

A Strachan által javasolt higiéniahypotézis (6) azt sugallja, hogy a gyermekkorban gyakori fertőző betegségek felszámolása az immunrendszer elferdüléséhez vezet, ami az atópia fokozott kialakulásával, azaz az IgE által közvetített reakciók gyakoribbá válásával jár. Ezt számos epidemiológiai vizsgálat alátámasztotta. Shaheen és munkatársai (11) megfigyelték, hogy afrikai gyermekeknél a korábbi kanyarófertőzés a háziporakka-antigénnel szembeni I-es típusú reaktivitás jelentős csökkenésével jár.

Hasonlóképpen, a katonai szolgálatra behívott olaszAz MMR elleni védőoltást követően megnövekedett az atópiás fiatal férfiaknál, akiknél hepatitis A elleni antitestek voltak jelen, jelentősen csökkent az I-es típusú reaktivitás az aero- allergénekkal szemben (24). Az IgE-termelés és az I. típusú reaktivitás azonban nem feltétlenül jár együtt az atópiával.

bőrgyulladás. Egy nemrégiben végzett, a schistosomiasis-fertőzéssel kapcsolatos afrikai vizsgálatban az I. típusú reaktivitás jelentősen csökkent a krónikus fertőzésben szenvedő gyermekeknél, szemben a nem fertőzött gyermekekkel (13). A gyermekek egyikénél sem voltak azonban atópiás dermatitis klinikai tünetei vagy jelei.

A kanyaróvírus rövid távon mélyreható hatást gyakorol az immunrendszerre, zavarja a dendritikus sejteket, a T-limfociták és a thymus hámsejtek túlélését és működését, ami átmeneti limfopéniával és a bőr csökkent vagy hiányzó sejtközvetített immunreaktivitásával jár (12, 25-29). Alm és munkatársai (30) korábbi keresztmetszeti vizsgálatában fordított összefüggést figyeltek meg az atópia és a kanyarófertőzés között. Mások kimutatták, hogy a BCG-vakcina fordítottan arányos az atópiával, ami arra utal, hogy bizonyos esetekben a vakcinázás erősen befolyásolhatja a specifikus Th1 immunválasz kialakulását (31, 32). Egy másik vizsgálatban Alm és munkatársai (33) nem találtak összefüggést a BCG-oltás és az atópia között; mivel azonban az oltatlan gyermekek nagyon speciális életmódot folytattak, ez a vizsgálat sérülékeny volt a kon- foundációra. Megfigyelésünk arra utal, hogy mind az MMR-oltás, mind a kanyarófertőzés serkenti egy atópiás betegség klinikai kifejeződését: nevezetesen az atópiás dermatitist. Megfigyeléseink meglepőek a higiéniai hipotézis (6) fényében, de nem zárják ki, hogy bizonyos bakteriális fertőzések vagy fertőzések hiánya jelentős jelentőséggel bír az atópiás dermatitis fokozott gyakoriságának megértésében.

Griffin és Ward (34) kimutatták, hogy a fertőzés a kanyaróvírus a plazma IL-4 szintjének elhúzódo emelkedésével jár. A változások hasonlóak az élő attenuált kanyaróvírussal történő vakcinázást követően, de kevésbé elhúzódoak (35). Nemrégiben Imani és munkatársai (36) kimutatták, hogy a Th-2 sejtek aktivációja IL-4 jelenlétében IgE-indukcióval jár együtt. Ezek az eredmények alátámaszthatják azt az elképzelést, hogy a kanyaróvírus indukálja az atópiás betegség kifejeződését, ahogyan azt ebben a vizsgálatban és másokban is megfigyelték (22, 23).

Ezzel szemben Pabst és munkatársai (37, 38) azt találták, hogy az inter-feron-gamma volt a fő citokin, amely a csecsemők kanyaróimmunizálását követően termelődött, ami Th-1 válaszra utal. Ezek az eredmények összhangban vannak Shaheen és munkatársai (11) és Bodner és munkatársai (39) csökkent I-es típusú reaktivitásra vonatkozó megfigyeléseivel.

Az ellentmondásos eredmények arra utalhatnak, hogy a kanyaróvírusnak való expozíció másképp hat az immunrendszerre az atópiás dermatitis esetében, mint az olyan atópiás betegségek esetében, mint az asztma és a szénanátha, valamint az IgE-közvetítésű allergia. A többi atópiás betegség (szénanátha és asztma) és az MMR-vakcináció vagy a kanyarófertőzés között nem észleltünk összefüggést (az adatok nem láthatóak). A

szénanátha és az asztma diagnózisát azonban a betegség kezdetének életkorára vonatkozó információk nélkül gyűjtöttük, és nem volt lehetséges megfelelő statisztikai elemzést végezni, beleértve az események sorrendjét is. Az eltérő eredmények másik magyarázata az lehet, hogy a a kanyaróvírus által kiváltott immunológiai mechanizmusok az expozíció időzítése és intenzitása szerint különböznek. Eredményeink arra utalnak, hogy az MMR-vakcináció és a kanyaró azonos módon hat, és növeli az ato- pic dermatitis kockázatát. A mumpsz- és rubeolavírus és az MMR-vakcinában lévő adjuvánsok hatása azonban egyelőre ismeretlen. A kanyaróhoz hasonló bőrfertőzés kiválthat egy másik látens bőrfertőzést, azaz atópiás dermatitist.

A jelen vizsgálat fő erőssége a nagy méret, valamint a teljes népességre kiterjedő, regisztrált információk rendelkezésre állása, így egy olyan népesség alapú környezetet biztosít, amely egyedülálló lehetőséget nyújt a nem válaszadók elemzéséhez és az oktatási szintre vonatkozó következetes információkhoz. Az atópiás dermatitis előfordulására összpontosítunk, és figyelembe vesszük az események sorrendjét. A dán kérdőív validálása során az aktív atópiás dermatitis diagnózisának elfogadhatóan magas specifitását és szenzitivitását mutattuk ki (21).

Tanulmányunk gyenge pontja a retrospektív tervezés. Információink nagy része a szülők visszaemlékezéseitől függ, és sem a diagnózishoz vezető információk, sem az időzítéssel kapcsolatos információk nem tekinthetők tökéletesnek. Az MMR-oltásokra vonatkozó információk kevésbé érzékenyek a visszaemlékezési problémákra, mivel a szülők megtekinthették az oltási füzetet. A 2 éves kor előtt az MMR-oltást és az atópiás dermatitist gyakran ugyanabban az életkorban jelentették, ami az események sorrendjét illetően kétértelműséghez vezetett. A 2 éves kor után az ilyen események ritkábbak, ezért a 2 éves kortól kezdődő elemzést tekintjük érvényesnek. Nem látjuk okát annak feltételezésére, hogy az atópiás dermatiszre vonatkozó visszaemlékezések eltérőek lennének az oltatlan és az oltott gyermekek körében, és a nem differenciált visszaemlékezési problémák következménye mindig a valódi kontraszt alulbecslése.

A szülői visszahívás téves besorolást eredményezhet a következő esetekben atópiás dermatisz, de az MMR-oltás, a kanyarófertőzés és az atópiás dermatisz közötti összefüggések nem változtak attól függetlenül, hogy az atópiás dermatitist orvosi diagnózisként vagy az Egyesült Királyság diagnosztikai algoritmusa szerint határozták meg.

A nem, a terhességi kor, a paritás és az anyai életkor figyelembevételével a becslések csak kis mértékben változtak. Jogi korlátozások miatt nem tudtuk közvetlenül beépíteni a szociális mutatókat az adatbázisunkba, és az AD- és MMR-vakcinációra, valamint a kanyarófertőzésre vonatkozó fő elemzésünket nem tudtuk közvetlenül kiigazítani az

anyai végzettséggel. Nem találtunk azonban összefüggést az anyai végzettség és az atopiás dermatitis előfordulása között, így kizárhatjuk az ebből a forrásból származó zavaró hatásokat. A döntés, hogy a gyermek nem kapja meg a védőoltást, összefügghet más életmódbeli tényezőkkel, amelyek az atopiás dermatitisz kockázatával hozhatók összefüggésbe. Ha a nem oltott gyermekek szülei kevésbé figyelmesek az egészségügyi kérdésekkel, például a bőrbetegségekkel kapcsolatban, ez torzításhoz vezethet.

Vizsgálatunkban azonban az volt a tendencia, hogy az atópiás dermatitisz orvosi diagnózisa gyakoribb volt az alacsony iskolai végzettségű családokban (az adatok nem láthatóak), és ez cáfolja a feltételezett torzítás forrását.

Az MMR-oltás és a kanyarófertőzés után az atópiás dermatitisz megnövekedett előfordulását figyeltük meg, ami a higiéniai hipotézis alapján váratlan. Fontos hangsúlyozni minden érintett szülő számára, hogy vizsgálatunk nemcsak azt támasztja alá, hogy az MMR-oltás növeli az atópiás dermatitisz kockázatát, hanem azt is, hogy az alternatív, természetes kanyarófertőzés ugyanilyen hatással járt. Javasoljuk, hogy a további vizsgálatok a vírusok és baktériumok rövid és hosszú távú hatásaira és azok szabályozására összpontosítsanak az immunválaszokra atópiás betegségben szenvedő és nem szenvedő gyermekeknél, különös tekintettel az egyéb IgE-mediált rendellenességekre, majd a gyermekek és fiatal felnőttek megfelelő korcsoportjainak nyomon követésére.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondunk Hywel C. Williams professzornak, Queens Medical Centre, Nottingham, Egyesült Királyság, a vizsgálatban használt kérdőív javítására vonatkozó javaslataiért, valamint Morten Frydenberg docensnek, Aarhusi Egyetem Biostatistikai Tanszék, Dánia, statisztikai tanácsadásért. Köszönjük az Aarhusi Egyetem Egészségtudományi Karának, Dánia, a Dán Allergiakutató Központ (DARC), az Aage Bang Királyi Becsületkürtös Alapítvány, Lily Benthine Lund Alapítvány, Jacob Madsens igazgató és felesége Olga Madsen Alapítvány, az Asztma-Allergia Alapítvány és a Hede Nielsen Alapítvány támogatását.

## HIVATKOZÁSOK

- Rajka G. Az atópiás dermatitisz természetes lefolyása és klinikai megnyilvánulásai. *Clin Rev Allergy* 1986; 4: 3 - 26.
- Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atópiás dermatitisz. Genetikai-epidemiológiai vizsgálat egy populáción alapuló iker-mintán. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 487 - 494.
- Williams HC. Növekszik-e az atópiás dermatitisz előfordulása? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 385 - 391.
- Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atópiás dermatitisz és születési tényezők: történeti nyomon követés nyilvántartások összekapcsolásával. *BMJ* 1997; 314: 1003 - 1008.
- Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-Pedersen K. Az atópiás dermatitisz és az inzulinfüggő diabetes mellitus közötti kapcsolatot: eseti-kontroll vizsgálat. *Lancet* 2001; 357: 1749 - 1752.
- Strachan DP. Szénanátha, higiénia és a háztartás mérete. *BMJ* 1989; 299: 1259 - 1260.
- Bodner C, Godden D, Seaton A. Családméret, gyermekkori fertőzések és atópiás betegségek. Az aberdeeni WHEASE csoport. *Thorax* 1998; 53: 28 - 32.
- Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. A családméret és az atópia és az atópiás betegségek összefüggése. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 240 - 245.
- von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Bőrtesztreaktivitás és a testvérek száma. *BMJ* 1994; 308: 692 - 695.
- Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D, et al. Sibship size, birth order, and atopy in 11 371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 439 - 444.
- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Kanyaró és atópia Bissau-Guineában. *Lancet* 1996; 347: 1792 - 1796.
- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study. *BMJ* 1996; 313: 969 - 974.
- van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Csökkent atópia *Schistosoma haematobium* fertőzött gyermekeknél: a parazita által indukált interleukin-10 szerepe. *Lancet* 2000; 356: 1723 - 1727.
- Prescott SL, MacAubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Az allergénspecifikus T-sejt memória fejlődése atópiás és normális gyermekeknél. *Lancet* 1999; 353: 196 - 200.
- Koppenhága: Statens Serum Institut. Kanyaró, mumpsz és rubéola elleni védőoltás 1999. *Epi-News* 2000; 22-23. hét.
- Knudsen LB, Olsen J. A dán orvosi születési nyilvántartás. *Dan Med Bull* 1998; 45: 320 - 323.
- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Az atópiás dermatitisz minimális diszkriminátorainak levezetése. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383 - 396.
- Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. A brit munkacsoport diagnosztikai kritériumai az atópiás dermatitiszre. II. Az atópiás dermatitisz klinikai diagnózisának és tüneteinek megfigyelési variációja. *Br J Dermatol* 1994; 131: 397 - 405.
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. A brit munkacsoport diagnosztikai kritériumai az atópiás dermatitiszre. III. Független kórházi validálás. *Br J Dermatol* 1994; 131: 406 - 416.
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Az atópiás dermatitisz brit diagnosztikai kritériumainak validálása populációs környezetben. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 1996; 135: 12 - 17.
- Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Az atópiás dermatitisz diagnosztizálására szolgáló kérdőív kidolgozása és validálása. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 277 - 281.
- Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Kanyarós anamnézis és atópiás betegségek: populációs keresztmetszeti vizsgálat. *JAMA* 2000; 283: 343 - 346.
- Bager P, Westergaard T, Rostgaard K, Hjalgrim H, Melbye M. A gyermekkori fertőzések életkora és az atópia kockázata. *Thorax* 2002; 57: 379 - 382.
- Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314: 999 - 1003.
- Flick JA. Valóban hajlamosít-e a kanyaró a tuberkulózisra? *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 257 - 265.
- Tamashiro VG, Perez HH, Griffin DE. A tuberkulinreaktivitás változásainak nagyságrendjét és időtartamát vizsgáló prospektív tanulmány a szövődménymentes és a komplikált kanyaró során. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 451 - 454.
- Fugier-Vivier I, Servet-Delprat C, Rivailier P, Rissoan

- MC, Liu YJ, Roubourdin-Combe C. A kanyaróvírusAz MMR elleni védőoltást követően megnövekedett az atópiás elnyomja a sejtközvetített immunitást a dendritikus és T-sejtek túlélésének és funkciójának befolyásolásával. *J Exp Med* 1997; 186: 813 - 823.
28. Grosjean I, Caux C, Bella C, Berger I, Wild F,



- Banchereau J, et al. A kanyaróvírus megfertőzi az emberi dendritikus sejteket és blokkolja a CD4<sup>+</sup> T-sejtek allostimuláló tulajdonságait. *J Exp Med* 1997; 186: 801 - 812.
29. Valentin H, Azocar O, Horvat B, Williams R, Garrone R, Evlashev A, et al. Kanyaró vírushatás indukálja a humán thymus epitelsejtek terminális differenciálódását. *J Virol* 1999; 73: 2212 - 2221.
30. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atópia antropozófikus életmódot folytató családok gyermekeinél. *Lancet* 1999; 353: 1485 - 1488.
31. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, Goudiaby A, Hall AJ, Shiell AW, et al. Korai BCG-oltás és az atópia csökkenése Bissau-Guineában. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644 - 650.
32. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. A tuberkulinreakciók és az atópiás rendellenességek közötti fordított összefüggés. *Science* 1997; 275: 77 - 79.
33. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Úgy tűnik, hogy a BCG-oltás nem akadályozza meg az atópiát atópiás öröklődésű gyermekeknél. *Allergy* 1998; 53: 537.
34. Griffin DE, Ward BJ. Differenciális CD4 T-sejt aktiváció kanyaróban. *J Infect Dis* 1993; 168: 275 - 281.
35. Ward BJ, Griffin DE. A citokintermelés változásai kanyaróvírus elleni vakcinázást követően: az IL-4 túlnyomó része a Th2-válasz indukciójára utal. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: 171 - 177.
36. Imani F, Proud D, Griffin DE. A kanyaróvírus-fertőzés szinergizálja az IL-4-et az IgE-osztályváltásban. *J Immunol* 1999; 162: 1597 - 1602.
37. Pabst HF, Spady DW, Carson MM, Stelfox HT, Beeler JA, Krezolek MP. Az immunológiai válaszok kinetikája az elsődleges MMR-vakcinációt követően. *Vaccine* 1997; 15: 10-14.
38. Pabst HF, Spady DW, Carson MM, Krezolek MP, Barreto L, Wittes RC. Sejtközvetített és antitest immunválaszok 6 hónapos csecsemőknek adott AIK-C és Connaught monovalens kanyaró vakcinára. *Vaccine* 1999; 17: 1910 - 1918.
39. Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. A gyermekkorúak fertőzésnek való kitettsége és a felnőttkori zihálás és atópia kockázata. *Thorax* 2000; 55: 383 - 387.