

Válasz: Prof. Dr. Arányi Zsuzsannának Dr. Bencsik Krisztina „Pszichopatológiai és epidemiológiai vizsgálatok Sclerosis Multiplexes betegekben Magyarországon” című MTA Doktori értekezésének bírálatára.

Köszönöm Professzor Asszony értékes, körültekintő munkáját. Kérdéseire adott válaszaim:

1. Az oldalszámozás az MTA V. Orvosi Osztályának beadott végleges, nyomtatott formátumú disszertációban szerepel.
2. Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények összesített jegyzékének szcientometriai adatait azért nem tüntettem fel a disszertációban, mert ezen adatokat a doktori pályázat adatlapjai tartalmazzák, és ezeket az adatokat a habitus vizsgálati eljárás során értékelték. Kérésének megfelelően az alábbi táblázatban összefoglaltam és mellékeltem az MTMT2 adatbázisban szereplő, elérhető legfrissebb (2024. december) szcientometriai adatokat.

Bencsik Krisztina munkásságának összefoglalása (2024.12.17)
MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	89			
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen nyelvű		66	978	1275
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar nyelvű		0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelvű		5	8	22
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelvű		18	11	33
II. Könyvek	1			
a) Könyv, szerzőként	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		1	0	0
b) Könyv, szerkesztőként ²	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
III. Könyvrészlet	5			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		5	0	0
IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben	1			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		1	0	0
Közlemények összesen (I-IV.)	96		997	1330
Absztrakt³	53		1	1
Kutatási adat	0		0	0
További tudományos művek⁴	24		6	9
Összes tudományos közlemény	173		1004	1340
Hirsch index⁵			19	23
Oktatási mű	1			
Felsőoktatási mű	1			
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű		0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű		1	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelvű		0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelvű		0	0	0
Oktatási anyag	0		0	0
Ötalmi formák	0		0	0
Alkotás	0		0	0
Ismeretterjesztő művek	1			
Folyóiratcikk		1	0	0
Könyvek		0	0	0
További ismeretterjesztő mű		0	0	0
Közérdekű vagy nem besorolt jellegű mű⁶	0		0	0
További közlemények⁷	0		0	0
Egyéb szerzőségű mű⁸	1		23	27
Idézők szerkesztett művekre			0	0
Idézők disszertációban, egyéb típusban			18	20
Összes közlemény és összes idézőik	176		1045	1387

3. Az SM betegségmódosító terápiáit (DMT) tartalmazó összesített 3. táblázatban az EMA által befogadott törzskönyvi dokumentációt foglaltam össze a terápiás protokollok folyamatos változása helyett, irodalmi hivatkozásként is ezt adtam meg, valamint a táblázat tartalmazza az egyes farmakonok igazolt éves relapszus rátára és progresszióra gyakorolt hatását, így az egyes gyógyszerek összehasonlíthatók. A disszertációban három évtized kutatási eredményei szerepelnek, a vizsgálatokban résztvevő páciensek beválasztása mindig az aktuális diagnosztikus, terápiás és kórforma klasszifikáció alapján történt, így célszerűbbnek tűnt számomra az EMA törzskönyvi dokumentációjában szereplő gyógyszerek ismertetése hatásosságuk alapján, mint a folyamatosan változó terápiás ajánlások tárgyalása. A 6. ábra a 2018-asECTRIMS, EAN közös terápiás ajánlása alapján készült. A betegségaktivitás alapján történő eszkalációt az „1.3. A Sclerosis Multiplex természetes lefolyása, kórformák” fejezetben a 13. oldalon részletezem és a 2. ábra foglalja össze, amely ábrát én készítettem azECTRIMS ajánlások alapján. „Klinikai betegség aktivitás akkor áll fenn, ha a páciensnek újabb relapszusa volt, és/vagy EDSS progresszió következett be. Radiológiai aktivitás bizonyításához ismételt MRI felvételen legalább egy új gadolínium halmozó T1 léziónak és/vagy új T2 léziónak és/vagy a már meglévő T2 lézió(k) növekedésének kell bekövetkeznie.”
4. **” Az értekezés tudományos része két elemre bontható: 1. a sclerosis multiplex betegségterhének egyes doménjeit, így az életminőséget, a kóros fáradékonyságot (fatigue) és a kognitív tüneteket vizsgáló angol nyelvű psychometriai betegkérdőívek magyar nyelvre történő fordítása és magyarországi viszonyokra való adaptálása, validálása”.**
„Mindazonáltal kérdéses, hogy a kérdőívek validálásának folyamata önmagában tudományos tevékenységnek tekinthető-e vagy inkább a kutatás egyik tárgyi feltételének megteremtése.” Mindhárom kérdőív esetében az IQOLA project ajánlása (Bullinger M et al., 1998) alapján jártunk el, ami napjainkban is nemzetközileg elfogadott módszer a psychometriai tesztek validálására. Az egyes betegségek psychopatológiai tüneteinek vizsgálata, kutatása megfelelő minőségű validált kérdőívek nélkül nem lehetséges. Ezeket a validálási tanulmányokat neves nemzetközi szaklapokban (1-2 Q1, 3 Q2) eredeti közleményként fogadták el. Továbbá a három kérdőív validálási publikációja három, a témavezetésemmel elkészült PhD disszertáció alapját adja egyéb nemzetközi folyóiratokban publikált tanulmányok mellett. A disszertációkban szereplő kérdőívek validálását, mint új tudományos eredményt minden fent említett PhD dolgozat elbírálása során új eredményként értékelték és fogadták el.
5. *SM betegek életminőségét vizsgáló MSQoL-54 kérdőív validálása magyar nyelvre, a magyar SM páciensek egészséggel összefüggő életminőségét befolyásoló tényezők feltárása. „Az MSQoL-54 életminőség kérdőívet annak lefordítása után több centrumban gondozott SM beteggel töltötték ki és a válaszokat elemezték. Számomra itt a kérdőív validálásának folyamata és a*

betegek válaszain alapuló epidemiológiai kutatás összemósodik, hisz a validitásra vonatkozó felvetések azonosak az SM betegek életminőségét kutató vizsgálat

hipotézisével.” A két klinikai vizsgálat ugyanazon betegekkel, ugyanazon kérdőívvel, de más kérdés felvetéssel történt. A 3.1.2.2. fejezetben a módszerben ismertettük, hogy ebben a vizsgálatban az MSQoL-54 kérdőív 53-54. kérdését használtuk és az általános életminőséget és az azt befolyásoló tényezőket vizsgáltuk. Alkalmaztunk egy kiegészítő kérdőívet a társbetegségekre vonatkozóan, ez a kérdőív Vickrey BG (1995) eredeti vizsgálatában is szerepelt. Egy módosítást alkalmaztunk, a 21 társbetegség mellé 22. pontban az „egyéb” kérdést is feltettük, arra az esetre, ha a páciensnek olyan kísérő betegsége van, ami a kérdőívben nem szerepel. A validálási tanulmánnyal szemben ebben a vizsgálatban elsősorban a kísérőbetegségek szerepét és hatását vizsgáltuk az általános életminőségre. Ez a tanulmány a használt kérdőív magyar nyelvre történő validálása nélkül nem készülhetett volna el. Legfontosabb eredményének azt tekintem, hogy hasonlóan, a hivatkozásban is szereplő nemzetközi tanulmányok eredményeihez a depresszió rosszabb életminőséget eredményez SM páciensekben, mint a magasabb EDSS pontszám, vagy a fatigue.

6. **„A kérdőív alkalmazásánál 0-6.5 pont EDSS pontértékű betegeket választottak be, annak érdekében, hogy a hét pont feletti, állapotuk súlyossága miatt feltehetően kognitív károsodásban szenvedő betegeket kizárják. Felmerült-e a beválasztásnál, hogy az alacsonyabb pontértékű betegeknek is lehet kognitív károsodása, főként, ha hosszabb ideje zajlik a betegsége? Figyelembe vették-e a betegség tartamot a beválasztás során?”** Az eredeti kérdőívben és a későbbiekben is az EDSS 0-6.5 pontú betegeken történtek nemzeti nyelvre validálási tanulmányok. Ezen páciensek többsége EDSS 0-5 pont közötti állapotú volt. Ennek oka, hogy az önkitöltős kérdőívvel történő vizsgálatokban olyan páciensek nem tudnak részt venni, akiknek súlyos látászavara, domináns végtagot érintő paresise, koordinációs zavara van, mivel fizikális állapotuk miatt nem képesek kitölteni a tesztet. Másrészről az SM klinikai jellemzőinek kutatása során évtizedekig elfogadott nézet volt, hogy a betegségben kognitív funkciózavar, psychopatológiai tünet csak súlyos, progresszív állapotú betegekben jelenik meg (Charcot JM and Harris R, 1991., Rao SM et al., 1991). Ebből kifolyólag ezeket a betegeket kizártuk a vizsgálatból, mivel a BICAMS teszt (Langdon 2012) bevezetése előtt az SM páciensek kognitív tüneteinek napi klinikai gyakorlatban történő „szűrő jellegű” vizsgálatára nem volt lehetőség. Főként az USA-ban és Nyugat Európában validált neuropsychológiai tesztekkel kutatási célból végeztek vizsgálatokat. A leggyakrabban használt tesztek a „Brief Repeatable Battery (BRB-N) (Rao SM 1990) és a „Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MAGFIMS) (Benedict RH et al., 2006) voltak. Ezekkel a tesztekkel történt vizsgálatok hívták fel a figyelmet arra, hogy SM-ben bármely kórformában, bármely stádiumban kialakulhat kognitív funkciókárosodás. Ugyanakkor ez a

kognitív funkció romlás nem globális károsodást jelent, a betegeknek főként a figyelem zavara, az információátviteli sebesség lassulása, vizuális- és verbális memória zavar jelentkezik, ellentétben a súlyos állapotú progresszív betegeket jellemző eufóriára, memória, szellemi hanyatlásra (Glanz BI et al., 2012). Ma már tudjuk, hogy SM páciensekben a kognitív funkció függ a páciens életkorától is, és az életkor előrehaladtával a prevalencia folyamatosan nő, 18-24 éves kor között 29%, míg 35-44 év között 46%, 65 év felett 92%. Ugyanakkor az idősebb korosztályba tartozóknál a degeneratív demencia és az alacsonyabb iskolai végzettség is szerepet játszanak a kognitív állapot romlásban (Branco M et. al., 2019). A vizsgálatban a betegeink átlagéletkora 43 év volt, átlag betegségtartama 10 év, átlag EDSS értéke 2,6 pont, ami arra utal, hogy jó fizikális állapotú, fiatal, rövid betegségtartamú páciensekből állt a vizsgálati populáció. Az 5. táblázatban foglaltam össze az EDSS pontszám, életkor és betegségtartamra vonatkozó adatokat. A páciensek mindössze 9.70%-a esetében volt az EDSS 5.5-6.5 pont, és mindössze 10.20 %-ban volt a betegségtartam több, mint 21 év. A vizsgálatban 438 beteg vett részt, ami az akkori magyar betegpopuláció 8%-a, tehát a vizsgálati elemszám a validációs tanulmányhoz reprezentatívnak tekinthető, ugyanakkor alcsoporthoz elemzésre a mintaszám kevés.

7. **„A módszer leírásában nincs részletezve, hogy milyen statisztikai elemzéseket végeztek.”** A 3.1.2.1. Betegek és módszer a validálás során a psychometriai analízis fejezetben írjuk le az alkalmazott statisztikai módszert, ami megegyezett az eredeti amerikai vizsgálat statisztikai módszerével (Vickrey BG et al., 1995). Az adatok elemzéséhez az adatbázis és a statisztikai szoftver megvásárlása mellett a szerző elvárásának megfelelően informatikus-statisztikust kellett bevonnunk a kutatásba, aki a statisztikai elemzést elvégezte (Dr. Lencsés Gyula egyetemi docens, SZTE, BTK Szociológiai Tanszék). Lencsés Gyula Tanár Úr mindkét közleményünknek társszerzője is. A Multiple Sclerosis Journal a validációs tanulmány bírálatakor kérte, a teljes statisztikai adatbázis és elemzés feltöltését is külön szupplementben, ami 96 oldal volt. Ezeknek az adatoknak az ismeretében fogadták el a közleményt, a disszertációban szereplő formában. A klinikai Idegtudományi témakörben megírt disszertációmban, a teljes statisztikai-adatelemzés ismertetését a terjedelme miatt nem tartottam lehetségesnek.
8. **A kérdőív a dolgozat végén teljes terjedelmében megtekinthető (itt a fejlécből hiányzik a kérdőív pontos neve), de a pontozás folyamatáról nincsen információ- Pl- mi a lehetséges ponttartomány, hogyan jönnek ki a feltüntetett pontszámok? A kérdőívben nem jártas olvasó számára így nehezen értelmezhetőek az eredmények.**

A doktori értekezés végén szereplő kérdőívek közül az MSQol-54 kérdőív helyett az „életminőség kérdőív” megnevezést használjuk, mivel a pácienseink magyar anyanyelvűek, így számukra a magyar elnevezés könnyebben értelmezhető. Szintén ebből a megfontolásból a Fatigue Impact Scale helyett is a „fáradtság hatásának mérése” címet használjuk a napi gyakorlatban. A 3.1.2.1

fejezetben tárgyalom a pontozó skálát. A betegeknek kiadott kérdőívben ez nem szerepel, hiszen a kiértékelés az orvos feladata. „A statisztikai számításokhoz létrehoztunk egy pontozó skálát, melynek megfelelően, alakítottuk át az átlag pontszámokat 0-100-ig terjedő skálán lehetséges pontszámokra.”

Ha a beteg az adott kérdésben a legmagasabb pontszámot jelölte be a kérdőívben 100 pont, ha a legalacsonyabbat 0 pont.

A táblázatok és ábrák is több magyarázatot igényelnek. Pl. a 9-10. ábránál mit takar az X tengely? Betegszámot?

A 9. ábra az 53-as kérdésre adott válaszokat tartalmazza. A vízszintes (x) tengelyen 0 (lehető legrosszabb) -10 (lehető legjobb) pont között. A függőleges (y tengely) oszlopok az adott pontértéket bejelölt betegek számát jelentik.

A10. ábrán hasonlóképpen a vízszintes tengelyen a lehetséges válaszok, a függőleges oszlopok pedig az adott választ bejelölő betegek számát jelöli.

A 12-15 ábránál a függőleges tengelyen az ábra oldalán jelezzük a kognitív funkció átlagot, amit a kognitív funkció megítélésére adott válaszok alapján számoltunk ki. A magasabb pontérték jobb kognitív funkciót jelent. A függőleges tengelyen a 120-ig történő pontozás az SD érték ábrázolása miatt szerepel, de a tényleges kognitív funkció skála pontértéket a színes oszlopdiagrammok jelzik.

„A 7-8. táblázatban nincs feltüntetve, hogy a beírt adatok skálapontszámot, illetve a beírt p érték milyen statisztikai elemzést takar.”

Az, hogy a táblázatban szereplő adatok skála pontszámok melyet a 3.1.3.1.6 fejezetben diszkutáltam, hivatkoztam a fenti táblázatokra. A táblázat első sorában az egyes skálákat soroltam fel. Az eredeti közleményben a disszertációban szereplő formátumban fogadták el a táblázatokat, ezért ezen nem változtattam.

A 7-8. ábra a szerkezeti érvényesség vizsgálat adatait tartalmazza, ezt a 3.1.3.1.6. fejezetben írtam le. Faktor analízist végeztünk, az 5 hipotézisünk igazolására. Igazolódott, hogy a fiatal, alacsony EDSS pontszámmal rendelkező beteg, rövidebb betegségtartammal jobbnak ítélik meg az életminőségüket.

„Hasonlóan a 10-11. táblázatnál nincsen magyarázat a beírt értékekre (B,t,p,Exp).”

A β , t és p értékek lineáris regresszióból származnak.

B: standardizált regressziós együttható.

t-a β együttható szignifikancia - tesztjéhez tartozó t-statisztikai érték, a p pedig az ehhez tartozó statisztikai érték. Az, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legjobb kategóriába esik-e (jobb oldali oszlop) a 11. táblázatban két különböző bináris logisztikus regressziós elemzés eredményei láthatók. Az egyik esetben a függőváltozó az, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legrosszabb

kategóriába esik-e (bal oldali oszlop), a másik esetben pedig az, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legjobb kategóriába esik-e (jobb oldali oszlop).

Az Exp (β) azt mondja meg ennél a módszernél, hogy a magyarázó változónak 1-gyel történő növelése hányszorosára változtatja annak esélyét, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legrosszabb kategóriába esik (bal oldali oszlop), illetve, hogy a magyarázó változó értékének 1-gyel való növelése hányszorosára változtatja annak esélyét, hogy valaki az 53-as kérdésnél a legjobb kategóriába esik (jobb oldali oszlop).

8. A *Fatigue Impact Scale (FIS)* kérdőív validálása magyar nyelvre

Ebben a fejezetben az SM egyik jellemző tünetét az ún. fatigue állapotát vizsgálják, amelynek nincsen pontos magyar fordítása, jobb híján kóros fáradékonyságot alkalmaznak. Az értekezésben később röviden a fáradtság szó szerepel többször a helyes, fáradt állapotot jelző fáradtság helyett. A kérdőívben magában már a fáradtság szó szerepel.

Nagyon sok angol szakkifejezés kerül át a napi orvosi gyakorlatba, ilyen a fatigue is. Az anglicizmus elkerülése érdekében igyekeztem megfelelő fordítást alkalmazni, valamint tudományos dolgozatokban a szóismétlés elkerülése érdekében hasonló jelentésű magyar kifejezéseket használni. Köszönöm, hogy felhívta figyelmemet a „fáradtság és fáradtság” szavak közötti különbségre.

„A reteszt során az SM betegek 89%-a töltötte ki a kérdőívet.

Az alacsonyabb elemszám okáról a szerző nem ír, csak lemorzsolódás, vagy egyéb ok is szerepet játszik-e? Pl. az SM csoportban volt-e relapszus, ill. relapszus kizáró tényező volt-e? „

A relapszus mind a teszt, mind a reteszt során kizáró tényező volt. Pszichometriai tesztek SM betegek általi kitöltésének feltétele (nemzetközi tudományos sztenderd kritériuma) az alapbetegség stabilitása, relapszus, illetve szteroid kezelés egy hónapon belüli hiánya. Relapszus miatt nem zártunk ki beteget. A 12 „lemorzsolódott páciens” esetében elfogadtuk, hogy a retesztben nem kívántak részt venni.

A FIS kérdőívben a betegek állapotukat 0-és 4 pont között értékelik. A maximális pontszám 160 pont. A kérdőív alapján 41 ponttól igazolt a fatigue.

A disszertáció végén, a függelékben szereplő kérdőív betegek számára készült, akiknek, ha ismertetjük a kiértékelés menetét, a kérdőív elveszti megbízhatóságát.

9. „A Bief Internatinal Cognitive Assisment for Multiple Sclerosis (BICAMS)” validálása magyar nyelvre”

A BICAMS kérdőívvel RRSM kórformájú, remisszióban lévő betegek kognitív képességét vizsgálták kontroll csoporttal összehasonlítva. A betegek 52%-ánál találtak valamilyen kognitív károsodást Vizsgálták -e, hogy a BICAMS eredmények korreláltak-e a betegség súlyosságával (EDSS)?

Ez a tanulmány a kérdőív validálására összpontosított, a vizsgálatban résztvevő alacsony betegszám (65 páciens) klinikai adatai nem teszik lehetővé az alcsoport elemzést, SM páciensek kognitív funkciókárosodását befolyásoló tényezőket, mint pl. az EDSS, kórforma, betegség tartam, edukáció, nemek közötti különbség. A BICAMS tesztre épülő epidemiológiai vizsgálatunkban kerestünk ezekre a kérdésekre választ.

10. „Epidemiológiai vizsgálatok magyar SM betegekre vonatkozóan Prevalencia”

Dr. Bencsik Krisztina és kutatócsoportja 1993-ban létrehozta a Szegedi SM Regisztert a Csongrád (vár)megyei SM betegek nyilvántartása céljából. A regiszter, hasonlóan a validált kérdőívekhez, epidemiológiai kutatásokra alkalmazható. Az értekezés ezen fejezetének első része a regiszter felépítéséről és a felvitt adatokról szól. Ezt követően a regiszter segítségével meghatározták a megye SM prevalenciáját és egyéb demográfiai és betegség specifikus adatokat 1996-1999-ben, majd a diagnosztikai kritériumok változása után 2013-ban. A prevalencia a két elemzés között növekedést mutat, amely részben betudható az időközben megváltozott diagnosztikai kritériumoknak, de ismeretes, hogy a betegség prevalenciája világszerte növekedést mutat. A disszertáció végén az összefoglalóban derül ki, hogy a munkacsoport elvégzett egy harmadik, 2020-ban megjelent elemzést is, amely még további növekedést igazol a prevalenciában. Ezt a vizsgálatot miért nem tárgyalja a 2022-ben megírt disszertációban? Mi lehet az oka az SM prevalencia növekedésének?

Az SM prevalenciája az MRI vizsgálatok hozzáféréseivel a napi gyakorlatban az elmúlt 25 évben folyamatosan nő, amely részint a jobb diagnosztikával, a betegségmódosító kezelések alkalmazásával, az egészségügyi ellátó rendszer fejlődésével hozható összefüggésbe. A diagnosztika fejlődésének köszönhető, hogy a menopauzán átesett nők körében és gyermekkorban emelkedett az SM prevalenciája, ezáltal a relapszáló-remittáló SM-ben a női túlsúly (férfi:nő arány a korábbi 1:2-ről 1:2.2-3-ra) növekedett. Ugyanakkor az irodalmi adatokból ismert, hogy az egészségügyi ellátó rendszer megváltozása (SM betegek nem a házi orvosok, hanem SM centrumok gondozzák)

javították a páciensek életkilátását, terápiához jutásának esélyét. Az SM betegek gondozásában napjainkban komoly kihívás, hogy az idősödő SM páciens (65 év feletti) életkorából adódó egyéb problémáinak megoldása is a centrumokra vár (Emilio Portaccio, Melinda Magyari, Eva Kubala Havrdova et al.: Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. Multiple Sclerosis 2024., Nils Koch Henriksen, Melinda Magyari: Apperent changen in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. Nat. Rev. Neur. 2021.17(11)676-688.).

A 2022-ben megjelent közleményünk fő célkitűzése nem a betegszám növekedésének meghatározása, hanem beteganyagunk a nemzetközileg elfogadott, megváltozott kórforma definíciók szerinti klasszifikációja volt. A disszertációban úgy gondoltam, hogy a Szegedi SM Regiszterre épülő kutatások eredményeinek összegzésében ennek a vizsgálatnak helye van.

11. Halálozás

A prevalencia mellett, a Szegedi SM Regiszter és a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adataiból meghatározták az SM betegek halálozási és élettartam kockázatát. A fejezet elején feltüntetett, a vizsgálatra alapuló közlemény címében van egy zavaró elírás, amely szerint a vizsgálat a 1993 és 2003 közötti időtartamot foglalja magában. A későbbi szövegben kiderül, hogy valójában a 1993 és 2013 közötti időszakot vizsgálták.

Megállapították, hogy a mortalitási kockázat SM-ben az átlagpopulációhoz képest 2,5-szeres, amely döntően SM-mel összefüggő halálokokkal magyarázható. Egy módszertani kérdésem lenne ezzel kapcsolatban. A mortalitási kockázat, az ún. standardizált halálozási együttható (SMR) kiszámolásához a KSH-ból nyert általános halálozási adatokra és halálokokra is szükség van. A 25-26. táblázatban szerepel az „SM-mel összefüggő várható halálozás” érték, amely szükséges annak igazolásához, hogy az SM betegek magasabb halálozása SM-mel összefüggő okokra vezethető vissza. Hogyan sikerült a KSH általános halálozási adatbázisából az „SM-mel összefüggő várható halálozást” kinyerni? Feltételezem, hogy ilyen nyilvántartott kategória nincsen.

Köszönöm Professzor Asszonynak, hogy a zavaró elírásra felhívta figyelmet.

A KSH adataiból leválogattuk évenkénti bontásban, korcsoport és nem alapján minden releváns BNO-kódra lebontva a teljes populációban bekövetkezett elhalálozások számát, így képeztük a csoportokat (pl.: SM-hez köthető halálozás: BNO: G35H0 és A00-B99 és J12-J18 kódok). A könnyebb érthetőségért egy konkrét példán szeretném bemutatni a számítást. Pl.:1998-ban a 40-59 év közötti férfiak esetében 296 esetben volt megjelölve közvetlen halállokként A00-B99 és J12-

J18 BNO kód (vizsgálatunkba azért ezek a kórképek kerültek be, mivel ezek mutatják a legszorosabb ok-okozati összefüggést a hosszan tartó ágyban fekvéssel, immobilizációval). Egy adott BNO-hoz tartozó halálozási esetszámot elosztottuk az adott évben, adott korcsoportban az adott nemre vonatkozó teljes populáció létszámával, így kaptunk meg a halálozási arányt. Ezt mindkét nemre, minden korcsoportban, minden haláloki csoportra elvégeztük; majd az egész folyamatot minden évben megismételtük. Ezt követően a vizsgált SM populációt nemek és életkor szerint évente ugyanígy felosztottuk, és mindkét nemben, minden korcsoportban, minden évben a fentebb vázolt adott arányszámmal megszoroztuk az SM populáció létszámát. Ezeket összegeztük, így kaptuk meg a várható halálozási számot a teljes populációra vonatkoztatva, nemek és halálokok szerinti lebontásban is. Ezt követően osztottuk el a tényleges halálozási adatot a számított, várt halálozási adattal. A fenti számítást külön-külön elvégeztük progresszív és relapszáló-remittáló kórformájú beteganyagban is.

A megbeszélés utolsó mondata **szerint „Vizsgálati eredményeink is megerősítik, hogy az DMT kezelések nem csak a betegek életminőségét változtatják meg, hanem csökkentik a SM betegséggel összefüggésbe hozható halálozási kockázatát, növelik a páciensek túlélési idejét”.** A DMT kezelés mortalitásra kifejtett hatását hogyan vizsgálták? Erre vonatkozó statisztikai elemzést nem láttam az eredmények ismertetésekor.

Professzor Asszony a megbeszélés utolsó fejezetét emelte ki kérdésében. Ebben a fejezetben a nemzetközi irodalmi adatokat ismertettük, melyek szerint a DMT-k bevezetését követően az SMR érték fokozatosan csökkent. Betegeink a vizsgálat idején 70%-ban természetes kórlefolyást mutattak, így a DMT kezelésre vonatkozó adatokat nem vizsgáltuk, a megfogalmazás félreérthető.

12. Kognitív funkciók

„A szegedi és még két magyarországi SM centrum bevonásával a szerző és munkacsoportja vizsgálta az RRSN vagy CIS típusú SM betegek kognitív funkcióit az általuk validált BICAMS kérdőív segítségével. Megállapították, hogy a magyar SM betegek 57,1%-ánál mutatható ki kognitív károsodás. Ez elég magasnak tűnik, bár a kevés rendelkezésre álló nemzetközi adatokkal összhangban van. A betegeket leíró módszertani részből kiderül, hogy a beválasztott 553 beteg közül 90 nem kapott, ill. 481 pedig mérsékelt hatékonyságú DMT kezelést kapott, és csak 97 beteg részesült magas hatékonyságú kezelésben. Lehetséges-e a szerző szerint, hogy a magas hatékonyságú kezelés alacsony aránya összefüggésben van a nagyarányú kognitív károsodással? A szerző a módszertanban leírta, hogy vizsgálták a DMT szerepét (DMT megléte vagy hiánya? vagy külön-külön az egyes kezeléseket?) mint lehetséges prediktív faktort, de az

eredményekben erről már nem esik szó.

Továbbá, lehetséges-e, hogy a vizsgálatba bekerültek szekunder progresszív SM betegek is, amely befolyásolhatta az eredményt? A beválasztási kritériumok között van egy ellentmondás (ahogy az első BICAMS vizsgálatnál is), miszerint csak RRSM és CIS betegek választhatók be, ugyanakkor az EDSS maximális értékét 6,5-nál húzták meg. Ahogy az összefoglalásban a szerző is említi, nemzetközi ajánlás szerint 4 és 9 közötti EDSS érték esetén már szekunder progresszív csoportba sorolják a betegeket. A vizsgálat is igazolta, hogy a magas EDSS érték a kognitív diszfunkció egyik prediktora. Ezen multicentrikus vizsgálat eredményei hogyan viszonyulnak a dolgozat első felében ismertetett kisebb elemszámú, hasonló betegcsoporton végzett BICAMS vizsgálat eredményeihez? Megfelelőnek találja-e a szerző a kérdőív eredményeinek reprodukálhatóságát?”

Jelen vizsgálatunk során a beteg beválasztás 2014. február és 2015. november 1-je között zajlott. Lorscheider és munkatársai 2016-ban megjelent szekunder progresszív SM kritériumait így nem tudtuk vizsgálatunkba beépíteni. A vizsgálat idején Fred D. Lublin 1996-ban megalkotott, abban az időben nemzetközileg elfogadott kórforma klasszifikációját alkalmaztuk, amely először 2014, majd 2016-ban ismét módosításra került, pontosan azon ellentmondás miatt, amelyet Professor Asszony is megfogalmazott. A korábbi klasszifikációban az EDSS 4-6.5 pontértékkel rendelkező betegek lehettek relapszáló-remittáló, vagy szekunder progresszív kórformájú páciensek is. Éppen ezért korábban az EDSS 4-6.5 pont közötti páciensek betegségét akkor tekintettük relapszus-remisszió kórformájúnak, ha még voltak relapszusaik, és az abból történő felépülés után az EDSS pontszámuk nem romlott. Ezen pácienseket napjainkban az új kórforma klasszifikáció alapján a progresszív kórforma aktív-progresszív, vagy aktív-nem progresszív alcsoportjába soroljuk. A napjainkban forgalomban lévő betegségmódosító kezelések klinikai vizsgálataiban RR kórformában az EDSS 0-5.0, vagy 0-5.5 pont volt a beválasztási kritérium, a gyógyszerek alkalmazási előirata szerint a terápia leállítására EDSS 6.5 pont felett került sor. Így talán érthető, hogy a későbbi kórforma klasszifikációval ellentétben miért tekintettük EDSS 6.5 pontig RR kórformájúnak a betegeket. A vizsgálatban a betegek átlag EDSS pontszáma kettő volt, ami arra utal, hogy a páciensek többsége jó fizikális állapotú volt. Vizsgálatunkban ez alapján osztottuk két csoportra a pácienseket; EDSS 0-2 pont, illetve 2.5-6.5 pont közöttiekre. A magasabb EDSS pontszám, amint azt az eredményekben összefoglaltuk, több betegnél eredményezett kognitív diszfunkciót.

A betegségmódosító kezelések kognitív funkcióra gyakorolt közvetlen hatását nem vizsgáltuk, a betegek vonatkozó adatokban a kezelés meglétét, vagy hiányát jelöltük. A pácienseknél a

vizsgálat idején a terápia választás még nem a páciensek betegség aktivitása alapján, hanem az egészségügyi finanszírozó által meghatározott (és támogatott) első, valamint másodvonalbeli lehetőségként kerültek alkalmazásra. Akkoriban Natalizumab, vagy Fingolimod adására olyan betegeknél volt lehetőség (kizárólag) másodvonalbeli szerként, akiknek első vonalbeli terápiák mellett klinikai relapszusa és/vagy MRI aktivitása jelentkezett. A betegek között kevés az orális DMT kezelésben részesülők aránya is, mivel az első ilyen gyógyszerek 2014. őszén kerültek befogadásra. A terápiában nem részesülő betegek közül 28 CIS kórformájú volt, ebben a fenotípusban napjainkban sincs Magyarországon terápiás finanszírozás. Az akkori gyógyszerkutatások klinikai vizsgálataiban a kognitív funkció még egyáltalán nem, vagy csak 3. végpontként jelent meg. A DMT-k kognitív funkcióra kifejtett hatását BICAMS tesztel vizsgáló tanulmány a nemzetközi irodalomban még napjainkban is kevés van, ezek sem magas hatásosságú készítményekkel történtek (Dardiotis et al: 2022. Neurol.Ther., Hauser SL. et al. 2020. N.Engl J Med., Bencsik et al., 2024.Pharmaceuticacals).

A validálási tanulmányunk célja a kérdőív magyar populációra történő adaptálása volt, a BICAMS teszt szerzőinek javaslata szerinti betegszámmal. A validálási tanulmányunkban a kognitív funkció károsodás prevalenciája hasonló mértékű volt, mint a nagyobb esetszámmal elvégzett vizsgálatunkban, de ezek az adatok pont prevalenciára vonatkoznak. Élettartam prevalencia vizsgálatra az esetszám nem elegendő. Longitudinális vizsgálatokra pedig a teszt bevezetése óta eltelt idő nem elégséges.

Köszönöm Professzor Asszony körültekintő, alapos bírálatát, igyekeztem kérdéseit hasonlóképpen megválaszolni.

Szeged, 2025. február 20.

Dr. Bencsik Krisztina