

Válasz Dr. Szokodi István MTA doktora opponensi véleményére

Köszönöm Opponens Úr MTA értekezésem szakmai bírálatát; az azzal kapcsolatos kritikáit, megjegyzéseit.

Az értekezéssel kapcsolatos általános véleményében leírtakkal kapcsolatban a következőt kívánom reagálni.

Megjegyzésével egyetértve, valószínűleg a tömörségre való törekvésem negatív következménye, hogy egyes esetekben „nem sikerült kellő módon exponálni a kérdések háttérét”. Az e tekintetben kiemelt hiányossággal kapcsolatban meg szeretném jegyezni, hogy a 1.1. alfejezetben utalás történik arra, hogy az anyai *Chlamydia trachomatis* fertőzésnek milyen kockázata van a perinatális mortalitásban. Ezért lett a vizsgálat tárgya a *Chlamydia trachomatis* fertőzés.

Elfogadom Opponens Úr azon véleményét is, amely szerint az értekezés áttekinthetőbb lett volna, ha az azok alapját képező közlemények a témakörökhöz kapcsolódóan eltérő jelöléssel lettek volna ellátva. Egyetértek azon megjegyzésével is, mely szerint jobban ki kellett volna emelnem, hogy eredményeim közül melyeket tartom leginkább újaknak és fontosaknak. Az értekezés bekötetésekor még nem állt rendelkezésemre hivatalos, MTMT által készített tudománymetriai adat. Utólag is köszönöm fáradozását, hogy elvégezte a közlemények tudománymetriai értékelését is.

Opponens Úr konkrét kérdéseire az alábbi válaszokat kívánom adni:

„1. A 2500 g alatti születési testtömeget jelentős kockázati tényezőként azonosította a Jelölt a késői magzati halálozás vizsgálatakor. Az alacsony születési testtömeg milyen arányban volt betudható koraszülöttségnek, illetve dysmaturitásnak?”

A koraszülés és a születési testtömeg összefüggését nem vizsgáltuk, mert a tanulmány időtartama alatt (1970-2010) a késői magzati halálozási adatok gyűjtésére vonatkozóan változás történt. A Magyarországon 1998.01.01-től érvényes a késői magzati halálozás következő meghatározása: a magzat 24. betöltött terhességi hetet követő világrajövele úgy, hogy az életnek semmilyen jelét sem mutatja, illetve ikerszülés esetén a magzat korától függetlenül, ha legalább az egyik magzat élve született [1]. A megelőző időszakra (1997.12.31-ig) vonatkozó késői magzati halálozás definícióban a 28. terhességi hét szerepelt [2].

A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) online adatbázisából az elmúlt 20 évre (1996-2015) vonatkozó adatok alapján a 24-36. terhességi hét folyamán bekövetkezett késői magzati halálozásoknál átlagosan 71% volt a 2500 g alatti születési testtömegű magzatok aránya [3].

„2. A korai neonatális halálozás (0-6. nap) és a 7-365. nap közötti halálozás eltérő szezonális ingadozást mutatott. Mi állhat ennek háttérében? Milyen tényezők fokozhatják a mortalitást ezen periódusokban?”

Hare és munkatársai a téli hónapokban szignifikánsan magasabb csecsemőhalálozást írtak le Anglia és Wales területén az 1921-1960 közötti időszakban [4], és a szezonális ingadozást még

hangsúlyozottabb volt a neonatális halálózásra vonatkozóan. Hare és munkatársai az alacsonyabb téli hőmérséklettel magyarázták a csecsemőhalálózások ciklikusságát.

A csecsemőhalálózásoknál mi is hasonló téli szezonálisitást találtunk, melynek maximuma februárban volt. A neonatális időszakban megfigyelt duplaperiódusú modellnél májusban és novemberben volt magasabb újszülött halálózás. A modellekkel a kiváltó okot nem lehet meghatározni. Borchers és munkatársai a respiratory syncytial vírus (RSV) légúti fertőzések elterjedését jellemzően a november és május közötti időszakra írták le észak-amerikai nagyvárosokban [5]. Bloom-Feshbach és munkatársai review tanulmányban februári influenza és RSV járvány csúcsot írtak le kontinentális éghajlatra az északi féltekén [6]. Az RSV vírus járvány lefolyását 4-6 hónapra becsülték. A 7-365. nap közti csecsemőhalálózások esetén a februári influenza és RSV fertőzések együttes szerepe, míg a korai újszülöttkori halálózásnál (0-6 nap) a RSV fertőzések szerepe feltételezhető. Az éghajlati tényezők is befolyásolhatják a RSV fertőzés terjedését, mivel május és november a csapadékosabb hónapok közé tartozik Magyarországon [7].

„3. A perinatális mortalitás potenciális kockázati tényezői közül miért pont az anyai *Chlamydia trachomatis* fertőzésre esett a választása? Miként ítéli meg e faktor relatív jelentőségét?”

„4. A perinatális halálózás rizikótényezőiként azonosította az alacsony születési testtömeget (<2500 g) és az anyai *Chlamydia trachomatis* fertőzést. Vizsgálta, hogy ezen tényezők mennyiben tekinthetők a mortalitás független kockázati tényezőinek? Avagy a *Chlamydia trachomatis* fertőzés mennyiben fokozhatja a koraszülés, illetve a méhen belüli retardáció kockázatát?”

A 3. és 4. kérdés között fennálló kapcsolat miatt, ezeket a kérdéseket összevontan szeretném megválaszolni.

Az általunk lefolytatott *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) fertőzésnek a koraszülésben játszott szerepe a vizsgálatok elvégzésének időszakában kiemelt témaköre volt több medicinális szakterületnek. Az 1998-ban készített PhD értekezésemben a kórokozó szerepét vizsgáltam koraszülésekben. Annak anyagában azonban nem volt elemezve az anyai a *C. trachomatis* fertőzés és a perinatális halálózás közötti kapcsolat.

A többváltozós logisztikus regressziós modellben a *C. trachomatis* fertőzés, illetve a 2500 g alatti születési testtömegek független kockázati tényezők maradtak. A 148 perinatális halálózásnál 24 újszülött született 2500 g alatti testtömeeggel, akiknél 9 esetben fordult elő anyai *C. trachomatis* fertőzés. Perinatális halálózásban a *C. trachomatis* fertőzés aránya alacsonyabb volt, mint a 2500 g alatti születési súlyok aránya, ezért a 2500 g alatti születési testtömeg szerepe a lényegesebb a perinatális halálózásban. A *C. trachomatis* fertőzés azonban fokozhatja a koraszülés kockázatát, amint azt korábbi vizsgálatainkban leírtuk [8-9].

„5. A *Chlamydia trachomatis* fertőzés szűrésének költséghatékonyságával foglalkozó cikke publikációja óta történtek-e erőfeszítések a javasolt szűrővizsgálatok bevezetésére hazánkban? Az akkor tett megállapításai mennyiben tekinthetők helytállónak jelenleg?”

A *C. trachomatis* fertőzés Magyarországon nem jelentésköteles, általános szűrővizsgálat bevezetésére nem került sor. A fertőzés pontos populációs aránya (incidencia) nem ismert, a meddőségi kezelésben részesülő pároknál a prevalencia 3% alatt van (személyes közlés). A *C. trachomatis* fertőzés aránya feltehetően ma is magasabb a fiatal (15-19 éves) korosztálynál. A

C. trachomatis fertőzés valós gyakoriságát az antibiotikumok gyakran indokolatlan szedése elfedheti. Ezen túlmenően, a fertőzés gyakran tünetmentesen zajlik le.

Feltétlenül meg kell említeni azt is, hogy az elemzésben használt költségek értékek az elmúlt másfél évtizedben kifejezetten megváltoztak. Ennek érzékeltetésére szeretném megemlíteni, hogy a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Központ jelenlegi adatbázisában, a költség-térítési információk szerint a *C. trachomatis* antigén kimutatás PCR módszerrel 15 800 Ft [10]. Ez pedig nyilvánvalóan sokkal magasabb a korábbi összehoznival. ELISA módszert már nem alkalmaznak *C. trachomatis* fertőzés kimutatására. Így az 1990-es évek végén készített, csak direkt költségeket tartalmazó gazdasági elemzés ma már nem helytálló. Célszerű lenne az egészség-nyereségre vonatkozó adatok (pl. a megnyert újszülött életévek) figyelembevételével a szűrés lehetőségét újrazvizsgálni.

„6. A Jelölt részletesen vizsgálta számos emésztőszervi daganatos betegség mortalitási adatait hazánkban 1963-tól. Miként alakult ezen daganatos betegségek incidenciája, illetve túlélési mutatója a fenti periódus alatt?”

Az incidenciára vonatkozóan nagyon kevés adat áll rendelkezésre a vizsgálat időtartamára vonatkozóan. Az évi új bejelentett kolorektális és gyomordaganatos esetek száma nemek szerint 2008-ban 3 981 férfi és 3 691 nő, valamint 1 248 férfi és 927 nő [11]. A Nemzeti Rákregiszternek bejelentett új rosszindulatú emésztőszervi daganatos megbetegedések száma 16 379 (1,9‰) és 19 689 (2,2‰) között alakult 2001 és 2012 között [12].

Az Egészségügyi Statisztikai Évkönyvek adatai alapján 2012-ben 5 672 férfi (1,5‰) és 4 872 női (1,2‰) új kolorektális daganatos eset volt diagnosztizálva Magyarországon. Ehhez hasonlóan alakult az új kolorektális daganatos megbetegedések száma 2014-ben is: 5 694 (1,5‰) férfi és 4 882 (1,2‰) női eset [13]. Az összes új gyomordaganatos megbetegedés incidenciája 0,3‰, a hasnyálmirigy-daganatos megbetegedés incidenciája 0,3‰, a máj és epeutak daganatos megbetegedés incidenciája 0,2‰ volt 2014-ben [13].

A túlélési mutatókra nem található igazán jól használható adat és az OECD jelentésekből is kimaradtak a Magyarországra vonatkozó túlélési adatok [14]. A gyomorrákos betegek átlagos ötéves túlélési valószínűsége mindössze 30 százalék Magyarországon, amely a korai stádiumban felismert daganatok esetén elérheti a 80 százalékot is [15]. Az OECD országok között a magyarországi kolorektális-daganatos halálozási arány volt a legmagasabb 2011-ben. Az OECD jelentés alapján 2001-ben a magyarországi és a csehországi kolorektális-daganatos halálozási arány közel azonos volt, azonban Csehországban javult a betegség mortalitása 2011-re, amelyet a megadott kolorektális-daganatos betegekre vonatkozó standardizált csehországi ötéves túlélési arány 48,2%-ról 53,4%-ra emelkedése is jelez 2001-2006 és 2006-2011 között. Mindezek arra is rámutatnak, hogy szükséges és fontos lenne pontosabban regisztrálni az újonnan felfedezett daganatos betegségeket és azok kimenetelét, mert a rendszeresen frissülő incidenciák és túlélési mutatókkal mérhetjük a daganatszűrési programok és egyéb prevenciók törekvések sikerét.

„7. Eredményei szerint, egyes emésztőszervi daganatos betegségek mortalitása jelentősen csökkent (pl. gyomorrák), ugyanakkor másokkal (pl. kolorektális daganatok) kapcsolatos halálozás nőtt azonos időszak alatt Magyarországon. Mi magyarázhatja az eltérő irányú változásokat? Lehetséges, hogy ugyanazon környezeti tényezők változása ellentétes hatást gyakorol a különböző daganatos betegségek kialakulására?”

Ez a kérdés bennünk is felmerült. Vizsgáltuk az emésztőszervi daganatos betegségek mortalitásának szezonálisitását is. Eredményeink alapján csak a kolorektális daganatos halálozásnál novemberi maximummal, illetve a nyelőcsődaganat halálozásnál augusztusi maximummal találtunk szignifikáns szezonálisitást. A részarányos halálozások maximuma az emésztőszervi daganatos betegségek mortalitására vonatkozóan is augusztus/szeptember volt. Egy betegség mortalitásában megfigyelt szignifikáns szezonális trendek, ismétlődések, bizonyos hatások (pl. fertőzések) kockázat növelő hatására utalnak. Az eredmények alapján nem a ciklikus hatások magyarázzák elsődlegesen az emésztőszervi daganatos betegségek mortalitásánál megfigyelt eltérő éves trendalakulást. Key és munkatársai szignifikánsan alacsonyabb (RR=0,37 95%KI[0,19–0,69]) gyomorrák kockázatot írtak le vegetáriánus és vegán étrendet követő személyekre vonatkozóan a húst fogyasztókhoz viszonyítva [16]. Mi ezt az összefüggést nem vizsgáltuk, de az eredményeink a gyomorrák halálozásának csökkenését mutatták. A gyomordaganatok esetében a csökkenő mortalitási adatok háttérben a betegség fokozatosan csökkenő incidenciája állhat, amely részben a különböző endoszkópos diagnosztikai eszközök fejlődésével az úgynevezett korai rák időben történő felfedezésének és eltávolításának lehet a következménye.

A kolorektális daganatok esetében adataink arra mutatnak rá, hogy az egyre hangsúlyosabbá váló szűrőprogramoknak köszönhetően ugyan egyre több daganatot diagnosztizálnak, sajnos azonban továbbra is magas azon betegek száma, akiknél a daganatok előrehaladt stádiumban kerülnek felismerésre, amikor a sebészi és az onkológiai kezelés már nem biztos, hogy meg tudja menteni a beteg életét.

„8. A Jelölt mely felismerését tartja népegészségügyi szempontból a legjelentősebbnek?”

Népegészségügyi szempontból a legjelentősebb eredményeknek a perinatális és a daganatos halálozás vizsgálatokhoz kapcsolódó eredményeimet tartom. Részletesen elemeztem a perinatális és csecsemőhalálozás okait. Jelentős eredménynek tartom Humán Papilloma Vírus fertőzés szerepét az enyhefokú méhnyak laphám elváltozás (LSIL) előidézésében epidemiológiai módszerekkel. Kiemelném azonban a 2. kérdésben kifejtett duplaperiódusú korai újszülött halálozásra, valamint a daganatos betegeknél megfigyelt részarányos ciklicitásra vonatkozó eredményeket [17-18]. Ezen szezonális vizsgálatok eredményei a hazai és nemzetközi szakirodalomban is újnak és eredetinek minősülnek.

„9. A mortalitási adatokat tekintve, az OECD rangsorban elfoglalt tragikus pozíciókon milyen stratégia segítségével lehetséges a leglátványosabb javulást elérni a jövőben? Miként ítéli meg az egészségügyi ellátórendszer fejlesztésében, illetve az egyéni egészségtudatosság javításában rejlő tartalékok jelentőségét?”

A rákellenes küzdelem eredményessége alapvetően a primer prevenciótól (megelőzés) és a szekunder prevenciótól (a szűrővizsgálat általi korai felismerés és a diagnózist követő kezelés, illetve a szervezett szűrésen való részvételtől) függ. Rosszindulatú daganatos halálozások csökkentésében viszonylag gyors javulást lehetne várni a szűrővizsgálatok megfelelő alkalmazásától. Az OECD rangsorban javulást csak a szervezett szűrésen való részvételi arány növelésével lehet elérni. A szervezett népegészségügyi szűrésnek ezért azokra kell irányulnia, akik egyébként nem veszik igénybe ezt a szolgáltatást.

Hazánkban a szervezett emlőszűrés 2002 januárjában indult el, a méhnyakrákszűrés bevezetésére 2003-ban került sor. Ennek ellenére, a méhnyakrák és az emlőrák esetében is kedvezőtlenek a magyarországi mutatók az alacsony szűrésrészvételi arány miatt. Emlőszűrésen a megjelenési arány 2011-ben Magyarországon 46,8% volt [14]. A WHO

ajánlása szerint az elérendő átszűrtség legalább 70%, ami már jelentős egészségügyi hozadékkal bír. Európa számos országában (pl. Olaszország, Svájc, Finnország) – a szervezett szűrőtevékenységnek tulajdoníthatóan – a méhnyakrák miatti halálozás 0,01%-körüli [14].

A vastagbél- és végbélrák jól gyógyítható, amennyiben a korai stádiumban diagnosztizálják, és kezdik el a beteg kezelését. Az OECD 34 országára kiterjedő 2012-ben végzett vizsgálatában szignifikáns kapcsolatot találtak a WHO kritériumok alapján definiált egészségügyi ellátó rendszer minősége és a kolorektális daganatos mortalitás/incidencia hányadosa között [19]. Magyarország egészségügyi ellátó rendszere 31. volt – megelőzve Törökországot, Észtországot és Romániát – a 34 OECD ország rangsorában, a mortalitás/incidencia hányadosa pedig a 7. legmagasabb volt. Azok az országok mutatói voltak kedvezőbbek, ahol az egészségügyi ellátás része a szervezett vastagbél- és végbélrákszűrés.

A kolorektális tumorok szervezett szűréseinek elindítására intenzív törekvések folynak napjainkban, és várhatóan néhány hónapon belül országosan elindul a kétlépcsős szűrőprogram (székletvérteszt, pozitív teszteredmény esetén vastagbéltükrözés), amely által jelentősen csökkenthető lenne Magyarországon a rosszindulatú kolorektális daganatos mortalitás.

Végezetül ismételten szeretném megköszönni Opponens Úrnak munkám alapos áttekintését, eredményeink elismerését, támogató megjegyzéseit, építő kritikáit és, hogy azt nyilvános vitára alkalmasnak tartotta.

Szeged, 2017 október 11.



Nyári Tibor András

Irodalom:

1. Demográfiai Évkönyv 1998, Budapest 1999, 431. oldal
2. Demográfiai Évkönyv 1997, Budapest 1999, 434. oldal
3. <http://statinfo.ksh.hu/Statinfo/themeSelector.jsp?page=2&szst=WNM>
4. Hare EH, Moran PA, Macfarlane A. The changing seasonality of infant deaths in England and Wales 1912-78 and its relation to seasonal temperature. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35:77-82,
5. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. (2013) Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 45:331-379. doi: 10.1007/s12016-013-8368-9. Review.
6. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, Viboud C. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One.* 2013;8(2):e54445. doi: 10.1371/journal.pone.0054445.
7. http://met.hu/en/eghajlat/magyarorszag_eghajlata/altalanos_eghajlati_jellemzes/csapa dek/2a. abra
8. Nyári T, Deák J, Nagy E, Veréb I, Kovács L, Mészáros G, Orvos H, Berbik I. Epidemiological study of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women in Hungary. *Sex Transm Infect.* 1998;74(3):213-215.
9. Kovács L, Nagy E, Berbik I, Mészáros G, Deák J, Nyári T. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 ;62:47-54.
10. Térítésköteles Egészségügyi Szolgáltatások Térítési Díjjegyzéke: <http://www.klinikaikozpont.u-szeged.hu/hu/teriteses-betegellatas.html>
11. Tompa Anna. Daganatos betegségek előfordulása, a hazai és nemzetközi helyzet ismertetése. *Magyar Tudomány* 2011;11:1333-1345
12. <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>
13. Egészségügyi statisztikai évkönyv, Budapest KSH, 2015
14. Health at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en
15. <http://rakgyogyitas.hu/gyomorrak/>
16. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017;18:e457-e471. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30411-4.
17. Nyári C, Nyári TA, McNally RJ. Trends in infant mortality rates in Hungary between 1963 and 2012. *Acta Paediatr.* 2015;104:473-478.
18. Hartai M, Nyári TA, McNally RJ. Trends in mortality rates in female genital organs and breast cancers in Hungary between 1979 and 2013. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:168-172.
19. Sunkara V, Hébert JR. The colorectal cancer mortality-toincidence ratio as an indicator of global cancer screening and care *Cancer* 2015;121:1563–1569