

Válasz Barthóné Szekeres Júlia Professzor asszony bírálatára.

Hálásan köszönöm a minden részletre kitérő bírálatát. Külön köszönöm, hogy elismerően nyilatkozott a munkásságomról, és persze legfőképp azt, hogy támogatta az MTA doktora pályázat nyilvános vitára tűzését és a disszertáció elfogadását.

Opponens úgy ítélte meg, hogy a terhességi Lyme-borrelióssal, a fertőzés magzatra és a terhesség kimenetelére gyakorolt hatásaival foglalkozó fejezet a dolgozat legkevésbé meggyőző része. Annak ellenére, hogy a szerző által publikált tanulmány a jelenleg elérhető legnagyobb mintaszámú vizsgálaton alapul, még ez az esetszám sem elegendő a komolyabb következtetések levonásához. Erre utal az is, hogy a terhességi komplikációk a vizsgálat során észlelt gyakorisága a legtöbb esetben alacsonyabb volt, mint az országos átlag. Talán komolyabb következtetéseket lehetett volna levonni, ha az újszülöttek borrelia szerológiai eredményeit is ismernénk.

Válaszom: A pácienseim 80%-a a magánpraxisom idején gyűlt össze. Ez önmagában is erőteljes szelekció, hiszen a szegényebb emberek számára a rendelőm nem érhető el. De még a korábbi, László kórházi időszakra is igaz, hogy csak a magasabban kvalifikált, jobb szociális körülmények között élők számára állt nyitva a lehetőség, hogy eljussanak a Lyme Ambulanciára. Abban az időben csak a tájékozottabb orvosok és betegek értesülhettek a Lyme betegségről, nem beszélve az általa okozott esetleges magzati kockázatokról. Emiatt a terhességi szövődmények gyakorisága a hozzám elkerülő betegek és az országos átlag viszonyában gyakorlatilag értékelhetetlen. Éppen azért adtam meg ezeket az adatokat, hogy az olvasó elgondolkozhasson, miként lehetne ezeket az adatokat összevetni. Alapvetően sehogy, de ez a felismerés is segíthet egy későbbi tanulmány megtervezésében. Egy évvel ezelőtt Solymosi Norberttel újraszámoltuk az addig összegyűlt, akkor már 177 pácienssel a terhességi kockázatokat – ez messze a legnagyobb esetszám, amiről eddig a világban megjelent tanulmány. A kezelt/kezeletlen, a parenteralisan/oralisan kezelt csoportok közötti kockázati arányok még nagyobbak lettek, ahhoz képest, amit a disszertációban leírtam. Tehát eddig úgy néz ki, minél nagyobb populáción van mód a vizsgálatra, annál erőteljesebb a statisztikai szignifikancia.

Vagyis: bár a tanulmány rengeteg bizonytalansági tényezővel rendelkezik, mégis jelenleg cáfolhatatlannak tűnő megállapításokkal rendelkezik: 1/ nem láttunk a kezeletlen esetekben sem olyan tünetegyüttest, mint a syphilis Hutchinson triasa, vagyis nincs „congenitális borreliósis” szindróma (ezt a megállapításunkat nemrég a Lancetban is idézték). 2. A parenteralis antibiotikum-kezelés esetén a terhességi szövődmény kockázata kisebb, mint az orális kezelések

után, vagy a kezeletlenül hagyott esetekben. 3/ Nincsenek olyan súlyos malformációk, mint amilyeneket a korábbi közleményekben leírtak.

Az újszülöttek csaknem mindegyikét szerológiai vizsgáltuk, de csupán egyetlen pozitív esetet találtunk, aki többszörös fejlődési rendellenességgel született, az okozati kapcsolat bizonyítására nem volt mód. Mindössze egyetlen abortum vizsgálatára volt lehetőség, az PCR negatív lett. A 177 kismama közül mindössze kettőnek volt korábban már 1-1 spontán abortusza (**Opponens** kérdezi, hogy rendelkezem-e a pácienseim terhességi anamnézisével – természetesen, igen). Mind a 3 kismama, aki visszautasította az antibiotikum-kezelést, röviddel később abortált. Ahogy növekszik az esetszám, úgy erősödik annak a valószínűsége, hogy a terhesség korai szakában akvirált borreliosis abortuszt, az utolsó trimeszterben koraszülést okoz. A többi terhességi szövődmény jelentősége az esetszám növekedésével visszaszorul.

Természetesen egy retrospektív, obszervációs tanulmány tudományos hitelessége nem veheti fel a versenyt egy randomizált, placebo kontrollált kettős vak vizsgálatáéval. Ebben az esetben azonban nincs más mód, mint az obszerváció. Többféle statisztikai eszközt felhasználtunk, amelyek alkalmasak korrigálni az obszervációból adódó hibákat, ezek egy része szerepel az erről szóló közleményben, azóta újabb eszközöket is bevetettünk, amelyek megerősítették a tanulmány hitelességét.

Opponens: Mi lehet az oka, hogy ez az egyébként rendkívül érzékeny módszer (mármint a PCR) a *Borrelia* kimutatására nem alkalmas?

Válaszom: Vérből azért nem, mert csak pár napig van spirochaetemia, pont akkor, amikor még nincsenek klinikai tünetek. Utána a vérből eltűnnek a borreliák. Liquorban még olyan esetekben is sokszor negatív volt a PCR, amikor ugyanabból a mintából ki tudtuk tenyésztetni a kórokozót. Mások is – hozzánk hasonlóan - csak 15-30%-ban voltak sikeresek ezen a téren. Úgy tudom, DNS-polymerase blokkoló anyagok jelenlétével magyarázzák a nagyarányú kudarcot, de ezek vizsgálatával magam nem foglalkoztam. Erythema migransból és acrodermatitis chr. atrophicansból volt olyan sorozatunk, ahol a PCR 100%-ban pozitív volt. A disszertációmban csak a ROCHE Molekulárbiológiai Központtal közösen végzett munka adatait említem. Később jóval nagyobb volumenű munkát végeztünk a Baxter Immunoval, de ott már csak bőrbíopsziás mintákat dolgoztunk fel. Ott a PCR 10-20%-kal érzékenyebbnek bizonyult, mint a tenyésztés.

Opponens: A pályázó azt írja, hogy a tenyésztés esélye nő ill. a tenyésztési idő lerövidül, ha a biopszia alapjául szolgáló bőrfelületet előzőleg steroid tartalmú krémmel kezelték.

Megfigyelhető-e hasonló jelenség, ha a tenyésztés során a táptalajhoz adjuk a steroidot? Más

szóval, a szteroidkezelés a lokális immunválasz gátlása miatt, vagy a baktériumra gyakorolt közvetlen hatása révén befolyásolja a kórokozó szaporodását?

Válaszom: A lezáratlan munkáim közül talán ez az egyik legizgalmasabb. Nem tudom a választ. Lehet, hogy 1/ csak in vivo aktiválódnak az immunosuppressio miatt a borreliák, 2/ in vitro is lehet még hatása szteroidoknak, hiszen a tenyésztésre szánt szövetben immunológiai aktív sejtek vannak, 3/ezeket még az emberben gátolhatta a szteroid, és a gátlás fennmarad még a tápoldatban is, mikor már ott nincs kimutatható mennyiségben immunosuppressív szer, és értelmes lenne megvizsgálni opponens felvetését is, 4/ hiszen a szövetben lévő immunsejteket in vitro is lehet esetleg gátolni, és ez segítheti a borreliák szaporodását. Ebből a munkából kitelne egy másik MTA doktora pályázat is... Fel lehetne használni a kutatási eredményekből származó eredményeket a terápia hatékonyságának le mérésére is – nekem ez régi vágyam.

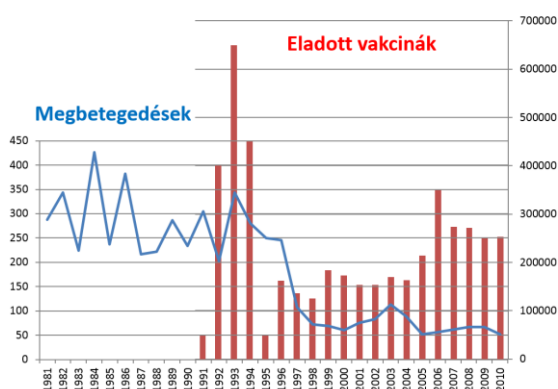
Opponens: Pályázó szerint a kialakuló antitest mintázat jellemző az egyes kórformákra. Mi lehet ennek a magyarázata? Lehetséges-e, hogy az egyes kórformák kialakulásának hátterében jellemzően más-más borrelia fajok által okozott fertőzés áll?

Válaszom: rengeteg vizsgálatot végeztünk az általunk izolált, különböző alfajú borrelia antigének szerológiai használhatóságáról. Ezekből közlemény nem született, és a disszertációban sem szerepelnek. Leegyszerűsítve, azt tapasztaltam, hogy azonos fajú, de eltérő borrelia-izolátumok között adott esetben nagyobb különbség volt látható, mint 2 eltérő fajú között. Túl ezen, egy nagy nemzetközi vizsgálat szerint az általunk használt antigén az eddig ez irányban vizsgált európai izolátumok között a 2. (!) legjobban keresztreakáló antigénnek bizonyult. Kezdetől fogva izgatott, hogy vannak-e olyan antitest „konstellációk”, amelyek jellemzőek az egyes kórformákra. Matematikai modellezéssel azt találtuk, hogy igen. Ez a vizsgálat, amire **Opponens** rákérdez, közel 20 éve készült. Azóta már sokkal többet tudok erről, de a disszertációból ez kimaradt. A „jellegzetes”, „tünet-specifikus” immunológiai képet biztosan nem az eltérő fajok által kiváltott eltérő immunválasz okozza. Erre a legjobb példa, hogy az acrodermatitis és az arthritis azonos immunválaszt (antitestmintázatot) okoz, pedig az előbbi B. afzelii, az utóbbit B. burgdorferi s. stricto okozza. Ez nincs leírva sehol, sok munkát igényelne bebizonyítani, hogy publikálható legyen. Egészen más a band-mintázata a lymphocytás meningoradiculitisnek, ami egy korai neuroborreliosis forma, és kórokozója egy 3. alfaj, a B. garinii. Bár B. garinii okozza a chr. vagy progressív borrelia encephalomyelitist is, itt az antitestmintázat az arthritisben és az acrodermatitisben megszokottal azonos. Vagyis elsősorban a fertőzéstől eltelt idő befolyásolja az immunológiai képet. Van azonban ez alól egy kivétel: a multiplex erythema migrans a fertőzés után rövid időn belül kezdődik, mégis nagyon robosztus immunválasszal jár, azonban ez (csaknem) mindig IgM-ben mutatkozik, míg az előbbi példák IgG-re vonatkoznak. Ezeknek az

ismerete sokat segít(hetne) a klinikusoknak. Mert pl. egy arthritis esetén, ha csak halvány IgG, vagy pláne csak IgM pozitivitást találunk, biztosak lehetünk abban, hogy nem borreliafertőzésről van szó. Fordítva, amennyiben többszörös bőrelváltozás van, ami multiplex erythema migransban ritkán olyan jellegzetes, hogy a klinikus biztos lehessen a diagnózisban, az erőteljes IgM reakció vagy annak a hiánya teljes bizonyossággal eldönti a diagnózist. Másként fogalmazva: amennyiben nemcsak a pozitivitást/negativitást, hanem az antitestmintázatot is értékelnénk, a Lyme Western blot vizsgálatok pozitív és negatív prediktív értéke lényegesen növekedne.

Opponensem kérdésére **válaszolva**, nem tudom, hogy mi okozza az 1977 óta megfigyelhető kullancsencephalitis-esetszám-csökkenést. Az OKI (ma OEK) virológusai szerint éppen a csökkenés idején a vizsgálatot kérő kórházakra testálták a vizsgálat finanszírozását, és emiatt kevesebb KEV szerológia történt, és emiatt kevesebb esetet ismertek fel, tehát a kedvező epidemiológiai adatok hamisak. Én ezt azért nem fogadom el, mert a halálozás is látványosan csökkent. Amennyiben csak finanszírozási problémák okoznák az esetszám-csökkenést, akkor a halálozás nagyobb arányú lenne, hiszen legalább a súlyos esetekben biztosan elvégeznék a vizsgálatot. Marad két lehetőség: az egyik az oltás. Mielőtt lecsökkent volna az esetszám, 4 év alatt 1,5 millió adag vakcinát adtak el Magyarországon. A baj csak az, hogy ezt követően még 3 év telt el, mire lecsökkent az esetszám. Ezalatt újabb 350ezer adag fogyott, és lehet, hogy pont erre a mennyiségre volt szükség, hogy az átoltottság elérje a kritikus tömeget, aminek már járványügyi haszna is lett.

Mellékelem **Opponens** által kért ábrát, igaz van, sokkal könnyebben értelmezhető.



A védőoltás hazai bevezetésétől számított 7 év alatt vélhetően a lakosság 10 %-a lett beoltva. Ezt általában nem tartják elegendőnek ahhoz, hogy befolyásolja az epidemiológiai adatokat.

Magyarországon azonban kivételes volt a helyzet. A közimádatnak örvendő, Monspart Sarolta olimpiai bajnok tájfutónk tragédiája abban az időben mindenki által ismert volt, így felfokozott várakozás előzte meg a vakcina importálását, 59 Ft-ba került, és igen-igen nagy valószínűséggel a legveszélyeztetettebb populáció igényelte az oltást. Emiatt már viszonylag kisebb átoltottság is okozhatott jelentős esetszámcsökkenést.

A másik lehetőség, hogy a fentiektől független tényező okozta a járványügyi helyzet javulását. Erről szól a disszertációmban szereplő tanulmány, mi szerint a betegség megszélidült, mielőtt megritkult volna. Nem elképzelhetetlen, hogy maga a vírus változott meg, vagy más vírusokkal való interferencia okozta a helyzet javulását, azonban ezek bizonyítása jelenleg elképzelhetetlen. Mivel Magyarország helyzete különleges, gyakorlatilag egyedül vagyunk a régióban, ahol ilyen látványos esetszámcsökkenés volt tapasztalható, nyilvánvaló, hogy fontos szerepe van az ilyen elemzéseknek még akkor is, ha a kérdést, hogy mi is okozza az esetszámcsökkenést, nem tudjuk megválaszolni. Bár nem érzem a tudományos teljesítményem csúcsának a disszertációmban e téren bemutatott elemzéseket, úgy éreztem, ha ezeket nem közlöm, már esélye sincs annak, hogy valaki később felfigyeljen ezekre az adatokra. Így talán nem vesznek el, vagy kissé lassabban süllyednek egy későbbi elemző horizontja alá...

Opponens kérdésére **válaszolva**, a KE megelőzésére ma alkalmazott védőoltások az alapimmunizálás (3 oltás) után 10 évvel is még biztonságos védelmet jelentenek, 4 oltás után 10 évvel pedig még semmilyen csökkenés sem mutatható ki a protektív immunitás terén, és a védettség szintje sokszorosán meghaladja a szükségeset.

Nagyon hálás vagyok **Opponensnek**, hogy formailag kifogástalannak találta a dolgozatomat, és különösen azért, mert olvasmányosnak ítélte az írást. Törekedtem arra, hogy a szöveg könnyen érthető legyen, talán így van némi remény, hogy legalább azok a kollégák elolvassák, akik a dolgozatban tárgyalt betegcsoportok ellátásával foglalkoznak.

Köszönöm Barthóné Szekeres Júlia Professzor Asszonynak, hogy a disszertáció elfogadását javasolta.

Dr. Lakos András

Budapest, 2014. április 27.