Opponensi vélemény
Dr. Vokó Zoltán
„A krónikus nem-fertőző betegségek kutatása az epidemiológia eszközeivel”
c. MTA doktori értekezéséről

Vokó Zoltán doktori értekezése kiemelkedően értékes munka, jó néhány egymástól független epidemiológiai vizsgálat tudományos teljesítményét tartalmazza. Az értekezés nyolc fejezetből áll, az ehhez tartozó Tézisek száma 16. A 108 oldalas dolgozatból a narratíva 88 oldal, a szerző 13 oldalon az irodalmi hivatkozásokat sorolja fel, ezek közül 21 az értekezésben felhasznált saját közlemények száma; a teamben végzett vizsgálatok szerzői között Vokó Zoltán kilencszer szerepel az első helyen. Az „első helyes” dolgozatokból nyolc magyar, három angol nyelvű.

Nem feladata az opponensnek, hogy hangsúlyozza, miszerint Vokó Zoltán az emberélet útjának felén – a kifejezés Dantétól származik, ha az ő korában ez még nem a negyvenöt évet jelentette is – tudományos életpályájának – mondjuk így – magas fennsíkjára ért. Azok közé a szerencsés tehetségek közé tartozik, akik jó időben voltak jó helyen: a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen, a Debreceni Egyetemen, a rotterdami Erasmus Egyetemen és az Eötvös Lóránd Tudományegyetemen. A felsorolás nem teljes körű, de a hangsúlyt az európai kultúra csodálatos felfedezésére, a felsőfokú oktatás intézményeire teszi. Ennyit erről.

Mivel itt az epidemiológiáról beszélünk, szólnunk kell arról, hogy a diszciplina két legnagyobb formátumú alapító atyja a magyar Semmelweis Ignác és az angol John Snow volt: mindkettő szülész orvos: az egyik a gyermekágyi láz etiológiájának leírásával lett az „anyák megmentője”, a másik a kolera járvány terjedésének az okát fedezte fel és ezzel férfiak és nők milliói kerülhették el a járványt. Mindketten eset-kontroll vizsgálatot végeztek. NB. az eset-kontroll terminus technikus a diszciplina későbbi terminus technikusa. Van egy olyan mondás, hogy „Nem tudják, de teszik.” Obszervációval és nagyon egyszerű javaslataikkal csináltak történelmet. Akkor még könnyű volt epidemiológusnak lenni, feltéve ha az ember géniusz volt. Az epidemiológia Semmelweis és Snow óta nagy utat tett meg: önálló, áttekinthetetlenül nagy diszciplina lett, a nagy

diszciplinák minden rekvizitumával: intézetekkel, tanszékekkel, társaságokkal, konferenciákkal, az al- és multidiszciplinák egész sorával és természetesen a hi-tech kommunikáció minden instrumentumával. Engedtessék meg, hogy impresszionáló példát mondjak. Az 1949-ben kezdődött Framingham Heart Study és Richard Dollnak és Austin Bradford Hillnek a British Medical Journalban 1952-ben megjelent „A study of the aetiology of carcinoma of the lung" c. dolgozatával a modern epidemiológia e két klasszikusával olyan folyamat indult el, amely a kardiovaszkuláris, illetve a karcinoma epidemiológia kiteljesedése mellett eljutott a burden of disease-t kvantifikáló, ha úgy tetszik globális epidemiológiáig. A Lancet 2013 januárjában jelentette meg külön számát „The Global Burden of Disease Study 2010" címmel. A vizsgálatot Christopher JL Murray és munkatársai irányították a University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation nevet viselő központból, amely az amerikai Seattle-ben található. A vizsgálat 187 országra terjedt ki, 235 halálokra és 67 kockázati tényezőre vonatkozott. A vizsgálat 302 intézményből 486 szerző eredményeit foglalja össze. A The Global Burden of Disease Study 2010 új korszak kezdetét jelzi az epidemiológiában. Ebben a korszakban egymás mellett él az Országos Epidemiológiai Központ értékes hírlevele, a Debreceni Egyetemen és a többi magyar egyetemen folyó, nagyobbrészt deskriptív kutatások, a rotterdami Erasmus Egyetem szofisztikált, lényegében lokális vizsgálatai és a globalizált világ egészére releváns health metrics project. Mindegyikre szükség van, de ebben a szinte áttekinthetetlen információ áradatban alig lehetséges egyáltalán elhelyezni bármit, ami a megbeszélés tárgya.

Úgy vélem, ez a látszólagos kitérő figyelmeztet a jelen kommunikációjának szükségszerűen megjelenő paradox korlátaira. A jelen kommunikációjához hozzátartozik az egyéni kutató kiszolgáltatottsága is az intézményes, még általánosabban a dologi feltételeknek, és ezzel szoros összefüggésben körülményessé vált az individuum kreativitásának felismerése, még inkább annak elismerése.

Vokó Zoltán tudományos tevékenysége – ha nem is kizárólag – de lényegében a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Népegészségügyi Kar Megelőző Orvostani Intézet és a rotterdami Erasmus Egyetem Epidemiológia és Biostatisztika tanszéke keretében történt vizsgálatokból, illetve az azokban való részvételből áll.

Az *1. Tézis* úgy szól, hogy „A lakosság egészségi állapotában jelentős területi egyenlőtlenségek figyelhetők meg Magyarországon:" Ebben a megállapításban az az új, miszerint „A telepszerű körülmények között élők egészségmagatartása, egészségi állapota lényegesen kedvezőtlenebb mint az átlag populációé. A telepszerű körülmények között élők egészsége a hasonló gazdasági helyzetben

lévőkénél is rosszabb.” A szerző, aki a helyi viszonyokat jól ismerő Kósa Zsigmonddal és más epidemiológusokkal együtt vizsgálta a cigánytelepek népességének egészségét, a magyar társadalom egyik legsúlyosabb és legbonyolultabb problémájának feltárásához járult hozzá az epidemiológia szerény lehetőségei szerint. A dolgozat nem csak a Népegészségügyben, de az American Journal of Public Health-ben is megjelent. A deskriptív eset-kontroll vizsgálatban Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében telepszerű körülmények között élő felnőtt népesség alkotta az eset populációt, míg a kontrollt az Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF 2003) sokasága adta. A roma népességben a 44 évnél idősebbek 10 százalékkal nagyobb gyakorisággal minősítették egészségi állapotukat „rossznak”, vagy „nagyon rossznak”, mint az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők. A 30 évnél idősebb sokaságban a súlyos funkcionalitás csökkenés gyakorisága lényegesen magasabb, mint az általános populáció értékei. A roma népességben a dohányzás és az egészségtelen táplálkozás prevalenciája 1,5-3-szor nagyobb volt, mint az általános populáció alsó jövedelmi szintjén élők körében.

A *2. Tézis* a metabolikus szindróma (MSz) magyarországi gyakoriságára vonatkozik. A szerző úgy véli, hogy ez igen magas hazánkban. A MSz problematikus tünetcsoport. A diabetológiával foglalkozó egyik könyvnek – amely eddig négy kiadást ért meg – éppenséggel az a címe: „Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete” A könyv szerzői végül is úgy vélekednek, hogy a tünetcsoport az ismeretek jelenlegi állása szerint mégis csak létezik, még ha a definíció nem mindenkinél jelenti (is) pontosan ugyanazt.

A nyolc megyében, 59 háziorvosi praxisban, 20-69 évesek körében végzett eszközös felmérés szerint a 30-54 éves férfiak 42, míg a nők 32 százaléka szenvedett metabolikus szindrómában. A felmérés 1819 személyre vonatkozott. A Public Health-ben megjelent dolgozatban a szerzők hat nemzetközi szervezet, illetve világszerte ismert kutatóintézet és tudományos társaság harmonizált kritériumai szerint verifikálták az MSz-t Ez erős érv, úgyhogy a mitosz hipotézis megdőlt, és a vizsgálatban az MSz létezése a fentebb idézett részarányokban igazolódott.

Vokó Zoltán *3. Tézise* szerint „A deskriptív vizsgálatokból származó átfogó adatok alapján széleskörű információ nyerhető egy-egy betegség elterjedtségéről.” Ez – in abstracto – evidencia. A stroke halandóságában meglevő megyei különbségeket, azt t.i., hogy ez magas Észak-Magyarországon, illetve Zala és Somogy megyékben, és ezekhez képest alacsony a Duna-menti megyékben, Jász-Nagykun-Szolnok és Hajdú-Bihar megyékben olyan megfigyelés, amit legalábbis meg kellene próbálni magyarázni. Az elgondolkoztató kihívásra lenne néhány válasz lehetőség: megemlíthető - többek között – a településhálózat különbözősége, amivel általában együtt jár az orvosi

ellátás eltérő színvonala. Ez csak egy példa a stroke-specifikus mortalitás differenciájának lehetséges okai közül egyrészt Zala és Somogy, másrészt Jász-Nagykun-Szolnok és Hajdú-Bihar megyék között. A közlemény a LAM-ban jelent meg 2008-ban.

Fontos és érdekes a *4. Tézis* megállapítása, miszerint „Idős kezelt hipertóniás betegekben a nagyon alacsony vérnyomás emeli a stroke kockázatát." Ez a jelenleg is folyó Rotterdam vizsgálat egyik megállapítása. A kohorsz studyba Rotterdam egyik elővárosának 55 év feletti népességét vonták be, összesen 7983 embert, a követési időtartam 4,7 év volt. Ezalatt 277 stroke következett be. Az anti-hipertenzív terápiában részesülő betegek körében a stroke kockázat és a vérnyomás értékek között J-alakú kapcsolat állt fenn, a 130 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés, illetve a 65 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés vérnyomásúaknak magasabb volt a stroke kockázata, mint a 130-149 Hgmm-es szisztolés vérnyomással, illetve a 65-74 Hgmm-es diasztolés vérnyomással rendelkezőké. Plauzibilis az a magyarázat, hogy a hipertóniás betegekben az autoregulációs küszöb feljebb tolódik, és emiatt az alacsonyabb vérnyomás értékeknél fellépő ischemiára az agy érzékenyebbé válik. A dolgozatot a Hypertension c. folyóirat közölte 1999-ben.

Az *5. és 6. Tézis* a stabil anginában szenvedő betegekre vonatkozik. Azt vélelmezi, hogy a vérnyomás csökkenés ezekben a betegekben jelentősen csökkenti a stroke és a szívelégtelenség kockázatát és kisebb mértékben a szívinfarktusét. Az elemzés 7287 emberre terjedt ki. A kísérlet mozaik-szava ACTION, ami „A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine" rövidítése. Az elemzést nyolc változóra korrigálták. A végkövetkeztetés igazolta a Nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) antihipertenzív gyógyszer kedvező hatását, már amennyiben ez valóban csökkenti a halálozás, a súlyos stroke és a szívelégtelenség kockázatát. A vizsgálat a Journal of Clinical Epidemiologyban jelent meg 2007-ben.

A szerző *7. Tézisében* úgy vélekedik, hogy „A hátrányosabb társadalmi-gazdasági csoportba tartozók körében a krónikus májbetegség magasabb kockázatát nem magyarázzák teljes mértékben az alkoholfogyasztási és dohányzási szokások, illetve a fizikai inaktivitás. Ez a megállapítás egy eset-kontroll vizsgálat eredménye, amelyet a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program (HMAP) infrastruktúráján végeztek négy megyében, 55 háziorvos körzetébe tartozó 45-64 éves férfiak körében. Az eset csoport elemszáma 287 krónikus májbetegségben szenvedő férfi volt, a kontroll csoportba 892 férfi tartozott. A családi állapotra, iskolázottságra, anyagi helyzetre, valamint az alkoholfogyasztási és dohányzási szokásokra, végül a testmozgásra vonatkozó információt önkitöltős kérdőív segítségével szerezték be. Az elemzés modellje úgy épült fel, hogy abban megtalálható volt a vizsgált társadalmi-gazdasági

helyzet és az életmódbeli tényezők csoportja, valamint az életkor. A Petrovski et al. által jegyzett vizsgálatnak a fontos következtetései a következők: 1. az alkoholfogyasztás, a dohányzás és a fizikai inaktivitás jelentős mértékben összefügg a krónikus májbetegség kockázatával, a párkapcsolatban élés és a magasabb iskolai végzettség csökkenti a betegség kockázatát. Az utóbb említett két magyarázó változóról igen sok betegség esetében köztudott a proaktív hatás. Az észrevétel, miszerint például a táplálkozási szokások, az elhízás és a cukorbetegség valószínűleg növeli a krónikus májbetegség kockázatát, figyelemreméltó hozzájárulásként említhető a megfigyelt nozológiai entitás patomechanizmusának vizsgálatában. A vizsgálatot az European Journal of Public Health közölte 2011-ben.

A *8. és 9. Tézis* az Aktív és inaktív szisztémás lupus erythekmatosus-ban (SLE) szenvedő betegek immunkomplex vizsgálatára vonatkozik, amelyet multiplex antigén microarray módszerrel végeztek. Az SLE a kevésbé gyakori betegségek közé tartozik, és inkább a nők között fordul elő. A szerzők arra vállalkoznak, hogy az általuk kifejlesztett antigén microarray módszerrel és a hagyományos laboratóriumi tesztekkel meg tudják különböztetni a betegeket az egészségesektől, illetve az aktív betegeket az inaktívaktól. A munkacsoport által kifejlesztett módszer eredményesebbnek bizonyult a differenciálásban, mint a hagyományos laboratóriumi metódus. Az eredmény tiszteletreméltó metodológiai teljesítmény egy viszonylag ritka betegség diagnosztikájában.

A *10. Tézis* egy intervenciós vizsgálatról számol be, amelyben 30 serdülő (átlagéletkor 14,2 év) részesült a felső premoláris extrakciójával kombinált fogszabályozó terápiában. A palatinális implantátumhoz (Pl) rögzített elhorgonyzás kezelésbe bevont serdülőkben az osseo-integrált palatinális implantátum biztosította a horgonylatot. A kontroll csoportban hagyományos, a fogakhoz rögzített dentális horgonylatot (DH csoport) alkalmaztak. A teljes kezelés alatti elmozdulásokban nem volt különbség a kezelési csoportok között.

A *11. és 12. Tézis* arra vonatkozik, hogy a szerzők megvizsgálták a stabil anginában szenvedő betegek esetében az irányelvekben javasolt gyógyszeres terápiák eredményességét a halálozás, szívinfarktus, stroke vagy szívelégtelenség megelőzésében, illetve, hogy ebben a vizsgálatban milyen eredményeket értek el. A vizsgálat népessége már a 6. és 7. Tézisben ismertetett ACTION kísérlet sokasága, amelyen a nifedipine GITS hatásosságát és biztonságosságát elemezték a krónikus stabil anginában szenvedő, de szívelégtelenségtől mentes betegekben. A 7665 résztvevőnek az anamnézisében szívinfarktus vagy koszorúér betegség, vagy pozitív terheléses EKG, vagy perfúziós defektus szerepelt. Az átlagos követési idő 4,94 év volt. Az összes résztvevő 98 százalékáról volt információ az összes olyan jellemzőről, amelyet a 6. és 7. Tézis szerint releváns vizsgálatban elemeztek. A vizsgált terápiák: béta-

blokkolók, kálcium-antagonisták, lipidcsökkentő szerek, angiotenzin-konvertáz enzim inhibitorok (ACEI), angiotenzin receptor blokkolók (ARB), aszpirin és egyéb trombocita eggregáció gátlók, K vitamin antagonisták, perkután koronária intervenció (PCI), by-pass műtét (CABG) voltak. A vizsgálat lege artis metodológiája a legmagasabb követelményeknek felelt meg. A fontos megállapítások a következők voltak: a lipidcsökkentők, az ACEI és az ARB szerek, a kalcium-antagonisták és a trombocita aggregáció gátlók csökkentették a mortalitást. A K vitamin antagonisták alkalmazása mortalitás növekedéssel járt. Fontos következtetés, hogy a legnagyobb hatása a lipidcsökknető szereknek volt. Vokó Zoltán et al. dolgozata a European Journal of Epidemiology-ban jelent meg 2011-ben.

A *13. Tézis* szerint A stabil anginában szenvedő betegek csoportján belül a prognózist tekintve igen nagy a variabilitás. Az elemzést a már említett ACTION-kísérlet adatállományán végezték. A követés kezdetén 11 adat állt rendelkezésre: többek között demográfiai adatok, a kardiovaszkuláris állapot aktuális adatai és a terápiára vonatkozó ismeretek. A végső modell 16 változót tartalmazott: ezek részben kardiovaszkuláris és egyéb betegségi adatok, valamint a releváns vizsgálati adatok voltak. A többszörös Cox-modell és a Kaplan-Meier elemzés alkalmazásával megállapítható volt, hogy a becsült kockázat legmagasabb decilisébe tartozók kockázata közel tízszerese volt a legalacsonyabb decilisbe tartozókénak. A minta elemszáma 7311 személy volt. A Clayton TC és munkatársai által végzett vizsgálat a British Medical Journalban 2005-ben jelent meg.

Vokó Zoltán és munkatársainak a Neuroepidemiologyban 2004-ben megjelent dolgozata a *14. Tézis* megállapítását tartalmazza. E szerint a Framingham vizsgálatból és a Cardiovascular Health Studyból (CHS) származó stroke kockázati függvények egy idős európai populációban jól becsülik a várható stroke gyakoriságot azok körében, akiknek ötéves stroke kockázata alacsonyabb, mint 5 százalék. Ennél magasabb kockázatúak körében mindkét függvény felülkalibrált. A két függvény egyformán közepesen képes differenciálni a különböző mértékű stroke kockázattal rendelkezőket. A függvényeket a Rotterdam vizsgálat keretei között hitelesítették. Ez egy nagy proszpektív kohorsz vizsgálat, amelyben Rotterdam egyik elővárosában élő 55 éves és idősebb személyek vettek részt. A vizsgálat elemszáma 3862 személy volt. A vizsgálati populáció lényegében hasonló volt mind a Framingham Study, mind a CHS-projekt populációjáéhoz. A három vizsgálatban a függvényekben szereplő kockázati tényezők definíciója sok vonatkozásban azonos volt.

Meta-analízis

A *15. Tézis* szerint „A XIII. faktor Val34Leu variánsa kismértékben csökkenti a koszorúér betegség kockázatát a vad típushoz viszonyítva. A Vokó Zoltán által

jegyzett meta-analízis a magyar medicina jeleseinek közreműködésével készült, jobb teamet aligha lehetett volna összeállítani. Miután a MEDLINE-ból 2006-ig kizárólag 16 olyan közleményt azonosítottak, amelyek a XIIIVal34Leu polimorfizmus és a koszorúér betegség kapcsolatát vizsgáló kutatásokból származtak, összesen 5346 esetet és 7053 kontrollt vontak be az elemzésbe. Végül is megállapították, hogy a Val/Leu genotípussal rendelkezők esetében a koszorúér betegség kockázata 18 százalékkal volt alacsonyabb, mint a Val/Val genotípussal rendelkezőké. Ugyan az eredmények összességében arra utalnak, hogy a XIII. faktor Val34Leu variánsa kismértékben csökkenti a koszorúér betegség kockázatát, a vad típushoz viszonyítva, az eredmények azonban óvatosan interpretálandók, mert bizonyos releváns vizsgálatok, amelyek a megkérdőjelezetlen bizonyításhoz kellettek volna, jórészt hiányoznak az irodalomból.

Vokó Zoltán 2009 februárja óta egyetemi docensként oktat epidemiológiát, biostatisztikát és népegészségügyi medicinát az ELTE Társadalomtudományi Kar Egészségpolitika és Egészség-gazdaságtan Szakcsoportjának képzéseiben. Ennek keretében foglalkozott a méhnyak-rák szűrési program költséghatékonyságával. Megállapításai megalapozottak, de úgy vélem, hogy Vokó Zoltánt mindenekelőtt a populációs és kardiovaszkuláris epidemiológia és nem egy szűrés költséghatékonyságának területére tett eseti kirándulása minősíti. Megjegyzendő azonban, hogy a költséghatékonysági vizsgálatoknak a jövőben egyre nagyobb lesz a jelentősége. Azért hangsúlyozom azt, hogy a jövőben, mert az ilyen vizsgálatok eredményei akkor realizálódhatnak, ha az egészségügyben megszűnik a permanens ostromállapot és a gazdasági racionalitásnak meglesz a financiális fedezete.

Végül néhány megjegyzés Vokó Zoltán MTA Doktori értekezésének egészéről. Kiváló, teamekben készült dolgozatok alkotják a disszertációt, amelyek nemcsak a jelöltet, de a Debreceni és a rotterdami Erasmus Egyetemet is dicsérik. A stílus közérthető, szabatos, sehol nem pongyola, élvezet olvasni, ahogy Vokó Zoltán – József Attilával szólva – megtisztelt bennünket a költő ajánlásával: „dolgozni csak pontosan, szépen, ahogy a csillag megy az égen úgy érdemes.” A cím azonban lehetet volna pontosabb, mert a rosszindulatú daganatok – nagyon ritka kivételektől eltekintve – szintén a krónikus nem-fertőző betegségek közé tartoznak. Tehát „Néhány fontos nem-fertőző betegség kutatása az epidemiológia eszközeivel” cím nem keltett volna hiányérzetet. Továbbá már csak a különféle kutatások miatt is hasznos lett volna egy glosszárium a kevésbé ismert terminus technikusokból. Az értekezés valójában nem egy témáról szól, hanem egy tehetséges kutató tudományos pályájának az összefoglalója; ez sem nem hiba, sem nem erény, de Vokó Zoltán jövőképében jó lenne legalább egy olyan kutatási eredmény, amelyre a tudományos közvélemény úgy hivatkoznék, hogy Vokó szerint ez így meg így van. Erre az akadémiai doktor-jelölt úr

intellektuálisan feltétlenül képes. Azt is tudom, hogy az intellektusnak ehhez dologi feltételekre van szüksége, no meg szerencsére. Kívánom, hogy mindezek teljesüljenek. Az MTA Doktori értekezéshez pedig őszintén gratulálok.

Budapest, 2013 december 16.

Józan Péter
az MTA doktora