

Bírálat Nyári Tibor András

Alkalmazott általánosított lineáris modellek népegészségügyi vizsgálatokban című

MTA doktori értekezéséről

Az értekezés orvosszakmai szempontból 5 egymástól különálló témában végzett kutatást tárgyal:

1. a perinatális halálozás alakulása Magyarországon és ebben a Chlamydia trachomatis fertőzés szerepe;
2. a gyermekkori ALL etiológiája;
3. a neuroblastoma és az általa okozott halálozás gyakorisága Magyarországon;
4. az emésztőszervi daganatos halálozás alakulása Magyarországon;
5. a nőgyógyászati rosszindulatú daganatos halálozások alakulása Magyarországon;
6. a HPV szerepe a méhnyakrák kialakulásában.

Ezek a kutatási területek csak abban kötődnek egymáshoz, hogy a 2. és 3. témakört kivéve népegészségügyi jelentőségűek. Az értekezés tartalmában annyiban felel meg a címének, hogy a vizsgálatok egy részében több magyarázó tényező hatását kellett egyszerre vizsgálni, így az elemzésben általánosított lineáris modelleket alkalmaztak. Egyes fejezetekben, lásd például a neuroblastomáról szóló fejezetet egyáltalán nem is kerülnek általánosított lineáris modellek alkalmazásra. Az értekezés nem statisztikai módszertani témájú és statisztikai módszertanfejlesztés nincs benne és nem is mutatja be széleskörűen, hogy az általánosított lineáris modellek milyen problémák elemzésére alkalmasak az alkalmazott orvos/egészségtudományi kutatások területén, illetve mik a korlátaik.

Az értekezés témájához tartozó szakirodalom feldolgozása:

Egyes témakörökhöz tartozó nemzetközi szakirodalom feldolgozása, bemutatása rendkívül szegényes. Így például az anyai életkor, illetve az alacsony születési tömeg, mint a késői magzati halálozás kockázati tényezőinek vizsgálata esetében a szerző mindössze 3 szakirodalmat említ, így úgy tűnhet, hogy a megfigyelése eredeti megállapítás, holott az említett összefüggésekre vonatkozó szakirodalom igen jelentős.

16 oldal. A jelölt erős negatív korrelációt állapított meg a reálkereset trendje és a késői magzati halálozás alapján, amelyet összhangban lévőknek talált több tanulmánnyal. A jelölt vizsgálata egy populációs korrelációs vizsgálat, amely azzal a jól ismert ténnyel van összhangban, hogy a csecsemőhalálozás és a magzati halálozás is felfogható társadalmi fejlettségi mutatóként is. A társadalmi-gazdasági fejlődéssel együtt jelentősen csökken a mértéke. A hivatkozott vizsgálatok viszont egyéni szintű adatokon mutatták ki ezt az összefüggést, ami szintén jól ismert, miszerint egy társadalomban a szegények körében magasabb a csecsemőhalálozás és a késői magzati halálozás is. Természetesen a két megállapítás között van kapcsolat, de a szerző rutin statisztikai adatokon végzett elemzése nem említhető egy lapon a hivatkozott közleményekkel.

Az értekezésben sok helyen található olyan tudományos megállapítások, amelyek nem a jelölt saját kutatásainak eredményein alapulnak, de nincsenek szakirodalmi hivatkozással alátámasztva. Ez egyértelműen helytelen gyakorlat. Lásd például 24. oldal „Az elsődleges megelőzésben a nemi úton terjedő betegségeknél kiemelt szerepe van a monogámiának, a szexuálhigiénés szabályok betartásának és az óvszerhasználatnak, melyek részei az egészségtudatos viselkedésnek. Azonban az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, így a 20 éves kor alatt, a védekezés nélküli nemi élet, illetve a gyakori partnerváltások miatt meglehetősen nagy a fertőzés kockázata”.

Az értekezés tartalmi, szakmai megfelelése:

6. oldal. A perinatális halálozás kapcsán miért a csecsemőhalálzásra vonatkozó adatokat citálja?

9. oldal. „Az általánosított lineáris modellek epidemiológiai alkalmazhatósága mellett a következő kérdésekre kerestük a választ.” – az általánosított lineáris modellek epidemiológiai alkalmazhatósága nem kérdés, hanem tankönyvi ismeretanyag, melyet közlemények tízezrei is tanúsítanak. Az értekezés egyébként nem is foglalkozik az alkalmazhatóság vizsgálatával, holott vannak olyan speciális epidemiológiai problémák, amelyek ezekkel a modellekkel nem elemezhetőek.

A 2.1 alcím „Perinatális halálozás és a Chlamydia trachomatis fertőzés” alatt felsorolt célkitűzések egy része nem konzisztens a címmel, mivel a csecsemőhalálozás nem azonos a perinatális halálozással.

10. oldal. Mi magyarázza a középiskolások dohányzási és alkoholfogyasztási szokásainak vizsgálatát „A humán papillomavírus szerepe a méhnyakrák kialakulásában” témakörben?

12. oldal. A Poisson regressziós elemzésben becsült paraméter nem relatív kockázat, hanem incidencia arányszám hányados (rate ratio).

19. oldal. Nem világos, hogy milyen módon vizsgálta a csecsemőhalálozás és komponensei szezonálisának vizsgálatában a modellek illeszkedésének megfelelését, és milyen módon döntötte el, hogy az egy- vagy a kétperiódusú modell illeszkedik-e jobban.

20. oldal. A jelölt javasolja, hogy „Vizsgálni lehetne egyéb, feltételezett kockázati tényezőket, (pl. születési testtömeg, magzat neme, anyai életkor, terhesség folyamán jelentkező anyai fertőzés), amelyek magyarázhatják a halálozások ciklikus változását.” Lévé, hogy a javasolt kockázati tényezőkben, az utolsót kivéve nincs szezonális, ezek elvben milyen módon magyarázhatják a csecsemőhalálozás, illetve komponenseinek ciklicitását?

24. oldal. A megállapítás a költség-haszon elemzésre vonatkozóan, amely szerint „A másodlagos prevencióban a szűrés lehetőségét kell vizsgálnunk tünetmentes sokaságban, azaz a tünetmentes női populáció teljes vagy szelektív c. trachomatis szűrését egyrészt a költségek, másrészt a szűrési stratégiák meghatározásának és feltételeinek szempontjából” helytelen. Költség-haszon elemzésben, mint minden teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzésben az összehasonlítható stratégiák esetében adott időtávon jelentkező költségeket és egészségnyereséget kell összehasonlítani. Költség-haszon elemzés esetében az

egészségnyereséget monetáris egységekre kell konvertálni. Erősen kérdéses, hogy az említett szűrővizsgálati tanulmány eredményei mennyiben hasznosíthatóak, ha az 1500 terhes nő közül, akiknél a C. trachomatis szűrés megtörtént, csak 400 esetében ismert a szülészeti esemény. Egyáltalán nem világos, hogy e vizsgálat eredményei közül egyáltalán mit használtak az egészség-gazdaságtani elemzésben? A leírás alapján úgy tűnik, hogy az egészség-kimenetek valószínűségére és a teszt-karakterisztikákra vonatkozó adatok a nemzetközi szakirodalomból származtak, a költségeket az OEP adatai alapján becsülték. Mit hasznosítottak az egészség-gazdaságtani elemzésben input adatként a szűrővizsgálati tanulmányból?

Milyen érzékenységi elemzést végeztek, determinisztikus és/vagy probabilitisztikus? Ezt hogyan tették, mi volt az eredménye? Összesen annyi megállapítás szerepel, hogy „Az egyváltozós érzékenységi analízis során több esetben kedvezőbben alakult az amplifikált GEN-próbával végzett szűrés költsége, mint a „nem szűrésé”.”

A leírás alapján nem is költség-haszon elemzést végeztek, csak az egészségügyi kiadásokat hasonlították, az egészségnyereséget nem vették figyelembe, azaz a vizsgálat költség-minimalizációs vizsgálatnak tekinthető. A fejezet címe és a fejezetben alkalmazott módszertan inkonzisztens. Teljesen félrevezető az adott elemzés alapján azt írni, hogy „akkor a szűrés szintén gazdaságosnak tekinthető”. Az elemzés teljesen figyelmen kívül hagyja a szűrés egészség-nyereségét.

45. oldal. A jelölt elfelejtette leírni, hogy az időpontok születés időpontjára vonatkoznak. A szöveg alapján nem világos (semmilyen módszertani leírás nem szerepel), hogy hogyan számolta a havi ALL incidenciákat a születés időpontjára vonatkozóan.

50. oldal. A jelölt indoklás nélkül azt állítja, hogy eredményei „megerősítik Kinlen hipotézisét”. Mi alapján állítja ezt?

54. oldal. Miért nem vizsgálták az 1-6 éves gyerekeket?

56. oldal. A Poisson regresszióval becsülhető hatásmérő mutató nem esélyhányados, hanem incidenciá arányszám hányados (rate ratio).

60. oldal. „kor szerint direkt standardizált halálozási hányados mutató” nem létezik. A direkt standardizálás alapján számított mutató a standardizált halálozási arányszám (standardized death rate). A standardizált halálozási hányados (standardized mortality ratio) az indirekt standardizálás során számított mutató. Két standardizált halálozási arányszámból képezhető ugyan hányados mutató, de mivel annak értéke függ a választott standard populációtól, ezért az nem helyes gyakorlat. A jelölt standardizált halálozási arányszámokat számított csak helytelenül hívta őket.

70. oldal. Miért augusztusra gyengül le az immunrendszer?

73. oldal. Egy keresztmetszeti vizsgálat alapján nem lehet a HPV fertőzés kockázatát becsülni, csak a prevalenciáját. Helytelen az az állítás, hogy a condyloma esetén és a kóros cytológiai kenet esetén magasabb a HPV fertőzés kockázata. Az ok és az okozat keveredik. A gyakorisága

magasabb. Az esélyhányadosok helyes értelmezése a kérdéses modellben prevalencia esélyhányadosok, ezek nem a relatív kockázatot becslik.

Az értekezés eredetisége:

Az elvégzett deskriptív epidemiológiai vizsgálatok, amelyek a csecsemőhalálózásra, perinatális mortalitásra, a gastrointestinális és a nőgyógyászati daganatos betegségek incidenciájára és mortalitására vonatkoznak a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi statisztikai adatbázisok, regiszterek alapján elvégezhetőek, semmiképpen nem mondhatóak eredetinek, a ciklicitásra vonatkozó elemzés kivételével az orvosi, népegészségügyi, egészségpolitikai graduális képzésben rutinszerűen végzendő elemzési feladatok közé tartoznak. Aggregált, statisztikai adatbázisokon történő elemzés is elérhet olyan színvonalat, amely egy MTA doktori értekezéstől elvárható, ehhez azonban véleményem szerint tartalmában vagy módszertanában eredeti kell legyen.

Az értekezés szerkezete, felépítése:

Az alkalmazott módszerek bemutatására nem az egyes vizsgálatok alfejezeteiben került sor, hanem külön a 3. fejezetben. Ez a fejezet azonban csak egy összefoglaló áttekintést ad az alkalmazott módszerekről, viszont nem ad kellően részletes információt az egyes vizsgálatokban alkalmazott módszerekről. Így például az egyes alfejezetekben alkalmazott módszerek specifikus jellemzőit nem mutatja be kellő részletességgel, csak eredményeket közöl. A 21. oldalon például az szerepel, hogy „Az 1991-1996 időszakban nem szignifikánsan (RR:1,11; p=0,57) emelkedve 1,19-2,02% között változott a fiatalkorú anyák aránya az összes születési számhoz viszonyítva. Egyrészt feljebb az szerepel, hogy a „A fiatalkorú (18 év alatti) anyáknál részletesen vizsgáltuk a terhességek kimenetelét..”, de a fiatalkorú anyák aránya nem terhességi kimenetel. Ugyanakkor nincs semmilyen módszertani leírás a vizsgálatról, hogy pl. milyen kimeneteleket vizsgáltak, erre csak a további közölt eredményekből lehet visszakövetkeztetni. Az említett állítás esetében például nem tudni, hogy az 1991-1996 időszak változását hogyan elemezték, összehasonlították a két végponton az arányt, ha igen, akkor milyen statisztikai módszert alkalmazva, vagy az időszakban minden év adatait felhasználva az arány trendjére görbét, egyenest illesztettek és vizsgálták, hogy ennek meredeksége eltér-e nullától? Mennyiben tekinthető egyáltalán a fent említett 1,11-es mutató relatív kockázatnak? A vizsgálatra vonatkozó felsorolt eredmények többsége nem terhességi kimenetel, hanem az anyák szocio-demográfiai jellemzői. Eleve csak a 209 éveszületéssel foglalkozik, így nem is vizsgálható a terhességek kimenetelének egy része. Nem világos ennek a vizsgálatnak a célja sem, hiszen nem hasonlítja a fiatalkorú anyák terhességeit semmihez. Az értelmezés részben, ami egyáltalán nem az adott vizsgálatban tett saját megfigyeléseihez kötődik azt írja, hogy „Az első szexuális kapcsolat egyre fiatalabb életkorban történik, és az első gyermekek vállalása későbbi életkorra tolódik, így a csecsemőhalálozás kockázata magasabb a fiatalkorú, illetve 35 évesnél idősebb anyáknál.” Az első tagmondat mennyiben magyarázza a másodikat, mi indokolja az „így” kötőszóval való összekötésüket?

A fenti részletezett észrevétel illusztrálja az értekezés általános szerkesztési problémáját, miszerint nehezen követhető az alfejezetekben az egyes vizsgálatokra vonatkozóan a tudományos dolgozatoktól elvárt logikai felépítés, amelyet a szerkezetnek is követnie kellene:

- milyen kérdés(ek)re kereste a szerző a választ (célok);
- pontosan mit csinált (módszertan) – olyan részletességgel, hogy a vizsgálat elvben reprodukálható legyen a leírás alapján;
- mit talált (eredmények) – világosan kötve a módszertanhoz, azaz meg lehessen állapítani, hogy a bemutatott eredmények a módszertanban leírtak alapján hogyan születtek;
- mi a jelentősége az eredményeknek, hogyan viszonyul ez mások eredményeihez, milyen erősségei és korlátai vannak a vizsgálatnak, és mi az eredmények jelentősége (megbeszélés).

Az értekezés külalakja, stílusa:

A dolgozat jól olvasható, a nyelvezet alapvetően a tudományos dolgozatokétól elvárt, de időnként szerepelnek pontatlan megfogalmazások. Például 34. oldalon: „A gyermekkori daganatos megbetegedések közül a neuroblastoma előfordulása 6-10% között változik” nyilvánvalóan téves, mert nem az előfordulásáról, hanem a gyermekkori daganatokon belüli részarányáról van szó.

Tézisek:

A tézisek jelentős része korábbi kutatásokból jól ismert megállapításokat tartalmaz. Egy részük a fent részletezett módszertani problémák miatt nem megalapozott. Új tudományos eredményként mindössze a VI. tézist tudom elfogadni, amely a neuroblastoma gyakoriságára vonatkozik.

Összefoglalóan:

Tekintettel arra, hogy az értekezés nem egységes témakörben íródott, kevés új tudományos eredményt tartalmaz, részei nem kapcsolódnak egymáshoz, nem a címében feltüntetett témát tárgyalja, számos szakmai hiányossággal terhelt, a módszertana nem kellő részletességgel bemutatott, nem javaslom nyilvános vitára bocsátását.

Budapest, 2017. június 17.



Dr. Vokó Zoltán