

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3294.

FOGARASI ISTVÁN ANDRÁS

Magatartástudományok

című program

Programvezető: Dr. Kovács József, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Belicza Éva, egyetemi docens

A méhnyakrák hatékonyabb megelőzésének kihívásai a hazai egészségügyi ellátó rendszerben – következtetések egy reprezentatív papillomavírus prevalencia felmérés eredményeiből

Doktori értekezés

Dr. Fogarasi István András

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Mentális Egészségtudományi Doktori Tagozat



Témavezető: Dr. habil. Belicza Éva, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Koiss Róbert, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Fogarasi-Grenczer Andrea, Ph.D., főiskolai docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kovács József, D.Sc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Pénzes Melinda Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Benczik Márta Ph.D., főorvos

Budapest
2025

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
1. Bevezetés	3
1.1. A méhnyakrák epidemiológiai jellemzői és etiológiája	3
1.2. A méhnyakrák megelőzésének lehetőségei a prevenció egyes szintjein	4
1.2.1. Primer prevenció	5
1.2.2. Szekunder prevenció	6
1.2.3. Tercier prevenció	7
1.3. Az egészségügyi ellátó rendszer méhnyakszűrésben érintett szereplői	7
2. Célkitűzések	9
3. Módszerek	11
4. Eredmények	15
4.1. Demográfiai szempontok	15
4.1.1. Páciensek	15
4.1.2. Földrajzi eloszlás	15
4.1.3. Életkori összefüggések	18
4.1.4. Iskolai végzettség	20
4.2. Epidemiológiai szempontok	21
4.2.1. Előzetes védőoltás	21
4.2.2. Genotípusok	22
4.3. Emberi erőforrás szempontok	25
4.4. Betegjogi szempontok és a szakmai szervezetek ajánlásai	31
5. Megbeszélés	33
5.1. Demográfiai szempontok	33
5.1.1. Földrajzi eloszlás	33
5.1.2. Életkori összefüggések	35
5.1.3. Iskolai végzettség	36
5.2. Epidemiológiai szempontok	37
5.2.1. Előzetes védőoltás	37
5.2.2. Genotípusok	38
5.3. Emberi erőforrás szempontok	39
5.4. Betegjogi szempontok és a szakmai szervezetek ajánlásai	41
5.5. Kommunikációs szempontok	45
6. Következtetések	49
7. Összefoglalás	50
8. Irodalomjegyzék	51
9. Saját publikációk jegyzéke	63
10. Köszönetnyilvánítás	64

Rövidítések jegyzéke

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

ACS: American Cancer Society

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CE: Conformité Européenne, európai megfelelés

CI: confidence interval, konfidencia intervallum, megbízhatósági tartomány

CIN3+: méhnyak intraepithelialis neoplasia grade 3 vagy rosszabb

COVID: a 2019-ben indult koronavírus pandémia

DNS: dezoxi-ribo-nukleinsav

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EFC: European Federation for Colposcopy

EMMI: Emberi Erőforrások Minisztériuma

ESGO: European Society of Gynaecologic Oncology

HIV: humán immundeficiencia vírus

HPV: humán papillomavírus

hrHPV: a méhnyakrák szempontjából nagy kockázatú (high risk) HPV genotípusok

ITT: intention to treat, beválasztás szerinti általános vizsgált célpopuláció

LLETZ: átmeneti zóna kacsakimetszése (Large loop excision of the transformation zone)

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

NNGYK: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ

NV-: a HPV elleni nonavalens (kilenc genotípus elleni) védőoltásban nem jelen lévő (Nem Vakcina) hrHPV genotípusok

OR: odds ratio - esélyhányados

PCR: nukleinsav kimutatás polimeráz láncreakcióval (polymerase chain reaction)

PPE: per protocol effectiveness, hatásosság a feltételeknek megfelelő páciens csoporton

PPI: per protocol immunogenity, immunogenitás a feltételeknek megfelelő pácienseken

SD: standard deviation, szórás

USA: United States of America, Amerikai Egyesült Államok

V-: a HPV elleni nonavalens védőoltásban jelen lévő 7 (Vakcina) hrHPV genotípus

WHO: World Health Organisation, Egészségügyi Világszervezet

1. Bevezetés

1.1. A méhnyakrák epidemiológiai jellemzői és etiológiája

Magyarországon a méhnyakrák életkor szerint standardizált becsült prevalenciája 17,2 fő és halálozása 4,9 fő 100 000 nőre vetítve. Ez jelentősen nagyobb az európai átlagnál (prevalencia 10,7 és halálozás 3,8 fő /100 000 nő). Regionális összevetésben Közép- és Kelet-Európa szintén jelentősen nagyobb prevalencia és halálozási arányokat mutat (sorrendben 14,5 és 6,1 fő /100 000 nő) mint Nyugat-, Dél-, és Észak-Európa (sorrendben 7,0 fő, 7,7 fő, és 10,4 fő, illetve 2,0 fő, 2,3 fő, és 2,2 fő /100 000 nő) (1). A felmért utolsó 20 évben (2003-2022) átlagosan évente 1104 rosszindulatú daganatot regisztráltak hazánkban a méhnyak anatómiai területén (in situ carcinoma nélkül), és a tendencia is alig csökken, illetve hullámzó: 2003-2007 átlagában 1209 fő, 2008-2012 átlagában 1045 fő, 2013-2017 átlagában 1137 fő, 2018-2022 átlagában 1024 fő (2). Ennyi új felismert esettel szembesülünk évente, és közel 500 nő veszíti életét méhnyakrák miatt. A rosszindulatú daganatokhoz köthető életkorra standardizált halálozás Magyarországon az egész Európai Unióban a legkedvezőtlenebb (1), megterhelve a korosodó népességet, a gazdaságot és az egészségügyi rendszert, ez lépéseket sürget minden megelőzhető ráktípusnál, így a méhnyakráknál is. A méhnyakdaganatok kezelésére a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) több mint 1,2 milliárd forintot költ évente (3).

Nemzetközi adatok alapján a nők több mint 80%-a élete során átesik humán papillomavirus (HPV) fertőzésen, amelyből az esetek nagy többségében felgyógyul. A tranziens fertőzés esetén a vírust a gazdaszervezet immunrendszere eliminálja, így a fertőzés nem perzisztál, a vírus genomba beépülése elmarad. Tartós védettség azonban nem alakul ki a HPV fertőzés nyomán. A kisebb arányban létrejövő perzisztáló fertőzés ezzel szemben évek alatt a bazális hámsejt transzformációján keresztül rákmegelőző állapotokhoz, beavatkozás nélkül pedig végső esetben rosszindulatú daganathoz vezethet a méhnyak területén (4, 5). Ennek a hosszú folyamatnak a során van lehetőségünk a másodlagos megelőzésre a folyamat egyes lépéseinek (HPV fertőzés, transzformáció, látható sejttani elváltozások) azonosításával. Az egyes HPV genotípusoknak nem egyforma az előfordulási valószínűsége a rosszindulatú elváltozásokban, ez alapján az Egészségügyi Világszervezet elkülönít nagy kockázatú HPV-típusokat: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, 82. Ezek közül később ún. valószínűleg nagy kockázatú kategóriába sorolódtak át a 26, 53, 66, 67, 68, 73, 82 genotípusok.

Közép- és Kelet-Európában a HPV-fertőzés átlagos prevalenciája 12,6% volt 8 610 normál méhnyakcitológiájú nő körében, és a HPV16 genotípus volt a leggyakoribb (6). A régió néhány országában (pl. Csehország, Románia) már részletes szűrési adatokat is közzétettek a nagy kockázatú HPV genotípusok előfordulásáról a populációban (7, 8).

Magyarországon a HPV prevalenciájával kapcsolatban csak néhány vizsgálatot végeztek eddig. Egy 2001-es tanulmány 728 nőt vizsgált több különböző intézmény részvételével, becslésük szerint a HPV-fertőzés aránya általánosságban 17% volt (9). Egy másik, 2002-es tanulmány 1121 mintát dolgozott fel két nagyobb városból, és 17,5% -os HPV prevalenciát talált az egészséges populációban, széles regionális (15–27%) és korcsoportos (10–32%) különbségekkel. Egy szegedi centrumban a HPV-pozitivitás 27,6% volt, míg a három budapesti centrumban a HPV prevalenciája nem haladta meg a 15%-ot (10). 2006-ban egy országos vonzáskörzetű hazai laboratórium a 16, 31, 51, 66, 56, 58, 33, 39 és 18 genotípusokat találta sorrendben a leggyakoribbnak, 75%-ban egyszeres, 20%-ban kétszeres és 5%-ban egyidejűleg három vagy több különböző genotípussal fennálló fertőzöttséggel (11). Egyetlen HPV-centrum (egyetemi klinika) 1155 nőt vizsgált (nem általános szűrési populációból), és 55,5% HPV dezoxi-ribonukleinsav (DNS) pozitivitást állapított meg, melyből 38,5% volt a méhnyakrák szempontjából nagy kockázatú (high risk) HPV genotípus (hrHPV). A leggyakoribb HPV-genotípus a 16-os volt (19,5%), az 51-es és 31-es típus magas prevalenciájával a citológiai atípiát mutató páciensek körében (12). Egy 2016-os tanulmány kimutatta a HPV genotípusokat 2048 mintából azok citológiai eredményével összevetve (szintén nem szűrési populációban), és 12,7% -os hrHPV pozitivitást talált, prevalenciájuk szerint csökkenő sorrendben a 16-52-51-31-66-58 genotípusokkal (13). A vizsgálatunk (14) előtt keletkezett felsorolt hazai HPV genotípus prevalenciáról szóló tanulmányok (9–13) egy kivételével (13) tíz évnél régebbiek, és egyiküknek sem volt célja arányosan reprezentálni az ország városi és vidéki lakosságát, ami népegészségügyi döntéshozást alapozhatna.

1.2. A méhnyakrák megelőzésének lehetőségei a prevenció egyes szintjein

A megelőzés módjainak klasszikus felosztása (15) alapján megkülönböztetünk elsődleges (primer prevenció) szintet, amikor az adott betegség kiváltó okát célozzuk meg, másodlagos (szekunder prevenció) szintet, amikor a betegséget vagy előjeleit annak minél korábbi állapotában igyekszünk kiszűrni, felismerni, és a harmadlagos lehetőségek

(tercier prevenció) szintjét, amikor osztályozást követően már a látható elváltozás súlyosbodásának, kiújulásának megakadályozása a célunk. Most ezeket vesszük sorra.

1.2.1. Primer prevenció

A HPV elleni védőoltások a HPV egyes genotípusaival összefüggésbe hozható betegségek (cervicalis, vulvaris, vaginalis, analis premalignus laesiók és carcinoma, illetve condyloma acuminatum), így a méhnyakrák megelőzésének egyik legfontosabb eszközei (16–18). Magyarországon jelenleg kétféle HPV elleni védőoltás érhető el. Először a 4 komponensű (6, 11, 16, 18 genotípusok elleni, kvadrivalens) vakcina került forgalomba 2006 szeptemberében, majd a 2 komponensű (16, 18 genotípusok elleni, bivalens) 2007 szeptemberében, 2015 júniusa óta pedig a 9 komponensű (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 genotípusok elleni, nonavalens). A 6 és 11 genotípusok a méhnyakrák szempontjából alacsony kockázatúak, nemi szervi szemölcsöket okoznak. A 4 komponensű vakcina magyarországi forgalmazása 2018. október 5-től megszűnt (17).

2014 őszétől az általános iskolák hetedik évfolyamát végző (12–14 éves) lányok számára térítésmentesen biztosított a vakcina a szülő, gondviselő beleegyezése alapján. A 7. osztályos lányok hazai átoltottsága a program bevezetése óta 70–75%-ról 80% fölé növekedett (19).

Közel 150 ország nemzeti immunizációs programjának része a HPV elleni oltás, köztük 76 országban már a fiúkat is bevonták az oltási programba (20). A 1140/2020. (IV. 8.) Korm. Határozat alapján hazánkban 2020 őszétől a fiúk HPV elleni védőoltása is végezhető már, a lányokéval azonos feltételek mellett (21).

Jelenleg minden más, ennél idősebb korosztály számára orvosi vény felírása mellett, térítés ellenében, gyógyszerárban vásárolható meg a minden (fogékony, szexuálisan aktív) felnőtt (nő és férfi) számára (55 év fölött egyedi mérlegelés alapján) javasolt HPV elleni oltóanyag (21).

A védőoltás nem nyújt védelmet a vakcinában található HPV-típusok által okozott betegségek ellen, ha az oltás időpontjában a vizsgált személy az adott HPV-típussal már megfertőződött, tehát az adott HPV genotípus nukleinsav kimutatás polimeráz láncreakcióval (polymerase chain reaction, PCR) pozitív. Nincs hatása már megállapított klinikai betegség esetén, nem alkalmas már fennálló léziók progressziójának megelőzésére, ezek esetében a védőhatás nem bizonyított, a hatásosság nem volt megfigyelhető (16–18). A kezelt betegség kiújulását némileg csökkentheti (22).

1.2.2. Szekunder prevenció

A népegészségügyi célú méhnyakszűrés irányelveinek fejlesztése napjainkban időszerű Magyarországon, a jelenlegi, a kenetcitológia értékelésén alapuló protokoll mellett az elsődlegesen a hrHPV kimutatásán alapuló szűrés bevezetését bizonyos korosztályokban több nemzetközi (23–26) és hazai ajánlás is támogatja (27, 28).

A hrHPV genotípusok vizsgálatát már széles körben hatékonyabb első vonalbeli szűrési módszernek tekintik a méhnyakrák megelőzésére (23), mint a hagyományos Papanicolaou (Pap-) kenetet (29). Utóbbi elévülhetetlen érdemeket szerzett a betegség visszaszorításában a XX. század második felében, ugyanakkor szűrőtesztként azóta megmutatkoztak korlátai is, az érzékenysége és az eredmény reprodukálhatósága (inter-observer variability) terén (23). A hrHPV kimutatással, bár valamivel drágább, ritkább szűrési intervallumok is megengedhetők nagyobb érzékenysége és negatív prediktív értéke miatt (23). Az európai irányelvek a méhnyakrák szűrésére és diagnosztizálására (European guidelines on cervical cancer screening and diagnosis) (24) a hrHPV-szűrés önmagában való alkalmazását ajánlják a 25 éves kort elért nők számára. Közel 50 ország ajánlásaiban szerepel az elsődleges HPV szűrés (30), és számos európai ország ezt már az előző évtizedben bevezette népegészségügyi stratégiájába és gyakorlatába nemzeti (pl. Törökország 2014-től, Hollandia 2017-től), vagy regionális szinten (pl. Olaszország és Spanyolország 2014-től, Norvégia 2015-től, Finnország 2016-tól, Svédország 2017-től, Wales 2018-tól) (31).

A szűrési irányelv fejlesztésének küszöbén országunkban a hagyományos kenet- vagy folyadék alapú citológia mellett – utóbbi egy sejtrétegben egyértelműbb értékelést tesz lehetővé (32) – számos, a vírust detektáló, genotipizáló klinikailag validált teszt áll a szülész-nőgyógyász szakorvosok rendelkezésére. A népegészségügyi szűrés során kiszűrt esetek érdemi utánkövetésére, osztályozására pedig több, teljesítőképességében egymással versengő vagy éppen egymást kiegészítő potenciális besoroló, ún. „triázs” teszt (33–37). „Triázs” módszerekre akkor és azért van szükség, ha a szűrési módszer érzékenysége (szenzitivitása) ugyan nagy, de az érzékenységgel általában fordított összefüggést mutató fajlagossága (specifitása) álpozitív eredményeket is hoz. Az első szűrőtesztrel pozitívnak talált mintákon ún. „reflex-tesztként” elvégezhetők további, magasabb specificitású vizsgálatok, melyek segítenek eldönteni a beavatkozás szükségességét és mértékét. A citológiai szűrés esetén ezek közé tartozhat például a kenet

p16/Ki67 kettős festése (33) vagy a HPV genotipizálás; hrHPV szűrés esetén az E6/E7 mRNS, a konkrét genotípus pl. a rosszindulatú elváltozásokban leggyakoribb 16, 18-as meghatározása, a kenetcitológia, vagy a sejt genom egyes elemei metiláltsági mintázatának megváltozása, amely a vírus genomba integrálódására utal (34–38).

A kizárólagosan a szakorvosokon keresztül megvalósuló méhnyakszűrés esetén csak azok a páciensek tudnak mindezek előnyeiből részesülni, akik átlépik a – magán- vagy közfinanszírozott – nőgyógyászati szakrendelő küszöbét. Ezen az akadályon tudnak más egészségügyi szakemberek (pl. a védőnői méhnyakszűrési program), illetve az önmintavétel ígéretes lehetőségei (39, 40) segíteni.

1.2.3. Tercier prevenció

A harmadlagos megelőzés a szűrési módszerek (másodlagos megelőzés) segítségével kiemelt és további, „triázs” módszerekkel kiválasztott pácienseknél a kezelést, elsősorban a méhnyak érintett területeinek eltávolítását, roncsolását jelenti. A kivizsgálásnak legkésőbb ezen a pontján már szerepet kap a kolposzkópia (41), a méhnyak átmeneti zónájának nagyított, festési módszerekkel (Lugol oldat, ecetsav próba) is segített, sőt ma már mesterséges intelligenciával is támogatott (42) vizuális megfigyelése. A kolposzkópiás vizsgálat kérdéses esetben kórszövettani mintavétel (pl. ún. „punch biopszia”) lehetőségét is nyújtja, egy megjelenés alatt gyorsabb érdemi diagnózist adva.

Az eltávolítás különböző sebészi módszerekkel történhet, mint kúpkimetszés (konizáció) hideg kés, vagy elektrokoagulációs kacs (loop, LLETZ: Large loop excision of the transformation zone) segítségével (43). Ezek előnyeinek, hátrányainak elemzése meghaladja jelen tanulmány kereteit, mivel már inkább a megelőzés terápiával határos területére tartoznak.

1.3. Az egészségügyi ellátó rendszer méhnyakszűrésben érintett szereplői

Számos országban a méhnyakszűrés, kenetvétel végzése a lakóhely közeli egészségügyi szolgáltatók (pl. háziorvosok, szülésznők, közösségi ápolók) feladata (44). Ellenőrzött, megfelelő minőségű mintákat tudnak biztosítani (45), és az általuk kiszűrt esetek kerülnek a nőgyógyászati szakrendelésre. Csak néhány országban hárul ez a feladat az egészségügy egyetlen szereplőjére. A Cseh Köztársaságban például kizárólag a nőgyógyászok végzik, Finnországban, Észtországban pedig kizárólag a szülésznők. A legtöbb országban, például az Egyesült Királyságban, vagy Ausztráliában azonban több szakember is részt vesz a kenetvételben (44).

Az alapellátás szerepe a különböző népegészségügyi szűrési programokban nem újkeletű, hazai és nemzetközi állásfoglalások mutatják létjogosultságát, hatékonyságát (46–48). Az egészségügyi alapellátásnak történetileg is kiemelkedő szerepe van a népegészségügyben, feladatai közé tartozik a leggyakoribb egészségi problémákkal kapcsolatos oktatás, azok megelőzésének és visszaszorításának a biztosítása (49).

A népegészségügyi célú méhnyakszűréshez való lakossági hozzáférés növelése érdekében a 28/2013. (IV.5) EMMI rendelet megteremtette a jogi és szakmai hátterét Magyarországon annak, hogy a védőnők nővédelmi feladatai a népegészségügyi célú méhnyakszűrés végzésével egészüljenek ki (50). A szolgáltatások lakossághoz közelebb vitelét a védőnők bevonásával költséghatékonysági számítások is alátámasztották (51). Az új kompetencia a 18/2016.(VIII. 5.) EMMI rendelettel beépült a védőnő hallgatók képzési és kimeneti követelményrendszerébe, biztosítva ezzel a program fenntartásához szükséges szakemberek utánpótlását. Azok a védőnő hallgatók, akik tanulmányaikat a 2017/2018-as tanévben fejezték be, már a méhnyakszűrési kompetenciával bővített képzésben részesültek (52). Ez alapján lehetővé vált, hogy a szűrendő nők – amennyiben a lakóhely szerinti védőnői szolgálat méhnyakszűrésre vonatkozó működési engedéllyel rendelkezik – a népegészségügyi célú méhnyakszűrést a területi védőnői ellátás keretében vegyék igénybe. A nők ez esetben is dönthetnek úgy, hogy a szűrést nem a védőnőnél, hanem a nőgyógyászati szakrendelésen veszik igénybe.

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) Szűrésirányítási Főosztályának adatai szerint 2022-ben 374 védőnői körzet rendelkezett érvényes működési engedéllyel a méhnyakszűrés végzéséhez, nagyrészt vidéken (53). Az országos kiterjesztést követő 7 évben (2016-2022 között vizsgálva) évente átlagosan 308 védőnő vett részt a szűrésben, ez a képzett védőnők 12,8%-a.

A védőoltási, egészségfejlesztési (primer prevenció), szűrési, besorolási (szekunder prevenció) és célzott kezelési (tercier prevenció) méhnyakszűrési eljárásrend finomítása mellett, egy népegészségügyi szintű megelőzési stratégiának a bizonyítékokon alapuló, érvényes európai ajánlásoknak megfelelő továbbfejlesztéséhez reprezentatív kiinduló hazai adatok felmérése és kiértékelése is szükséges. Ezek utánkövetésével folyamatában láthatóvá válik majd a program egyes változtatásainak hatása, jobban megérthetjük a demográfiai különbségek befolyását, és az erőforrásokat, erőfeszítéseket a levont következtetéseknek megfelelően lehet összpontosítani.

2. Célkitűzések

A hrHPV kimutatását első vonalba helyező reform megvalósítása esetén – valamint a közfinanszírozott, kibővített HPV védőoltási program esetén is –, a hatékonyság monitorozása jól megvalósítható az egyes hrHPV genotípusok prevalenciája időbeli alakulásának követésével, mert ez időben jelentősen megelőzi a hozzájuk köthető morbiditási és mortalitási adatokat. Tanulmányunk előtt adós volt a hazai szakirodalom reprezentatív HPV prevalencia adatokkal.

Kutatásunk átfogó célja ezért hazánk első földrajzilag reprezentatív hrHPV genotípus prevalencia vizsgálata, hogy az kiindulásul szolgálhasson a HPV alapú szűrés bevezetésének előkészítésére, demográfiai és epidemiológiai adatokkal kiegészítve.

Kutatásunk egyik témaköre a felmérés és a hozzá kapcsolódó kérdőív alapján a hrHPV genotípusok hazai prevalenciája megállapításán túl további új összefüggések megvilágítása, köztük a védőnők szerepének, az általuk elért populációnak és az általuk levett mintáknak az összevetése a szakorvosi páciensek mintáival, valamint az elemzésből gyakorlati következtetések levonása az emberi erőforrások alkalmazása terén.

Tervezett minta- és adatgyűjtésünk időben alig valamivel követte a bivalens (két genotípus elleni) helyett a nonavalens (kilenc genotípus elleni) védőoltás bevezetését az országosan kiterjesztett iskolai oltási programba, így kutatásunk ennek a változásnak az utánpótlását is nagy mértékben elősegítheti, előkészítheti.

Kutatásunk másik témaköre a HPV elleni védőoltást megelőző beteg tájékoztatás néhány jogi, etikai szempontjának elemzése volt, annak egyidejű megállapításával, hogy mekkora a számszerű jelentősége ennek hazai környezetben. A felnőtt és a kiskorú célcsoportok kapcsán olyan, a klinikai gyakorlatban felmerülő etikai dilemmákat kívántunk feldolgozni, amelyek a védőoltás beadása előtti tájékoztatás során felmerülhetnek, és megválaszolásuk nem magától értetődő.

Célkitűzések és a kapcsolódó hipotézisek:

1. Célkitűzés: A hrHPV átfertőzöttség feltérképezése Magyarország megyei és településtípusai szerint, 4000 méhnyaki minta levételével és laboratóriumi feldolgozásával, az ország 25-65 éves női korcsoportjára lakóhely szerint reprezentatívan.

Hipotézisek: szignifikáns különbségek vannak az egyes megyék és egyes településtípusok között a hrHPV prevalenciában.

2. *Célkitűzés:* A legmagasabb iskolai végzettségről és az életkorról rögzített demográfiai adatok összefüggéseinek feltárása a hrHPV pozitivitással.

Hipotézisek: szignifikáns különbségek vannak egyes életkori és iskolázottsági csoportok között a hrHPV prevalenciában.

3. *Célkitűzés:* Az esetleg kapott HPV elleni védőoltás idejéről, típusáról rögzített epidemiológiai anamnesztikus adatok, valamint a hrHPV prevalencia összefüggéseinek feltárása a vizsgálatban résztvevők körében.

Hipotézisek: szignifikánsan alacsonyabb a hrHPV prevalencia a HPV elleni oltásban részesültek körében. Az adott oltással lefedett genotípusok feltehetően nem fordulnak elő az érintettekben.

4. *Célkitűzés:* A hrHPV hazai prevalenciájának megállapítása genotípusok szerint is. A többes hrHPV fertőzések gyakorisági arányának megismerése hazánkban. Az egyes genotípusok előfordulási arányának leírása a többes fertőzésekben.

Hipotézisek: A leggyakoribb hrHPV genotípusok megfelelnek a nemzetközi irodalmi adatoknak. Az egyes genotípusok prevalenciájukkal arányosan fordulnak elő többes fertőzésekben is.

5. *Célkitűzés:* A védőnők által és a szakorvosok által levett minták közötti különbségek feltárása a hrHPV pozitivitási arány, a mérési eredménytelenség, a mintát adó nők átlagéletkora, iskolázottsága, a HPV elleni oltottság, valamint a legutóbbi méhnyakszűrés ideje és eredménye tekintetében.

Hipotézisek: A védőnők nagyobb arányban érik el a célcsoport idősebb, szűréseken régebben részt vett, alacsonyabb iskolázottságú alcsoportjait a szakorvosoknál. A védőnői minták eredménytelenségi aránya nem különbözik szignifikánsan a szakorvosokétól.

6. *Célkitűzés:* A releváns szakmai szervezetek álláspontjának, ajánlásának, érveinek feltárása és értelmezése a HPV elleni védőoltás beadását megelőző hrHPV szűrés indokoltságával kapcsolatban.

Hipotézis: A szakmai szervezetek orvosszakmai szempontok alapján nem tartják szükségesnek a hrHPV szűrését a HPV elleni védőoltás beadását megelőzően.

3. Módszerek

Munkánk a felsorolt célkitűzések teljesítése és a hozzájuk kapcsolódó hipotézisek vizsgálata mentén három módszertani egységből épült fel: méhnyaki mintavételből, kérdőíves adatgyűjtésből keresztmetszeti, obszervációs elrendezésben, valamint jogi és etikai kérdésekkel kapcsolatos dokumentumelemzésből.

Kutatási tervünkben 4000 méhnyaki minta levétele és elemzése szerepelt a 25–65 éves női szűrési populációból Magyarország településszerkezetének (megyéknek¹ és a főbb településtípusoknak) megfelelő földrajzi reprezentativitással. A mintaméret meghatározása a forráspopuláció nagysága, a várható prevalencia (6) és az elvart mérési pontosság alapján történt, egyensúlyt teremtve a reprezentativitás és a mintagyűjtés felmerülő költségei között. A felmérést megelőző legutóbbi (2011) népszámlálási adatokból (54) kiindulva egy mátrixban előre meghatároztuk, hogy milyen számú páciensre lesz szükség egyenként a 19 megyéből, és azokon belül rétegezten a 4 főbb településtípusból (főváros, megyei jogú város, város, község), tükrözve a demográfiai eloszlást a 25–65 éves nők körében (ld. az *1. táblázat* szürkével kiemelt részét).

A minta- és adatgyűjtésben orvosok és védőnők is szerepet kaptak. A méhnyaki minták levételét országszerte 45 egészségügyi intézmény 169 szülész-nőgyógyász szakorvosa és 40, az erre vonatkozó képzést korábban teljesítő védőnő végezte (minden megyében átlagosan 2–3 intézmény és 2–3 védőnői körzet). Az intézményeknek rendelkezniük kellett legalább heti 4 alkalommal, napi legalább 6 órában nőgyógyászati szakrendeléssel, kiválasztásuk az egyes megyék ennek megfelelő intézményei közül véletlenszerűen történt. A védőnők feladata elsősorban a községi bejelentett állandó lakóhellyel rendelkezők felkeresése volt, míg a szakrendelők a megyén belüli lakóhely városi (főváros, megyei jogú város, város) vagy községi (nagyközség, község) településtípusától (55) függetlenül fogadták a szűrésre jelentkezőket.

A mintavételt Rovers Cervex-Brush Combi RTTM (Rovers Medical Devices; Oss, the Netherlands) mintavételi eszköz segítségével ThinPrep PreservCytTM (Cytoc Corporation; Massachusetts, United States of America, USA) folyadék alapú citológiai mintatároló edénybe végezték. Összesen 4731 méhnyaki minta levétele történt meg nyolc hónap alatt, 2018 decemberétől 2019 júliusáig, a fentiek szerinti összesen 85, szakhatósági engedéllyel rendelkező mintavételi hely bevonásával.

¹ 2023.jan.1. óta vármegye. Felmérésünk idején megye volt a hivatalos elnevezés, ezért ezt tartottuk meg.

A mintavételek 4000 olyan minta rendelkezésre állásáig zajlottak, amely az előre megadott, földrajzi reprezentativitásnak megfelelő bejelentett lakóhellyel rendelkező, kizárási kritériumok alá nem eső, 25–65 éves női szűrési célcsoportból származott, és validált laboratóriumi eredményt adott. Kizárási kritériumot jelentett az anamnézisben az előzetes méheltávolítás, immunszuppresszív kezelés; az elmúlt 2 hónapban történt szülés, a méhnyakat érintő műtét vagy mintavétel; és a fennálló menstruáció.

A mintavétel a páciensek aláírásával dokumentált írásbeli és – az esetleg felmerülő további kérdéseik megválaszolását is célzó – szóbeli tájékoztatást követően zajlott, írásos beleegyezés után papír alapú aktív beleegyező nyilatkozaton, előre kialakított és etikai engedéllyel rendelkező bevonási és mintavételi protokoll útmutatásai alapján, a Helsinkai Nyilatkozattal összhangban. Az etikai engedély kiállítója az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB száma 61407-2/2016/EKU). A kutatás az EFOP-1.8.1-VEKOP-15-2016-00001 számú Komplex Népegészségügyi Szűrések Program anyagi támogatásával és keretében valósult meg.

Az adatgyűjtés része volt egy, a mintavétellel párhuzamos, anonim, asszisztált kérdőíves felmérés (ld. *1. Melléklet*) további demográfiai (bejelentett állandó lakóhely települése, születési idő, legmagasabb iskolai végzettség) és anamnesztikus, illetve epidemiológiai adatok (a kórelőzményben a méhnyakat érintő műtét, mintavétel, legutóbbi kenetcitológia ideje, eredménye, az esetleg kapott HPV védőoltás ideje, típusa) rögzítésére. Ezeket összevetettük a kapott hrHPV prevalenciával annak érdekében, hogy mélyebben megismerhessük és megérthessük a lehetséges összefüggéseket, eloszlást az egyes földrajzi, kor, iskolázottság vagy oltottság szerinti alcsoportokban.

Az összegyűjtött, szobahőmérsékleten szállítható minták feldolgozását közbeszerzési pályázattal kiválasztott molekuláris diagnosztikai laboratórium végezte. A hrHPV kimutatása és genotipizálása nukleinsav alapú tesztekkel (multiplex real-time PCR sokszorozással) történt: 1. Confidence HPV-XTM (Neumann Diagnostics; Székesfehérvár, Hungary) és 2. Linear ArrayTM HPV Genotyping (Roche; Basel, Switzerland) klinikailag validált, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, CE jelzésű in-vitro diagnosztikai kitekkel (34). Az 1. mérési folyamat QuantStudioTM 6 Flex (LifeTechnologies; California, United States) automatizált platformon mind a 14 hrHPV genotípust kimutatta. Ezek közül hetet, amelyek a nonavalens védőoltással lefedettek, egyenként azonosított (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), míg a további hetet csoportban

(HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68). (A 66-os és 68-as genotípust a WHO (World Health Organisation, Egészségügyi Világszervezet) ún. valószínűleg nagy kockázatúnak sorolta át). A mérés technikai validálását non-template előkészítés és PCR kontroll, humán DNS kontroll, belső kontroll, PCR pozitív kontroll, és keresztszennyeződési határérték szolgálta, amellyel az 1. teszteléssel a minták 2,2%-a bizonyult invalidnak. A csoportban azonosított hrHPV genotípusok további egyedi HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 genotípus azonosítása egy 2. lépésben, a másik, részletesebb HPV teszttel történt, hiszen ez jóval kisebb számú mintát érintett. A két egymást követő teszt használatának oka a költséghatékonyság volt, hiszen az 1. teszt a csoportos detektálással költséget takarított meg: az 1. tesztelével minden hrHPV genotípusra negatív, vagy csak olyan genotípusokra pozitív mintáknál, amelyeket az 1. teszt is már egyedileg azonosított, nem volt szükség a csoportos detektálás látókörébe tartozó további genotípusok egyedi kibontására egy 2. tesztel. A 2. tesztre így a 4731 minta közül csak 303-nál (6,4%) volt szükség.

Egy előre megtervezett logikai döntéstámogató algoritmussal oldottuk fel a két teszt közötti lehetséges ellentmondásokat, melynek része volt az 1., a 2., vagy mindkét teszt egyszeri megismétlése, és ez alapján a minta eredményének megerősítése vagy kizárása. Az ilyenformán, tehát invalid laboratóriumi mérés vagy ismételt inkonzisztens eredmény miatt kizárt minták aránya a 2. tesztnél 1,5% volt. A kizárt minták helyére az időrendi sorrendben következő levett minták kerültek azonos megyéből és településtípusból a földrajzi reprezentativitás biztosítása érdekében.

A létrehozott adatbázis elemzése során leíró statisztikai módszerekkel (gyakorisági becslés, átlag, szórás: SD) kiszámítottuk az egyes változókra jellemző előfordulási arányokat. Az összegyűjtött információkat illetően elvégeztük a függő és független változók kapcsolatának általánosított lineáris modellben való vizsgálatát. Mivel az eredmény változónk elsődlegesen bináris (pozitív/negatív) ezért analitikai módszerként a logisztikus regressziós modellt választottuk az egyes független változók és a hrHPV pozitivitás, mint függő változó kapcsolatának modellezésére. Független változóként a mintához kapcsolódó megye, a településtípus, a beteg életkora, iskolázottsága, HPV elleni oltottsága, valamint a megelőző méhnyaki műtét és a megelőző citológia eredmény szerepelt. Az adatok rendelkezésre állása szerint az életkor, a megye és a településtípus hatását a teljes populációra (n=4000) vonatkozóan vizsgáltuk, míg azon változók esetén, ahol a kitöltöttségi arány nem volt teljes, ott a vizsgálati mintaszámot az elérhető adatok

szerint szűkített szubpopulációkon tanulmányoztuk: iskolázottság (n=3969), HPV elleni oltottság (n=3938), a megelőző méhnyaki műtét (n=3717), megelőző citológia eredmény (n=3661). Az egyes szubpopulációkra vonatkozó vizsgálatokban is a logisztikus regressziós modellünk részét képezték a teljes populációra elérhető és feltételezésünk szerint a HPV prevalenciára hatással bíró fentebb felsorolt független változók, amelyek matematikai modellezése volt szükséges az egyenkénti hatásuk kiszűrésére.

Az összefüggések erősségének vizsgálatára a változópártól függően Pearson-féle khi-négyzet próbát, illetve Student-féle t-próbát alkalmaztunk, az eredményt 95% konfidencia intervallum (CI), $p < 0,050$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A folytonos független változó (életkor) hatását varianciaanalízis (ANOVA), majd több változó közötti lehetséges összefüggéseket a már említett logisztikus regressziós modell segítségével, az esélyhányadosok (odds ratio: OR) megadásával vizsgáltuk. Az életkor befolyásoló szerepét standardizálással küszöböltük ki. A megyei genotípusonkénti hrHPV prevalencia értékeket a kis elemszám miatt 5 kategóriába sorolva (kvintilisek) ábrázoltuk.

Az adatbázis kezelése FileMakerVR Pro database management software (13.0v5, FileMaker), a statisztikai elemzés R statistical software (v0.99.491; <http://www.R-project.org>) és STATA szoftvercsomag (13.0 verziószám; Texas, United States), a térképes ábrázolás (1. ábra és 2. ábra) ArcGis 10.3 ESRI térinformatikai program (<https://terepi.semmelweis.hu/hu>) segítségével történt.

A hrHPV típusok közül a többi típustól elkülönítve is ábrázoltuk a nonavalens védőoltásban jelen lévő genotípusok előfordulását, egyszeres és többszörös fertőzés szerinti bontásban. Ennek a nézőpontnak a segítségével számszerűsíthetővé vált – kifejezetten magyarországi adatok alapján, 5 éves korcsoportok szerint – azoknak a felnőtt nőknek az aránya, akiknél a védőoltás várható hatásossága elmaradhat az ezeket a genotípusokat nem hordozókéétól. Ez az adatsor lehetőséget nyújt a felnőttek személyre szabott tájékoztatására a HPV elleni oltás kapcsán az egyéni hatásosság szempontjairól.

Az utóbbi témában felvetett jogi, etikai kérdések szakszerű megvizsgálása érdekében kigyűjtöttük a releváns szakmai szervezeteknek a témára vonatkozó, honlapjukon publikált ajánlásait (56–63) (a teljes körűség érdekében hólabda módszer segítségével), az érintett oltóanyagok alkalmazási dokumentációját (16–18), valamint az egészségügyi törvény tájékoztatásra vonatkozó szakaszát (64). Összevetettük a dilemma mindkét oldalát alátámasztó érveket és megkíséreltünk a gyakorlat számára konklúziót levonni.

4. Eredmények

A hrHPV prevalenciát Magyarországon a 25-65 éves női populáció földrajzilag reprezentatív mintáján 11,15%-nak mértük ($n=446$; 95% CI: 10,05–12,25%) életkor szerinti standardizáció előtt. A hazai 25–65 éves női populáció tényleges életkori eloszlásához igazítva ez 9,73%-ra csökkent (95% CI: 8,31–11,15%).

4.1. Demográfiai szempontok

4.1.1. Páciensek

A 4000 fős reprezentatív mintába bevont nők átlagéletkora 41,36 életév volt (SD: 9,97). A minta életkor szerinti összetételét a 4.1.3. fejezetben (19. o.) részletezzük.

A bevonási kritériumok szerinti, értékelhető minták közül 31,3% érkezett a Fővárosból és Pest megyéből, 30,0% a három ettől nyugatabbra eső hazai Eurostat (NUTS 2) régió megyéiből, és 38,7% a három keletebbre eső ilyen régió megyéiből, a 25-65 éves női népesség eloszlási arányainak megfelelően.

A teljes 25-65 éves női népesség 29,2%-a él községekben. Ugyanakkor széles tartományban mozog a községi lakosok aránya az egyes megyékben (SD=10,0). Két szórásnyit egyetlen (Nógrád) megyében halad meg a 19-ből, a Főváros nélkül számolt országos átlaghoz képest, itt szignifikánsan magasabb a községben élők aránya ($p=0,028$).

4.1.2. Földrajzi eloszlás

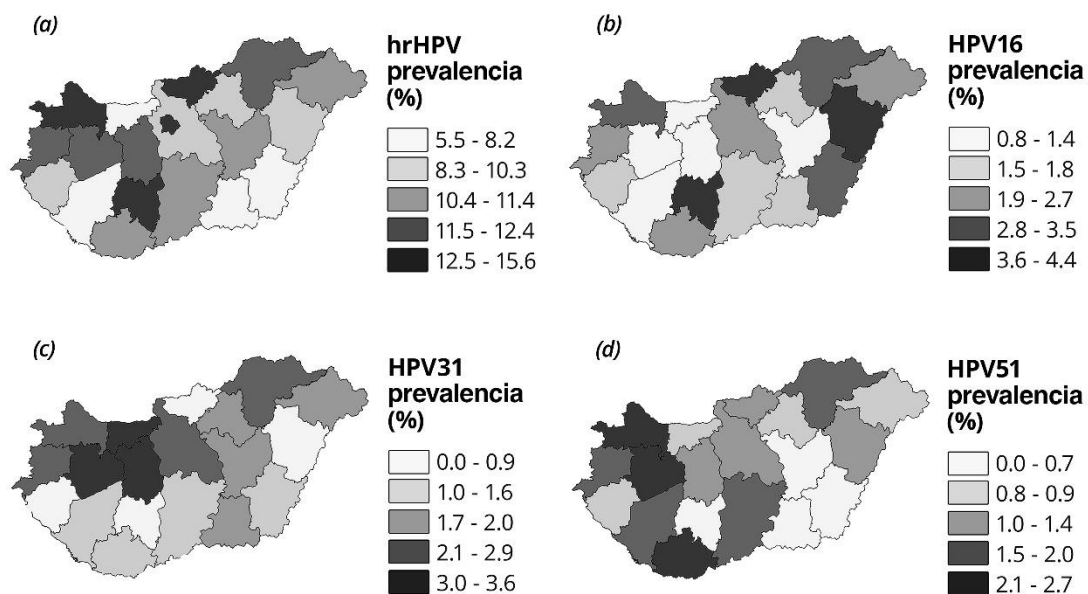
Az 1. táblázat foglalja össze az egyes megyékből és településtípusokból származó bevont mintaszámot és a pozitív minták arányát. Az 1(a). ábra szemlélteti a hrHPV prevalenciát az egyes megyékben (egyes prevalencia értéktartományokat más és más színárnyalattal mutatva, az adott genotípus megyei prevalenciáinak kvintilisei szerint).

Életkor szerinti standardizáció nélkül a hrHPV prevalencia legalább 1 szórásnyival magasabb volt az országos átlagnál Nógrád, Tolna, Győr-Moson-Sopron megyékben és a Fővárosban (szignifikánsan Nógrád $p=0,0003$ és Tolna $p=0,0291$ megyékben), és legalább 1 szórásnyival alacsonyabb volt annál Komárom-Esztergom, Békés, Somogy és Csongrád-Csanád megyékben (szignifikánsan Somogy $p=0,0163$ és Csongrád-Csanád $p=0,0291$ megyékben).

1. táblázat: Magyarország egyes megyéiből és településtípusaiból származó minták száma (db), valamint az adott megyében illetve településtípusnál a hrHPV pozitív eredményűek aránya (14).

EU Régió (NUTS 2)	Megye	Minták száma (db)				Összes minta- szám	hrHPV prevalencia (*p<0,050)
		Főváros	Mj. város	Város	Község		
Nyugat-	Vas		32	32	41	105	11,43%
Dunán-	Zala		44	20	49	113	9,73%
túl	Győr-Moson-S.		79	33	74	186	13,98%
Dél-	Baranya		59	38	52	149	11,41%
Dunán-	Tolna		13	38	40	91	*14,29%
túl	Somogy		26	39	60	125	*6,40%
Közép-	Pest†		26	320	153	499	9,80%†
Magyar.	Budapest	753	-	-	-	753	13,70%
Észak-	Borsod-Abaúj-Z.		62	90	107	259	11,97%
Magyar-	Nógrád		14	18	45	77	*15,58%
ország	Heves		22	35	62	119	9,24%
Észak-	Szabolcs-Sz.-B.		47	75	103	225	11,11%
Alföld	Hajdú-Bihar		81	90	43	214	10,28%
	Jász-N.-Sz.		28	80	40	148	10,81%
Dél-	Bács-Kiskun		45	94	65	204	11,27%
Alföld	Békés		24	82	32	138	7,97%
	Csongrád-Cs.		84	39	41	164	*5,49%
Közép-	Fejér		59	44	67	170	12,35%
Dunán-	Veszprém		24	61	54	139	11,51%
túl	Komárom-E.		27	55	40	122	8,20%
minták száma		753	796†	1283	1168	4000	446
(és % aránya)		(18,8%)	(19,9%)†	(32,1%)	(29,2%)	(100%)	
hrHPV prevalencia:		13,7%	10,3%†	11,9%	*9,2%		11,15%
†: a Főváros nélkül		11,9%					

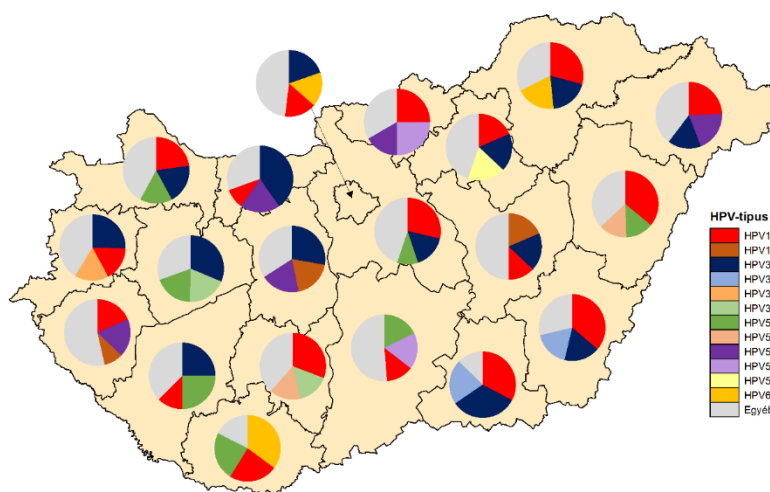
(Megjegyzések az 1. táblázathoz: Mj. város= Megyei jogú város. A szignifikancia egyéb független változók hatásának kiszűrése nélkül, a nyers adatokra értendő. Pest megye hrHPV prevalenciáját a Főváros beleszámításával együtt 12,14%-nak mértük.)



1. ábra: Az (a) összes, a (b) HPV16, a (c) HPV31, és a (d) HPV51 hrHPV genotípus prevalenciájának földrajzi eloszlása Magyarország megyéi szerint (14). (Megjegyzés: a mért prevalencia értékek öt-öt tartományra osztva, az adott genotípus megyei prevalencia értékeinek kvintilisei szerint vannak ábrázolva.)

Közvetlenül a 16-os és 31-es genotípus után (amelyek együtt a pozitív minták 39%-át tették ki) gyakoriság szerinti sorrendben egyes, a vakcinákban nem jelenlévő nagy kockázatú HPV genotípusok (HPV51, HPV66, HPV56) voltak a leggyakoribbak (együttesen a pozitív esetek 32%-át tették ki). A legmagasabb prevalenciájú HPV 16-os, 31-es és 51-es genotípusok hazai földrajzi eloszlását sorrendben az 1. ábra (b), (c) és (d) része mutatja az egyes megyék összevetésében. Az adott megyéből származó mintaszámhoz viszonyított %-os genotípus prevalenciát kvintilisekre osztva ábrázoltuk, ennél finomabb összevetésre az alacsony megyénkénti és azon belül genotípusonkénti pozitív mintaszám nem lett volna alkalmas. Az ún. valószínűleg nagy kockázatúnak átsorolt HPV66 genotípus elsősorban a fővárosban és Baranya megyében volt jelen.

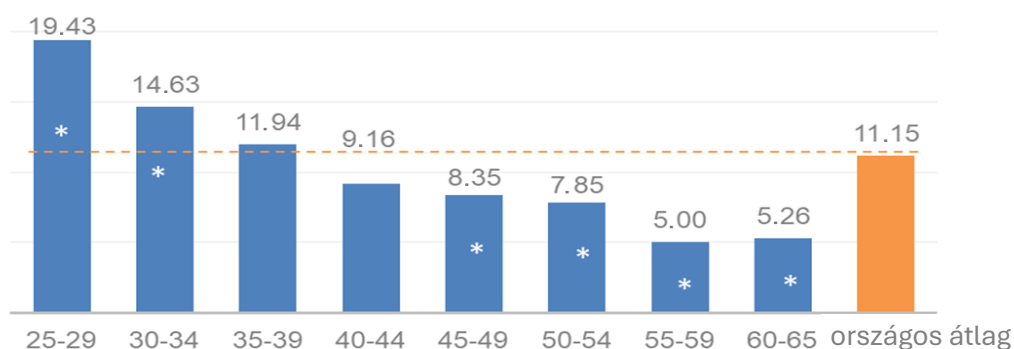
A 2. ábra az adott megyében előforduló három leggyakoribb genotípus részarányát mutatja kördiagramokon.



2. ábra: Az egyes megyékben leggyakoribb 3 genotípus részarányának ábrázolása az adott megye 25–65 éves női lakosaitól vett hrHPV pozitív minták körében (14).

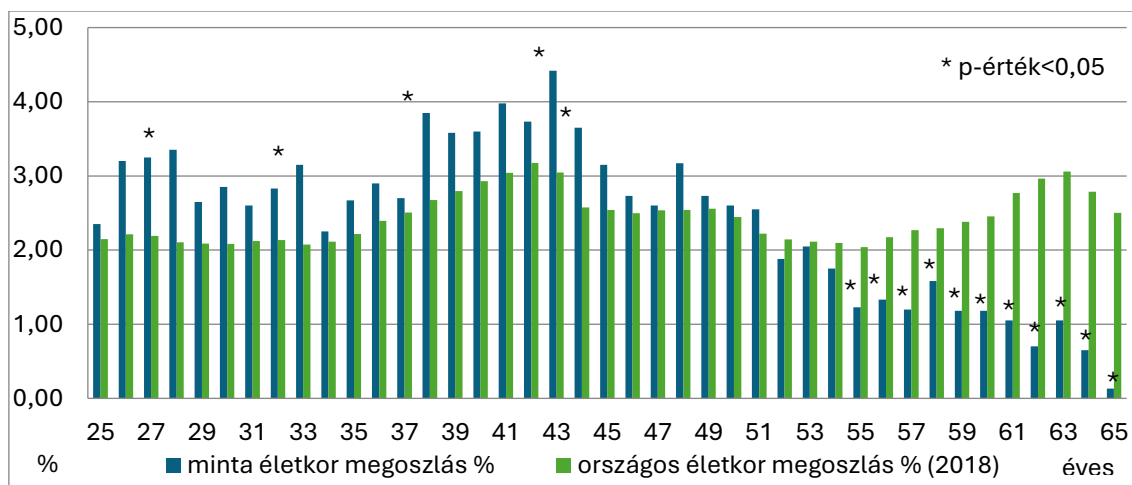
4.1.3. Életkori összefüggések

A hrHPV prevalencia az életkorral csökkent, a 25–29 évesek közel 20%-áról, a 30–34 évesek közel 15%-án, a 35–39 és a 40–44 évesek közel 10%-án keresztül fokozatosan, egészen az 55–59 évesek és a 60 év fölöttiek közel 5% -áig. A 3. ábra oszlopdiagramon mutatja be a hrHPV pozitivitást (%-ban) öt éves életkori csoportokban 25–65 év között.



3. ábra: hrHPV prevalencia (%) a magyarországi 25–65 éves nők körében 5 évenkénti életkori csoportosítás szerint (14). (Megjegyzés: az országos átlagtól t-próbával $p < 0,050$ szinten szignifikáns eltéréseket csillaggal* jelöltük.)

A mintagyűjtés során az életkori reprezentativitás a népességre nem volt követelmény. Ezért, hogy érvényes következtetéseket lehessen levonni az országra, statisztikai korrekciót alkalmaztunk. A minta koreloszlásának összevetése a 2011-es népszámlálásból 2018-ra továbbvezetett korfa adatokkal azt mutatta, hogy a minta 51 év alatt felülreprezentálta a lakosságot, míg 52 éves kortól alulreprezentálta (ld. 4. ábra). Az egyes életkori csoportokat súlyoztuk, hogy a minta egésze ezzel jobban képviselje a népességbeli arányokat, kiküszöbölve az átlagéletkori különbségek prevalencia értékre gyakorolt hatását. Ezzel a 25–65 éves hazai női népességre életkor szerint is reprezentatív hrHPV prevalencia számított értéke 9,73% (446 helyett 389 pozitív a 4000 főből).



4. ábra: A minta ($n=4000$) és a magyarországi 25–65 éves nők életkori eloszlása (%) (2018) (14). (Megjegyzés: az átlagtól $p<0,050$ szinten szignifikáns eltéréseket csillaggal* jelöltük. Életkor a vízszintes tengelyen betöltött életévekben értendő.)

Mivel a hrHPV pozitivitás mintánkon is szignifikáns összefüggést mutat az életkorról (regresszióanalízis alapján $R^2=0,0016$, $p<0,050$), indokolt a különböző megyék, településtípusok és iskolázottsági kategóriák kontrollálása az átlagéletkor szempontjából, és a kapott hrHPV prevalencia eredmények szignifikanciájának esetleges felülvizsgálata. A varianciaanalízis (ANOVA) tesztet alkalmazva megállapítottuk, hogy az életkor hatásának a linearitástól való eltérése nem volt szignifikáns ($p=0,726$), így a továbbiakban az életkor változó lehetséges hatását lineárisnak tekintjük és lineárisként vesszük figyelembe. A hrHPV pozitivitás esélyének változása az életkor minden egyes következő évével nem különbözött szignifikánsan a 4%-tól ($OR=0,96$) a teljes szűrési korosztályban. Ennek segítségével korrigálva a kapott hrHPV adatokat, elérhető az

életkor szignifikáns hatásának kiszűrése: a továbbiakban a teljes populációra vonatkozó számítás alapján az életkor (p -érték $<0,001$) és a településtípus (p -érték $=0,036$) hatása szignifikánsnak mutatkozott, míg a megye (p -érték $=0,243$) nem. Az országos átlagtól szignifikánsan eltérő hrHPV prevalenciájú 4 megye eltérései tehát az egyéb változók hatásának kiküszöbölésével már nem adódtak szignifikánsnak. Az átlagéletkor az egyes megyékben 37,75-től 46,62 betöltött életévig terjedő tartományban oszlott meg.

4.1.4. Iskolai végzettség

A magasabb iskolai végzettség nagyobb hrHPV prevalenciával társult: a főiskolai vagy egyetemi végzettséggel rendelkező nőknél 12,8% volt a hrHPV prevalencia, szemben a 8 általánossal is alacsonyabb végzettségűek 6,7%-ával.

Szignifikáns különbség egyedül a 8 általánossal rendelkezők és a felsőfokú végzettségűek (főiskola vagy egyetem) között volt ($OR=0,550$, $p=0,013$), az életkori hatás kiküszöbölése után is. A 8 általánossal sem rendelkező alcsoporthoz valószínűleg túl alacsony ($n=15$) volt ahhoz, hogy szignifikáns legyen az eltérés. Ha összevonjuk az iskolázottsági csoportokat, a felsőfokú (főiskolai vagy egyetemi diploma) mellett középfokú (érettségivel vagy érettségi nélkül), és alacsony (8 általános vagy kevesebb) végzettségűekre, utóbbiak hrHPV prevalenciája sorrendben 10,99% és 7,16%.

Az érettségizettek, a 8 általánossal rendelkezők és egy további, a kettő közé eső iskolai végzettség kategória hrHPV prevalencia értékeit, a felsőfokú végzettséghez viszonyított esélyhányadosait (OR) és p -értékeit az egyéb említett változók, többek között az életkor, mint kontroll változó figyelembevételével a 2. táblázat mutatja be. A 4000 főből 31 nem válaszolt az iskolai végzettségre vonatkozó kérdésre.

2. táblázat: hrHPV prevalencia értékek a legmagasabb iskolai végzettség szerinti csoportosításban (valószínűségi becslés logisztikus regressziós modellben a legmagasabb végzettséghez képest, az egyéb változók, pl. életkor, mint kontroll változó figyelembevételével, szignifikanciaszint $*p<0,050$) (14).

Legmagasabb iskolai végzettség	Fő	hrHPV	Életkor	OR	p-érték
Főiskolai vagy egyetemi diploma	1113	12,85%	39,94 év	ref	ref
Középfokú (érettségi)	1812	10,54%	41,71 év	0,843	0,159
8 általánossal több (érettségi nélkül)	709	12,13%	42,45 év	1,058	0,720
Alacsony (8 általános)	320	7,19%	41,86 év	0,550	0,013*
Kevesebb mint 8 általános	15	6,67%	39,60 év	0,477	0,481

4.2. Epidemiológiai szempontok

4.2.1. Előzetes védőoltás

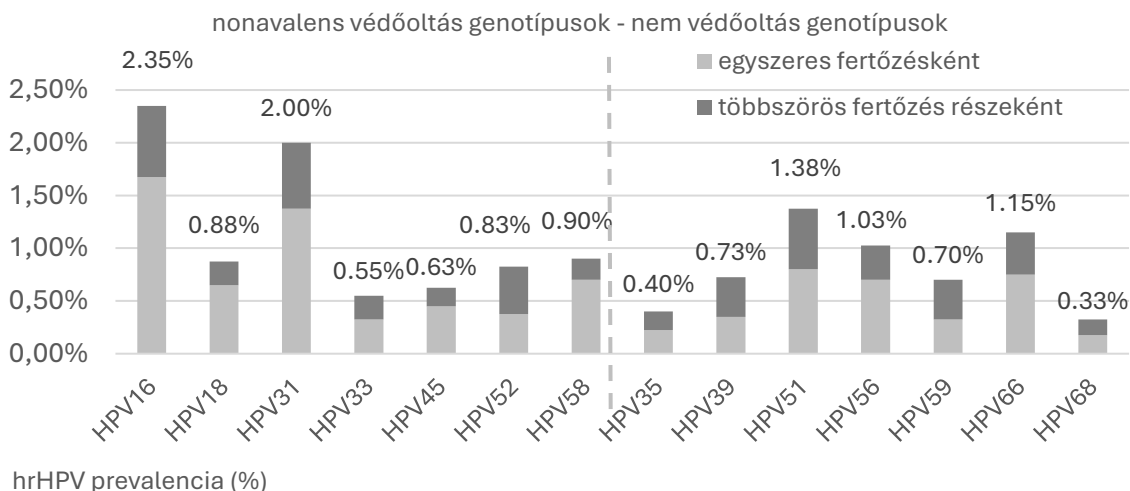
Adataink alapján a vizsgálatba bevont, mintát adó 4000 nő közül 174 nő (4,35%) részesült HPV elleni védőoltásban. Közülük 55 (32%) a 4 komponensű; 47 (27%) a 2 komponensű; 16 (9%) pedig a legújabb, 9 komponensű védőoltást kapta; 56 (32%) nem emlékezett a védőoltás típusára. Átlagéletkoruk az adatfelvétel időpontjában 36 év volt, míg a védőoltás beadásának időpontjában 27 év. Az elmondásuk szerint előzetesen beoltottak közül 25 fő volt hrHPV-pozitív – 11 fő csak az egyik védőoltással sem lefedett genotípusokkal, 14 fő pedig a nonavalens védőoltás genotípusaival –, de közülük csak 4 nő volt fertőzött olyan genotípussal, amely elleni védőoltást kapott. A hrHPV-pozitív nők körében a HPV16 és/vagy HPV18 fertőzöttség prevalenciája 12% (3/25) volt a beoltottak, míg 30% (124/414) a védőoltásban nem részesültek esetében ($p=0,211$). 62 fő nem emlékezett, hogy kapott-e oltást, közülük 7 lett pozitív ($25+414=446-7$). A korábban említett változók hatását mutatja be a hrHPV pozitivitásra, összefoglalóan a 3. Táblázat.

3. Táblázat: A hrHPV pozitivitásra, mint függő változóra hatást gyakorló tényezők összefoglalása logisztikus regressziós modellben.

Független változó	Esélyhányados (OR) és magyarázata	Szignifikancia * $p<0,050$
életkor (n=4000)		$p<0,001$ *
	OR=0,96 (-4%) +1 évenként (25-65 év között)	$p<0,001$ *
megye (n=4000)		$p=0,2434$
településtípus (n=4000)		$p=0,0356$ *
	OR=0,74 (-26%) községi a fővárosihoz képest	$p<0,001$ *
iskolázottság (n=3969)		$p=0,0324$ *
	OR=0,55 (-45%) 8 általános a felsőfokú végzettséghez képest	$p=0,0132$ *
HPV elleni oltottság (n=3938)		$p=0,1832$
	HPV16/18 pozitivitásra	$p=0,2111$
méhnyaki műtét (n=3717)		$p=0,1104$
megelőző citológia eredmény (n=3661)		$p<0,001$ *
	negatív eredményhez képest: -atípusos hám, vagy enyhe laesio OR=3,43 (+243%); -kifejezett fokú laesio vagy carcinoma OR=10,55 (+955%)	$p<0,001$ * $p<0,001$ *

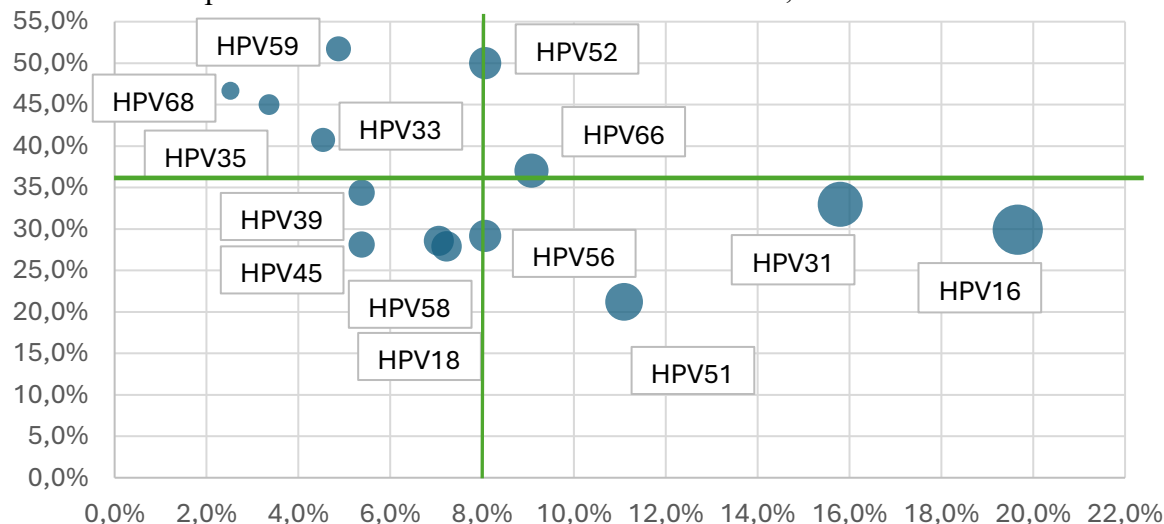
4.2.2. Genotípusok

A 446 hrHPV-pozitív mintából egyetlen genotípussal volt fertőzött 355 nő (79,6%). Többes fertőzés volt jelen 91 esetben (20,4%); melyek közül 76 (17,0%) kettő, 13 (2,9%) három, 2 minta (0,5%) négy különböző hrHPV genotípussal volt fertőzött egyidejűleg. A vizsgált genotípusok gyakoriságát az 5. ábrán oszlopdiagramon ábrázoltuk, különválasztva előfordulásukat az egyszeres, illetve többszörös fertőzésekben.



5. ábra: Az egyes hrHPV genotípusok prevalenciája (%) egyenként, megkülönböztetve, hogy a fertőzés egyszeres, vagy egyidejűleg más hrHPV genotípus is jelen van (14).

Ugyanezeket az adatokat szemléletesen megmutathatjuk a genotípusok négy kvadránsba csoportosításával is a fent említett adatok szerint, ld. a 6. ábrán.



6. ábra: Az egyes genotípusok előfordulási aránya a pozitív mintákban (vízszintes tengely és kör átmérő), és azon belül arányuk a többszörös fertőzésekben (függőleges tengely). Az átlagos értékek zöld vonallal jelölve.

A kétkomponensű védőoltás genotípusai (HPV16 és/vagy HPV18) 128 nőnél (28,7%) voltak jelen, míg a kilenc komponensű vakcina 7 hrHPV genotípusa közül egy vagy több 288-nél (a pozitív minták 64,6%-a).

A védőoltásokkal célzott HPV genotípusok hazai korcsoportos prevalenciáját külön is érdemes szemügyre venni. Vizsgáltuk, mekkora lehet annak a gyakorisága, hogy egy oltásra jelentkező felnőtt nő az oltásban található HPV genotípusok valamelyikét éppen hordozza. Az összegyűjtött adatok lehetővé teszik számunkra a nonavalens védőoltásban jelen lévő, illetve nem jelen lévő genotípusok külön-külön kigyűjtését, egyszeres és többszörös fertőzések szerinti bontását (4. táblázat), és 5 éves korcsoportok szerinti újabb szempontú ábrázolását. Korcsoporttól függően női honfitársaink 3,1–14,1%-a hordozott egy vagy több a nonavalens védőoltással célzott genotípust (az 5. táblázatban félkövérrel szedett számok oszloponkénti összege).

A hrHPV pozitív eseteken belül (n=446) a 4. táblázat mutatja be, milyen arányban voltak jelen a mintákban egyszeres, kétszeres, háromszoros, vagy annál többszörös fertőzések a nonavalens védőoltásban jelen lévő, illetve nem jelen lévő magas kockázatú (köztük két ún. valószínűleg magas kockázatú) genotípusokkal.

4. táblázat: Az egyszeres és többszörös fertőzések megoszlása a hrHPV pozitívak (n=446) körében, a HPV elleni nonavalens védőoltásban jelen lévő 7 (Vakcina, V-hr) ill. nem jelen lévő 7 (Nem Vakcina, NV-hr) hrHPV genotípusok szerinti bontásban (65).

Genotípusok jelenléte	Egy mintában talált hrHPV genotípusok száma:				
	1	2	3	4+	Összesen:
Egy V-hr genotípust hordoz	49,8%				49,8%
Több V-hr genotípust hordoz		5,2%	0,9%		6,1%
V-hr és NV-hr genotípusokat is hordoz		7,6%	1,6%	0,4%	9,6%
Egy NV-hr genotípust hordoz	29,8%				29,8%
Több NV-hr genotípust hordoz		4,3%	0,4%		4,7%
Összesen:	79,6%	17,1%	2,9%	0,4%	100,0%

(Megjegyzés a 4. táblázat, az 5. táblázat és a 7. ábra egyező rövidítéseihez:

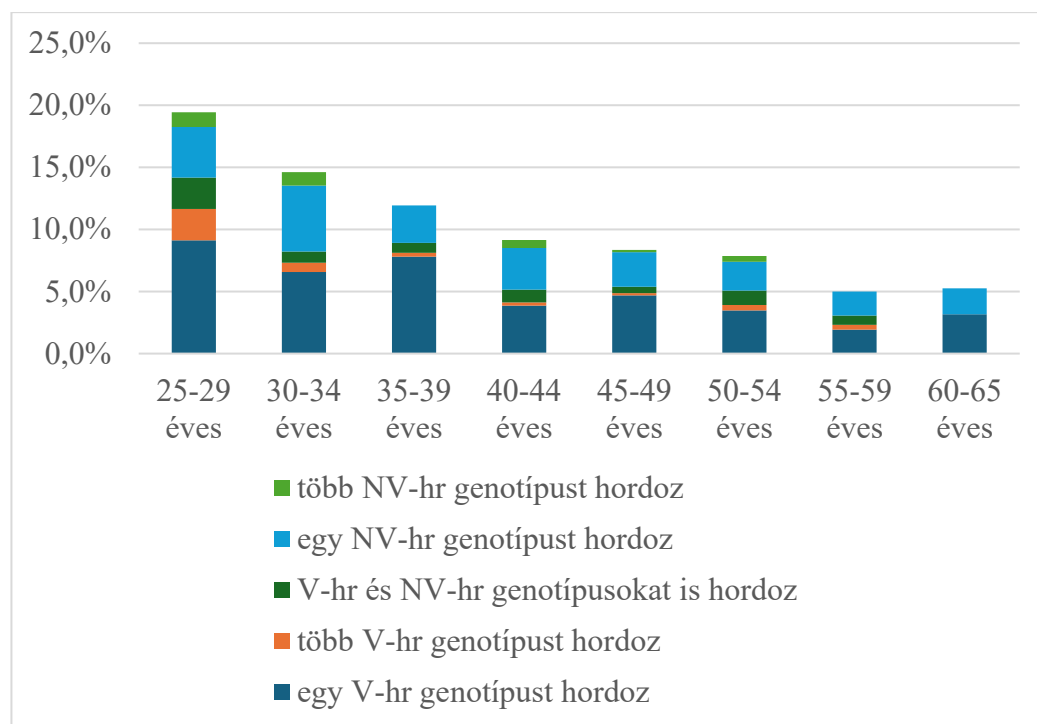
V-hr genotípusok: HPV 16-os, 18-as, 31-es, 33-as, 45-ös, 52-es, 58-as.

NV-hr genotípusok: HPV 35-ös, 39-es, 51-es, 56-os, 59-es, 66-os, 68-as.)

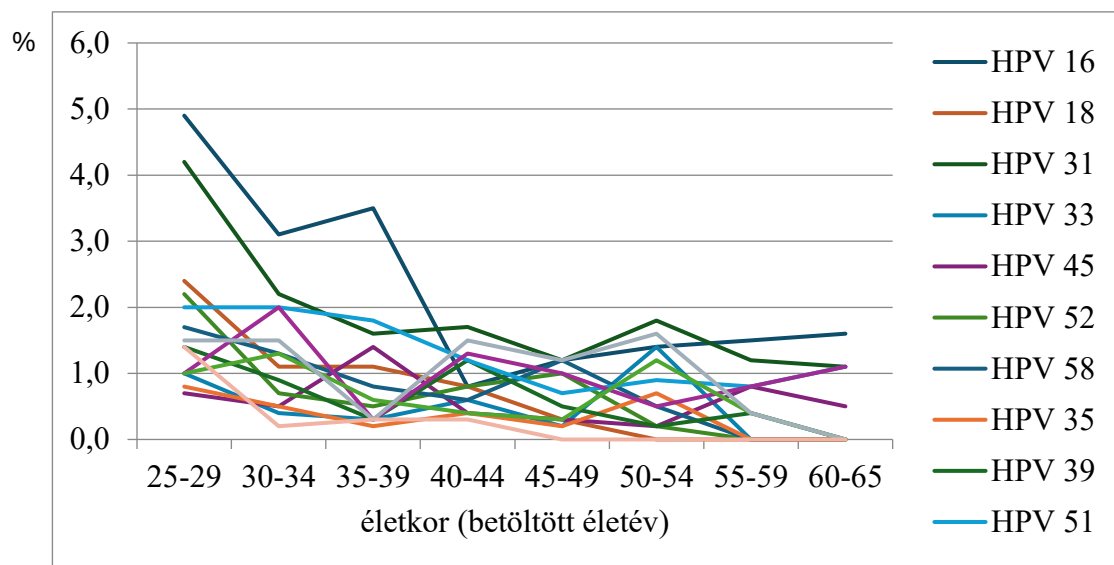
5. táblázat: A HPV elleni nonavalens védőoltásban jelen lévő 7 (Vakcina, V-) és abban nem jelen lévő 7 (Nem Vakcina, NV-) hrHPV genotípus prevalenciája a hazai 25–65 éves női lakosság (n=4000) körében, 5 éves korcsoportos bontásban, az egyszeres és többszörös fertőzések adatainak külön megadásával (65).

Betöltött életév: (n=4000)	25–29 éves (n=592)	30–34 éves (n=547)	35–39 éves (n=628)	40–44 éves (n=775)	45–49 éves (n=575)	50–54 éves (n=433)	55–59 éves (n=260)	60–65 éves (n=190)
Egy V-hr típus	9,1%	6,6%	7,8%	3,9%	4,7%	3,5%	1,9%	3,2%
Több V-hr típus	2,5%	0,7%	0,3%	0,3%	0,2%	0,5%	0,4%	0,0%
V+NV-hr típusok	2,5%	0,9%	0,8%	1,0%	0,5%	1,2%	0,8%	0,0%
Egy NV-hr típus	4,1%	5,3%	3,0%	3,4%	2,8%	2,3%	1,9%	2,1%
Több NV-hr típus	1,2%	1,1%	0,0%	0,6%	0,2%	0,5%	0,0%	0,0%
Legalább egy V-hr típus	14,1%	8,2%	8,9%	5,2%	5,4%	5,2%	3,1%	3,2%
Összesen pozitív: (n=446)	19,43% (115)	14,63% (80)	11,94% (75)	9,16% (71)	8,35% (48)	7,85% (34)	5,00% (13)	5,26% (10)

Ezeket az adatokat a 7. ábrán grafikusán is szemléltetjük.



7. ábra: A HPV elleni nonavalens védőoltásban jelen lévő 7 (Vakcina, V-) és abban nem jelen lévő 7 (Nem Vakcina, NV-) hrHPV genotípus prevalenciája a hazai 25–65 éves női lakosság (n=4000) körében, 5 éves korcsoportos bontásban, az egyszeres és többszörös fertőzések vizuális ábrázolásával oszlopdiagramon (65).



8. ábra: Az egyes hrHPV genotípusok prevalenciája (%) 5 éves életkori csoportok szerint (betöltött életév) (14).

Amint azt a 8. ábra mutatja, az egyes hrHPV genotípusok prevalenciája az életkorral csökkent, bár néhányuknál egy kisebb második emelkedés is megfigyelhető volt. A leginkább patogén HPV16 prevalenciája volt a legmagasabb, 4,9% a 25–29 éves korcsoportban, ez a 30–34 és 35–39 éves korcsoportokban is 3% felett maradt, de nagyjából 1%-ra csökkent 40 év felett. A 25–29 éves korcsoportban a következő további genotípusok prevalenciája haladta meg a 2%-ot, gyakoriság szerinti sorrendben: HPV 31, 18, 52, 51. A páciensek körülbelül 2%-a pozitívnak bizonyult HPV31, 51 és 56-os genotípusokra a 30–34 éves korcsoportban.

4.3. Emberi erőforrás szempontok

Az elkészült adatbázis megyék és településtípusok szerint földrajzilag reprezentatív eredményeiből (n=4000) azt láttuk, hogy Magyarország különböző megyéiben az összesített hrHPV prevalencia nem tért el szignifikánsan ($P=0,243$) az országos átlagtól, az átlagéletkori különbségek hatásának a 4.1.3. fejezet végén ismertetett statisztikai kiküszöbölése után. Ezért a védőnői és szakorvosi minták önálló összehasonlító elemzése során már visszanyúltunk a teljes, lakóhely szerint nem reprezentatív eredeti mintamennyiséghez (n=4731) további adatok feldolgozása érdekében. A fővárosi, megyei jogú városi és városi minták körében a prevalencia szintén nem különbözött szignifikánsan egymástól, ezért ezeket a csoportokat összevontuk, egyetlen városi kategóriát képeztünk, a községi minták kiválasztásának megtartása mellett. Utóbbi

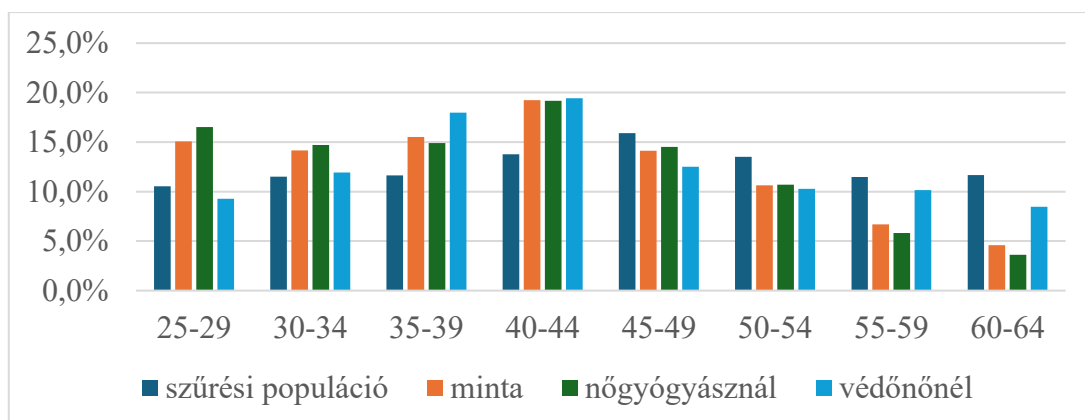
oka, hogy a hrHPV prevalencia szignifikánsan alacsonyabb maradt a községi településtípusban a fővároshoz képest, az életkori hatás kiküszöbölése után is.

A 4731 minta közül 905-öt vettek le védőnők, 3826-ot szülész-nőgyógyász szakorvosok. A beválogatott páciensek szocio-demográfiai jellemzőit a 6. táblázatban, részletes koreloszlásukat a 9. ábrán mutatjuk be. Mindkét csoportban voltak városi és községi bejelentett állandó lakóhellyel rendelkezők is, különböző arányban. A főváros (824 fő), 19 megyei jogú város (minden megyeszékhely és Nagykanizsa, 903 fő), 124 db város (1541 fő) és 347 db község (1463 fő) lakosai vettek részt a felmérésben a mintavétel idején érvényes településbesorolás szerint (Baja és Esztergom az azóta eltelt időben, 2022. március 10-én kapott megyei jogú város státuszt, 150 fő).

6. táblázat: A beválogatott páciensek szocio-demográfiai jellemzői a mintát biztosító szakember (védőnő vagy nőgyógyász szakorvos) szerinti bontásban (66).

Mintát biztosította:	Védőnő	Nőgyógyász szakorvos	Összesen
A levett méhnyaki minták száma:	905	3826	4731
A páciens lakóhelye községi/városi:	községi: 893	községi: 570	községi: 1463
	városi: 12	városi: 3256	városi: 3268
A páciensek átlagos életkora mintavételkor (betöltött életév):	községi 43,36	községi 39,00	községi 41,66
	városi: 47,42	városi: 39,93	városi: 39,96
	együttesen: 43,41 (SD 10,5 év)	együttesen: 39,80 (SD 10,6 év)	együttesen: 40,49 (SD 10,7 év)
Iskolázottság:	901 (100%)	3791 (100%)	4692 (100%)
<8 általános	6 (0,7%)	15 (0,4%)	21 (0,4%)
=8 általános	144 (16,0%)	283 (7,5%)	427 (9,1%)
>8 általános	282 (31,3%)	547 (14,4%)	829 (17,7%)
érettségi	326 (36,2%)	1814 (47,9%)	2140 (45,6%)
felsőfokú	143 (15,9%)	1132 (29,9%)	1275 (27,2%)
nem válaszolt	4	35	39

A korosztályi reprezentativitás összevetésekor a Központi Statisztikai Hivatal demográfiai adataival azt láttuk az adatokból, hogy az 51 év felettek kisebb (az 54 év felettek szignifikánsan kisebb) arányban szerepeltek a mintában (ld. 4. ábra), tehát kisebb arányban vettek részt méhnyakszűrésen részarányukhoz képest a populációban, míg a minta 51 éves korig inkább felülreprezentálta a tényleges női populációt. Frissebb népszámlálási adatok birtokában megvizsgáltuk ketté bontva a védőnők által (aktívan) és a szakorvosok által (passzívan) elért szűrési populáció koreloszlását is, 5 éves életkori csoportokban, összevetve a célcsoport (25–65 éves nők) demográfiai koreloszlásával, hogy lássuk, a szakemberek milyen arányban jutottak el az egyes korcsoportokhoz. Ehhez a megelőző 2011-es népszámlálási adatok helyett már a minta- és adatgyűjtéshez időben közelebb eső 2022-es népszámlálási adatokat (54) is tudtuk használni. Az eredményeket a 9. ábrán mutatjuk be, a szűrési populáció koreloszlása mellett. Feltételezésünk az volt, hogy az idősebb korosztályhoz a védőnők jutnak el inkább.



9. ábra: A 25–65 éves női szűrési populáció koreloszlása (%) a 2022-es népszámlálási adatok alapján (sötétkék), a tanulmányba bevont minta koreloszlása (%) (narancssárga), emellett külön a védőnők (világoskék) illetve a szakorvosok (zöld) által szűrt nők koreloszlása (%) (az összehasonlíthatóság érdekében mindegyik kategóriát önállóan 100%-nak tekintve), 5 éves korcsoporti bontásban (66).

A 9. ábrán látható, hogy a jelen minta már a 45–49 éves korcsoporttól, ráadásul az életkor előrehaladásával egyre nagyobb mértékben alulreprezentálja a célcsoport koreloszlását. Külön vizsgálva a mintát vevő szakember szerint, a 30–44 éves kor között a védőnők és a szakorvosok mintája is kor szerint felülreprezentált. A 25–29 éves korosztályban a szakorvosoké magasan felül-, míg a védőnőké némileg alulreprezentált,

ugyanakkor a 35–39 éves korosztályban a védőnők mintája magasabban felülreprezentált a szakorvosokénál. Látható, hogy 45 éves kortól mindkét szakember-csoport mintája kor szerint alulreprezentált ugyan, de míg 45–54 éves kor között hasonló mértékben, *az 54 év feletti korcsoportokban a védőnők mintája lényegesen közelebb áll a célcsoport populációs arányához, mint a szakorvosoknál megjelenteké.* Ez aláhúzza a szerepüket a viszonylag idősebb korosztály elérésében.

Azoknak a nőknek az átlagéletkora, akik a védőnőknél vették igénybe a méhnyakszűrést, szignifikánsan magasabb volt, mint a nőgyógyásznál járt nők átlagéletkora (43,4 év vs. 39,8 év, kétmintás t-próba $p < 0,001$). 213 minta kívül esett a szűrési populáció megadott életkori tartományán (betöltött 25–65 év), ezeket a mintákat a 9. ábrán figyelmen kívül hagytuk.

Az érettségivel nem rendelkezők aránya szignifikánsan ($p < 0,001$) nagyobb volt a védőnői szűrésen részt vevők körében (48%), mint a szakorvosi szűrésen (22%).

A laboratóriumi feldolgozás során az első hrHPV teszttel 104 minta nem adott eredményt ismételt lefuttatást követően sem (2,2%). Ezeknek az aránya nem tért el (χ^2) szignifikánsan ($p = 0,198$) attól függően, hogy védőnő (2,8%) vagy szakorvos (2,1%) vette a mintát. A pozitivitási arányok számításakor ezeket a mintákat nem vettük számításba a nevezőben. Azokat a mintákat, amelyek az első hrHPV teszttel pozitív eredményt adtak (hrHPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 és további 7 hrHPV genotípus csoportban), de az utóbbi csoport egyedi genotipizálását (hrHPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) célzó második hrHPV teszttel nem adtak eredményt, vagy az első teszt eredményével összevetve ismétlést követően sem konzisztens eredményt adtak (303 mintából 72), pozitív eredményüként vettük figyelembe a számlálóban és a nevezőben a pozitivitási arány számításakor.

A két szakember-csoportban a hrHPV pozitivitási arány szignifikánsan eltért (χ^2 próba), a védőnői minták 8,6%-ban, míg a szakorvosi minták 13,9%-ban voltak pozitívak ($p < 0,001$). Megnéztük a szakorvosi minták körén belül a községi (13,7%) és városi (13,9%) lakosok mintáinak pozitivitási arányát, amelyek viszont nem tértek el szignifikánsan egymástól. A védőnők által városi lakosoktól levett minták alacsony száma (12 fő) miatt (ezek közt nem akadt hrHPV pozitív eredményű) körükben csak a községi minták pozitivitási arányához tudunk viszonyítani. A kapott eredményeket a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: Az eredménytelen és a hrHPV pozitív minták száma és aránya a védőnők, illetve a nőgyógyász szakorvosok által levett mintákon, az utóbbi településtípus szerinti bontásban is (66).

Mintát biztosította:	Védőnő	Nőgyógyász szakorvos	Összesen
Eredménytelen minták száma (aránya) ($p=0,198$):	1. teszt: 25 (2,8%) 2. teszt: 12 összesen: 37 (4,2%)	1. teszt: 79 (2,1%) 2. teszt: 60 összesen: 139 (3,6%)	1. teszt: 104 (2,2%) 2. teszt: 72 összesen: 176 (3,7%)
hrHPV pozitív ($p<0,001$):	76 (8,6%) községi: 76 (8,8%) városi: 0 (0,0%)	519 (13,9%) községi: 76 (13,7%) városi: 443 (13,9%)	595 (12,9%) községi: 152 (10,7%) városi: 443 (13,8%)

Megjegyzés: a dőlt betűvel szedett adatok különbségének szignifikanciaszintje kétmintás t -próbával az első oszlopban látható. A % értékek nevezői a 6. táblázatban láthatók.

A védőnők által bevont páciensek összességében szignifikánsan ($p<0,001$) alacsonyabb arányban (2,3%) kaptak HPV elleni védőoltást (χ^2 próbával), mint a szakorvosok vizsgálatba bevont páciensei (5,4%), kivéve a kis létszámú (29 fő) beoltott községi lakosok körében (védőnői 2,4% vs. szakorvosi 1,3%). Ezek a számarányok alacsonynak tekinthetők ahhoz, és ráadásul várható hatásukban ellentétes irányúnak, hogy érdemben befolyásolják a két szakembercsoport által levett minták hrHPV pozitivitási arányainak szignifikánsnak talált különbségét.

Ahogy a 3. fejezetben említettük, az asszisztált kérdőíves felmérés (ld. 1. Melléklet) kitért a páciensek legutóbbi kenetcitológiai vizsgálatának idejére (1 éven belül, 1–3 éve, 3 évnél régebben vagy soha) és annak eredményére (nem tudja, negatív, atípusos hám vagy enyhe laesio, kifejezett fokú laesio vagy carcinoma). A kategóriahatárokat azok klinikai relevanciája alapján határoztuk meg. Az utóbbi két kiválasztható kategóriát „nem-negatívként” foglalkjuk egybe, mivel kifejezett fokú laesio vagy carcinoma eredményről mindössze 1 védőnői és 11 szakorvosi mintánál számoltak be.

A legutóbbi kenetcitológiai mintavétel idejére kérdezve a védőnők páciensei közt közel háromszor akkora (21,9%) volt azok aránya ($p<0,001$) (χ^2 próba), akiknél 3 évnél

régebben vagy soha nem történt kenetcitológiai méhnyakszűrés, mint a szakorvosi rendeléseken megjelent nők körében (7,6%).

Eredményeink szerint szignifikánsan ($p=0,008$) (χ^2 próba) magasabb volt a szakorvosok által vizsgált pácienseknél a nem-negatív citológiai eredmény életük során (4,2%), mint a védőnők pácienseinél (1,9%), miközben a kórtörténetben a méhnyakat érintő műtéti beavatkozások aránya és az egyéb (nem kenetcitológiai) célból végzett méhnyaki mintavételek aránya nem tért el lényegesen.

Ezeket az eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A legutóbbi kenetcitológia ideje, eredménye, egyéb méhnyaki anamnézis, és a HPV ellen oltottak aránya a védőnők illetve a szakorvosok által szűrt páciensek körében ($n=4731$) (66).

Szűrést végző:	Védőnő	Nőgyógyász szakorvos	Összesen
HPV elleni védőoltást kapott ($p<0,001$)	21 (2,3%) községi: 21 (2,4%) városi: 0 (0,0%)	207 (5,4%) községi: 8 (1,3%) városi: 199 (6,1%)	228 (4,8%) községi: 29 (2,0%) városi: 199 (6,1%)
Kenetcitológia ideje legutóbb:	862 (100%)	3610 (100%)	4472 (100%)
1 éven belül	186 (21,6%)	1279 (35,4%)	1465 (32,8%)
1–3 éve	487 (56,5%)	2058 (57,0%)	2545 (56,9%)
3 évnél régebben/soha ($p<0,001$)	189 (21,9%)	273 (7,6%)	462 (10,3%)
nem válaszolt	43	216	259
Méhnyaki anamnézis:			
-műtéti beavatkozás	87 (9,6%)	348 (9,1%)	435 (9,2%)
-mintavétel más célból	4 (0,4%)	19 (0,5%)	23 (0,5%)
-,nem-negatív” kenetcitológia valaha ($p=0,008$)	17 (1,9%)	160 (4,2%)	177 (3,8%)

Megjegyzés: a dőlt betűvel szedett adatok különbségének szignifikanciaszintje kétmintás χ^2 -próbával az első oszlopban látható. A % értékek nevezői a 6. táblázatban láthatók.

4.4. Betegjogi szempontok és a szakmai szervezetek ajánlásai

A HPV elleni oltással kapcsolatos betegjogi, etikai megfontolások során a tájékoztatás és az önrendelkezés témakörét vizsgáltuk.

A tájékoztatáshoz való jogot az 1997. évi CLIV. tv. az egészségügyről fogalmazza meg: „13. § (1) A beteg jogosult a számára egyéniesített formában megadott teljes körű tájékoztatásra. (2) A betegnek joga van arra, hogy részletes tájékoztatást kapjon (...) c) a javasolt vizsgálatok, beavatkozások elvégzésének, illetve elmaradásának lehetséges előnyeiről és kockázatairól” (64).

A HPV oltások alkalmazási előírata szerint az egyes személyek oltásával kapcsolatos döntés során figyelembe kell venni egy előzetes HPV-érintettség kockázatát, valamint az oltás által nyújtott potenciális előnyt (16–18). Ennek külön jelentősége, hogy oltásról lévén szó, a dobozban lévő alkalmazási előíratot a páciens nem feltétlenül látja vagy olvassa el, így az erről szóló tájékoztatás a vényt kiállító, illetve a védőoltást beadó kezelőorvos feladata és felelőssége.

A hazai NNGYK hatályos ajánlása szerint “A vakcina a szexuálisan még nem aktív korosztályban a leghatékonyabb, azonban későbbi életkorban is alkalmazható. A védőoltás beadása előtt HPV-szűrővizsgálat nem szükséges. A vakcina terápiás célra nem alkalmas. A védőoltás a rendszeres méhnyakszűrést nem helyettesíti (56).”

A European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) és az amerikai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sem foglalnak állást az előzetes szűrés jelentősége mellett: az oltás a szexuálisan még nem aktív korosztályban a leghatásosabb, de később (akár felnőtt korban) is beadható: még a HPV valamelyik típusával megfertőzötteket is védi a többi típus ellen, előnyöket hordoz számukra, de a serdülőkénél alacsonyabb költséghatékonysággal (57); „annak megállapítására, hogy beadjuk-e lányoknak vagy nőknek a védőoltást, nem szükséges HPV vagy citológiai tesztet végezni náluk” (58).

Az European Society of Gynaecologic Oncology és az European Federation for Colposcopy (ESGO-EFC) (59) és egy közelmúltbeli összefoglaló a méhnyakrák megelőzéséről (60) a HPV tesztelést csak a szűrés részeként említi.

A The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) pedig így nyilatkozik a témában (61): „A HPV DNS szűrése nem ajánlott a védőoltás előtt egyik betegcsoportban sem. Bár az oltás kevésbé hatásos lehet nemi életet élőkénél, valamilyen

előny náluk is várható, mert kicsi a valószínűsége, hogy mindegyik védőoltás genotípussal találkozott már. Ezért az oltás még HPV DNS pozitívaknak is ajánlott.” „Ez az információ bizottsági vélemény, nem tekintendő kötelező érvényű előírásnak a páciensek kezelésének kizárólagos menetére, vagy feltétlenül követendő gyakorlatnak.”

Az Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 27–45 év között „közös klinikai döntéshozásra” bízta a védőoltás beadását, melyet szintén nem egy előzetes tesztelés eredményére alapozna (62).

Az American Cancer Society (ACS) szemben a többi társasággal 26 év fölött már nem is ajánlja a védőoltást. Álláspontja indoklásában a védőoltásnak ebben a korcsoportban már alacsonyabb hatékonyságával és rákmegelőző képességével, a döntéshozásnak a kezelőorvosra és a páciensre háruló terhével, és a kiválasztás mikéntjére vonatkozó elegendő útmutatás hiányával érvel (63).

A már nemi életet élő felnőttek oltása kapcsán tehát a tájékoztatás joga területén azonosítottunk egy dilemmát: az oltás beadhatóságához nem szükséges HPV genotipizálást végezni, anélkül viszont kevésbé tud személyre szabott lenni a hatásosságra vonatkozó előírt tájékoztatás. Számadatokkal mutatható be a várható hatásosság eltérő eseteiben érintettek valószínűsíthető aránya, ld. 5. táblázat és 7. ábra.

A kiskorúak körében pedig egy másik betegjog, az önrendelkezés jogának egy ellentmondásos esetét elemeztük. Az Egészségügyi törvényben szerepel a 21. § (1) pontban, hogy a szülőnek nincs joga olyan döntést hozni, amely a kiskorú számára hátrányos (64). A 16. § (5) (6) pont pedig konkrét alternatívát ad: 16. életévét betöltött kiskorú megnevezhet egy nagykorú személyt arra, hogy a törvényes képviselő (szülő) helyett a beavatkozásba (jelen esetben a HPV elleni védőoltás beadásába) való beleegyezés jogát helyette gyakorolja, s a törvényes képviselőt kizárhatja a tájékoztatandók köréből (64). Kérdéses marad a nemi életet 16 éves koruk előtt megkezdeni szándékozók HPV elleni oltása esetén az előírt beleegyezés, amennyiben a szülő bármilyen okból nem támogatja az oltást.

5. Megbeszélés

5.1. Demográfiai szempontok

5.1.1. Földrajzi eloszlás

Tanulmányunk az első és ezidáig egyedülálló földrajzilag reprezentatív hrHPV prevalencia felmérés hazánkban. A 11,15% országos prevalencia hasonló a 11,7%-os világátlaghoz normál citológiával rendelkező nők körében, alacsonyabb, mint a kelet-európai átlag (21,4%) (67), de magasabb, mint a legtöbb nyugat-európai országban, ahol a prevalencia 1,7% és 12,5% között mozgott (68). Néhány nyugat-európai országban magasabb a hrHPV prevalencia (feltehetőleg a fokozott bevándorlással összefüggésben), de alacsonyabb a méhnyakrák megbetegedési és halálozási aránya, mint Magyarországon, ami iránymutatást jelenthet a másodlagos és harmadlagos megelőzés hatékonyságának javításához.

Az egyes megyékben mért hrHPV prevalencia eloszlását érdemes lehet összehasonlítani a méhnyakrák hazai morbiditásának és mortalitásának földrajzi inhomogenitásával, hiszen utóbbi jelentős területi különbségeket mutat (69). Egyes megyékben a viszonylag magas hrHPV prevalencia egybeesik a magasabb morbiditási és halálozási arányokkal pl. Nógrád, vagy éppen az alacsonyabb prevalencia az alacsonyabb morbiditással és mortalitással pl. Komárom-Esztergom. Egyes megyékben ugyanakkor csak a morbiditás esik egy irányba a vírusprevalenciával, a halálozás nem (magas prevalencia és magas morbiditás, pl. Tolna; alacsony prevalencia és alacsony morbiditás, pl. Somogy). Ezzel szemben egyes megyékben ezek az adatok egyáltalán nem korrelálnak (magas prevalencia alacsony morbiditással és mortalitással, pl. Győr-Moson-Sopron, alacsony prevalencia magas morbiditással és mortalitással, pl. Békés, Csongrád-Csanád). A prevalencia és a morbiditás között több lépcsős, közvetett oksági láncolat feltételezhető, amelyre nagymértékű hatást gyakorol az adott genotípus relatív patogenitása és a szűrési és terápiás erőfeszítések hatékonysága is (69).

Fontos figyelembe venni a különböző településtípusok eltérő eloszlásának és az eltérő koreloszlásnak a potenciálisan szignifikáns hatását a megyék között, hogy jobban megértsük a megfigyelt hrHPV prevalencia különbségeket. A városi területeken (városokban, megyei jogú városokban, a legmagasabb prevalenciával pedig a fővárosban) a hrHPV előfordulás 11,9%, míg a falvakban szignifikánsan ($p=0,036$), 23%-kal alacsonyabb (9,2%). Ez az eredmény nem példa nélküli, hiszen hasonló különbséget

találtak Romániában (8), ahol a hrHPV prevalencia 20,0% volt a városi, illetve 14,8% (26%-kal alacsonyabb) a községi településeken. Romániában ugyanakkor nem találtak szignifikáns összefüggést a hrHPV pozitivitás és a településtípus között, míg Magyarországon igen.

A magasabb hrHPV prevalencia adatok a városi lakosok körében a nyers adatok esetén részben magyarázhatók az alacsonyabb átlagéletkorral, hiszen a HPV pozitivitási arány az életkorral ismert szoros fordított összefüggést mutat. De a közzétett adatok a fővárosi mintákhoz viszonyítva a községi minták elemzésekor szignifikánsan kisebb hrHPV prevalenciát mutatnak ennek az életkori hatásnak a statisztikai kiküszöbölése után is (14). Részben feltételezhető némi összefüggés a városokban potenciálisan elérhető nagyobb számú különböző szexuális partnerrel is. A kérdőíves felmérésünk ilyen kapcsolati adatokra nem tért ki. További tanulmányunk az alap- és szakellátás szerinti kettébontással viszont rámutat, hogy ennek az összefüggésnek lehetséges, hogy részben forrása a mintavételt végző szakember is, mivel a szakorvosi minták szignifikánsan magasabb pozitivitási arányt mutatnak a védőnői mintáknál községi minták esetén is ($p < 0,001$), míg a szakorvosok községi és városi lakosoktól származó mintáinak pozitivitási aránya nem tér el lényegesen.

Emögött – az életkori hatás mellett – az állhat, hogy bár az elvi cél a szűrési populáció felmérése volt (egészségesek és betegek is a népességbeli arányuknak megfelelően), feltételezhető egy tendencia arra, hogy egy páciens, ha már volt életében bármilyen nem-negatív előzménye a méhnyak egészségét illetően, nagyobb eséllyel és hamarabb fordul szakorvoshoz, mint ahogy a helyi védőnő rutin méhnyakszűrés céljából megszólíthatná. A kérdőíves felmérés kenetcitológia eredményei alapján a szakorvosok által elért páciensek körében magasabb a nem-negatív citológiai eredmények aránya, mint a védőnők által szűrés céljából elért nők körében. Mivel a védőnők által elért nők között viszont jóval magasabb azok aránya, akik 3 évnél régebben vagy soha nem végeztek méhnyakszűrést, ebben a populációban látenszen is maradhattak esetleges kóros eredmények. *A 3 évnél régebben vagy soha nem szűrtek aránya közel háromszoros (21,9% vs. 7,6%) a védőnők által a vizsgálatba bevont nők körében, mint a szakorvosi rendeléseken,* ennek a méhnyakrák kockázata szempontjából kritikus csoportnak a megszólítása tehát a védőnők bevonásával végzett aktív felkereséssel hatékonyabbnak bizonyult.

Áttekintő tanulmányok is arról számolnak be, hogy a fejlett országokban a községi lakosok körében általában alacsonyabb a szervezett rákszűrést igénybe vevők aránya a városi lakosokkal összevetve. Ennek okaként egyrészt a szűrési lehetőségek nagyobb földrajzi távolságát, nehezebb elérhetőségét hozzák fel, másrészt álláspontjuk szerint a vidéki közösségek nagyobb nyilvánossága is befolyásolja az emberek készségét az egészségügyi ellátási formák igénybevételére (70).

Az 1. Céltűzéshez kapcsolódó Hipotézis: "szignifikáns különbségek vannak az egyes megyék és egyes településtípusok között a hrHPV prevalenciában" a nyers adatokon *igazolódott*. Nógrád és Tolna megyékben szignifikánsan magasabb, Somogy és Csongrád-Csanád megyékben szignifikánsan alacsonyabb a hrHPV prevalencia az országos átlagnál, *de az egyéb változók hatásának kiszűrése után a megye hatása, a megyék közti prevalenciakülönbségek önmagukban nem mutatkoztak szignifikánsnak* ($p=0,243$), tehát más tényezőknek, elsősorban az egyes megyékből származó mintaadók eltérő átlagéletkorának tudhatók be. A hrHPV prevalencia szignifikánsan alacsonyabb volt a községi településtípusban a fővároshoz képest (az életkori hatás kiküszöbölése után is). Mint később láttuk, ez a mintát vevő szakemberrel is összefüggésben állhatott.

Az elkészült adatbázis megyék és településtípusok szerint földrajzilag reprezentatív eredményeiből ($n=4000$) azt láttuk, hogy Magyarország különböző megyéiben az összesített hrHPV prevalencia nem tért el szignifikánsan az országos átlagtól az átlagéletkori különbségek és a többi független változó hatásának statisztikai kiküszöbölése után (14). Ez arra mutat, hogy a hazai népegészségügyi erőfeszítéseket inkább életkori, mint földrajzi régiós célcsoportok felé érdemes irányítani.

5.1.2. Életkori összefüggések

Korábbi eredményekkel összhangban (71) a hrHPV pozitivitás erős fordított összefüggést mutat az életkorral egy középkorú korcsoportig (adatainkban az 55-59 éves korcsoportig), ahol a grafikon vízszintesbe fordul, esetleg enyhén visszaemelkedik. A 20-as éveikben járó nők hrHPV prevalenciája hozzávetőleg 20%, a 40-es éveikben járóké 10% alá csökken, és nagyjából 5% -ra a 60 év körüliek körében. Az általunk alkalmazott logisztikus regressziós modellben a hrHPV pozitivitás esélye (odds) az életkor minden egyes következő évével 4%-kal csökken ($OR=0,96$) a teljes szűrési korosztályban. Ennek az egyszerűsített modellnek a használatával az elemzésekben elérhető az életkor szignifikáns hatásának kiszűrése.

A szakirodalom alapján a HPV prevalenciájának csúcspontja a 20-as éveink elején van, ami feltehetőleg a szexuális aktivitás megkezdésével és az időegység alatti különböző partnerek számával függ össze. A méhnyak rákmegelőző állapotai körülbelül 10 évvel ez után az életkor után kezdenek halmozódni, míg a méhnyakrák incidencia csúcsa még később jelenik meg. A HPV fertőzéseknek csak mintegy 10% -a áll fenn 2 év után is. Az azonos hrHPV genotípussal hosszabb ideig fennálló fertőzés a méhnyak neoplázia nagyobb kockázatát jelzi (5).

Ahogy korábban említettük, a mintánk és a népesség demográfiai adatainak összevetése azt mutatja, hogy az 52 év alatti nők felülreprezentáltak, míg az 52 évesek és annál idősebbek alulreprezentáltak a mintában (lásd: 4. ábra), ez a méhnyakszűrési programokon való részvételi hajlandóság életkori különbségeinek fontos szempontját is tükrözi. A megfelelő összehasonlíthatóság a nemzetközi adatokkal az Egészségügyi Világszervezet 2000–2025-ös Világnépesség Standardjához igazítással lenne elérhető, azzal a korlátozással, hogy a Standard korfa adatai a férfiak és nők adatait egyben tartalmazzák.

A 2. Céltűzéshez kapcsolódó Hipotézisek: "szignifikáns különbségek vannak egyes életkori és iskolázottsági csoportok között a hrHPV prevalenciában" igazolódtak. Az életkor erős összefüggést mutat a hrHPV prevalenciával, a 25-29, a 30-34, és a 45-49, 50-54, 55-59, 60-65 éves korcsoportok hrHPV prevalenciája mind szignifikánsan eltért a teljes minta átlagos hrHPV prevalenciájától. Szignifikánsan alacsonyabb volt a hrHPV prevalencia a 8 általánossal rendelkezők körében a felsőfokú végzettségűekhez képest (az életkori hatás kiküszöbölése után is).

5.1.3. Iskolázottság

Bár az eredményeink azt mutatják, hogy a hrHPV prevalencia magasabb a városokban és a felsőfokú (főiskolai vagy egyetemi) végzettséggel rendelkezők körében, mások vizsgálati eredményeiből tudjuk, hogy ez a HPV-szűrésen való részvételi hajlandóság hatása is lehet. A mélyebb ismeretek a HPV víusról szignifikánsan összefüggtek a HPV-tesztelési hajlandósággal (OR: 3,79, 95% CI: 3,40–4,23) (72). A lakóhely és az iskolai végzettség hatása a tesztelés eredményeire csak akkor vált számottevővé, ha a páciensek alacsony szinten rendelkeztek ismeretekkel a HPV-ről (72).

5.2. Epidemiológiai szempontok

5.2.1. Előzetes védőoltás

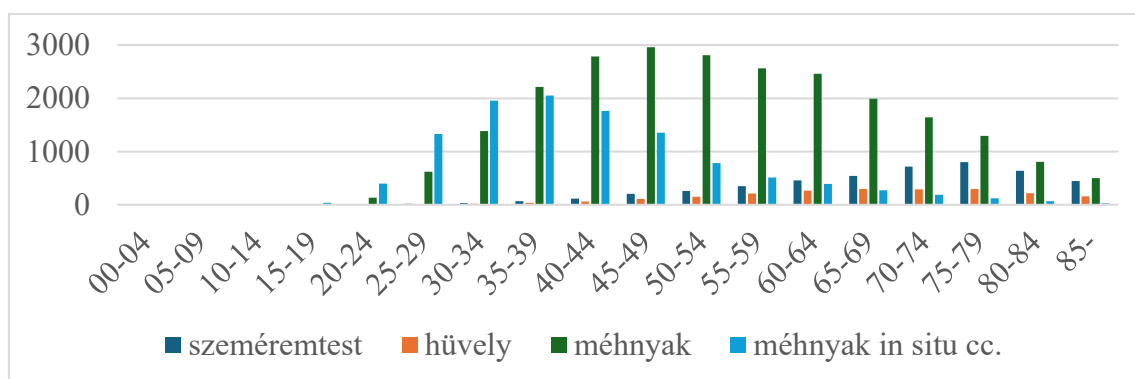
Az általunk vizsgált csoportban az elmondásuk szerint HPV elleni védőoltásban részesültek átlagéletkora 27 év volt a védőoltás beadásának időpontjában, ami azt valószínűsíti, hogy a páciensek többsége addigra már élt nemi életet. Esetükben lehet, hogy nem teljes a védelem az oltás időpontjában a méhnyakban már esetleg jelen lévő hrHPV genotípusok miatt. Mintánkban a HPV ellen beoltott nők közül 25 hrHPV-pozitív lett, és közülük négy nő olyan genotípust hordoz, amely ellen a korábbi években védőoltást kapott (HPV16 pozitív - oltási életkor 34 év – kvadrivalens oltás; HPV16 és HPV58 pozitív – oltási életkor 45 év – nonavalens oltás; HPV18 pozitív – oltási életkor 28 év – nonavalens oltás; HPV31 pozitív – oltási életkor 36 év – nonavalens oltás).

A 3. Célkitűzéshez kapcsolódó *Hipotézisek*: "szignifikánsan alacsonyabb a hrHPV prevalencia a HPV elleni oltásban részesültek körében", sőt "az adott oltással lefedett genotípusok nem fordulnak elő az érintettekben" *nem igazolódtak*. Bár a 16-os és 18-as genotípusok jóval kisebb arányban fordultak elő az oltottak körében, az összefüggés – feltehetőleg az alacsony oltott mintaszám miatt – nem bizonyult szignifikánsnak. Négy olyan páciens is volt, aki az általa kapott oltással lefedett genotípust mégis hordozta.

A 2018-19-ben, a mintavétel idején 25–65 éves (tehát 1953–1994 között született) szűrési populációban a HPV elleni beoltottság relatíve alacsony részaránya (felmérésünkben 2,0–6,1% településtípustól függően) azzal függhet össze, hogy számukra szinte kizárólag magánfinanszírozásban volt elérhető az oltás. Az első HPV elleni oltást 2006-ban vezették be Magyarországon, de a közfinanszírozott iskolai HPV oltási program (12–14 évesek részére) országosan csak 2014-ben indult, néhány önkormányzat vezette azt be valamivel korábban. Azóta az iskolai önkéntes HPV oltás igénybevételének részaránya a 2000 után született lányok körében közel 80% (19).

Ennek hatásai a szűrési populáció fiatalabb oldalán lesznek majd láthatóak várhatóan először 2025-től, de a teljes szűrési populációt csak 2065-re fedik majd le, amennyiben továbbra is hasonlóan magas marad az iskolai HPV oltottsági arány. A méhnyak in situ carcinoma incidenciájának csúcsa a 35–39 éves korosztályban, a méhnyakrák incidencia csúcsa a 45–49 éves korosztályban, míg az ezeknél ritkább hüvelyi és szeméremtesti rosszindulatú daganatoké még később, rendre a 65–69 illetve 75–79 éves korosztályban láthatók a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján (2). A felsorolt kapcsolódó betegségek

koreloszlása hazánkban 5 éves életkori csoportok szerint a 10. ábrán látható. A szűrés szerepe tehát még egy tartósan sikeres oltási program érájában is sokáig, legalább 20–30 évig jelentős marad. Nem is beszélve a HPV oltással nem lefedett nagy kockázatú genotípusokról, amelyek közül 3 (hrHPV 51, 66, 56) a leggyakoribb 5 magas (a HPV66 ún. valószínűleg magas) kockázatú HPV genotípus között szerepel Magyarországon (14).



10. ábra: A méhnyakrák, a méhnyak in situ carcinómája, a szeméremtesti rák és a hüvelyrák koreloszlása hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 5 éves életkori csoportok szerint (esetszámok korosztályonként a 2000–2020 években összesen) (66).

A védőoltás fontos szerepet játszhat a betegségmegelőzéssel kapcsolatos pontosabb ismeretek megszerzésében is: egy korábbi kutatási eredmény szerint a HPV elleni védőoltásban részesült nők nagyobb valószínűséggel tudták, hogy a szűrést az oltás ellenére folytatni kell, mint az oltásban nem részesültek (60,0% vs. 25,6%, $p=0,06$) (73).

5.2.2. Genotípusok

A hrHPV pozitív minták további egyedi genotipizálása azért is volt a kutatási tervünk része, mert az egyes hrHPV genotípusok jelentősen eltérő mértékű kockázatot hordoznak a HPV-vel összefüggő rákmegelőző állapotok tekintetében (74). Egy prospektív vizsgálatban ($n=8656$, 12 év utánekövetés) a HPV16 jelenléte mellett a méhnyak intraepithelialis neoplazma grade 3 vagy rosszabb (CIN3+) kockázata több, mint 25% volt, a HPV18 esetében ez körülbelül 20%, a HPV31 és a HPV33 esetében nagyjából 15%, a többi hrHPV genotípus esetében pedig kevesebb mint 5% (5).

Közvetlenül a 16-os és 31-es genotípusok után a gyakorisági sorrendben, egyes a védőoltással nem lefedett hrHPV genotípusok (HPV51, 66, 56) prevalenciája váratlanul magas Magyarországon a nemzetközi adatokhoz képest. Az utóbbi három nem szerepel a

világ öt leggyakoribb hrHPV genotípusa (75) között, aminek értelmezése további kutatásokat tenne szükségessé.

Világszerte a következő genotípusok a legelterjedtebbek (2010): HPV16 (3,2%), HPV18 (1,4%), HPV52 (0,9%), HPV31 (0,8%), HPV58 (0,7%), a többi hrHPV 0,6% vagy kevesebb (75). Egy másik nagy létszámú tanulmány megállapította, hogy a HPV16 (1,6%) és a HPV52 (1%) a legelterjedtebb az USA-ban (76). Eközben a HPV16 és a HPV31 a két legelterjedtebb Európában (a pozitívak 21%-a és 9%-a), szemben más kontinensekkel, ahol más genotípusok jelennek meg előrébb a gyakorisági sorrendben: Ázsia: HPV33 (6%), HPV56 (6%), Dél-Amerika: HPV58 (7%) és szubszaharai Afrika: HPV35 (8%) (77).

Földrajzilag reprezentatív mintánkban a szűrési populációból a leggyakoribb genotípusok hasonlóak néhány korábbi magyarországi vizsgálatban találtakhoz. A 16-os, 51-es és 31-es genotípus volt a legelterjedtebb 2011-ben a citológiai atypiát mutató páciensek vizsgált körében (12). A 2016-os említett tanulmány 2048 folyadék alapú citológiai mintában vizsgálta a HPV genotípusokat, eredményeik szerint (nem szűrőpopulációban) a gyakoriság szerinti sorrend a HPV16-52-51-31-66-58 volt (13). E hat leggyakoribb genotípus közül öt megfelel az általunk találtaknak, kevesebb HPV56 genotípussal és több HPV52 genotípussal. A HPV51 az összes magyarországi genotipizálási vizsgálat szerint kiemelt figyelmet érdemel.

A 4. *Célkitűzéshez kapcsolódó Hipotézisek*: "a leggyakoribb hrHPV genotípusok megfelelnek a nemzetközi irodalmi adatoknak", "az egyes genotípusok prevalenciájukkal arányosan fordulnak elő többes fertőzésekben is" *nem igazolódtak*. Két gyakori genotípus átfed az irodalomban is leggyakoribb genotípusokkal, de a hazánkban gyakorisági sorrendben következő három genotípus egyike sem. Az egyes genotípusok jelentősen eltérő arányban (21,2–51,7%) fordulnak elő többes fertőzésekben, mely nem arányos prevalenciájukkal (ld. 6. ábra).

5.3. Emberi erőforrás szempontok

A szakorvosokon kívül az alapellátó háziorvosokkal és házi gyermekorvosokkal együttműködésben is tevékenykedő védőnők 1915 óta dolgoznak Magyarországon a megelőzés területén, lakossághoz közeli egészségügyi szolgáltatást nyújtva, szerepet játszva az egészségkommunikációban, beleértve a lakosság mozgósítását a szűrőprogramokban való részvételre. Munkájukból adódóan minden újszülött fejlődését

nyomon követik, felkeresik a családokat, a helyi közösségek tisztelik őket, így szoros bizalmi kapcsolatot alakíthatnak ki a méhnyakszűrésben érintett populációval is. Ez egyedülálló lehetőséget teremt a megelőzés érdekében tett erőfeszítések hatékonyságának, a szervezett népegészségügyi célú méhnyakszűrési program lefedettségének növelésére is, azon nők elérésével, akik bármilyen okból azt a nőgyógyászati szakrendelésen nem, vagy ritkán veszik igénybe. Ahogy levezettük, éppen a 25–65 éves szűrési populáció idősebb része az, ahol az iskolai átoltottság kedvező hatása fokozatosan, de a legkésőbb, mintegy 30 év múlva fog csak érvényesülni, tehát a védőnők szerepe ezek alapján az idő előrehaladásával relatíve is nőhet.

Az 5. Célkitűzéshez kapcsolódó *Hipotézisek*: "a védőnők nagyobb arányban érik el a célcsoport idősebb, szűrésen régebben részt vett, alacsonyabb iskolázottságú alcsoportjait a szakorvosoknál" *igazolódott*. Valóban szignifikánsan magasabb volt az átlagéletkoruk, a 3 évnél régebben vagy soha szűrésen nem jártak, és az érettségivel nem rendelkezők aránya a védőnők által elért nők körében. "A védőnői minták eredménytelenségi aránya nem különbözik szignifikánsan a szakorvosokétól" szintén *igazolódott*.

További akadályok küszöbölhetők ki önmintavételi eszközök alkalmazásával. A HPV önmintavételt összevetve klinikus által levett mintákkal a relatív szenzitivitás 0,88 a relatív specifitás 0,96 volt egy nagy számú vizsgálatot feldolgozó metaanalízisben (78). A részvételi hajlandóságot jelentősen növelte az önmintavétel felajánlása egy metaanalízis szerint, postai behívólevél esetén 13,2%-kal, közösségi megkeresés esetén 4,4%-kal, egészségügyi intézményben 28,1%-kal (79).

Az alapellátásban dolgozó orvosoknak, segítő szakembereknek – már csak a szakellátáshoz viszonyítva gyakoribb orvos-beteg találkozásoknak is köszönhetően - fontos szerepe van a megelőzésben, a rákszűrés igénybevételének ajánlásában, előmozdításában. Különösen, ha ismerik a szűrési irányelveket, kellő időt szánnak a páciensre, és személyre szabott közlési módot választanak. A védőnők aktív felkeresése, közvetlenebb kapcsolatteremtése egyértelműen tágabb lehetőséget teremt az 5.5. fejezetben részletesebben említett felmérésekre, beszélgetésekre is. Mindezek egy minimális egészségpszichológiai felkészítés mellett feltételezésünk szerint költséghatékonyan tudnák növelni a szűrésben a részvételi arányt, akár éppen az attól távolmaradó, maguktól nem jelentkező rétegek körében. Ez végső soron a méhnyakrák betegségterhének csökkentését szolgálná az egész közösségre nézve.

5.4. Betegjogi szempontok és a szakmai szervezetek ajánlásai

Az iskoláskorban közfinanszírozással felajánlott és kedvező fogadtatású oltási program során a nemi életet még el nem kezdett gyermekek oltása zajlik. Ebben a fiatal életkorban a megelőző fertőződés valószínűsége az elsősorban nemi úton terjedő vírussal igen kicsi, emellett a legerősebb a szervezet oltásra adott immunválasza (80). Ezért is támogatta a döntéshozó az oltás közfinanszírozását kifejezetten ebben a korosztályban.

A gyártók és a szakmai szervezetek ugyanakkor felnőttkorban is javasolják a HPV elleni védőoltást, mert az onkogén (újra)fertőzés veszélyének minden életkorban ki lehetünk téve, szexuális aktivitástól függően. Az oltás nem tartalmaz sem élő vírust, sem a vírus örökítőanyagát, így nem képes sem fertőzést, sem betegséget, rosszindulatú daganatot okozni. A védőoltás az ismert mellékhatások tekintetében tehát csekély hátránnyal vagy kockázattal jár, és a későbbi életkorban sem felesleges. A vele szerezhető előny meglete nem, mértéke a kérdés csak.

A védőoltás hatásosságára HPV pozitívknál közvetlen számszerű adatot nem tettek közzé, arra az ún. per protokoll immunogenitás ill. hatásosság (per protocol immunogenity PPI ill. per protocol effectiveness PPE) szempontjából vizsgált feltételeknek megfelelő páciens csoport és a beválasztás szerinti ún. intention to treat (ITT) általános vizsgált célpopuláció összevetésével lehet becslést tenni. A PPI, illetve PPE populáció az olyan ideális eseteket tartalmazza, akik sosem voltak HPV fertőzöttek az érintett típusokkal az oltás előtt (szeronegatívak), és ez így is maradt egészen a teljes oltási sorozatot követő 1 hónapig (PCR negatívak). Náluk végponttól függően magas (84,7–100,0%) hatásossági értékeket látunk.

Az ITT populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából az általános női populációhoz hasonló, fertőzötteket és szeronegatívakat is tartalmaz vegyesen, náluk 34,3–85,7% közötti értékeket látunk. Az ITT populáció logikailag részhalmazként tartalmazza a PPI/PPE szűkebb populációt, így a HPV pozitívknál tapasztalható hatásosságra ennek a populációnak a kivonásával tehetnénk közelítő becslést, a halmazok méretét is figyelembe véve, ez még alacsonyabb értékekhez vezetne. Az alkalmazási előiratok (16,17) ezt foglalják össze akként, hogy “nem nyújt védelmet”. ITT populációra vonatkozó hatásossági adatok a 9 komponensű védőoltás alkalmazási előiratába már nem kerültek bele (18).

Orvosszakmailag tehát nem ellenjavallt, hogy az is felvegye a védőoltást, aki kimutathatóan hordozza az érintett HPV-vírustípusok valamelyikét vagy akár többet közülük, de csak az éppen nem hordozott vírustípusok ellen várható bizonyított védőhatás. Láthattuk a 7. ábrán, hogy a 25–65 éves korosztályban minél fiatalabb a páciens, ez az átfertőzöttség annál inkább számottevő. Az egyszerre több vakcina genotípussal is fennálló fertőzöttség aránya a 25–29 éves korosztályban (2,5%, az ebben a korosztályban pozitívak 13%-a), magasabb, mint az összes többi korosztályban ez a részarány összeadva. Nem betegbiztonsági szempontból, vagy az oltás indikációjának felállítása szempontjából merül tehát fel a HPV státusz kérdése, hiszen abból az egyénnek is, a közösségnek is elsősorban java származhat, hanem a páciens tájékoztatása szempontjából (65), végső soron a hamis biztonságérzet elkerülésére, a szűrés folytatásának ösztönzésére a hatékonyabb megelőzés érdekében.

A HPV elleni védőoltás értékesítésére felnőttkorban magán finanszírozásban van lehetőség. Az életkorral fokozatosan csökkenő, de még mindig bizonyítottan hatásos, csak esetleg rövidebb ideig fennálló immunválaszról, esetleges emlékeztető oltás szükségességéről, a fennálló fertőzés esetén csökkent hatásosságról a vényt kiállító, illetve a védőoltást beadó kezelőorvos feladata és felelőssége tájékoztatni a páciens.

Az információnak ki kell terjednie arra, hogy: 1) a HPV vakcina nem minden genotípus esetében hatásos, előfordulhat, hogy valakinél a vakcináció után is kialakul vagy fennmarad HPV fertőzés. 2) A HPV védőoltás nem véd egyéb szexuális úton terjedő betegségekkel szemben. A kondom használat – noha általában véd a szexuális úton terjedő fertőzésekkel szemben –, a HPV-vel való fertőződést nem minden esetben tudja kivédeni. 3) A HPV oltás ugyan csökkenti a cervix carcinoma kialakulásának valószínűségét, ez azonban nem jelenti azt, hogy a HPV oltás feleslegessé tenné a méhnyakszűrésen részvételt, hiszen a felnőttkorban kapott oltás idején már fennállhatott HPV fertőzés, illetve a HPV-nek vannak olyan genotípusai is, mely ellen nem véd a védőoltás. Ezek az információk a hamis biztonságérzet kialakulásának a megelőzését szolgálják (81). Az immunrendszer egyéni eltérései is befolyásolhatják a védettség mértékét. Fontos lehet kitérni arra is, hogy az egyes genotípusok nem egyforma gyakorisággal fordulnak elő a méhnyak rákmegelőző állapotaiban – ennek számszerűsítésére hazai adatok is rendelkezésre állnak (13) –, a védőoltásokat a nemzetközi adatok alapján a betegségekben leggyakoribb típusokra tervezték.

A szakmai szempontú ajánlások nem foglalkoznak a finanszírozás kérdésével. Közfinszírozás esetén a tájékoztatás és beleegyezés során inkább az a szempont van előtérben, hogy a gyermekeink számára biztonságos-e a felajánlott védőoltás, de magánfinanszírozás esetén már a várható hatásosság pontosabb mértéke, ár-érték aránya is fontos lehet a páciens számára. Itt az egyénre szabott tájékoztatás nem csak betegjogi, hanem, ha úgy tetszik, fogyasztóvédelmi kérdés is.

A már nemi életet élő, fiatalabb korosztálynál kell erre különösen figyelni, hiszen náluk a legnagyobb a valószínűsége a fertőzöttségnek. Egyik eredménye felmérésünknek, hogy a mindössze általános iskolát végzetteknél és a falvakban élőknel szignifikánsan alacsonyabb volt a hrHPV prevalencia, mint a felsőfokú iskolai végzettségű, illetve (fő)városi lakosnál (14). Ez az életkori hatás kiküszöbölése után is fennálló összefüggés feltehetőleg az időegység alatti különböző partnerszámmal függ össze, és a szűrésen való részvételi hajlandóság inhomogenitása is befolyásolhatja.

Az orvosszakmai szervezetek, szakmai felügyeleti szervek egyöntetűen felsorakoztak amellett, hogy nem szükséges HPV szűrővizsgálat a védőoltás beadása előtt, tehát nem vét szakmai szabály ellen, aki nem végzi el ezt, (természetesen az sem, aki elvégzi). A 6. *Céltűzéshez* kapcsolódó *Hipotézis*: "A szakmai szervezetek nem tartják szükségesnek a hrHPV szűrését a HPV elleni védőoltás beadását megelőzően" *igazolódott*. Azonban az orvosi gyakorlatban a kártérítéssel végződő orvosperek jelentős részében nem a szakmai ajánlások megszegése, hanem a nem megfelelő betegtájékoztatás a döntő ok. A páciensnek joga van a személyre szabott tájékoztatásra a tervezett beavatkozás hátrányairól, kockázatairól és előnyeiről egyaránt. Ezt lehet elméleti alapon megtenni, de a valóban egyénre szabott tájékoztatás a védőoltásnál arányaiban jóval kisebb költséget jelentő teszteléssel megvalósítható. Példaként: léteznek az egyénre szabott gyógyszerelést támogató és mellékhatás-profilt előrejelző összetett genetikai tesztek is a tervezett terápia költségének többszöröséért, amelyeknek a mellékhatások kezelésének későbbi költségét is figyelembe véve így is lehet létjogosultsága. Jelen esetben az információ hozzáférésenek költsége ennél jóval kisebb. Ha humángenetikai, farmakogenetikai teszteknek – az indikáció megfelelő felállítását és a törvényben előírt megfelelő tájékoztatást követően – egyre inkább látjuk helyét a személyre szabott gyógykezelésben, betegtájékoztatásban akkor is, ha terápiás konzekvenciájuk nem

minden esetben van, véleményünk szerint hasonlóan lehet létjogosultsága egy bizonyítottan patogén szerepű kórokozó kimutatásának e célból is.

A HPV elleni oltás kapcsán dilemmát is okozhat az a tény, hogy a serdülők oltásához szülői beleegyezés szükséges. Egy fiktív példa szerint egy 18 évesnél fiatalabb lány – mikor édesanyja kimegy a rendelőből – azt mondja az orvosának, hogy nemsokára le fog feküdni barátjával. Az orvos elmondja neki – egyebek mellett – a HPV kockázatát, s a HPV elleni oltás előnyeit. A lányt ez meggyőzi, s kéri, hadd kapja meg az oltást. A rendelőbe behívott édesanyja azonban makacsul elutasítja az oltást. A lány fontolgatja, hogy majd az anyja nélkül visszajön beoltatni magát (82).

Ez a szituáció Magyarországon, a jelenlegi jogi környezetben nem lenne könnyen megoldható, hiszen az orvos nem olthatja be a lányt a szülő beleegyezése nélkül. Az Egészségügyi törvényben (64) a 21. § (1) pontjában ugyan szerepel, hogy a szülőnek nincs joga olyan döntést hozni, mely a kiskorú számára hátrányos, de mivel ez az oltás Magyarországon nem kötelező, ezért ez a döntés egyfajta határeset, annak ellenére, hogy az orvos számára nyilvánvaló, hogy a lány érdekében állna az oltás.

A hazai szabályozás (64) 16. § (5) (6) pontja szerint kiskorú esetén a törvényes képviselő ad hozzájárulást az invazív beavatkozáshoz, így a HPV elleni oltáshoz is. 16. életévét betöltött kiskorú személy esetén (tehát a 7. osztályosok jelenlegi hazai közfinanszírozott iskolai oltása esetében még nem) ez annyiban módosul, hogy a kiskorú megnevezhet egy nagykorú személyt arra, hogy a törvényes képviselő (szülő) helyett a beavatkozásba való beleegyezés jogát helyette gyakorolja, s a törvényes képviselőt kizárhatja a tájékoztatandók köréből, annak érdekében, hogy a szülőtől esetleg eltitkolni kívánt kapcsolat esetén se HPV elleni oltás nélkül kezdjen szexuális életet a kiskorú, mely így számára egyértelmű hátrányt okozna (64).

Ez tehát azt jelenti, hogy ha a fenti példában a lány 17 éves lenne, a barátja pedig, akivel szexuális együttlétet tervez 19 éves, akkor a lány, mint 16. életévét betöltött kiskorú megjelölhetné nagykorú barátját, hogy édesanyja, törvényes képviselői helyett barátja gyakorolja helyette a beavatkozásba (védőoltás beadatásába) való beleegyezés jogát, s kizárhatná édesanyját a tájékoztatandók köréből. 15 éves lány esetében azonban erre Magyarországon nincs lehetőség. A valóságban tehát ez azt jelenti, hogy a lány HPV elleni oltás nélkül kezdené el a szexuális életet, mely így számára többlet kockázatot hordoz.

Az USA-ban az ehhez hasonló helyzetek kezelésére alkalmazzák az ún. érett kiskorú szabályt. Eszerint 15 éves vagy annál idősebb serdülők esetén nem kell szülői beleegyezés, illetve a szülő értesítése, ha a serdülő fogamzásgátlás, prenatalis gondozás, szexuális úton átvihető betegségek kezelése, humán immundeficiencia vírus (HIV), illetve drogabúzus miatt kér orvosi kezelést. Kezelni lehet ezekben az esetekben a serdülőt a szülő értesítése, illetve beleegyezése nélkül is. A logika az, hogy ha ilyenkor a szülő beleegyezését kérnék, a serdülő nem fordulna orvoshoz kezelésért, s végső soron rosszabbul járna, mintha szülői beleegyezés nélkül ugyan, de kezelést kap (83). Kaliforniában egy 2011-es törvény szerint (AB499) az érett kiskorúval kapcsolatos kivételeket úgy értelmezik, hogy az kifejezetten kiterjed a HPV elleni védőoltás beadatására is az érett kiskorú tájékoztatása, illetve beleegyezése alapján (82).

5.5. Kommunikációs szempontok

A WHO 2020 november 17-én meghirdette a méhnyakrák felszámolását, mint kiemelt népegészségügyi célt. Ennek mérőszámát legfeljebb évi 4 esetként határozta meg 100 000 főre, három stratégiai eszközöként pedig a 15 év alatti lányok legalább 90%-ának HPV elleni védőoltását, a 35 év alatti nők legalább 70%-ának szűrését egy magas teljesítőképességű teszttel, megismételve 45 éves korban, valamint a kiszűrt rákmegelőző és malignus elváltozások legalább 90%-ának kezelését jelölte meg. Tehát a magas átoltottságon túl is a nők legalább 70 százalékanak kellene legalább 35 év 45 éves korukban HPV-szűrésen részt vennie a méhnyakrák eradikációjához (84). A páciens megjelenése a védőoltás beadása céljából alkalmat adhat akár erre a HPV szűrésre is, természetesen az előzmény HPV szűrések időpontjától és azok eredményétől is függően. Hiszen a megelőzés a primer prevenciót jelentő védőoltás és a szekunder prevenciót jelentő szűrés együttes alkalmazásával áll „két lábon”.

A tervezett, bizonyítottan hatékonyabb, az európai ajánlásokban is már 2015 óta (85) szereplő HPV alapú szűrés bevezetése a védőnők bevonásával végzett népegészségügyi méhnyakszűrés hatékonyságát is növelhetné, mind a páciensek, mind a szakemberek motivációját is emelve. A páciensek HPV alapú szűréssel kapcsolatos lehetséges negatív és pozitív attitűdjeiről, ezek vélt és valós okairól, a páciensközpontú kommunikáció ajánlásairól a nagyobb elfogadás érdekében áttekintő irodalom is megjelent már. Eszerint a HPV-alapú szűrésre áttérés önmagában is felvethet új attitűdöket, az előnyök – korábbi kiszűrés, ritkábban szükséges a megjelenés – megértése mellett esetleges félelmeket is a

szűrési populációban a lehetséges hátrányokkal kapcsolatban. Ezek befolyásolhatják a HPV alapú szűrésre áttérés elfogadását, a részvételi hajlandóságot, hiszen itt egy nemi úton terjedő kórokozó kimutatásáról, ezzel kapcsolatos lehetséges stigmatizációról is szó van. Ezeknek az ellenérzéseknek a feloldása szintén nem csak edukációs, inkább kommunikációs feladat. Ebben a kvalitatív összefoglaló tanulmányban megerősítették, hogy ilyen tájékoztatás során többek között magának a szűrési folyamatnak és céljának a leírása mellett érdemes kitérni a fertőződés egyéni (magas) kockázatára és az esetleges pozitív eredmény várható következményeire, lehetséges további lépésekre, kezelhetőségeire is (86).

Korábbi szervezett népegészségügyi szűrési programon (2003) kifejezetten alacsony (8%) volt a részvételi arány, és egyenlőtlen volt az igénybevétel abban a tekintetben is, hogy sokaknál az előírtnál gyakrabban is történt kenetvétel, míg sokaknál évekig nem (87).

Látjuk, hogy vannak, akik tünetek híján évekig, akár évtizedekig nem vesznek részt méhnyakszűrésen. A szakirodalom rámutat, hogy ennek a döntésüknek a háttere a megalapozott ismeretek hiányán túl több lépcsős és több tényezős. A szándék kialakulása az első lépcsőfok, amit a megvalósítás követhet (tervezett cselekvés elmélete), mindkettőnek külön-külön meglehetnek a maga érzelmi és fizikai akadályai, nehézségei. Például előbbinél (érzelmi) a szégyenérzet, a fájdalomtól, sérüléstől, vagy épp a rossz eredménytől, annak közösségbeli megítélésétől való félelem, utóbbinál (fizikai) a gyakorlatban a szűrés helyszínének távolsága, elérhető időintervalluma, a gyermekfelügyelet megoldhatósága, korábbi saját, vagy másoktól hallott rossz tapasztalatok. A szándék kialakulásához világossá kell válnia a szűrés hozzáadott értékének és az illetőre vonatkozó relevanciájának is, például hiedelmek tisztázása arról, valóban neki szól-e, mekkora a betegség valószínűsége az ő esetében a jelenlegi szexuális életvitel, életkor, tünetmentesség mellett (egészség-hiedelem-modell). Az egészségügyi szereplők által javasolt biztosítani a választás lehetőségét, hogy női szakember vegye a mintát. Fogadjuk megértéssel, hogy a vizsgálattal járó élethelyzet a páciensek számára nem rutin és nem könnyű, és javasolt csökkenteni a részvétel lehetséges gyakorlati akadályait (88–90).

A „Helybe visszük a szűrővizsgálatokat” program 2021. évi eredményei azt mutatták, hogy az érintett településeken a népegészségügyi méhnyakszűréssel megcélzott 25–65 év

közötti nőknek küldött 17 623 meghívólevél nyomán a meghívást követő megjelenési arány mindössze 7,6% volt (1339 fő). Ugyanakkor a programon egyéb szűrések céljából is személyesen megjelent összesen 4070 nőnek már 51,42%-a (2093 fő) vette igénybe a nőgyógyászati vizsgálatot/méhnyakszűrést, ideértve az idősebb korosztályt is (átlag=51,5 év, SD: 13,75 év), tehát azok is, akik nem is szerepeltek a levélben meghívottak közt életkoruk, vagy az elmúlt 3 évben már elvégzett méhnyakszűrés okán. Bár intenzív média kommunikáció kísérte az eseményt, a személyes jelenlét során folytatott beszélgetések és normakövetés is szerepet játszhatott abban, hogy a többi szűrés közt a némi kellemetlenséggel járó nőgyógyászati vizsgálatot is ilyen arányban igénybe vették (91).

Egy tanulmány szerint például a részvételi szándék felmérése, ezzel a jelentőségének az emelése, tudatosítása a páciensekben is már önmagában növeli a kedvező magatartásváltozás esélyét. Ennek során 4277 nőt invitáltak levélben az esedékes méhnyakszűrésre, mindegyiküknek mellékelve egy közérthető szakmai tájékoztató kiadványt is. A páciensek közül 1500-at megkérdeztek egy-egy további standard kérdőívvel is a "tervezett magatartás" egészségpszichológiai elmélete mentén, másik 1500-at pedig emellett még a "feltételezett megbánás" egészségpszichológiai elmélete mentén is szándékaikról a részvételről. Szignifikánsan többen mentek el végül ténylegesen a szűrésre pusztán bármelyik kérdőív láttán (21% helyett 26%), akik pedig ki is töltötték az elsőt, azok közül 44%, illetve a mindkét kérdőívet kitöltők közül 65% ment el a szűrésre, a kontrollcsoport 21%-ával szemben (92). Természetesen a lehetséges oksági láncolat iránya utóbbi esetekben kérdőjeles, hisz akik "gondosabbak", kérdőívet is nagyobb eséllyel töltenek ki, és szűrésre is inkább elmennek. De az első megfigyelés, amikor a meghívó levélhez véletlenszerűen kiválasztott körben csatolt kérdőívet ki sem töltötték, csak látták, hogy fontos valakinek, és ez önmagában is némileg mozgósító hatású volt: ez igen érdekes és tanulságos összefüggés arról, hogy nem feltétlenül elég szakmai ismeretek nyújtása a meggyőzéshez.

Ugyanezek az elvek a személyes felkeresésen túl a legkülönbözőbb print, digitális, online, közösségi media, illetve multimodális kommunikációs csatornák alkalmazása (93) esetén is figyelembe vehetők, veendők.

A 2019-ben indult koronavírus pandémia (COVID) mutatta meg, hogy a védőoltásokkal kapcsolatos lakossági ellenállás milyen komoly veszélyt jelent a lakosság egészségére (94). A védőoltás-szkepticizmus nemcsak a COVID kapcsán, hanem a HPV

elleni oltás kapcsán is létező jelenség. Az oltásokkal kapcsolatos szkepticizmus leküzdésére ma az a domináns megközelítés, hogy úgy vélik, azt az informátlanság okozza, s a megoldás a jobb informálás. Ez a megközelítés azonban csak korlátozottan volt eredményes. Ennek az az oka, hogy a védőoltások iránti ellenállást nemcsak az informátlanság, hanem a bizalmatlanság is okozza, hazánkban is (95). Nagyon sokan úgy gondolják ugyanis, hogy a gyógyszerfejlesztés, jóváhagyás, szakmai irányelvek megfogalmazása kapcsán sokszor a szakemberek érdekkonfliktusa érhető tetten. A gyógyszert, védőoltást kifejlesztő szakemberek sokszor anyagilag is érdekeltek a kifejlesztett termék sikerében, s így nem tudják pártatlanul megítélni annak előnyeit és hátrányait – szól az érvelés, mely a lappangó bizalmatlanságot okozza. Így lehetséges, hogy a védőoltások nagyobb elfogadtatása érdekében eme bizalmatlanság eloszlatását kellene célul kitűzni, illetve erre kellene a hangsúlyt helyezni, mert ez nagyobb hatékonysággal vezetne eredményre, mint a pusztá tájékoztatás (96).

A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően 25 éves kortól kezdődően a primer hrHPV alapú szűrésre áttérés időszerű hazánkban is. A nemzetközi gyakorlatban legnagyobb időközrel, negatív eredmény esetén 10 évente felajánlott HPV vizsgálat, és 35 év feletti alkalmazás esetén ez személyenként 2-3 alkalmat jelentene a jelenlegi szűrési populációban, 35-45, 45-55 (és esetleg 55-65) éves korban egyszer-egyszer. A 25-65 éves női populáció 2024-ben 2,64 millió főt jelent. Egy klinikailag validált HPV teszt, amely az összes nagy kockázatú típust legalább csoport szinten kimutatja, hozzávetőleg 7-10 ezer Ft-ba kerül. Az iskolai védőoltásnak köszönhetően az első megelőzőtt méhnyakrákos esetek a szűrési populáció fiatalabb oldalán már a 2025-ös évben jelentkeznek, a kezelésre fordított költségeket csökkentve. Tehát a fenti, HPV alapú szűrés közfinanszírozottá tétele nem csak többletköltséget, inkább költség átcsoportosítást jelentene. Természetesen a szűrés más pl. személyi, kommunikációs költségelemeket is hordoz, de az elkerült megbetegedések is (munkából kieső idő, családban végzett tevékenység), nem beszélve a pszichés következményekről. A rendelkezésünkre álló, evidenciákon alapuló, hatásos és költséghatékony eszközök tudatos bevezetése és alkalmazása aktív nők ezreinek életét, családok ezreinek épségét és egységét óvhatja meg.

6. Következtetések

A legfontosabb megállapítások, *eredményeink szerint*:

- *Magyarországon 11,15% (életkor szerint reprezentatívan 9,73%) hrHPV prevalenciát mértünk, ami hasonló a világátlaghoz, magasabb, mint az európai átlag, és valamivel alacsonyabb a közép-kelet-európai átlagnál.*
- *A hazai népegészségügyi szűrőprogramoknak a hrHPV prevalencia alapján inkább korcsoportokat érdemes megcéloznia, mint földrajzi régiókat. A részvételi adatok alapján külön figyelemmel kell lenni az 51 év feletti nők bevonására.*
- *Az 54 év feletti korcsoportot a védőnők hatékonyabban érik el a szakorvosoknál, különösen községekben, alacsonyabb iskolázottság és legalább 3 éve nem szűrtek esetén. A védőnők laboratóriumi feldolgozás szempontjából eredményes méhnyaki mintákat biztosítanak, 95% feletti, a szakorvosokétól szignifikánsan nem eltérő arányban. A 25–65 éves szűrési populáció idősebb része az, ahol az iskolai átoltottság kedvező hatása a legkésőbb fog érvényesülni, tehát a védőnők szerepe ez alapján az idő előrehaladásával relatíve is nőhet.*
- *Az iskolai oltási program elindulását, valamint a méhnyakrák előfordulásának korosztályi eloszlását figyelembe véve a szűrés szerepe sikeres oltási program mellett is legalább 20–30 évig jelentős marad.*
- *A magasabb iskolai végzettség és a városi lakóhely (az életkor befolyásoló hatásának kiszűrését követően is) szignifikánsan magasabb hrHPV prevalenciával járt;*
- *A 16-os és 31-es genotípust követően a gyakorisági sorrendben bizonyos, a védőoltásokkal nem lefedett genotípusok következtek (HPV51, HPV66, HPV56) a korábbi nemzetközi adatokhoz képest is váratlanul magasabb prevalenciával, előrevetítve egy lehetséges tendenciát ezeknek a védőoltással nem lefedett genotípusoknak a további relatív elterjedésére.*
- *Egészségpszichológiai szempontú felkészülésre is szükség van ismeretek átadása mellett a hatékony orvosi, védőnői, vagy akár online kommunikációhoz.*
- *A HPV elleni védőoltás beadása előtti HPV státusz az oltásnak a páciensre vonatkozó egyéni hatásosságáról és a betegség fennmaradó kockázatáról való tájékoztatás szempontjából megfontolandó. Minél fiatalabb az adott páciens, és minél több partnere volt már, annál inkább. A páciens igénye szerinti pontosságú tájékoztatás szükséges, végső soron a tudatosabb megelőzés érdekében.*

7. Összefoglalás

Magyarországon 2018–2019-ben elvégeztük az első megye és településtípus szerint földrajzilag reprezentatív nagy kockázatú HPV genotípus prevalencia keresztmetszeti felmérést az ország 25-65 éves női lakossága körében, akik a szűrési populációt jelentik. Irodalmi adatok és nemzetközi irányelvek támasztják alá az elsődlegesen HPV alapú szűrés bevezetésének szükségességét Magyarországon is. A népegészségügyi döntéselőkészítéshez és utánkövetéshez tanulmányunk biztosította a genotípusra lebontott hrHPV prevalencia adatbázist kiindulásként, 4000 mintán, demográfiai tényezőkhez kapcsolhatóan. A hazai védőnők által levett 905 méhnyaki minta hrHPV eredményeinek feldolgozásával nem készült még tudomásunk szerint hasonló volumenű tanulmány.

Saját tudományos eredményként könyvelhető el 1) az országos 11,15% hrHPV prevalencia, mely életkor szerint is reprezentatívan 9,73% hazánkban. 2) két-két megyében az országos átlagnál szignifikánsan magasabb illetve alacsonyabb hrHPV prevalencia az átlagéletkori és településszerkezeti különbségek hatásának statisztikai kiküszöbölése után nem maradt szignifikáns. 3) a felsőfokú iskolai végzettség az általános iskolaihoz képest, és a fővárosi lakóhely a községihez képest az életkor és további vizsgált változók hatását kiküszöbölve is szignifikánsan magasabb hrHPV prevalenciával járt. 4) A 16-os és 31-es genotípust követően a gyakorisági sorrendben védőoltásokkal nem lefedett genotípusok következtek (HPV51, HPV66, HPV56) a nemzetközi adatokhoz képest váratlanul magasabb prevalenciával. 5) Az 54 év feletti korcsoportot a védőnők hatékonyabban érik el a szakorvosoknál, különösen községekben, alacsonyabb iskolázottság és legalább 3 éve nem szűrtek esetén. A védőnők laboratóriumi feldolgozás szempontjából eredményes méhnyaki mintákat biztosítanak, 95% feletti, a szakorvosokétól szignifikánsan nem eltérő arányban.

A védőnők bevonása a nőgyógyásznál szűrést igénybe nem vett nőknél a teljes 25-65 éves korosztályban hatékony és indokolt. A kommunikációs felkészülésnek tartalmaznia kell a modern egészségpszichológia eredményein alapuló eszközöket.

További molekuláris epidemiológiai utánkövetésnek kell rávilágítania a genotípusok gyakoriságának idővel várható eltolódásaira a védőoltásokban nem jelenlévő genotípusok irányába, a szervezett HPV elleni védőoltás és a népegészségügyi méhnyakszűrés folytatásával összefüggésben.

8. Irodalomjegyzék

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144:1941–1953.
2. Nemzeti Rákregiszter és Biostatisztikai Központ [National Cancer Registry and Biostatistics Centre]. 2025 [accessed 2025 Apr 25]. Available from: <https://stat.nrr.hu/nrrstat/regi/0>.
3. Mihály-Vajda R, Boncz I, Elmer D, Csákvári T, Németh N, Kajos LF, Pónusz-Kovács D, Bódis J, Kívés Z. A méhnyakrák okozta éves epidemiológiai és egészségbiztosítási betegségteher Magyarországon [Annual epidemiological and health insurance burden of cervical cancer in Hungary]. *Orv Hetil*. 2021;162:22–29. PMID: 33774605.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260–265.
5. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1478–1488.
6. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, Arbyn M, Syrjänen S. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*. 2013;31:H59–H70.
7. Tachezy R, Smahelova J, Kaspírkova J, Salakova M. Human papillomavirus type-specific prevalence in the cervical cancer screening population of Czech women. *PloS One*. 2013;8:e79156. PMID: 24265750.
8. Ilisiu MB, Hashim D, Andreassen T, Støer NC, Nicula F, Weiderpass E. HPV Testing for Cervical Cancer in Romania: High-Risk HPV Prevalence among Ethnic Subpopulations and Regions. *Ann Glob Health*. 2019;85:89.
9. Nyári T, Cseh I, Woodward M, Szöllösi J, Bak M, Deák J. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Hum Reprod*. 2001;16:2235–2237.

10. Kornya L, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;100:231–236. PMID: 11750971.
11. Benczik M, Takács T, Jeney Cs. HPV-genotípusok Magyarországon a Genoid Laboratórium 2005/2006-ban végzett 12000 vizsgálata alapján [HPV genotypes detected by GenoID laboratory in Hungary at 2005/2006 n=12000]. *STD és Genitális Infektol* (2008) 2:10–16.
12. Galamb A, Pajor A, Langmár Z, Sobel G. Az első magyarországi humán papillomavírus központ tapasztalatai (2007–2011) [Results of the first human papilloma virus center in Hungary (2007-2011)]. *Orv Hetil.* 2011;152:1804–1807. PMID: 22011366.
13. Szentirmay Z, Veleczki Z, Kásler M. Humán papillomavírus asszociált méhnyakmegbetegedések Magyarországon: epidemiológia és a HPV-típusok összefüggése a párhuzamosan végzett citológiai diagnózissal [Human papillomavirus associated cervix uteri morbidity in Hungary: epidemiology and correlation with the HPV types and the simultaneous cytological diagnosis]. *Orv Hetil.* 2017;158:1213–1221. PMID: 28758434.
14. Fogarasi AI, Benczik M, Moravcsik-Kornyicki Á, Kocsis A, Gyulai A, Kósa Z. The Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Hungary-A Geographically Representative, Cross-Sectional Study. *Pathol Oncol Res POR.* 2022;28:1610424. PMID: 35783359.
15. Kaplan RM. Two pathways to prevention. *Am Psychol.* 2000;55:382–396. PMID: 10812691.
16. European Medicines Agency. Cervarix, Humán papillomavírus védőoltás, 16, 18 típusok ellen, rekombináns, adjuvánssal ellátott, adszorbeált, Alkalmazási előírás [Cervarix, INN-Human Papillomavirus vaccine [Types 16, 18] (Recombinant, adjuvanted, adsorbed)]. 2023 [accessed 2023 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_hu.pdf.

17. European Medicines Agency. Silgard, Humán papillomavirus védőoltás, 6, 11, 16, 18 típusok ellen, rekombináns, adszorbeált, Alkalmazási előírás [Silgard, Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)]. 2023 [accessed 2023 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/silgard-epar-product-information_hu.pdf.
18. European Medicines Agency. Gardasil 9, Humán papillomavirus védőoltás 9 féle típus ellen, rekombináns, adszorbeált, Alkalmazási előírás [Gardasil 9, INN-Human Papillomavirus 9 valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)]. 2023 [accessed 2023 May 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_hu.pdf.
19. Molnár Z. Humán papillomavírus elleni védőoltás bevezetése Magyarországon: az oltási stratégia alakulása 2014-től napjainkig. *Aranypajzs*. 2022;1:16–26.
20. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2025 [updated: 2025 Apr 7, accessed: 2025 May 25] Available from: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard).
21. Mészner Zs, Jelenik Zs, Kulcsár A. Guideline for adult vaccination schedule 2021. Felnőttkori oltások ütemezésének ajánlása 2021. 2021 [accessed 2023 June 23]. Available from: https://www.antsz.hu/data/cms102448/Felnottkori_oltasok_utemezesenek_ajanlasi.pdf
22. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol Oncol*. 2018;151:229–234.
23. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2014;383:524–532. PMID: 24192252.
24. European Commission initiative on cervical cancer. European guidelines on cervical cancer screening and diagnosis. Publications Office of the European Union; 2025. [accessed 2025 Aug 24]. Available from: <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ec-cvc/european-cervical-cancer-guidelines>.

25. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: web annex A: syntheses of evidence. 2021 [accessed 2024 Sept 16]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342366/9789240030886-eng.pdf>.
26. European Commission. Council Recommendation on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening. 2022 [accessed 2024 Sept 16]. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-09/com_2022-474_act_en.pdf.
27. Koiss R, Boncz I, Hernádi Z, Szentirmay Z. Javaslat a hazai méhnyakszűrési eljárásrend korszerűsítésére [Proposal for the modernization of cervical screening procedure in Hungary]. *Orv Hetil.* 2017;158:2062–2067. PMID: 29285941.
28. Póka R. Méhnyakszűrés. Nemzetközi körkép és javaslat a hazai irányelvek fejlesztésére [Cervical screening. International overview and proposal for the development of domestic guidelines]. *Magy Nőorv L.* 2018; 81: 38–46.
29. Papanicolaou GN, Marchetti AA. The use of endocervical and endometrial smears in the diagnosis of cancer and of other conditions of the uterus. *AJOG.* 1943; 46:421-422.
30. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, Poljak M, Murillo R, Broutet N, Riley LM, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2022;10:e1115–e1127.
31. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:579–583.
32. Haghighi F, Ghanbarzadeh N, Ataee M, Sharifzadeh G, Mojarad J, Najafi-Semnani F. A comparison of liquid-based cytology with conventional Papanicolaou smears in cervical dysplasia diagnosis. *Adv Biomed Res.* 2016;5:162.
33. McMenamin M, McKenna M, McDowell A. Clinical Utility of CINtec PLUS Triage in Equivocal Cervical Cytology and Human Papillomavirus Primary Screening. *Am J Clin Pathol.* 2018;150:512–521. PMID: 30169728.

34. Kocsis A, Takács T, Jeney C, Schaff Z, Koiss R, Járay B, Sobel G, Pap K, Székely I, Ferenci T, et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial ($n > 6,000$) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer*. 2017;140:1119–1133.
35. Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Bleeker MCG, Verhoeve HR, Van Baal WM, Van Trommel N, Kenter GG, Meijer CJLM, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated With Absence of *FAM19A4/miR124-2* DNA Methylation (CONCERVE Study). *J Clin Oncol*. 2022;40:3037–3046.
36. Burdier FR, Waheed D-N, Nedjai B, Steenbergen RDM, Poljak M, Baay M, Vorsters A, Van Keer S. DNA methylation as a triage tool for cervical cancer screening – A meeting report. *Prev Med Rep*. 2024;41:102678.
37. Yao Y, Tian Q, Cheng B, Cheng Y, Ye J, Lu W. Human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA detection in cervical exfoliated cells: a potential triage for HPV-positive women. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 2017;18:256–262.
38. Schreiberhuber L, Barrett JE, Wang J, Redl E, Herzog C, Vavourakis CD, Sundström K, Dillner J, Widschwendter M. Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population. *Nat Med*. 2024;30:2251–2257.
39. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018;k4823.
40. Van Keer S, Peeters E, Vanden Broeck D, De Sutter P, Donders G, Doyen J, Tjalma WAA, Weyers S, Vorsters A, Arbyn M. Clinical and analytical evaluation of the RealTime High Risk HPV assay in Colli-Pee collected first-void urine using the VALHUDES protocol. *Gynecol Oncol*. 2021;162:575–583.
41. The American College of Obstetricians and Gynecologists. FAQs. Colposcopy. 2025 [accessed: 2025 May 25]. Available from: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/colposcopy>.

42. Liu L, Liu J, Su Q, Chu Y, Xia H, Xu R. Performance of artificial intelligence for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2025;80:102992.
43. Hilal Z, Rezniczek GA, Alici F, Kumpernatz A, Dogan A, Alieva L, Tempfer CB. Loop electrosurgical excision procedure with or without intraoperative colposcopy: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:377.e1-377.e7.
44. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51:950–968. PMID: 25817010.
45. Rennie D, Boxsell J, Pedretti K. A team care model of cervical ^[1]screening in a general practice. *Aust Fam Physician*. 2015;44:515–518. PMID: 26590499.
46. Rurik I. How can the Swiss contribution improve Hungarian primary care. *Primary Care*. 2014; 14.9: 155–156.
47. Sándor J, Kósa K, Fürjes G, Papp M, Csordás Á, Rurik I, Ádány R. Public health services provided in the framework of general practitioners' clusters. *Eur J Public Health*. 2013;23:530–532. PMID: 23882117.
48. Sawicki OA, Mueller A, Klaaßen-Mielke R, Glushan A, Gerlach FM, Beyer M, Wensing M, Karimova K. Strong and sustainable primary healthcare is associated with a lower risk of hospitalization in high risk patients. *Sci Rep*. 2021;11:4349. PMID: 33623130.
49. Declaration of Alma-Ata International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. 1978 [accessed 2024 Oct 8]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/39228/9241800011.pdf?sequence=1>.
50. 28/2013. (IV. 5.) EMMI rendelet a területi védőnői ellátásról szóló 49/2004. (V. 21.) ESzCsM rendelet módosításáról [EMMI Decree No. 28/2013 (IV. 5.) amending ESzCsM Decree No. 49/2004 (V. 21.) of the ESzCsM on the provision of regional care by a health visitors]. 2013 [accessed 2024 July 17]. Available from: http://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/1509/fajlok/28_2013_emmir.pdf.

51. Vokó Z, Nagyjánosi L, Margitai B, Kövi R, Tóth Z, László D, Kaló Z. Modeling cost-effectiveness of cervical cancer screening in Hungary. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2012;15:39–45. PMID: 22264970.
52. 18/2016. (VIII. 5.) EMMI rendelet A felsőoktatási szakképzések, az alap- és mesterképzések képzési és kimeneti követelményeiről, valamint a tanári felkészítés közös követelményeiről és az egyes tanárszakok képzési és kimeneti követelményeiről szóló 8/2013.(I. 30.) EMMI rendelet módosításáról [EMMI Decree No. 18/2016 (VIII.5.) amending EMMI Decree No. 8/2013 (I. 30.) on the training and outcome requirements of higher education vocational training, bachelor's and master's programmes, common requirements for teacher preparation and the training and outcome requirements of certain teacher specialisations]. *Magyar Közlöny.* 2016; 116: 10408–11971.
53. Gyulai A, Takács P, Sárvári A, et al. A népegészségügyi célú méhnyakszűrésben résztvevő védőnők szakmai attitűdjének vizsgálata [Survey of the professional attitude of health visitors involved in cervical screening for public health purposes]. *AranyPajzs* 1.2. 2022; 6–23.
54. Népszámlálási adatbázis, Központi Statisztikai Hivatal [Hungarian Central Statistical Office. Census database]. 2022 [accessed 2024 July 17]. Available from: www.ksh.hu.
55. 2011. évi CLXXXIX. törvény Magyarország helyi önkormányzatairól [Act CLXXXIX of 2011 on Local Governments in Hungary]. 2011 [accessed 2024 July 17]. Available from: <https://njt.hu/jogszabaly/2011-189-00-00.8>.
56. National Center for Public Health. VACSATC (Vaccine Safety - Attitudes, Training and Communication) Vaccination Guideline 2023. [Nemzeti Népegészségügyi Központ. Oltásbiztonság - Álláspontok, Képzés és Kommunikáció, Védőoltási Módszertani Levél 2023.] 2023 [accessed 2023 May 4]. Available from: <http://www.vacsatc.hu/?Szakmai-oldalak&pid=39>.
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [accessed 2023 July 26]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>.

58. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Information For Young Women. 2023 [accessed 2023 March 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-young-women.htm>.
59. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, Kesic V, Nieminen P, Redman CW, Gultekin M. Human papillomavirus vaccination: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019;116:21–26. PMID: 31163338.
60. Li M, Yang ZL, Chen ZY, et al. Cervical Cancer Screening and Prevention. *Cancer Screen Prev*. 2023; 2(1): 42–50.
61. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care, American College of Obstetricians and Gynecologists' Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion, Number 809. *Obstet Gynecol*. 2020; 136(2): e15.
62. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:698–702. PMID: 31415491.
63. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH, American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:274–280. PMID: 32639044.
64. Health Law of Hungary. [1997. évi CLIV. tv. az egészségügyről.] 1997 [accessed 2023 July 24]. Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700154>.TV.
65. Fogarasi IA, Kovács J, Belicza É. A humán papillomavírus elleni védőoltást megelőző betegtájékoztatók egyes különleges szempontjai. Lehet néha indokolt, ami nem szükséges, és mással helyettesíthető, ami szükséges? [Extraordinary aspects of patient information before vaccination against human papillomavirus. Are there things not necessary but justifiable and necessary but replaceable?]. *Orv Hetil*. 2023;164:1795–1802.

66. Fogarasi IA, Melczer Z, Gyulai A. Az alapellátás szerepe a népegészségügyi méhnyakszűrésben Következtetések egy hazai nagy kockázatú humán papillomavirus prevalencia felmérés adataiból [Emerging role of primary care health visitors in population-based cervical screening]. *Orv Hetil.* 2025;166:263–271. PMID: 39955680.
67. Forman D, De Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine.* 2012;30:F12–F23.
68. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer.* 2009;45:2632–2639.
69. National Centre for Public Health. Public Health Analysis Centre Information System (NEKIR), Methodology Development of Health Service System project no. EFOP 1.8.0-VEKOP-17-2017-00001. 2019 [Accessed Apr 28, 2021]. Available from: <https://efop180.antsz.hu/nepegeszsegugyi-elemzesi-kozpont/75-nepegeszsegugyi-elemzesi-kozpont/168-nekir-adatvalaszto.html>.
70. Walji LT, Murchie P, Lip G, Speirs V, Iversen L. Exploring the influence of rural residence on uptake of organized cancer screening - A systematic review of international literature. *Cancer Epidemiol.* 2021;74:101995. PMID: 34416545.
71. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:46.e1-46.e11.
72. Lin W, Chen B, Hu H, Yuan S, Wu B, Zhong C, Huang W, Liu Z, Wang Y. Joint effects of HPV-related knowledge and socio-demographic factors on HPV testing behaviour among females in Shenzhen. *Eur J Public Health.* 2021;31:582–588.
73. Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Cropet C, Barone G, Ronin V, Regnier V, Leocmach Y, Jacquard A-C, Vanhems P, Chauvin F, et al. Prevention of sexually transmitted infections among girls and young women in relation to their HPV vaccination status. *Eur J Public Health.* 2013;23:1046–1053.
74. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, De Sanjosé S, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131:2349–2359.

75. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis.* 2010;202:1789–1799.
76. Monsonog J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap P-S, Huh W. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: Data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol.* 2015;137:47–54.
77. Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, Anh P, Ferreccio C, Hieu N, Matos E, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet.* 2005;366:991–998.
78. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao F-H, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15:172–183. PMID: 24433684.
79. Costa S, Verberckmoes B, Castle PE, Arbyn M. Offering HPV self-sampling kits: an updated meta-analysis of the effectiveness of strategies to increase participation in cervical cancer screening. *Br J Cancer.* 2023;128:805–813.
80. Nicoli F, Mantelli B, Gallerani E, Telatin V, Squarzon L, Masiero S, Gavioli R, Palù G, Barzon L, Caputo A. Effects of the age of vaccination on the humoral responses to a human papillomavirus vaccine. *Npj Vaccines.* 2022;7:37.
81. Palefsky JM, Cox JT. Patient Education: Human papillomavirus (HPV) vaccine (Beyond the Basics). 2022 [accessed: Oct 26, 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-hpv-vaccine-beyond-the-basics?topicRef=8325&source=see_link.
82. Agrawal S, Morain SR. Who calls the shots? The ethics of adolescent self-consent for HPV vaccination. *J Med Ethics.* 2018;44:531–535. PMID: 29478033.
83. Fischer C, Oneto C. USMLE Medical Ethics: The 100 cases you are most likely to see on the exam. New York: Kaplan Publishing, 2006; 6.

84. Das M. WHO launches strategy to accelerate elimination of cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2021;22:20–21.
85. Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1:22–31.
86. Nothacker J, Nury E, Roehl Mathieu M, Raatz H, Meerpohl JJ, Schmucker C. Women’s attitudes towards a human papillomavirus-based cervical cancer screening strategy: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Health.* 2022;48:295–306. PMID: 36223918.
87. Boncz I, Sebestyén A, Döbrossy L, Kovács A, Budai A, Székely T. A méhnyakszűrés részvételi mutatói Magyarországon [The coverage of cervical screening in Hungary]. *Orv Hetil.* 2007;148:2177–2182. PMID: 17988975.
88. Chorley AJ, Marlow LAV, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. *Psychooncology.* 2017;26:161–172. PMID: 27072589.
89. Mózes N, Feith HJ. A méhnyakrák citológiai szűrővizsgálaton való részvételt befolyásoló tényezők összehasonlító felmérése Magyarországon roma és nem roma lakosság körében, összefüggésben szlovák és román eredményekkel [Comparative study of factors influencing cytological screening for cervical cancer attendance in Hungary among Roma and non-Roma population, in relation to Slovak and Romanian results]. *Orv Hetil.* 2023;164:1416–1425. PMID: 37695714.
90. Urbán R. Az egészségpszichológia alapjai. ELTE Eötvös kiadó, Budapest, 2022. 147–156.
91. Karácsony I, Bertókné Tamás R, Árváné Egri C, Fürtös VD, Szöllősi GJ, Surján O. A „Helybe visszük a szűrővizsgálatokat” program 2021. évi adatainak összegzése [Summary of the Hungarian Mobile Health Screening Program data for 2021]. *Orv Hetil.* 2023;164:1070–1076. PMID: 37422886.

92. Sandberg T, Conner M. A mere measurement effect for anticipated regret: impacts on cervical screening attendance. *Br J Soc Psychol.* 2009;48:221–236. PMID: 18793492.
93. Horváth T, Csupor D, Györfy Z, Varga Z. Internetalapú egészségkommunikációs lehetőségek (blogok, podcastok, videócsatornák) és a közösségi média [Internet-based health communication opportunities (blogs, podcasts, video channels) and the social media]. *Orv Hetil.* 2022;163:132–139.
94. Brys Z, Albert F, Péntes M. A COVID–19 elleni oltóanyagot elutasítók az aktív korú felnőtt magyar lakosság körében 2021 decemberében [COVID-19 vaccination refusal in the active Hungarian adult population in December, 2021 An exploratory study]. *Orv Hetil.* 2022;163:1135–1143. PMID: 35895445.
95. Karafillakis E, Simas C, Jarrett C, Verger P, Peretti-Watel P, Dib F, De Angelis S, Takacs J, Ali KA, Pastore Celentano L, et al. HPV vaccination in a context of public mistrust and uncertainty: a systematic literature review of determinants of HPV vaccine hesitancy in Europe. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15:1615–1627. PMID: 30633623.
96. Wheelock A, Ives J. Vaccine confidence, public understanding and probity: time for a shift in focus? *J Med Ethics.* 2022;48:250–255. PMID: 33687913.

9. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1.

Fogarasi, István András ; Melczer, Zsolt ; Gyulai, Anikó

Az alapellátás szerepe a népegészségügyi méhnyakszűrésben: Következtetések egy hazai nagy kockázatú humán papillomavírus prevalencia felmérés adataiból [Emerging role of primary care health visitors in population-based cervical screening. Further conclusions of a high-risk human papillomavirus prevalence survey in Hungary].

ORVOSI HETILAP 166: 7 pp. 263-271., 9 p. (2025) DOI: [10.1556/650.2025.33233](https://doi.org/10.1556/650.2025.33233)

Szakkikk (Folyóiratcikk) | Tudományos [35763924] PMID: 39955680

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q4

IF: 0,9 - A 2025-ös IF- és presztízisértékek (D1, Q) várható értékek.

2.

András, István Fogarasi ; Márta, Benczik; Ágota, Moravcsik-Kornyicki ; Adrienn, Kocsis; Anikó, Gyulai ; Zsigmond, Kósa

The Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Hungary—A Geographically Representative, Cross-Sectional Study

In: Tímár, József; Kopper, László; Ladányi, Andrea; Sebestyén, Anna Pathology & Oncology Research - Editors' Picks from 2022

Lausanne, Svájc: Frontiers Media S.A. (2023) pp. 88-96., 9 p.

Utánközlés (Könyvrészlet) | Tudományos [33781706]

3.

Fogarasi, István András ✉ ; Kovács, József ✉ ; Belicza, Éva

A humán papillomavírus elleni védőoltást megelőző betegtájékoztatás egyes különleges szempontjai: Lehet néha indokolt, ami nem szükséges, és mással helyettesíthető, ami szükséges? [Extraordinary aspects of patient information before vaccination against human papillomavirus: Are there things not necessary but justifiable and necessary but replaceable?]

ORVOSI HETILAP 164: 45 pp. 1795-1802., 8 p. (2023) DOI: [10.1556/650.2023.32904](https://doi.org/10.1556/650.2023.32904)

Szakkikk (Folyóiratcikk) | Tudományos [34314899] PMID: 40705455

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q4

IF: 0,8

4.

Fogarasi, András István ✉ ; Benczik, Márta; Moravcsik-Kornyicki, Ágota ; Kocsis, Adrienn; Gyulai, Anikó ; Kósa, Zsigmond

The Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Hungary—A Geographically Representative, Cross-Sectional Study

PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 28 Paper: 1610424, 9 p. (2022)

DOI: [10.3389/pore.2022.1610424](https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610424)

Szakkikk (Folyóiratcikk) | Tudományos [32886925] PMID: 35783359

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: **Q2**

Scopus - Pathology and Forensic Medicine SJR indikátor: Q2

Scopus - Cancer Research SJR indikátor: Q3

Scopus - Oncology SJR indikátor: Q3

IF: 2,8

5.

Gyulai, Anikó ; **Fogarasi, István András** ; Kocsis, Adrienn Nikolett; Moravcsikné, Kornyicki Ágota ; Surján, Orsolya; Kósa, Zsigmond János

A magas kockázatú Humán papillómavírus genotípusok prevalenciájának vizsgálata Magyarországon

NÉPEGÉSZSÉGÜGY 99: 2 p. 26 (2022)

Absztrakt / Kivonat (Folyóiratcikk) | Tudományos [33074578]

6.

Gyulai, Anikó ; Moravcsik-Kornyicki, Ágota ; Rákóczi, Ildikó ; Sárváry, Attila ; **Fogarasi, István** ; Kósa, Zsigmond János

A szervezett népegészségügyi méhnyakszűrés módszertanának fejlesztése Magyarországon

In: Rusinné, Fedor Anita (szerk.) Tudomány: iránytű az elérhető jövőhöz

Debrecen, Magyarország: Debreceni Egyetemi Kiadó (2022) 206 p. pp. 18-49., 32 p.

Szaktanulmány (Könyvrészlet) | Tudományos [33075409]

7.

A.I., Fogarasi ; M., Benczik; Á., Moravcsik-Kornyicki ; A., Kocsis;A., Gyulai ; Zs., Kosa
High-risk HPV prevalence in Hungary: a population-based, geographically-representative, cross-sectional study

In: S.n. (szerk.) IPVC 2020 ABSTRACTS

Barcelona, Spanyolország: International Papillomavirus Society (2020) p. 958

Absztrakt / Kivonat (Egyéb konferenciaközlemény) | Tudományos [31678586]

8.

Gyulai, Anikó ; **Fogarasi, István András** ; Kocsis, Adrienn Nikoletta; Moravcsikné, Kornyicki Ágota; Surján, Orsolya; Kósa, Zsigmond János

A magas kockázatú Humán papillómavírus genotípusok prevalenciájának vizsgálata Magyarországon

In: Rusinné, Fedor Anita; Balla, Petra (szerk.) A Magyar Tudomány Ünnepe 2019 „Értékteremtő Tudomány”

Nyíregyháza, Magyarország: Debreceni Egyetem Egészségügyi Kar (2019) p. 10

Absztrakt / Kivonat (Könyvrészlet) | Tudományos [30935755]

9.

Gyulai, Anikó; **Fogarasi, István András**; Benczik, Márta; Kocsis, Adrienn Nikoletta; Moravcsik-Kornyicki, Ágota; Kósa, Zsigmond János

A népegészségügyi méhnyakszűrés irányelvének fejlesztése, a HPV fertőzés reprezentatív epidemiológiai vizsgálata Magyarországon

In: Rusinné, Fedor Anita; Balla, Petra (szerk.) XIII. Nyíregyházi Doktorandusz Konferencia: Absztraktfüzet

Nyíregyháza, Magyarország: Debreceni Egyetem Egészségügyi Kar (2019) 58 p. pp. 27-28.

Absztrakt / Kivonat (Könyvrészlet) | Tudományos [31010594]

10. Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki tanárainak, témavezetőjének, szerzőtársainak, opponenseinek, munkatársainak, a kutatásban szerepet vállalt és a méhnyakrák megelőzésében elhivatott védőnőknek, szakorvosoknak, segítő munkatársaiknak, a vizsgálatokat elvégző laboratórium vezetésének és dolgozóinak jelentős segítségükért ezeknek az eredményeknek a megszületésében. Reményeink szerint egy kis lépéssel közösen hozzájárulhattunk minden magyar nő egészségben eltöltött életéveihez a családok és hazánk szebb jövőjéért.

1. Melléklet: Az asszisztált kérdőíves felmérés kérdéssora.



Sorszám / 9 jegyű ÁNTSZ kód:

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI KÖZPONT

VIZSGÁLATI ADATLAP

I. DEMOGRÁFIAI ADATOK

A vizsgálatot végző **egészségügyi szolgáltató** ÁNTSZ azonosítókódja:

A vizsgálatot végző **védőnő** ÁNTSZ azonosítókódja:

Az adatfelvétel dátuma: év hónap nap

A vizsgált személy születési ideje: év hónap nap

A vizsgált személy lakóhelye (irányítószáma, település neve)

.....

II. ÁTOLTOTTSÁGI ADATOK

1. **Kapott –e a vizsgált személy a korábbiakban HPV elleni védőoltást?**

☐ IGEN (1) ☐ NEM (2) → Lépjen tovább a 4. kérdésre!

2. **Ha igen, mikor?** év

3. **Melyik komponensűt kapta?**

☐ KETTŐ (1) ☐ NÉGY (2) ☐ KILENC (3) ☐ NEM TUDJA, NEM EMLÉKSZIK (0)

III. RIZIKÓTÉNYEZŐK, MINT ZAVARÓ TÉNYEZŐKRE VONATKOZÓ ADATOK

4. **Iskolázottság szintje:**

☐ kevesebb, mint 8 általános (1)

☐ 8 általános (2)

☐ több, mint 8 általános, de érettségi nélküli (3)

☐ érettségi (4)

☐ felsőfokú (5)

5. Anamnézis, előző eredmények:

- 5.1. méhnyakat érintő műtét (pl. konizáció, méhszájplasztika): nem volt (0)
ha volt, mikor: 3 hónapon belül (3) 1 éven belül (2) régebben (1)
- 5.2. nőgyógyászati sejtkenetvételek (citológia) rákszűrés céljából
utoljára mikor történt: 3 hónapon belül (3) 1 éven belül (2)
1-3 éven belül (1) még régebben, vagy soha (0)
- 5.3. mi volt az eredménye: negatív (1),
atypusos hám, vagy enyhe laesio (2),
kifejezett fokú laesio, vagy carcinoma (3),
nem tudja (0).
- 5.4. méhnyak (cervikális) mintavétel bármilyen (a fentiektől eltérő, pl. kórokozó kimutatási, szövettani stb.) célból történt az elmúlt 3 hónapban? igen (1)
nem (0)

6. Kizáró okok: